



(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 201639827 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：105106227

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 03 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/08 (2006.01)

C07D403/08 (2006.01)

C07D417/08 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

A61K31/4178(2006.01)

A61K31/427 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/498 (2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61K31/5025(2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

(30)優先權：2015/03/02 美國

62/127,109

(71)申請人：雷傑製藥公司(美國) RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

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

美國

(72)發明人：金塞拉 陶德 KINSELLA, TODD (US)；吉爾曼 馬里納 GELMAN, MARINA

(US)；鴻 輝 HONG, HUI (US)；達爾維什 伊哈布 S DARWISH, IHAB S.

(US)；辛 拉金德 SINGH, RAJINDER (US)；余 家新 YU, JIAXIN (US)；波里

賴瑞 羅伯特 M BORZILLERI, ROBERT M. (US)；維拉帕斯 阿潘德

VELAPARTHI, UPENDER (US)；劉 佩尹 LIU, PEIYING (US)；達尼 奇坦

DARNE, CHETAN (IN)；瑞哈曼 哈斯拔 RAHAMAN, HASIBUR (IN)；沃利爾

賈亞庫瑪 聖卡拉 WARRIER, JAYAKUMAR SANKARA (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：69 項 圖式數：0 共 421 頁

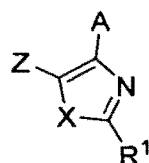
(54)名稱

T G F- β 抑制劑

TGF- β INHIBITORS

(57)摘要

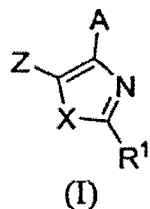
本文揭示咪唑及噻唑化合物，以及其醫藥組合物及使用方法。一個實施例係具有以下結構之化合物



(I)

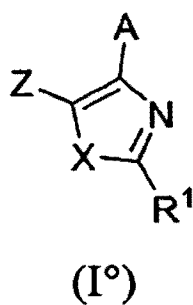
及其醫藥上可接受之鹽、前藥及 N 氧化物(及其溶劑合物及水合物)，其中 X、A、Z、R¹ 及 R'係如本文所闡述。在某些實施例中，本文所揭示之化合物抑制 TGF-β，且可用於藉由阻斷 TGF-β 信號傳導治療疾病。

Disclosed are imidazole and thiazole compounds, as well as pharmaceutical compositions and methods of use thereof. One embodiment is a compound having the structure



and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs and N-oxides thereof (and solvates and hydrates thereof), wherein X, A, Z, R¹ and R' are as described herein. In certain embodiments, a compound disclosed herein inhibits TGF-β, and can be used to treat disease by blocking TGF-β signaling.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：105106227
 ※ 申請日：105.3.1

※IPC 分類：C07D 401/68, 403/68, 417/68 (2006.01)
 471/64, 487/64, 519/60 (2006.01)
 A61K 31/418, 31/427, 31/437 (2006.01)
 31/4439, 31/498, 31/4985 (2006.01)
 31/5025, 31/5277 (2006.01)

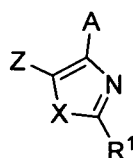
【發明名稱】

TGF-β抑制劑

TGF-β INHIBITORS

【中文】

本文揭示咪唑及噻唑化合物，以及其醫藥組合物及使用方法。
 一個實施例係具有以下結構之化合物

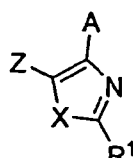


(I)

及其醫藥上可接受之鹽、前藥及N氧化物(及其溶劑合物及水合物)，其中X、A、Z、R¹及R'係如本文所闡述。在某些實施例中，本文所揭示之化合物抑制TGF-β，且可用於藉由阻斷TGF-β信號傳導治療疾病。

【英文】

Disclosed are imidazole and thiazole compounds, as well as pharmaceutical compositions and methods of use thereof. One embodiment is a compound having the structure



(I)

and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs and N-oxides thereof (and solvates and hydrates thereof), wherein X, A, Z, R¹ and R' are as described herein. In certain embodiments, a compound disclosed herein inhibits TGF-β, and can be used to treat disease by blocking TGF-β signaling.

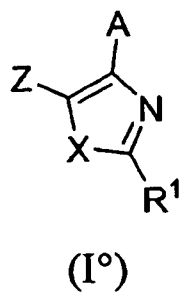
【代表圖】

【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】

TGF- β 抑制劑

TGF- β INHIBITORS

【技術領域】

本發明係關於化合物、包含該等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物及組合物之方法之領域。更具體而言，本發明係關於咪唑及噻唑化合物及其醫藥組合物、利用該等化合物抑制TGF- β 之方法及利用該等化合物治療及/或預防疾病之方法之領域。

【先前技術】

生長及分化因子-8 (GDF-8)(亦稱為肌肉生長抑制素)及TGF- β 1係結構上相關之生長因子之轉變生長因子- β (TGF- β)超家族之成員，所有該等因子皆具有生理上重要的生長調控及形態演發性質(Kingsley等人(1994) Genes Dev., 8: 133-46；Hoodless等人(1998) Curr. Topics Microbiol. Immunol., 228: 235-72)。例如，TGF- β 1信號傳導之活化及細胞外基質之擴展在早期且持續的促成纖維變性病之發育及進展，例如涉及慢性腎病及血管疾病。Border W. A.等人，N. Engl. J. Med., 1994；331(19), 1286-92。GDF-8係骨骼肌質量之負調節劑。例如，GDF-8高度表現於發育中的及成年人的骨骼肌中。轉基因小鼠中之GDF-8無效突變之特徵在於骨骼肌顯著肥大及增生(McPherron等人(1997) Nature, 387: 83-90)。類似的骨骼肌質量增加在牛GDF-8之天然突變中較為明顯(Ashmore等人(1974) Growth, 38: 501-507；Swatland及Kieffer (1994) J. Anim. Sci., 38: 752-757；McPherron及Lee (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 12457-12461；及Kambadur等人(1997) ⁵

Genome Res., 7: 910-915)。由於GDF-8表現於發育中的及成年人的肌肉中，故不清楚其調控發育期間的抑或成年人的肌肉質量。最近研究亦已顯示與人類HIV感染相關之肌肉消瘦伴有GDF-8蛋白質表現增加(Gonzalez-Cadavid等人(1998) PNAS, 95: 14938-43)。另外，GDF-8可調節肌肉-特異性酶(例如，肌酸激酶)之產生且調節肌母細胞細胞增殖(WO 00/43781)。

多種人類及動物病症均與肌肉組織之損失或功能損害相關，包括肌肉營養不良症、肌肉萎縮、鬱血性阻塞性肺病、肌肉消瘦症候群、肌少症及惡病質。迄今為止，存在極少針對該等病症之可靠或有效之療法。然而，與該等病症相關之可怕症狀可藉由採用使得罹患該等病症之患者中肌肉組織之量增加之療法實質上減少。儘管無法治癒該等病況，但該等療法可顯著改良該等患者之生活品質且可改善該等疾病之一些效應。

除其在骨骼肌中之生長調控及形態演發性質以外，GDF-8亦可參與多種其他生理過程，包括2型糖尿病及脂肪組織病症(例如肥胖症)之發展中之葡萄糖穩態。例如，GDF-8調節前脂肪細胞分化成脂肪細胞(Kim等人(2001) BBRC, 281: 902-906)。

TGF- β 信號傳導之改變與眾多種人類病症(包括纖維化、發炎、骨骼、肌肉及心血管病症以及癌症)相關(Harradine等人，2006, Annals of Medicine 38:403-14)。在人類癌症中，TGF- β 信號傳導改變可在種系中發生或在各種癌症類型中自發出現。TGF- β 亦係血管生成之有效誘導物，其提供實體腫瘤之關鍵支持系統以及腫瘤細胞播散之機制(Buijs等人，2011, Curr Pharmaceutical Biotech, 12:2121-37)。因此，已在各種疾病狀態中利用多種用來抑制TGF- β 信號傳導之策略。

亦存在與骨損失之多種病況，包括骨質疏鬆症，尤其在老人及/或絕經後婦女中。針對該等病況之目前可用療法係藉由抑制骨吸收起

作用。

如同TGF- β -1、TGF- β -2及TGF- β -3，GDF-8蛋白質係作為由胺基末端前肽及羧基末端成熟結構域組成之前體蛋白質合成(McPherron及Lee, (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 12457-12461)。在裂解前，前體GDF-8蛋白質形成同二聚體。胺基末端前肽然後自成熟結構域裂解。裂解前肽可保持非共價結合至成熟結構域二聚體，從而去活化其生物活性(Miyazono等人(1988) *J. Biol. Chem.*, 263: 6407-6415；Wakefield等人(1988) *J. Biol. Chem.*, 263: 7646-7654；及Brown等人(1990) *Growth Factors*, 3: 35-43)。相信兩種GDF-8前肽均結合至GDF-8成熟二聚體(Thies等人(2001) *Growth Factors*, 18: 251-259)。由於此去活化性質，該前肽稱為「潛在相關性肽」(LAP)，且成熟結構域及前肽之複合體通常稱作「小潛在複合體」(Gentry及Nash (1990) *Biochemistry*, 29: 6851-6857；Derynck等人(1995) *Nature*, 316: 701-705；及Massague (1990) *Ann. Rev. Cell Biol.*, 12: 597-641)。亦已知其他蛋白質結合至GDF-8或結構上相關之蛋白質且抑制其生物活性。該等抑制蛋白質包括濾泡抑素，及可能地濾泡抑素相關性蛋白質(Gamer等人(1999) *Dev. Biol.*, 208: 222-232)。相信成熟結構域在去除前肽時作為同二聚體具有活性。

GDF-8之序列及跨物種功能高度保守。鼠類及人類GDF-8之胺基酸序列係相同的，mRNA表現之型式亦相同(McPherron等人(1997) *Nature* 387: 83-90；Gonzalez-Cadavid等人(1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 14938-14943)。此序列及功能之保守表明人類中GDF-8之抑制可能具有與小鼠中GDF-8之抑制類似的效應。

美國專利第7,320,789號顯示小鼠模型中之GDF-8抗體可增加肌肉強度(例如，用於治療肌少症)、增加營養不良肌肉之肌肉質量及強度(例如，用於治療杜興氏肌肉營養不良症(Duchenne's muscular

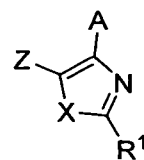
dystrophy))、增加骨質量及骨密度(例如，用於預防及治療骨質疏鬆症)、加強骨傷復原(例如，用於治療確立之肌肉或骨退行性疾病(例如，骨折修復及脊柱融合，預防與雌激素缺乏相關之骨質量、微體系結構及強度下降、增加小樑骨密度)，且可用於治療代謝失調(例如2型糖尿病、葡萄糖耐量異常、代謝症候群(例如，症候群X))、由創傷(例如，燒傷)誘導之胰島素抗性脂肪組織病症(例如，肥胖症)。

【發明內容】

根據上文，認識到抑制TGF- β 超家族之一或多個成員之活性之新穎治療劑可係有用的且因此可合意的用於治療其中增加肌肉組織可在治療上有益之人類或動物病症，具體而言肌肉及脂肪組織病症、骨退行性疾病、神經肌肉病症及糖尿病。

因此，本發明包含化合物、包含該等化合物之醫藥組合物及使用該等化合物抑制活體外及活體內TGF- β 超家族活性及藉由抑制TGF- β 超家族活性治療及/或預防疾病之方法。

本文揭示結構式(I)化合物：



(I)

及其醫藥上可接受之鹽、前藥及N氧化物(及其溶劑合物及水合物)，其中X、A、Z、R¹及R'係如本文所闡述。

本文亦揭示醫藥組合物。該等組合物之實例包括彼等具有至少一種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑以及如本文所闡述之化合物、醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物(或溶劑合物或水合物)者。

本發明之另一態樣包含藉由阻斷GDF 8、TGF- β 、活化素或其組

合來治療及/或預防疾病之方法。因此，本發明亦包含使用本發明所揭示之化合物及醫藥組合物治療疾病之方法。

出於研究本文所闡述化合物在生物過程中之作用之目的，本發明之另一態樣係本文所闡述化合物用於阻斷活體外及活體內TGF- β 超家族活性之用途。

本文參考之所有出版物皆以其與本文所呈現教示不得相互矛盾之程度以全文引用方式併入。

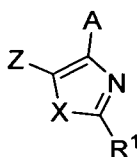
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

在一個態樣中，本發明包含抑制TGF- β 之化合物。

在此第一態樣之實施例I^o₁中，化合物具有結構式(I^o)：



(I^o)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物，

其中

X係-S-或-N(R')-

R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基、-(C₀-C₁₂烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、-OR^{S0}、C₁-C₆烷基-OR^{S0'}、-C(O)OR^{S0}、-C(O)R^{S0}、-C(O)NR^{S0₂}、-R^{S0}或氰基；

其中每一R^{S0}獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其

中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

R¹係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基、-OR^{S1}、-NR^{S1}₂、-SR^{S1}或-N(R^{S1})C(O)R^{S1}，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

其中每一R^{S1}均獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

或R'及R¹與其所附接之原子組合以形成5員至8員環；

A係視情況經1至5個R²基團取代之苯基，其中

每一R²均獨立地為鹵素、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵烷基、-C₁-C₆烷基氧基、-C₁-C₆鹵代烷基氧基、-NO₂、-N(R^{S2})C(O)R^{S2}、-OR^{S2}、-C(O)NR^{S2}₂、-N(R^{S2})S(O)₂R^{S2}、-S(O)₂R^{S2}、-(C₀-C₆烷基)-Ar或-CN，其中每一烷基、鹵烷基及烷基氧基視情況經1個、2個、3個或4個各自獨立地為以下各項之基團取代：鹵素、氰基、硝基、-OR^{S2}、-SR^{S2}、-NR^{S2}₂、-C(O)OR^{S2}、-C(O)NR^{S2}₂、-C(O)R^{S2}、-S(O)R^{S2}、-S(O)₂R^{S2}、-S(O)OR^{S2}、-S(O)₂OR^{S2}、-S(O)NR^{S2}₂、-S(O)₂NR^{S2}₂、-OC(O)R^{S2}、-OC(O)OR^{S2}、-OC(O)NR^{S2}₂、-N(R^{S2})C(O)R^{S2}、-N(R^{S2})C(O)OR^{S2}、-N(R^{S2})C(O)NR^{S2}₂、-N(R^{S2})S(O)R^{S2}、-N(R^{S2})S(O)₂R^{S2}、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基；

其中每一R^{S2}獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

Z為

式  之稠合二環，其中

環A係Ar或5員或6員Het，

環B係5員或6員Het，

其中

Z視情況經一或兩個各自獨立地為以下各項之 $-R^Z$ 基團取代：鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Het、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Hca、 $-OR^{S3}$ 、 $-SR^{S3}$ 、 $-NR^{S3}_2$ 、 $-C(O)R^{S3}$ 、 $-C(O)OR^{S3}$ 、 $-C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-C(NR^{S3})NR^{S3}OR^{S3}$ 、 $-S(O)_2NR^{S3}_2$ 、 $-S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OC(O)R^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$ 、 $-OC(O)OR^{S3}$ 、 $-OC(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3f})S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OP(O)(OR^{S3})_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(OR^{S3})$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個 $-R^{Z2}$ 基團取代；

其中每一 R^{S3} 獨立地為氫、 $-NR^{S3}_2$ 、 $-OR^{S3}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Ar、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Het、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Cak或 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_1-C_6 烷基、鹵素、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-C(O)NR^{S4}_2$ 或氰基；且

每一 $-R^{Z2}$ 獨立地係鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-OR^{S4}$ 、 $-SR^{S4}$ 、 $-NR^{S4}_2$ 、 $-C(O)R^{S4}$ 、 $-C(O)OR^{S4}$ 、 $-C(O)NR^{S4}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S4}_2$ 、 $-S(O)_2R^{S4}$ 、 $-OC(O)R^{S4}$ 、 $-N(R^{S4})C(O)R^{S4}$ 、 $-OC(O)OR^{S4}$ 、 $-OC(O)NR^{S4}_2$ 、 $-N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$ 、 $-N(R^{S4})C(O)NR^{S4}_2$ 、 $-N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$ 、 $-OP(O)(OR^{S4})_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(OR^{S4})$ ；且

其中每一 R^{S4} 獨立地係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Ar、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Het、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Cak或 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經一或兩個 C_1-C_6 烷基、鹵素、 C_1-C_6 鹵烷基或氰基取代。

在實施例I°'中，化合物係實施例I°₁之化合物，前提係該化合物不為明確列舉於以下文獻中之任一化合物：「Benzothiazole Based Inhibitors of p38a MAP Kinase」Liu, C.等人Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2008), 18(6), 1874-1879；國際公開案第WO 2004014900 A1號；國際公開案第WO 2002072576 A1號；或「Potent, Orally Active Heterocycle-Based Combretastatin A-4 Analogues: Synthesis, Structure-Activity Relationship」Wang, L.等人Journal of Medicinal Chemistry (2002), 45(8), 1697-1711。

在實施例I°₂中，化合物係實施例I°₁之化合物，前提係該化合物不為：

- 6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
- 5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；
- 1-甲基-6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；
- 6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-胺；
- 1-異丙基-6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；
- N-苄基-6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；
- 1-乙基-6-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；
- 6-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；
- 1-乙基-6-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；
- 1-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；
- 1,3-二甲基-5-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；
- N-異丙基-6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-胺；
- 1-甲基-6-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

6-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；

1-乙基-6-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1,3-二甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1,3-二乙基-5-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-異丙基-6-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；

5-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；

3-乙基-1-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-乙基-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-苯基-6-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1,3-二乙基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-異丙基-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯

并[d]咪唑-2-酮；

3-異丙基-1-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

3-甲基-1-苯基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

3-乙基-1-異丙基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

6-(5-(2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-N-異丙基苯并[d]噻唑-2-胺；

1,3-二丙基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1,3-二異丙基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1,3-二乙基-5-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

3-甲基-1-(間-甲苯基)-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-環丙基-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(異丙基磺醯基)-5-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

1-(異丙基磺醯基)-6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

1-環丁基-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-環己基-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

3-甲基-1-(鄰甲苯基)-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

5-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲基-1-苯基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-環戊基-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

(R)-N-(第二丁基)-6-(5-(2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-胺；

1-(3,4-二甲基苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1,3-二乙基-5-(5-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-環丁基-3-乙基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-環戊基-3-乙基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(3-氯苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(3-氟苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(4-氟苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(4-氯苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

6-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-(異丙基磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(2-氟苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(2-氯苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

6-(5-(3-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-1-(異丙基磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

1,3-雙(環丙基甲基)-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

6-(5-(2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-1-(異丙基磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

3-(4-甲氧基苄基)-1-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(3,4-二氟苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

3-甲基-1-(噻吩-3-基)-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

N-苄基-1-(異丙基磺醯基)-6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

6-(5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-1-(異丙基磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

6-(5-(2,3-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-1-(異丙基磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(異丙基磺醯基)-6-(4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

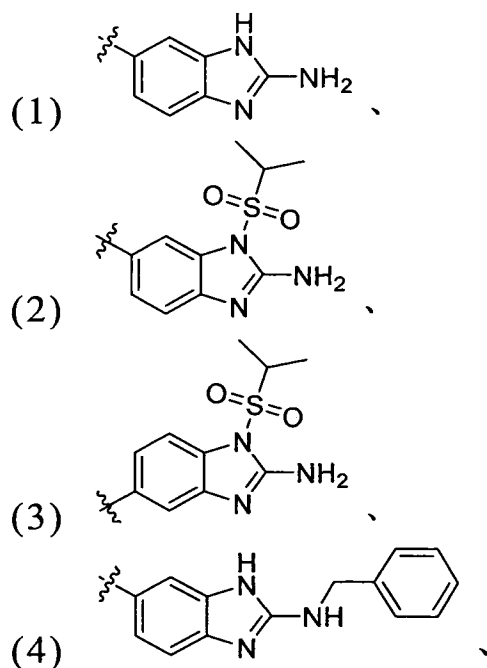
3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

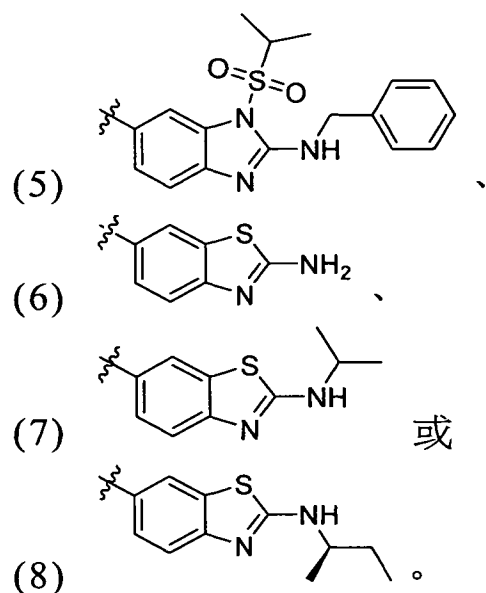
或其醫藥上可接受之鹽。

在實施例I°₃中，化合物係實施例I°₁之化合物，前提係

(a) 當環A係Ar時，環B不為三唑基或咪唑啉-2-酮基；且

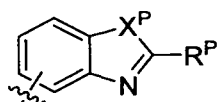
(b) Z不為



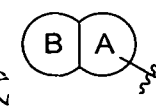


在實施例I°₄中，化合物係實施例I°₁之化合物，前提係

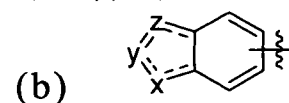
- (a) 當環A係Ar時，環B不為三唑基或咪唑啉-2-酮基；且
- (b) Z不為



在實施例I°₅中，化合物係實施例I°₁之化合物，其中
Z為

- (a) 式  之稠合二環，其中

- (1) 環A係-Ar，且
環B係6員Het；或
- (2) 環A係6員Het，且
環B係5員Het；或



其中

z係CH、O、S或N；

y係CH、CH₂或N；且

x係CH、O、S、N(R^a)；

前提係當 z 係 N 且 x 係 $N(R^a)$ 時， y 不為 N ；

其中 R^a 係 氫、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵烷基、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)OR$ 、 $-S(O)_2OR$ 、 $-S(O)NR_2$ 、 $-S(O)_2NR_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-OC(O)OR$ 、 $-OC(O)NR_2$ ；

其中每一 R 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Ar、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Het、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Cak或 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_1-C_6 烷基、鹵素、 C_1-C_6 鹵烷基或氰基；

其中 Z 視情況經一或兩個 $-R^Z$ 基團取代。

在實施例 I°_6 中，化合物係實施例 I°_1 之化合物，其中

Z 為

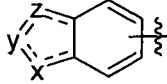
(a) 式  之稠合二環，其中

(1) 環A係-Ar，且

環B係6員Het；或

(2) 環A係6員Het，且

環B係5員Het；或

(b) 

其中

z 係CH、O、S或N；

y 係CH、 CH_2 或N；且

x 係CH、O、S、 $N(R^a)$ ；

前提係當 z 係 N 且 x 係 $N(R^a)$ 時， y 不為 N ；

其中

Z 視情況經一或兩個各自獨立地為以下各項之 $-R^Z$ 基團取代：鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-OR^{S3}$ 、 $-SR^{S3}$ 、 $-$

$C(O)R^{S3}$ 、 $-C(O)OR^{S3}$ 、 $-C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S3}_2$ 、 $-OC(O)R^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$ 、 $-OC(O)OR^{S3}$ 、 $-OC(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3})S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OP(O)(OR^{S3})_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(OR^{S3})$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個- R^{Z2} 基團取代。

在實施例 I°_7 中，化合物係實施例 I_1 至 I_6 或 I' 中任一者之化合物，其中

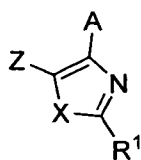
R' 係氫或 C_1 - C_6 烷基；且

R^1 係氫或 C_1 - C_6 烷基。

在實施例 I_8 中，化合物係實施例 I°_1 至 I°_6 或 I'° 中任一者之化合物，其中X係-S-。

在實施例 I°_8 中，化合物係實施例 I°_1 至 I°_6 或 I'° 中任一者之化合物，其中X係-N(R')-。

在此第一態樣之實施例 I_1 中，化合物具有結構式(I)：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物，

其中

X係-S-或-N(R')-；

R' 係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷基氧基，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代： C_1 - C_6 烷基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基或氰基；

R^1 係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷基氧基、 $-OR^{S1}$ 、-

$\text{NR}^{\text{S}1}_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{S}1}$ ，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基或氰基；

其中每一 $\text{R}^{\text{S}1}$ 均獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{-Ar}$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{-Het}$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{-Cak}$ 或 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{-Hca}$ ，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基或氰基；

A係視情況經1至5個 R^2 基團取代之苯基，其中

每一 R^2 均獨立地為鹵素、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{CN}$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經1個、2個、3個或4個各自獨立地為以下各項之基團取代：鹵素、氰基、硝基、 $-\text{OR}^{\text{S}2}$ 、 $-\text{SR}^{\text{S}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{S}2}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{S}2}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}2}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{S}2}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{S}2}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{S}2}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OR}^{\text{S}2}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{S}2}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}2}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{S}2}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{S}2}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{\text{S}2}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}2}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{S}2})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{S}2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{S}2})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{S}2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{S}2})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}2}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{S}2})\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{S}2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{S}2})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{S}2}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基；

其中每一 $\text{R}^{\text{S}2}$ 獨立地為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{-Ar}$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{-Het}$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{-Cak}$ 或 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{-Hca}$ ，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基或氰基；

Z為

式  之稠合二環，其中

環A係Ar或5員或6員Het，

環B係5員或6員Het，

其中

Z視情況經一或兩個各自獨立地為以下各項之 $-\text{R}^Z$ 基團取代：鹵

素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-OR^{S3}$ 、 $-SR^{S3}$ 、 $-NR^{S3}_2$ 、 $-C(O)R^{S3}$ 、 $-C(O)OR^{S3}$ 、 $-C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S3}_2$ 、 $-S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OC(O)R^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$ 、 $-OC(O)OR^{S3}$ 、 $-OC(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3f})S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OP(O)(OR^{S3})_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(OR^{S3})$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個 $-R^{Z2}$ 基團取代；

其中每一 R^{S3} 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Ar、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Het、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Cak或 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_1-C_6 烷基、鹵素、 C_1-C_6 鹵烷基或氰基；且

每一 $-R^{Z2}$ 獨立地係鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-OR^{S4}$ 、 $-SR^{S4}$ 、 $-NR^{S4}_2$ 、 $-C(O)R^{S4}$ 、 $-C(O)OR^{S4}$ 、 $-C(O)NR^{S4}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S4}_2$ 、 $-S(O)_2R^{S4}$ 、 $-OC(O)R^{S4}$ 、 $-N(R^{S4})C(O)R^{S4}$ 、 $-OC(O)OR^{S4}$ 、 $-OC(O)NR^{S4}_2$ 、 $-N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$ 、 $-N(R^{S4})C(O)NR^{S4}_2$ 、 $-N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$ 、 $-OP(O)(OR^{S4})_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(OR^{S4})$ ；且

其中每一 R^{S4} 獨立地係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Ar、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Het、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Cak或 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_1-C_6 烷基、鹵素、 C_1-C_6 鹵烷基或氰基。

在式(I°)及(I)之一些實施例中， R^{S0} 、 R^{S1} 、 R^{S2} 、 R^{S3} 及 R^{S4} 視情況經一個 C_1-C_6 烷基、鹵素、 C_1-C_6 鹵烷基或氰基取代。

在實施例I'中，化合物係實施例I₁之化合物，前提係該化合物不為明確列舉於以下文獻中之任一化合物：「Benzothiazole Based Inhibitors of p38a MAP Kinase」Liu, C.等人Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2008), 18(6), 1874-1879；國際公開案第WO 2004014900 A1號；國際公開案第WO 2002072576 A1號；或

「 Potent, Orally Active Heterocycle-Based Combretastatin A-4 Analogues: Synthesis, Structure-Activity Relationship」 Wang, L.等人 Journal of Medicinal Chemistry (2002), 45(8), 1697-1711。

在實施例I₂中，化合物係實施例I₁之化合物，前提係該化合物不為：

6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-甲基-6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；

6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-胺；

1-異丙基-6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；

N-苄基-6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

1-乙基-6-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；

6-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；

1-乙基-6-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；

1-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1,3-二甲基-5-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

N-異丙基-6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-胺；

1-甲基-6-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

6-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；

1-乙基-6-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1,3-二甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1,3-二乙基-5-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-異丙基-6-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；

5-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二甲基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-異丙基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑；

3-乙基-1-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-乙基-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-苯基-6-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1,3-二乙基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-異丙基-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

3-異丙基-1-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

3-甲基-1-苯基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

3-乙基-1-異丙基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

6-(5-(2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-N-異丙基苯并[d]噻唑-2-胺；

1,3-二丙基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1,3-二異丙基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1,3-二乙基-5-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

3-甲基-1-(間-甲苯基)-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-環丙基-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(異丙基磺醯基)-5-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

1-(異丙基磺醯基)-6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

1-環丁基-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-環己基-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

3-甲基-1-(鄰甲苯基)-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

5-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-3-甲基-1-苯基-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-環戊基-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯

并[d]咪唑-2-酮；

(R)-N-(第二丁基)-6-(5-(2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-胺；

1-(3,4-二甲基苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1,3-二乙基-5-(5-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-4-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-環丁基-3-乙基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-環戊基-3-乙基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(3-氯苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(3-氟苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(4-氟苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(4-氯苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

6-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-(異丙基磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

1-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(2-氟苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(2-氯苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-

苯并[d]咪唑-2-酮；

6-(5-(3-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-1-(異丙基磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

1,3-雙(環丙基甲基)-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

6-(5-(2-氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-1-(異丙基磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

3-(4-甲氧基苄基)-1-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(3,4-二氟苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-(3-(三氟甲基)苯基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

3-甲基-1-(噻吩-3-基)-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

N-苄基-1-(異丙基磺醯基)-6-(4-苯基-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

6-(5-(2,4-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-1-(異丙基磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

6-(5-(2,3-二氟苯基)-1H-咪唑-4-基)-1-(異丙基磺醯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-

二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

1-(異丙基磺醯基)-6-(4-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺；

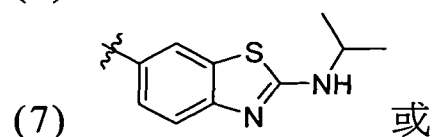
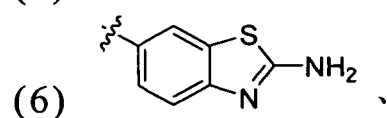
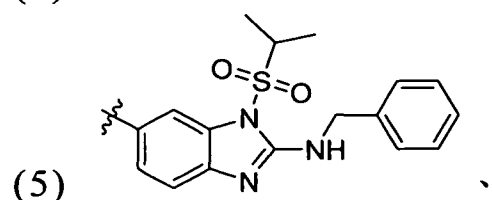
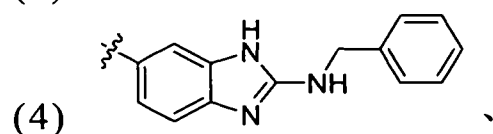
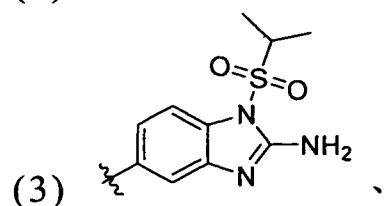
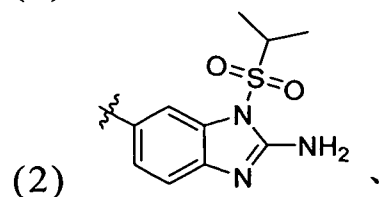
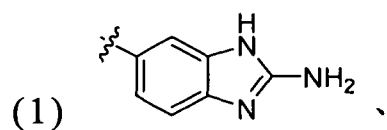
3-甲基-5-(4-(間-甲苯基)-1H-咪唑-5-基)-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二氫-2H-苯并[d]咪唑-2-酮；

或其醫藥上可接受之鹽。

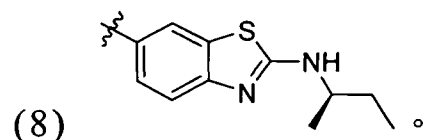
在實施例I₃中，化合物係實施例I₁之化合物，前提係

(a) 當環A係Ar時，環B不為三唑基或咪唑啉-2-酮基；且

(b) Z不為



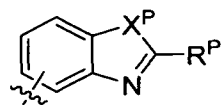
或



在實施例I₄中，化合物係實施例I₁之化合物，前提係

(a) 當環A係Ar時，環B不為三唑基或咪唑啉-2-酮基；且

(b) Z不為



在實施例I₅中，化合物係實施例I₁之化合物，其中

Z為

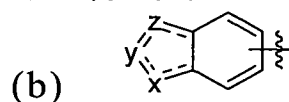
(a) 式 之稠合二環，其中

(1) 環A係-Ar，且

環B係6員Het；或

(2) 環A係6員Het，且

環B係5員Het；或



其中

z係CH、O、S或N；

y係CH、CH₂或N；且

x係CH、O、S、N(R^a)；

前提係當z係N且x係N(R^a)時，y不為N；

其中 R^a 係 氫、-C₁-C₆ 烷基、-C₁-C₆ 鹵烷基、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)OR、-S(O)₂OR、-S(O)NR₂、-S(O)₂NR₂、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)NR₂；

其中每一R獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其

中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_1-C_6 烷基、鹵素、 C_1-C_6 鹵烷基或氰基；

其中Z視情況經一或兩個 $-R^Z$ 基團取代。

在實施例I₆中，化合物係實施例I₁之化合物，其中

Z為

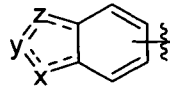
(a) 式  之稠合二環，其中

(1) 環A係-Ar，且

環B係6員Het；或

(2) 環A係6員Het，且

環B係5員Het；或

(b) 

其中

z係CH、O、S或N；

y係CH、CH₂或N；且

x係CH、O、S、N(R^a)；

前提係當z係N且x係N(R^a)時，y不為N；

其中

Z視情況經一或兩個各自獨立地為以下各項之 $-R^Z$ 基團取代：鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-OR^{S3}$ 、 $-SR^{S3}$ 、 $-C(O)R^{S3}$ 、 $-C(O)OR^{S3}$ 、 $-C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S3}_2$ 、 $-OC(O)R^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$ 、 $-OC(O)OR^{S3}$ 、 $-OC(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3})S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OP(O)(OR^{S3})_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(OR^{S3})$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個 $-R^{Z2}$ 基團取代。

在實施例I₇中，化合物係實施例I₁至I₆或I'中任一者之化合物，其

中

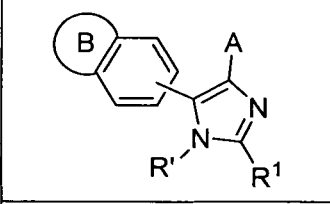
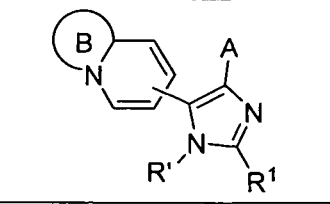
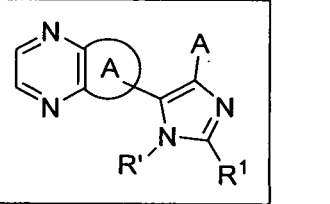
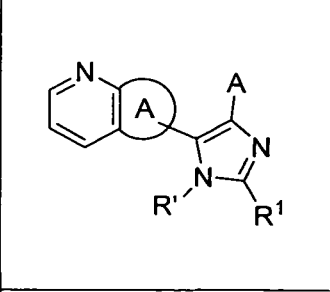
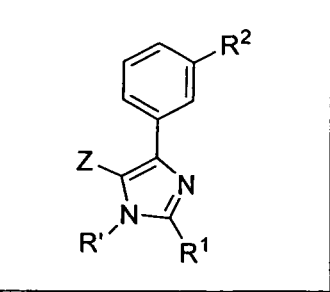
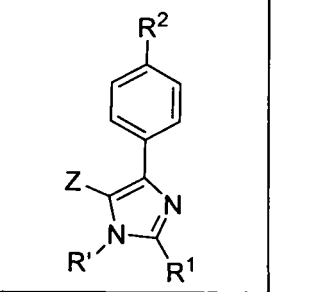
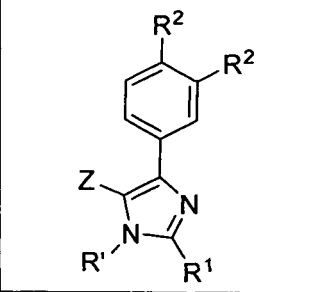
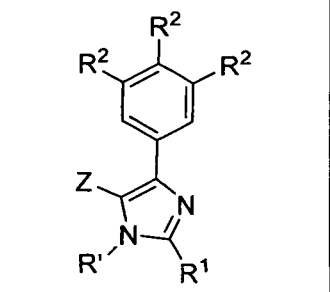
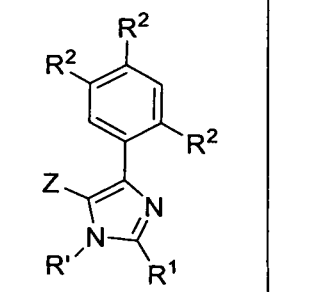
R'係氫或C₁-C₆烷基；且
R¹係氫或C₁-C₆烷基。

在實施例I₈中，化合物係實施例I₁至I₆或I'中任一者之化合物，其中X係-S-。

在實施例I₈中，化合物係實施例I₁至I₆或I'中任一者之化合物，其中X係-N(R')-。

本發明進一步包含式(I)之子式，其中結構式(I)、A、Z、R'及R¹係如下文所定義之任一基團或該等基團之組合(例如，其中該化合物具有如上述實施例中任一者所定義之結構式(I)且A係視情況經一個R²基團取代之苯基，其中R²係鹵素；或該化合物係式(Ib)，A係群組(1c)，Z係群組(2b)，R'係群組(3i)及R¹係群組(4a))：

在式(I)下之結構式(Ia)至(Ix)：

		
(Ia)	(Ib)	(Ic)
		
(Id)	(Ie)	(If)
		

(Ig)	(Ih)	(Ii)
(Ij)	(Ik)	(Il)
(Im)	(In)	(Io)
(Ip)	(Iq)	(Ir)
(Is)	(It)	(Iu)
(Iv)	(Iw)	(Ix)

A係選自以下群組(1a)至(1ddd)中之一者：

(1a) A係視情況經1至5個R²基團取代之苯基，其中

每一 R^2 均獨立地為鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經1個、2個、3個或4個各自獨立地為以下各項之基團取代：鹵素、氰基、硝基、 $-OR^{S2}$ 、 $-SR^{S2}$ 、 $-NR^{S2}_2$ 、 $-C(O)OR^{S2}$ 、 $-C(O)NR^{S2}_2$ 、 $-C(O)R^{S2}$ 、 $-S(O)R^{S2}$ 、 $-S(O)_2R^{S2}$ 、 $-S(O)OR^{S2}$ 、 $-S(O)_2OR^{S2}$ 、 $-S(O)NR^{S2}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S2}_2$ 、 $-OC(O)R^{S2}$ 、 $-OC(O)OR^{S2}$ 、 $-OC(O)NR^{S2}_2$ 、 $-N(R^{S2})C(O)R^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})C(O)OR^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})C(O)NR^{S2}_2$ 、 $-N(R^{S2})S(O)R^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；

其中每一 R^{S2} 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Ar、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Het、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Cak或 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_1-C_6 烷基、鹵素、 C_1-C_6 鹵烷基或氰基。

(1b) 如(1a)之群組，其中A係經1至5個 R^2 基團取代之苯基。

(1c) 如(1a)之群組，其中A係經1至3個 R^2 基團取代之苯基。

(1d) 如(1a)之群組，其中A係經一或兩個 R^2 基團取代之苯基。

(1e) 如(1a)之群組，其中A經一個 R^2 基團係取代之苯基。

(1f) 如(1a)之群組，其中A係未經取代之苯基。

(1g) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

(1h) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵烷基或 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

(1i) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

(1j) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

(1k) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為鹵

素或-C₁-C₆烷基。

(1l) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為鹵素。

(1m) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為氟或氯。

(1n) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一R²係氟。

(1o) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一R²係氯。

(1p) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為-C₁-C₆烷基。

(1q) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為甲基、乙基正丙基或異丙基。

(1r) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為甲基或乙基。

(1s) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一R²係甲基。

(1t) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一R²係乙基。

(1u) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為-C₁-C₆烷氧基。

(1v) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為甲氧基或乙氧基。

(1w) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一R²係甲氧基。

(1x) 如(1a)至(1e)之群組中之任一者，其中每一R²係乙氧基。

(1y) 如(1b)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為鹵素、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵烷基、-C₁-C₆烷氧基、-NO₂或-CN。

(1z) 如(1b)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為鹵素、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵烷基或-C₁-C₆烷氧基。

(1aa) 如(1b)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為-NO₂或-

CN。

(1bb) 如(1b)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

(1cc) 如(1b)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為鹵素或 $-C_1-C_6$ 烷基。

(1dd) 如(1b)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為鹵素。

(1ee) 如(1b)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為 $-C_1-C_6$ 烷基。

(1ff) 如(1b)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

(1gg) 如(1c)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

(1hh) 如(1c)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵烷基或 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

(1ii) 如(1c)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

(1jj) 如(1c)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

(1kk) 如(1c)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為鹵素或 $-C_1-C_6$ 烷基。

(1ll) 如(1c)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為鹵素。

(1mm) 如(1c)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為 $-C_1-C_6$ 烷基。

(1nn) 如(1c)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

(1oo) 如(1d)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基或 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵烷基、-C₁-C₆烷氧基、-NO₂或-CN。

(1pp) 如(1d)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為鹵素、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵烷基或-C₁-C₆烷氧基。

(1qq) 如(1d)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為-NO₂或-CN。

(1rr) 如(1d)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為鹵素、-C₁-C₆烷基或-C₁-C₆烷氧基。

(1ss) 如(1d)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為鹵素或-C₁-C₆烷基。

(1tt) 如(1d)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為鹵素。

(1uu) 如(1d)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為-C₁-C₆烷基。

(1vv) 如(1d)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為-C₁-C₆烷氧基。

(1ww) 如(1e)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為鹵素、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵烷基、-C₁-C₆烷氧基、-NO₂或-CN。

(1xx) 如(1e)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為鹵素、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵烷基或-C₁-C₆烷氧基。

(1yy) 如(1e)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為-NO₂或-CN。

(1zz) 如(1e)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為鹵素、-C₁-C₆烷基或-C₁-C₆烷氧基。

(1aaa) 如(1e)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為鹵素或-C₁-C₆烷基。

(1bbb) 如(1e)之群組中之任一者，其中每一R²均獨立地為鹵素。

(1ccc) 如(1e)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為 $-C_1-C_6$ 烷基。

(1ddd) 如(1e)之群組中之任一者，其中每一 R^2 均獨立地為 $-C_1-C_6$ 烷氧基。

Z係選自以下群組(2a)至(2ccc)中之一者：

(2a) Z為

式  之稠合二環，其中

環A係Ar或5員或6員Het，

環B係5員或6員Het，

其中

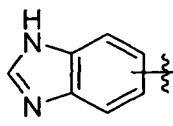
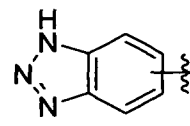
Z視情況經一或兩個各自獨立地為以下各項之 $-R^Z$ 基團取代：鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-OR^{S3}$ 、 $-SR^{S3}$ 、 $-NR^{S3}_2$ 、 $-C(O)R^{S3}$ 、 $-C(O)OR^{S3}$ 、 $-C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S3}_2$ 、 $-S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OC(O)R^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$ 、 $-OC(O)OR^{S3}$ 、 $-OC(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3})S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OP(O)(OR^{S3})_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(OR^{S3})$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個 $-R^{Z2}$ 基團取代；

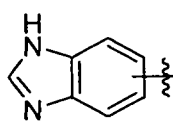
其中每一 R^{S3} 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Ar、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Het、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Cak或 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_1-C_6 烷基、鹵素、 C_1-C_6 鹵烷基或氰基；且

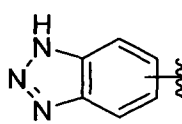
每一 $-R^{Z2}$ 獨立地係鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-OR^{S4}$ 、 $-SR^{S4}$ 、 $-NR^{S4}_2$ 、 $-C(O)R^{S4}$ 、 $-C(O)OR^{S4}$ 、 $-C(O)NR^{S4}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S4}_2$ 、 $-S(O)_2R^{S4}$ 、 $-OC(O)R^{S4}$ 、 $-N(R^{S4})C(O)R^{S4}$ 、 $-OC(O)OR^{S4}$ 、 $-OC(O)NR^{S4}_2$ 、 $-N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$ 、 $-N(R^{S4})C(O)NR^{S4}_2$ 、

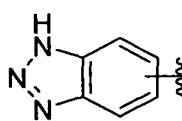
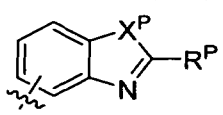
$N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$ 、 $-OP(O)(OR^{S4})_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(OR^{S4})$ ；

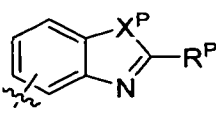
其中每一 R^{S4} 獨立地係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Ar、 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Het、 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Cak或 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_1 - C_6 烷基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基或氰基。

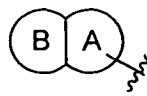
(2b) Z係如(2a)中所闡述，前提係Z不為 、 或其經取代之類似物。

(2c) Z係如(2a)中所闡述，前提係Z不為  或其經取代之類似物。

(2d) Z係如(2a)中所闡述，前提係Z不為  或其經取代之類似物。

(2e) Z係如(2a)中所闡述，前提係Z不為  或其經取代之類似物或 ，其中 X^P 係 $-N(H)-$ 、 $-S-$ 或 $-N[S(O)_2^iPr]-$ ，且 R^P 係 $-NH_2$ 、 $-N(H)CH_2Ph$ 、 $-N(H)^iPr$ 或 $-N(H)C(Me)Et$ 。

(2f) Z係如(2a)中所闡述，前提係Z不為 ，其中 X^P 係 $-N(H)-$ 、 $-S-$ 或 $-N[S(O)_2^iPr]-$ ，且 R^P 係 $-NH_2$ 、 $-N(H)CH_2Ph$ 、 $-N(H)^iPr$ 或 $-N(H)C(Me)Et$ 。

(2g) Z係式  之稠合二環，其中
環A係Ar或5員或6員Het；且
環B係5員或6員Het；其中
其視情況如上述(2a)中所闡述取代。

(2h) Z係式  之稠合二環，其中
環A係Ar；且

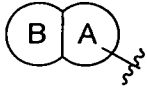
環B係5員或6員Het；其中

其視情況如上述(2a)中所闡述取代。

(2i) Z係式  之稠合二環，其中
環A係Ar；且

環B係5員Het；其中

其視情況如上述(2a)中所闡述取代。

(2j) Z係式  之稠合二環，其中
環A係Ar；且

環B係6員Het；其中

其視情況如上述(2a)中所闡述取代。

(2k) Z係式  之稠合二環，其中
環A係5員Het；且

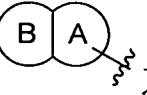
環B係5員或6員Het；其中

其視情況如上述(2a)中所闡述取代。

(2l) Z係式  之稠合二環，其中
環A係5員Het；且

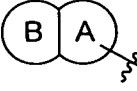
環B係5員Het；其中

其視情況如上述(2a)中所闡述取代。

(2m) Z係式  之稠合二環，其中
環A係5員Het；且

環B係6員Het；其中

其視情況如上述(2a)中所闡述取代。

(2n) Z係式  之稠合二環，其中

環A係6員Het；且

環B係5員或6員Het；其中

其視情況如上述(2a)中所闡述取代。

(2o) Z係式  之稠合二環，其中

環A係6員Het；且

環B係5員Het；其中

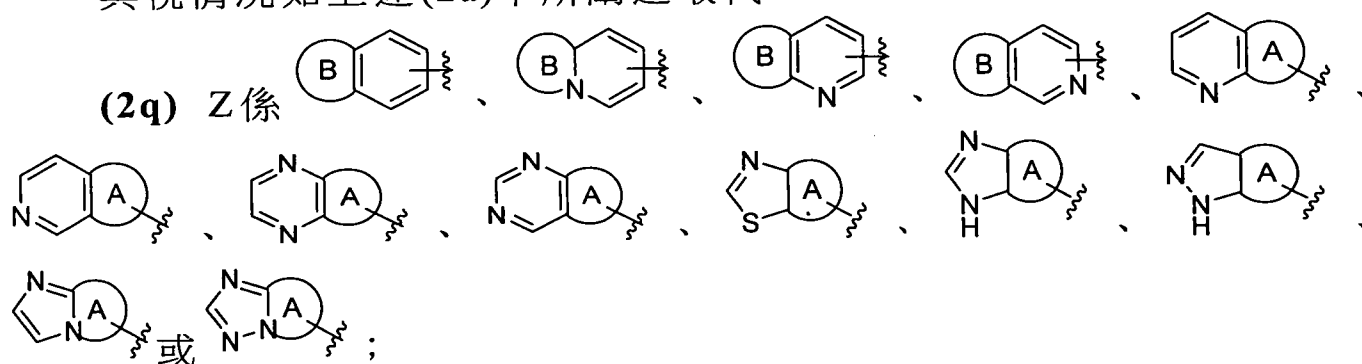
其視情況如上述(2a)中所闡述取代。

(2p) Z係式  之稠合二環，其中

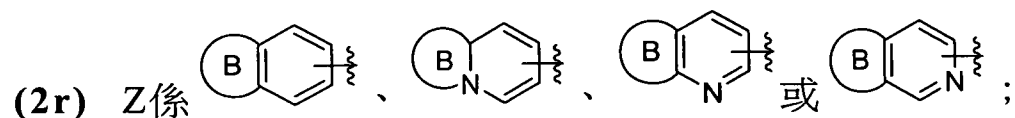
環A係6員Het；且

環B係6員Het；其中

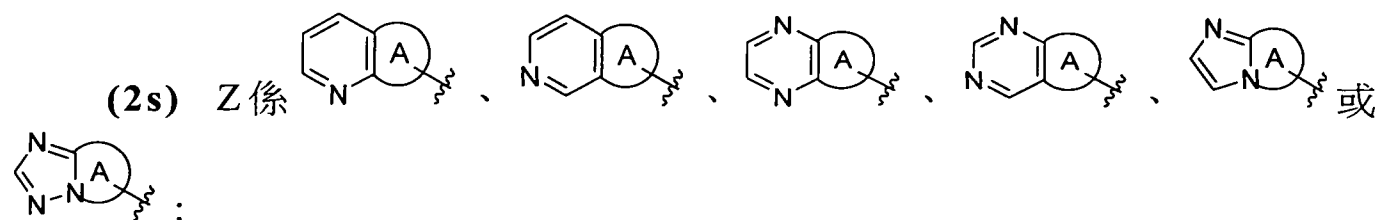
其視情況如上述(2a)中所闡述取代。



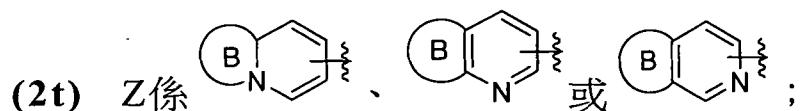
其中環A及B係如(2a)中所闡述，且Z視情況如上述(2a)中所闡述取代。



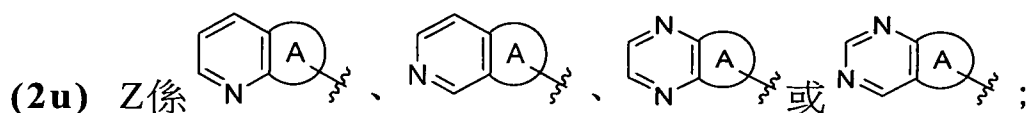
其中環B係如(2a)中所闡述，且Z視情況如上述(2a)中所闡述取代。



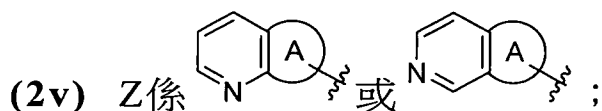
其中環 A 係如 (2a) 中所闡述，且 Z 視情況如上述 (2a) 中所闡述取代。



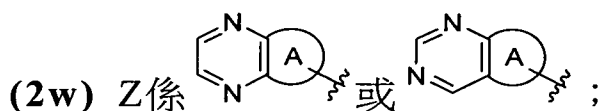
其中環 B 係如 (2a) 中所闡述，且 Z 視情況如上述 (2a) 中所闡述取代。



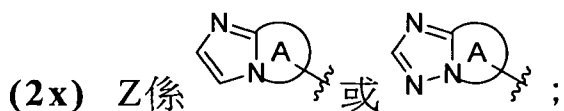
其中環 A 係如 (2a) 中所闡述，且 Z 視情況如上述 (2a) 中所闡述取代。



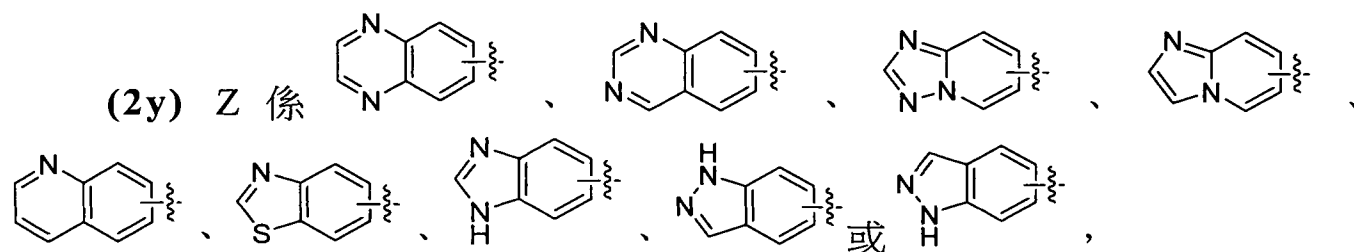
其中環 A 係如 (2a) 中所闡述，且 Z 視情況如上述 (2a) 中所闡述取代。



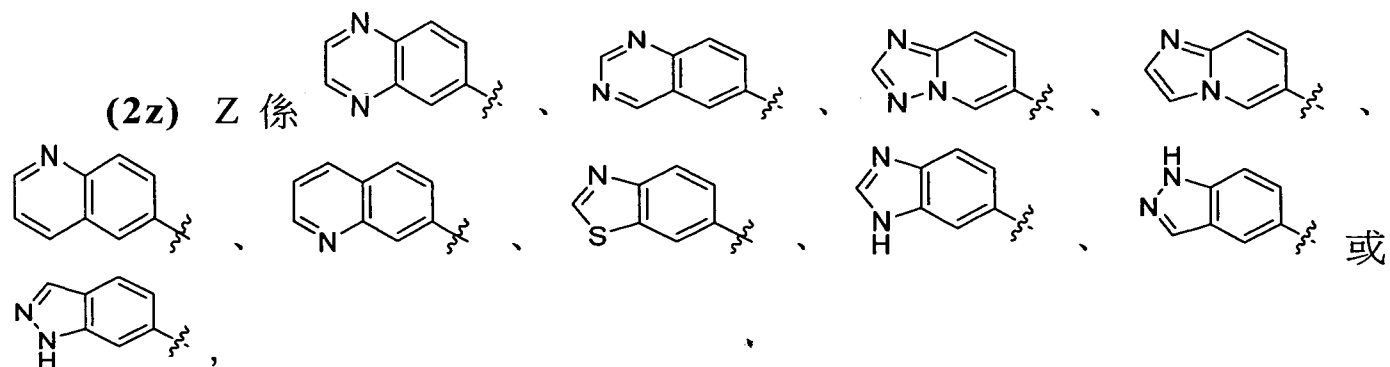
其中環 A 係如 (2a) 中所闡述，且 Z 視情況如上述 (2a) 中所闡述取代。



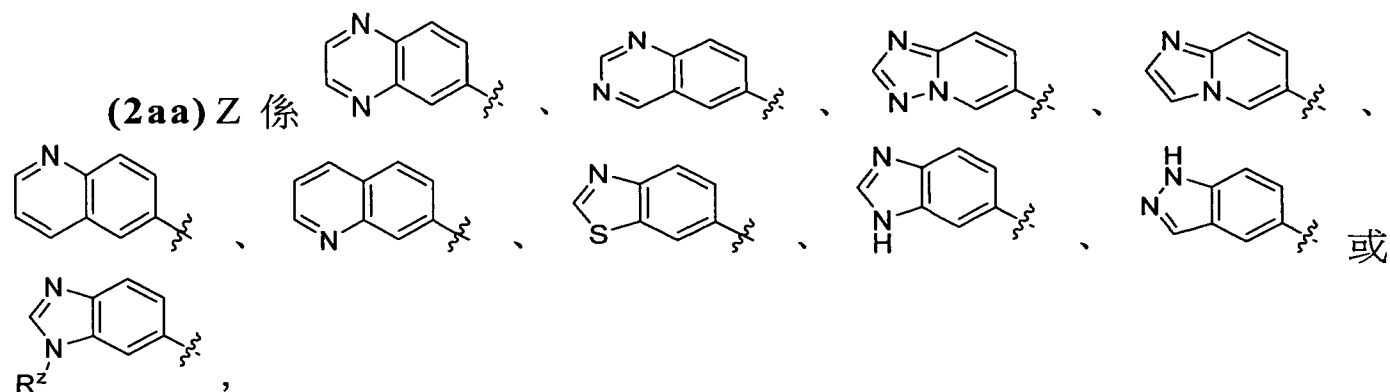
其中環 A 係如 (2a) 中所闡述，且 Z 視情況如上述 (2a) 中所闡述取代。



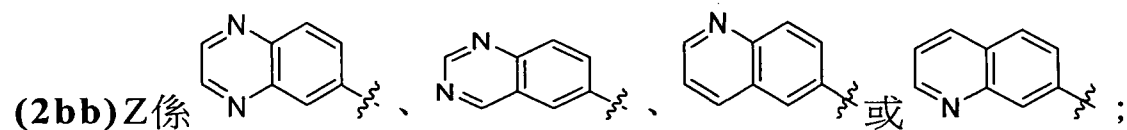
其各自視情況如上述(2a)中所闡述取代。



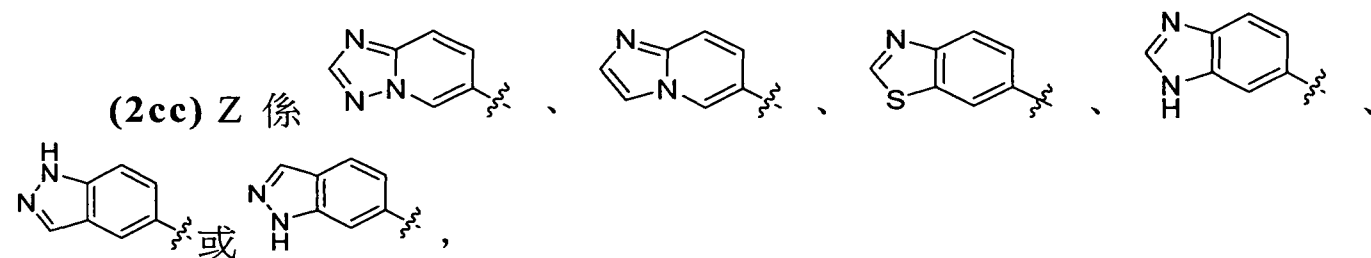
其各自視情況如上述(2a)中所闡述取代。



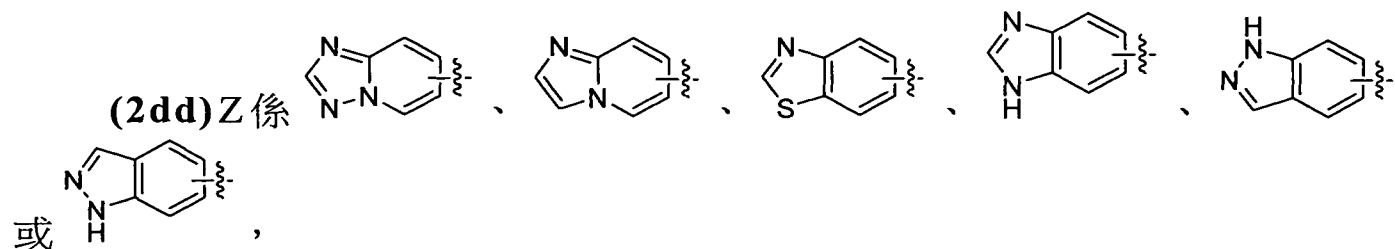
其中每一 R^Z 獨立地係氫或 $-C_1-C_6$ 烷基。



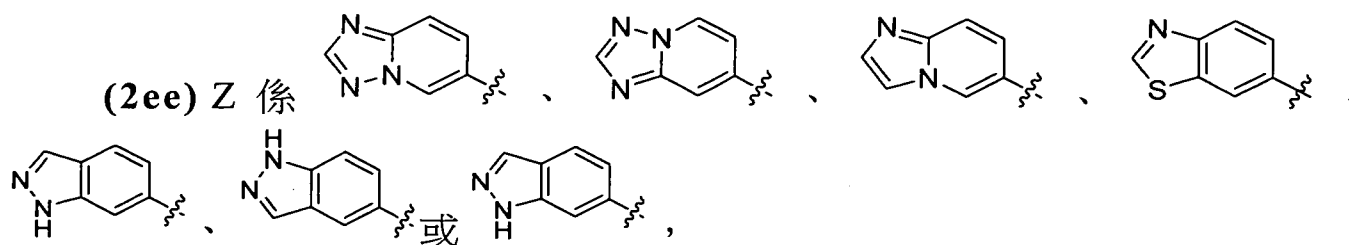
其各自視情況如上述(2a)中所闡述取代。



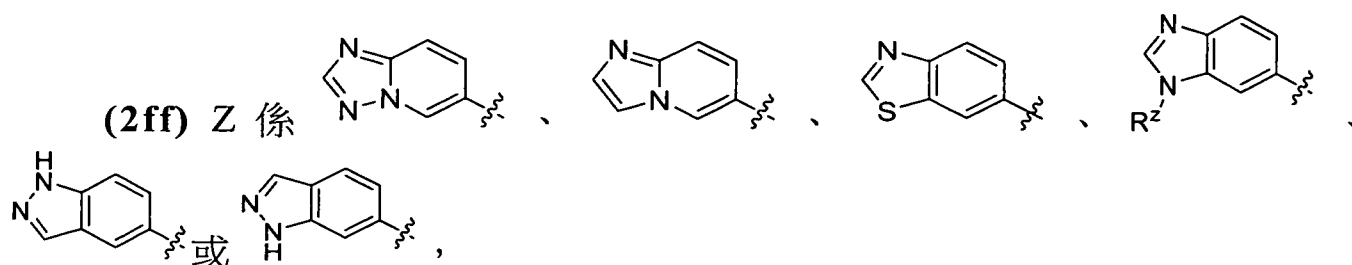
其各自視情況如上述(2a)中所闡述取代。



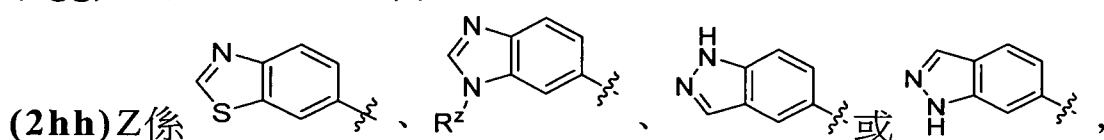
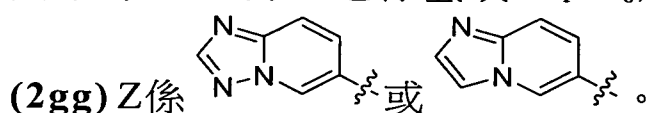
其各自視情況如上述(2a)中所闡述取代。



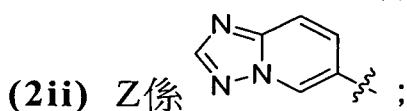
其各自視情況如上述(2a)中所闡述取代。



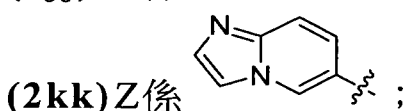
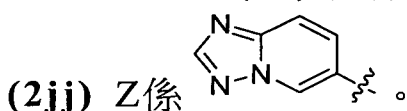
其中每一 R^Z 獨立地係氫或 $-C_1-C_6$ 烷基。



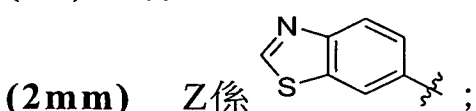
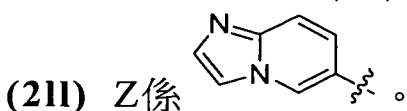
其中每一 R^Z 獨立地係氫或 $-C_1-C_6$ 烷基。



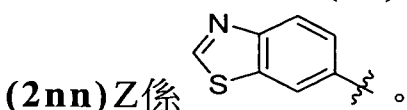
其視情況如(2a)中所闡述取代。

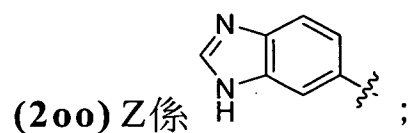


其視情況如上述(2a)中所闡述取代。



其視情況如上述(2a)中所闡述取代。

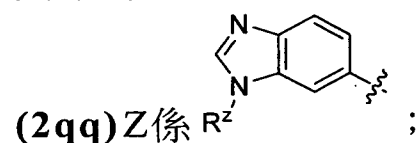




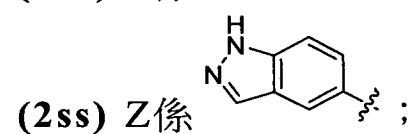
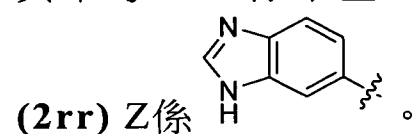
其視情況如上述(2a)中所闡述取代。



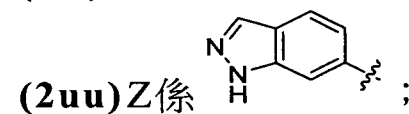
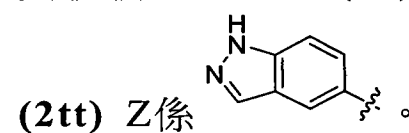
其中每一 R^Z 獨立地係氫或 $-C_1-C_6$ 烷基。



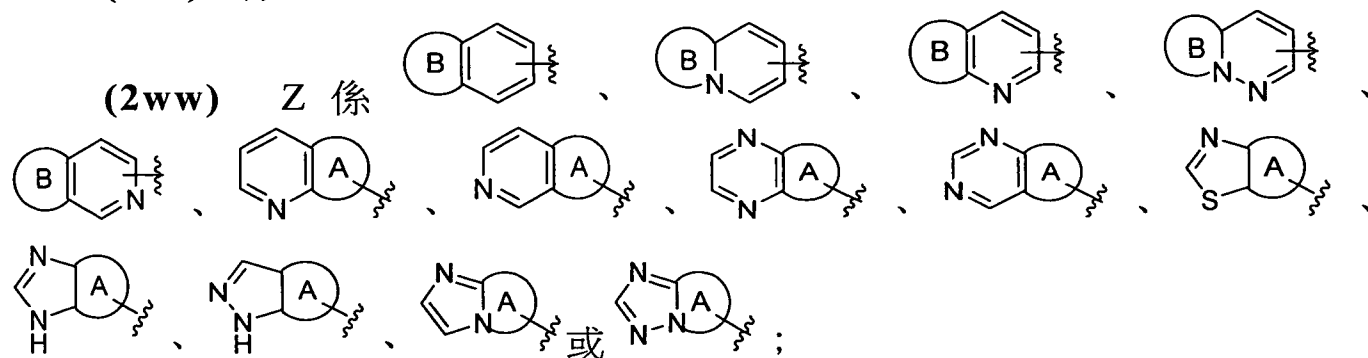
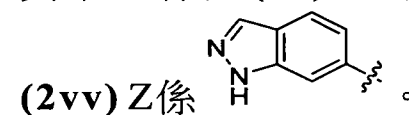
其中每一 R^Z 係甲基。



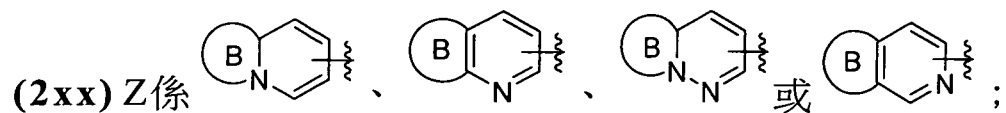
其視情況如上述(2a)中所闡述取代。



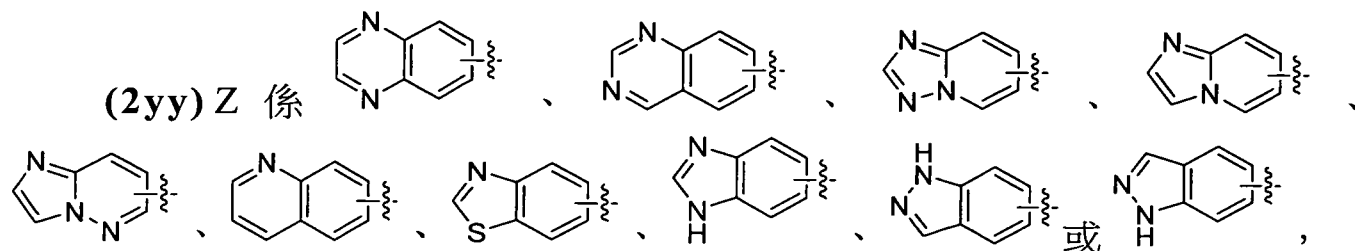
其中 R^Z 係如(2a)中所闡述。



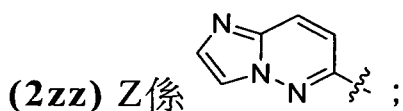
其中環A及B係如(2a)中所闡述，且Z視情況如上述(2a)中所闡述取代。



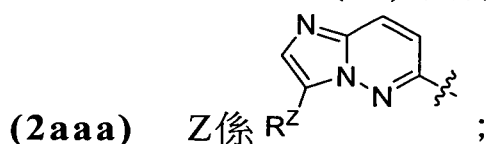
其中環B係如(2a)中所闡述，且Z視情況如上述(2a)中所闡述取代。



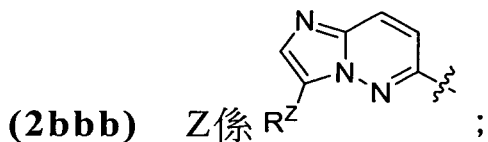
其各自視情況如上述(2a)中所闡述取代。



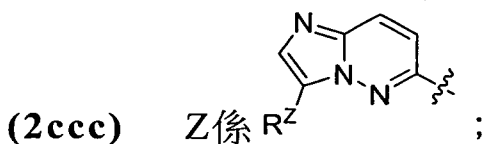
其視情況如上述(2a)中所闡述取代。



其中 R^Z 係氫、 $-C_1-C_6$ 烷基、氰基、 $-C(O)NR^{S3}_2$ 或 C_{1-6} 烷基- OR^{S3} 。



其中 R^Z 係氰基、 $-C(O)NR^{S3}_2$ 或 C_{1-6} 烷基- OR^{S3} 。



其中 R^Z 係氰基、 $-C(O)NH_2$ 或 C_{1-6} 烷基-OH。

R' 係選自以下群組(3a)至(3kk)中之一者：

(3a) R' 係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷基氧基，其視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代： C_1-C_6 烷基、鹵素、 C_1-C_6 鹵烷基或氰基。

(3b) R' 係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷基氧基，其視情況經1或2個各自獨立地為以下各項之部分取代： C_1-C_6 烷基、鹵

素、C₁-C₆鹵烷基或氰基。

(3c) R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基，其視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基。

(3d) R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基，其視情況經1至3個各自獨立地為鹵素或氰基之部分取代。

(3e) R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基，其視情況經1至3個各自為鹵素之部分取代。

(3f) R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基或C₁-C₆烷基氧基。

(3g) R'係氫、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基。

(3h) R'係氫、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷基氧基。

(3i) R'係氫或C₁-C₆烷基。

(3j) R'係氫。

(3k) R'係C₁-C₆烷基。

(3l) R'係氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基。

(3m) R'係氫或甲基。

(3n) R'係氫或乙基。

(3o) R'係甲基。

(3p) R'係乙基。

(3q) R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基、-(C₀-C₁₂烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、-OR^{S0}、C₁-C₆烷基-OR^{S0'}、-C(O)OR^{S0}、-C(O)R^{S0}、-C(O)NR^{S0}₂、-R^{S0}或氰基；

其中每一R^{S0}獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基。

(3r) R'係C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基、-(C₀-C₁₂烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、-OR^{S0}、C₁-C₆烷基-OR^{S0'}、-C(O)OR^{S0}、-C(O)R^{S0}、-C(O)NR^{S0}₂、-R^{S0}或氰基；

其中每一R^{S0}係如上述**(3q)**中所闡述。

(3s) R'係氫、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基、-(C₀-C₁₂烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、-OR^{S0}、C₁-C₆烷基-OR^{S0'}、-C(O)OR^{S0}、-C(O)R^{S0}、-C(O)NR^{S0}₂、-R^{S0}或氰基；

其中每一R^{S0}係如上述**(3q)**中所闡述。

(3t) R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基氧基、-(C₀-C₁₂烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、-OR^{S0}、C₁-C₆烷基-OR^{S0'}、-C(O)OR^{S0}、-C(O)R^{S0}、-C(O)NR^{S0}₂或氰基；

其中每一R^{S0}係如上述**(3q)**中所闡述。

(3u) R'係氫、-(C₀-C₁₂烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、-OR^{S0}、C₁-C₆烷基-OR^{S0'}、-C(O)OR^{S0}、-C(O)R^{S0}、-C(O)NR^{S0}₂、-R^{S0}或氰基；

其中每一R^{S0}係如上述**(3q)**中所闡述。

(3v) R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基、-(C₀-C₁₂烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、-OR^{S0}、C₁-C₆烷基-OR^{S0'}、-C(O)OR^{S0}、-C(O)R^{S0}、-C(O)NR^{S0}₂、-R^{S0}或氰基；

其中每一R^{S0}係如上述**(3q)**中所闡述。

(3w) R'係氫、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基，其各自視情況經1至3個

各自獨立地為以下各項之部分取代： C_1-C_6 烷基、鹵素、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-OR^{S0}$ 、 C_1-C_6 烷基- $OR^{S0'}$ 、 $-C(O)OR^{S0}$ 、 $-C(O)R^{S0}$ 、 $-C(O)NR^{S0}_2$ 、 $-R^{S0}$ 或氰基；

其中每一 R^{S0} 係如上述(3q)中所闡述。

(3x) 如(3q)至(3w)之群組中之任一者，其中每一 R^{S0} 獨立地係 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Cak$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Hca$ ，其中 Ar 、 Het 、 Cak 、 Hca 、烷基及鹵烷基未經取代。

(3y) 如(3q)至(3w)之群組中之任一者，其中每一 R^{S0} 獨立地係 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Cak$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Hca$ ，其中 Ar 、 Het 、 Cak 、 Hca 、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_1-C_6 烷基、鹵素、 C_1-C_6 鹵烷基或氰基。

(3z) 如(3q)至(3w)之群組中之任一者，其中每一 R^{S0} 獨立地係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1- $-(C_0-C_6\text{烷基})-Cak$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Hca$ ，其中 Cak 、 Hca 及烷基視情況經以下各項取代： C_1-C_6 烷基、鹵素、 C_1-C_6 鹵烷基或氰基。

(3aa) 如(3q)至(3w)之群組中之任一者，其中每一 R^{S0} 獨立地係氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1- $-(C_0-C_6\text{烷基})-Cak$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Hca$ ，其中 Cak 、 Hca 及烷基未經取代。

(3bb) 如(3q)至(3w)之群組中之任一者，其中每一 R^{S0} 獨立地係氫、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基。

(3cc) R' 及 R^1 與其所附接之原子組合以形成5員至8員環。

(3dd) R' 及 R^1 與其所附接之原子組合以形成5員至8員 Hca ，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代： C_1-C_6 烷基、鹵素、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-OR^{S0}$ 、 C_1-C_6 烷基- $OR^{S0'}$ 、 $-C(O)OR^{S0}$ 、 $-C(O)R^{S0}$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}0}_2$ 或氰基。

(3ee) R' 及 R^1 與其所附接之原子組合以形成5員至8員Hca，其各自視情況經1或2個各自獨立地為以下各項之部分取代： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $-\text{OR}^{\text{S}0}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基- $\text{OR}^{\text{S}0'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{S}0}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{S}0}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}0}_2$ 或氰基。

(3ff) R' 及 R^1 與其所附接之原子組合以形成5員至8員Hca，其各自視情況經以下各項取代： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $-\text{OR}^{\text{S}0}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基- $\text{OR}^{\text{S}0'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{S}0}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{S}0}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}0}_2$ 或氰基。

(3gg) R' 及 R^1 與其所附接之原子組合以形成5員至8員Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{S}0}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{S}0}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}0}_2$ 或氰基。

(3hh) R' 及 R^1 與其所附接之原子組合以形成5員至8員Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{S}0}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{S}0}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}0}_2$ 。

(3ii) R' 及 R^1 與其所附接之原子組合以形成5員至8員Hca，其各自視情況經以下各項取代： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{S}0}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{S}0}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}0}_2$ 或氰基。

(3jj) R' 及 R^1 與其所附接之原子組合以形成5員至8員Hca，其各自視情況經以下各項取代： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{S}0}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{S}0}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}0}_2$ 。

(3kk) R' 及 R^1 與其所附接之原子組合以形成未經取代之5員至8員Hca。

R^1 係選自以下群組(4a)至(4gg)中之一者：

(4a) R^1 係氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氧基、 $-\text{OR}^{\text{S}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{S}1}_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{S}1}$ ，其視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基或氰基。

5

(4b) R^1 係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷基氧基、 $-OR^{S1}$ 、 $-NR^{S1}_2$ 、 $-SR^{S1}$ ，其視情況經1或2個各自獨立地為以下各項之部分取代： C_1 - C_6 烷基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基或氰基。

(4c) R^1 係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷基氧基、 $-OR^{S1}$ 、 $-NR^{S1}_2$ 、 $-SR^{S1}$ ，其視情況經以下各項取代： C_1 - C_6 烷基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基或氰基。

(4d) R^1 係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷基氧基、 $-OR^{S1}$ 、 $-NR^{S1}_2$ 、 $-SR^{S1}$ ，其視情況經1至3個各自獨立地為 C_1 - C_6 烷基或鹵素之部分取代。

(4e) R^1 係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷基氧基、 $-OR^{S1}$ 、 $-NR^{S1}_2$ 、 $-SR^{S1}$ ，其各自視情況經氰基取代。

(4f) R^1 係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷基氧基、 $-OR^{S1}$ 、 $-NR^{S1}_2$ 或 $-SR^{S1}$ 。

(4g) R^1 係 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷基氧基、 $-OR^{S1}$ 、 $-NR^{S1}_2$ 或 $-SR^{S1}$ 。

(4h) R^1 係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 烷基氧基。

(4i) R^1 係 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基或 C_1 - C_6 烷基氧基。

(4j) R^1 係氫、 $-OR^{S1}$ 、 $-NR^{S1}_2$ 或 $-SR^{S1}$ 。

(4k) R^1 係 $-OR^{S1}$ 、 $-NR^{S1}_2$ 或 $-SR^{S1}$ 。

(4l) R^1 係氫、 C_1 - C_6 烷基或 $-NR^{S1}_2$ 。

(4m) R^1 係 C_1 - C_6 烷基或 $-NR^{S1}_2$ 。

(4n) R^1 係氫、 C_1 - C_6 烷基或 $-OR^{S1}$ 。

(4o) R^1 係 C_1 - C_6 烷基或 $-OR^{S1}$ 。

(4p) R^1 係氫、 C_1 - C_6 烷基或 $-SR^{S1}$ 。

(4q) R^1 係 C_1 - C_6 烷基或 $-SR^{S1}$ 。

(4r) R^1 係氫或 C_1 - C_6 烷基。

(4s) R^1 係氫或 $-NR^{S1}_2$ 。

(4t) R^1 係 $-NR^{S1}_2$ 。

(4u) R^1 係氫。

(4v) R^1 係 C_1 - C_6 烷基。

(4w) R^1 係氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基。

(4x) R^1 係氫或甲基。

(4y) R^1 係氫或乙基。

(4z) R^1 係甲基。

(4aa) R^1 係乙基。

(4bb) R^1 係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷基氧基、 $-OR^{S1}$ 、 $-NR^{S1}_2$ 、 $-SR^{S1}$ 或 $-N(R^{S1'})C(O)R^{S1'}$ ，其各自視情況經 1 至 3 個獨立地為 C_1 - C_6 烷基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基或氰基之部分取代。

(4cc) 如群組 (4a) 至 (4q) 中之任一者，其中每一 R^{S1} 獨立地係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Ar、 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Het、 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Cak 或 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Hca，其中 Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_1 - C_6 烷基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基或氰基。

(4dd) 如群組 (4a) 至 (4q) 中之任一者，其中每一 R^{S1} 獨立地係氫或 C_1 - C_6 烷基。

(4ee) 如群組 (4a) 至 (4q) 中之任一者，其中每一 R^{S1} 獨立地係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Ar、 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Het、 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Cak 或 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Hca，其中 Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基未經取代。

(4ff) 如群組 (4a) 至 (4q) 中之任一者，其中每一 R^{S1} 獨立地係氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基，其中烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_1 - C_6 烷基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基或氰基。

(4gg) 如群組 (4a) 至 (4q) 中之任一者，其中每一 R^{S1} 獨立地係氫、- (C₀-C₆烷基)-Ar、- (C₀-C₆烷基)-Het、- (C₀-C₆烷基)-Cak 或 - (C₀-C₆烷基)-Hca，其中 Ar、Het、Cak、Hca 及烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基。

本發明此態樣之具體實施例包含式 (I)、(I') 及 (Ia) 至 (Ix) 中任一者之化合物，其各自如以下各列中之任一者中所定義 (或其醫藥上可接受之鹽、前藥或 N 氧化物或其溶劑合物或水合物)，其中每一條目係如上文所定義之群號 (例如，(4z) 係指 R^1 係甲基)，且短劃線「-」指示變量係如實施例 I₁ 中所定義或如適用變量 (1a) 至 (1ddd)、(2a) 至 (2ccc)、(3a) 至 (3kk) 及 (4a) 至 (4gg) 中之任一者所定義 [例如，當 R^1 係短劃線時，其可如實施例 I₁ 至 I₇ 中之任一者或如定義 (4a) 至 (4gg) 中之任一者中所定義]：

	(I)	A	Z	R'	R ¹
(1)-1	(Ia)	(1a)	(2a)	(3a)	(4a)
(1)-2	(Io)	(1c)	(2b)	(3i)	(4f)
(1)-3	(Ic)	(1d)	(2g)	(3j)	(4j)
(1)-4	(Id)	(1e)	(2i)	(3k)	(4l)
(1)-5	(Ie)	(1h)	(2a)	(3l)	(4r)
(1)-6	(If)	(1k)	(2q)	(3m)	(4u)
(1)-7	(Ig)	(1l)	(2r)	(3n)	(4v)
(1)-8	(Ih)	(1n)	(2t)	(3o)	(4x)
(1)-9	(Ii)	(1s)	(2x)	(3p)	(4y)
(1)-10	(Ij)	(1gg)	(2y)	(3i)	(4z)
(1)-11	(Ib)	(1jj)	(2aa)	(3j)	(4r)
(1)-12	(Ic)	(1kk)	(2ff)	(3k)	(4u)
(1)-13	(Id)	(1ll)	(2qq)	(3l)	(4v)
(1)-14	(Il)	(1mm)	(2tt)	(3j)	(4v)
(1)-15	(Ic)	(1ss)	(2vv)	(3k)	(4a)
(1)-16	(Ia)	(1tt)	(2g)	(3l)	(4f)
(1)-17	(Ib)	(1uu)	(2i)	(3m)	(4j)
(1)-18	(Im)	(1xx)	(2a)	(3n)	(4l)
(1)-19	(Id)	(1aaa)	(2q)	(3o)	(4r)
(1)-20	(Ie)	(1bbb)	(2ff)	(3p)	(4u)
(1)-21	(If)	(1ccc)	(2qq)	(3n)	(4v)
(1)-22	(Is)	(1aaa)	(2qq)	(3o)	(4x)
(1)-23	(Ih)	(1bbb)	(2ff)	(3p)	(4y)
(1)-24	(Ii)	(1ccc)	(2qq)	(3n)	(4z)
(1)-25	(Ij)	(1uu)	(2i)	(3o)	(4r)
(1)-26	(Ih)	(1xx)	(2a)	(3p)	(4u)
(1)-27	(Ii)	(1s)	(2q)	(3j)	(4v)
(1)-28	(Iv)	(1gg)	(2ff)	(3k)	(4j)
(1)-29	(Ic)	(1d)	(2qq)	(3l)	(4l)

	(I)	A	Z	R'	R ¹
(1)-30	(Id)	(1a)	(2b)	(3m)	(4j)
(1)-31	(Ie)	(1c)	(2g)	(3n)	(4l)
(1)-32	(Ir)	(1d)	(2i)	(3o)	(4r)
(1)-33	(Ig)	(1s)	(2a)	(3p)	(4r)
(1)-34	(Ih)	(1bbb)	(2q)	(3n)	(4j)
(1)-35	(Ii)	(1ccc)	(2r)	(3o)	(4l)
(1)-36	(Ij)	(1d)	(2t)	(3p)	(4r)
(1)-37	(If)	(1e)	(2x)	(3j)	(4f)
(1)-38	(Ik)	(1h)	(2y)	(3k)	(4j)
(1)-39	(Ib)	(1k)	(2aa)	(3l)	(4l)
(1)-40	(Ic)	(1l)	(2ff)	(3a)	(4l)
(1)-41	(Ip)	(1n)	(2vv)	(3i)	(4r)
(1)-42	(Ic)	(1s)	(2g)	(3j)	(4f)
(1)-43	(Id)	(1gg)	(2i)	(3k)	(4j)
(1)-44	(Ie)	(1jj)	(2a)	(3l)	(4l)
(1)-45	(If)	(1kk)	(2q)	(3m)	(4r)
(1)-46	(Ig)	(1ll)	(2a)	(3n)	(4a)
(1)-47	(Ih)	(1mm)	(2b)	(3o)	(4f)
(1)-48	(Ii)	(1ss)	(2g)	(3p)	(4j)
(1)-49	(Ij)	(1tt)	(2i)	(3n)	(4l)
(1)-50	(It)	(1uu)	(2a)	(3j)	(4r)
(1)-51	(Ii)	(1xx)	(2q)	(3k)	(4u)
(1)-52	(Ij)	(1aaa)	(2r)	(3l)	(4v)
(1)-53	(Ic)	(1bbb)	(2t)	(3m)	(4x)
(1)-54	(Id)	(1ccc)	(2x)	(3i)	(4y)
(1)-55	(Iq)	(1l)	(2y)	(3j)	(4z)
(1)-56	(If)	(1n)	(2aa)	(3k)	(4r)
(1)-57	(Ig)	(1s)	(2ff)	(3l)	(4u)
(1)-58	(Ih)	(1a)	(2qq)	(3m)	(4v)

	(I)	A	Z	R'	R ¹
(1)-59	(Ii)	(1c)	(2tt)	(3n)	(4r)
(1)-60	(Ij)	(1d)	(2vv)	(3o)	(4u)
(1)-61	(It)	(1e)	(2r)	(3p)	(4v)
(1)-62	(Ii)	(1h)	(2t)	(3j)	(4j)
(1)-63	(Ij)	(1k)	(2x)	(3k)	(4l)
(1)-64	(Ia)	(1l)	(2y)	(3l)	(4r)
(1)-65	(Ib)	(1n)	(2aa)	(3m)	(4f)
(1)-66	(Ic)	(1s)	(2ff)	(3l)	(4j)
(1)-67	(Ik)	(1gg)	(2qq)	(3a)	(4l)
(1)-68	(Ib)	(1jj)	(2tt)	(3i)	(4v)
(1)-69	(Ic)	(1kk)	(2vv)	(3j)	(4a)
(1)-70	(Id)	(1ll)	(2ff)	(3i)	(4f)
(1)-71	(Iq)	(1mm)	(2qq)	(3j)	(4j)
(1)-72	(If)	(1ss)	(2i)	(3k)	(4l)
(1)-73	(Is)	(1tt)	(2a)	(3l)	(4r)
(1)-74	(Ih)	(1uu)	(2q)	(3m)	(4a)
(1)-75	(Ii)	(1xx)	(2b)	(3n)	(4f)
(1)-76	(Iv)	(1aaa)	(2g)	(3o)	(4j)
(1)-77	(If)	(1bbb)	(2i)	(3p)	(4l)
(1)-78	(Ia)	(1ccc)	(2a)	(3i)	(4a)
(1)-79	(Ib)	(1n)	(2q)	(3j)	(4f)
(1)-80	(In)	(1s)	(2r)	(3k)	(4j)
(1)-81	(Ic)	(1gg)	(2t)	(3j)	(4l)
(1)-82	(Id)	(1aaa)	(2x)	(3k)	(4r)
(1)-83	(Ie)	(1bbb)	(2y)	(3l)	(4u)
(1)-84	(If)	(1ccc)	(2aa)	(3m)	(4v)
(1)-85	(Ig)	(1l)	(2ff)	(3k)	(4x)
(1)-86	(Ih)	(1n)	(2qq)	(3l)	(4y)
(1)-87	(Iu)	(1s)	(2tt)	(3a)	(4z)

	(I)	A	Z	R'	R ¹
(1)-88	(Ij)	(1d)	(2vv)	(3i)	(4r)
(1)-89	(Il)	(1e)	(2vv)	(3j)	(4u)
(1)-90	(Ic)	(1h)	(2g)	(3k)	(4v)
(1)-91	(Id)	(1k)	(2i)	(3l)	(4j)
(1)-92	(Ib)	(1l)	(2a)	(3m)	(4l)
(1)-93	(Im)	(1n)	(2q)	(3n)	(4a)
(1)-94	(Id)	(1s)	(2i)	(3o)	(4f)
(1)-95	(Ie)	(1gg)	(2a)	(3p)	(4l)
(1)-96	(Ir)	(1jj)	(2q)	(3a)	(4r)
(1)-97	(Ig)	(1kk)	(2r)	(3i)	(4u)
(1)-98	(Ih)	(1ll)	(2t)	(3j)	(4v)
(1)-99	(Ii)	(1mm)	(2x)	(3i)	(4x)
(1)-100	(Ij)	(1ss)	(2y)	(3j)	(4y)
(1)-101	(Ih)	(1tt)	(2aa)	(3i)	(4z)
(1)-102	(Iu)	(1uu)	(2ff)	(3j)	(4r)
(1)-103	(Ij)	(1xx)	(2qq)	(3k)	(4a)
(1)-104	(Ic)	(1aaa)	(2tt)	(3l)	(4f)
(1)-105	(Id)	(1bbb)	(2vv)	(3a)	(4j)
(1)-106	(Ie)	(1ccc)	(2r)	(3i)	(4l)
(1)-107	(If)	(1h)	(2vv)	(3j)	(4r)
(1)-108	(Ik)	(1k)	(2g)	(3j)	(4u)
(1)-109	(Ib)	(1l)	(2i)	(3k)	(4v)
(1)-110	(Ic)	(1n)	(2a)	(3l)	(4x)
(1)-111	(Id)	(1s)	(2q)	(3a)	(4y)
(1)-112	(Ie)	(1gg)	(2qq)	(3i)	(4z)
(1)-113	(If)	(1jj)	(2tt)	(3j)	(4j)
(1)-114	(Ig)	(1kk)	(2vv)	(3j)	(4l)
(1)-115	(It)	(1ll)	(2ff)	(3k)	(4a)
(1)-116	(Ii)	(1mm)	(2qq)	(3l)	(4f)

	(I)	A	Z	R'	R ¹
(1)-117	(Ij)	(1ss)	(2i)	(3m)	(4v)
(1)-118	(Io)	(1tt)	(2a)	(3k)	(4j)
(1)-119	(Ic)	(1uu)	(2q)	(3l)	(4l)
(1)-120	(Id)	(1xx)	(2ff)	(3m)	(4a)
(1)-121	(Ig)	(1aaa)	(2qq)	(3n)	(4f)
(1)-122	(Ih)	(1bbb)	(2b)	(3o)	(4l)
(1)-123	(Iq)	(1ccc)	(2g)	(3p)	(4r)
(1)-124	(If)	(1l)	(2i)	(3i)	(4u)
(1)-125	(Ig)	(1n)	(2a)	(3j)	(4v)
(1)-126	(Ih)	(1s)	(2q)	(3k)	(4x)
(1)-127	(Ib)	(1d)	(2r)	(3l)	(4y)
(1)-128	(Ic)	(1e)	(2t)	(3a)	(4z)
(1)-129	(Id)	(1h)	(2x)	(3i)	(4j)
(1)-130	(Ie)	(1k)	(2y)	(3j)	(4l)
(1)-131	(Ir)	(1n)	(2aa)	(3k)	(4a)
(1)-132	(Ig)	(1s)	(2ff)	(3l)	(4f)
(1)-133	(Ih)	(1gg)	(2qq)	(3m)	(4v)
(1)-134	(Ii)	(1gg)	(2tt)	(3n)	(4j)
(1)-135	(Ij)	(1jj)	(2vv)	(3o)	(4l)
(1)-136	(Ih)	(1kk)	(2g)	(3p)	(4a)
(1)-137	(Ii)	(1ll)	(2i)	(3a)	(4f)
(1)-138	(Iv)	(1mm)	(2a)	(3i)	(4j)
(1)-139	(Ic)	(1ss)	(2q)	(3j)	(4l)
(1)-140	(Id)	(1tt)	(2b)	(3a)	(4r)
(1)-141	(Iq)	(1uu)	(2g)	(3i)	(4u)
(1)-142	(If)	(1xx)	(2i)	(3j)	(4v)
(1)-143	(Ig)	(1aaa)	(2a)	(3i)	(4x)
(1)-144	(Ih)	(1bbb)	(2q)	(3j)	(4y)
(1)-145	(Ii)	(1ccc)	(2r)	(3k)	(4z)

	(I)	A	Z	R'	R ¹
(1)-146	(Ij)	(1l)	(2t)	(3l)	(4j)
(1)-147	(It)	(1n)	(2x)	(3m)	(4l)
(1)-148	(Ii)	(1s)	(2y)	(3n)	(4a)
(1)-149	(Iv)	(1n)	(2aa)	(3o)	(4f)
(1)-150	(Id)	(1s)	(2ff)	(3p)	(4a)
(1)-151	(Ia)	(1n)	(2qq)	(3i)	(4f)
(1)-152	(Ib)	(1s)	(2tt)	(3j)	(4u)
(1)-153	(Im)	(1gg)	(2vv)	(3k)	(4v)
(1)-154	(Id)	(1c)	(2vv)	(3l)	(4j)
(1)-155	(Ie)	(1d)	(2g)	(3i)	(4l)
(1)-156	(If)	(1e)	(2i)	(3j)	(4a)
(1)-157	(Is)	(1h)	(2a)	(3k)	(4f)
(1)-158	(Ih)	(1k)	(2q)	(3l)	(4u)
(1)-159	(Ii)	(1l)	(2g)	(3m)	(4v)
(1)-160	(Ij)	(1n)	(2i)	(3n)	(4j)
(1)-161	(Ih)	(1s)	(2a)	(3o)	(4l)
(1)-162	(Iu)	(1gg)	(2q)	(3p)	(4a)
(1)-163	(Ij)	(1jj)	(2g)	(3a)	(4f)
(1)-164	(Ic)	(1kk)	(2i)	(3i)	(4j)
(1)-165	(Id)	(1ll)	(2a)	(3j)	(4l)
(1)-166	(Ie)	(1mm)	(2q)	(3a)	(4r)
(1)-167	(If)	(1ss)	(2r)	(3i)	(4u)
(1)-168	(Ig)	(1tt)	(2t)	(3j)	(4v)
(1)-169	(Ih)	(1uu)	(2x)	(3k)	(4x)
(1)-170	(Iu)	(1xx)	(2y)	(3l)	(4y)
(1)-171	(Ij)	(1aaa)	(2aa)	(3m)	(4z)
(1)-172	(Ie)	(1bbb)	(2ff)	(3n)	(4j)
(1)-173	(If)	(1ccc)	(2qq)	(3o)	(4l)
(1)-174	(Is)	(1n)	(2tt)	(3p)	(4a)

	(I)	A	Z	R'	R ¹
(1)-175	(Ih)	(1s)	(2vv)	(3a)	(4f)
(1)-176	(Ih)	(1gg)	(2g)	(3i)	(4r)
(1)-177	(Ii)	(1e)	(2i)	(3j)	(4u)
(1)-178	(Iv)	(1h)	(2a)	(3k)	(4j)
(1)-179	(Ic)	(1k)	(2q)	(3l)	(4l)
(1)-180	(Id)	(1l)	(2a)	(3a)	(4r)
(1)-181	(Ie)	(1n)	(2b)	(3i)	(4f)
(1)-182	(Ir)	(1s)	(2g)	(3j)	(4r)
(1)-183	(Ig)	(1gg)	(2i)	(3k)	(4u)
(1)-184	(Ih)	(1jj)	(2a)	(3l)	(4v)
(1)-185	(Ii)	(1kk)	(2q)	(3m)	(4u)
(1)-186	(Ij)	(1ll)	(2r)	(3n)	(4v)
(1)-187	(It)	(1mm)	(2t)	(3o)	(4x)
(1)-188	(Ii)	(1ss)	(2x)	(3p)	(4y)
(1)-189	(Ij)	(1tt)	(2y)	(3i)	(4z)
(1)-190	(Ig)	(1uu)	(2aa)	(3j)	(4r)
(1)-191	(Ih)	(1xx)	(2ff)	(3k)	(4u)
(1)-192	(Ih)	(1aaa)	(2qq)	(3l)	(4v)
(1)-193	(Iu)	(1tt)	(2tt)	(3i)	(4j)
(1)-194	(Ij)	(1uu)	(2vv)	(3j)	(4l)
(1)-195	(Ig)	(1xx)	(2vv)	(3k)	(4a)
(1)-196	(It)	(1l)	(2y)	(3l)	(4f)
(1)-197	(Ic)	(1n)	(2aa)	(3m)	(4f)
(1)-198	(Id)	(1s)	(2ff)	(3n)	(4j)
(1)-199	(Ie)	(1n)	(2g)	(3o)	(4l)
(1)-200	(If)	(1s)	(2i)	(3p)	(4r)
(1)-201	(Ig)	(1gg)	(2a)	(3a)	(4u)
(1)-202	(Ih)	(1d)	(2q)	(3i)	(4v)
(1)-203	(Ii)	(1a)	(2a)	(3j)	(4x)

	(I)	A	Z	R'	R ¹
(1)-204	(Ij)	(1c)	(2b)	(3n)	(4y)
(1)-205	(Iq)	(1d)	(2g)	(3o)	(4z)
(1)-206	(If)	(1e)	(2i)	(3p)	(4j)
(1)-207	(Ig)	(1h)	(2a)	(3k)	(4l)
(1)-208	(Ih)	(1k)	(2q)	(3l)	(4r)
(1)-209	(In)	(1l)	(2r)	(3a)	(4u)
(1)-210	(Id)	(1n)	(2t)	(3i)	(4v)
(1)-211	(Ie)	(1n)	(2x)	(3j)	(4x)
(1)-212	(If)	(1s)	(2y)	(3k)	(4y)
(1)-213	(Is)	(1gg)	(2aa)	(3l)	(4z)
(1)-214	(Ih)	(1kk)	(2ff)	(3m)	(4j)
(1)-215	(Ii)	(1ll)	(2qq)	(3n)	(4l)
(1)-216	(Ij)	(1mm)	(2tt)	(3o)	(4a)
(1)-217	(Ih)	(1ss)	(2vv)	(3p)	(4f)
(1)-218	(Ii)	(1tt)	(2ff)	(3n)	(4v)
(1)-219	(Ij)	(1uu)	(2qq)	(3o)	(4a)
(1)-220	(Ig)	(1xx)	(2i)	(3p)	(4f)
(1)-221	(Ih)	(1aaa)	(2a)	(3a)	(4j)
(1)-222	(It)	(1bbb)	(2q)	(3i)	(4l)
(1)-223	(Ii)	(1ccc)	(2ff)	(3j)	(4r)
(1)-224	(Iv)	(1tt)	(2qq)	(3k)	(4u)
(1)-225	(Id)	(1uu)	(2vv)	(3l)	(4v)
(1)-226	(Ie)	(1xx)	(2g)	(3m)	(4x)
(1)-227	(If)	(1gg)	(2i)	(3a)	(4y)
(1)-228	(Is)	(1c)	(2a)	(3i)	(4z)
(1)-229	(Ih)	(1d)	(2q)	(3j)	(4j)
(1)-230	(Ib)	(1e)	(2i)	(3k)	(4l)
(1)-231	(Ic)	(1n)	(2a)	(3l)	(4r)
(1)-232	(Id)	(1s)	(2q)	(3m)	(4j)

	(I)	A	Z	R'	R ¹
(1)-233	(Ik)	(1gg)	(2r)	(3n)	(4l)
(1)-234	(Ib)	(1d)	(2vv)	(3o)	(4r)
(1)-235	(Ic)	(1s)	(2g)	(3p)	(4u)
(1)-236	(Id)	(1gg)	(2i)	(3a)	(4v)
(1)-237	(Iq)	(1jj)	(2a)	(3i)	(4x)
(1)-238	(If)	(1kk)	(2q)	(3j)	(4y)
(1)-239	(Ig)	(1n)	(2qq)	(3k)	(4z)
(1)-240	(Ih)	(1s)	(2tt)	(3l)	(4j)
(1)-241	(Ii)	(1gg)	(2vv)	(3m)	(4l)
(1)-242	(Ij)	(1tt)	(2vv)	(3n)	(4r)
(1)-243	(Im)	(1uu)	(2y)	(3o)	(4u)
(1)-244	(Id)	(1xx)	(2aa)	(3j)	(4v)
(1)-245	(Ia)	(1aaa)	(2ff)	(3k)	(4x)
(1)-246	(Im)	(1bbb)	(2i)	(3l)	(4y)
(1)-247	(Id)	(1ccc)	(2a)	(3m)	(4z)
(1)-248	(Ic)	(1tt)	(2q)	(3p)	(4a)
(1)-249	(Id)	(1uu)	(2r)	(3n)	(4f)
(1)-250	(Ik)	(1xx)	(2vv)	(3o)	(4j)
(1)-251	(If)	(1n)	(2g)	(3j)	(4l)
(1)-252	(Ig)	(1s)	(2i)	(3k)	(4r)
(1)-253	(Ih)	(1gg)	(2a)	(3l)	(4u)
(1)-254	(Ih)	(1c)	(2q)	(3m)	(4v)
(1)-255	(Iu)	(1d)	(2qq)	(3p)	(4x)
(1)-256	(Ij)	(1e)	(2tt)	(3j)	(4y)
(1)-257	(Ic)	(1h)	(2vv)	(3k)	(4z)
(1)-258	(Id)	(1k)	(2y)	(3l)	(4l)
(1)-259	(Ic)	(1l)	(2aa)	(3m)	(4r)
(1)-260	(Id)	(1n)	(2ff)	(3l)	(4u)
(1)-261	(Ia)	(1s)	(2qq)	(3i)	(4v)

	(I)	A	Z	R'	R ¹
(1)-262	(Ip)	(1n)	(2tt)	(3j)	(4x)
(1)-263	(Ic)	(1s)	(2vv)	(3k)	(4y)
(1)-264	(Id)	(1gg)	(2vv)	(3l)	(4z)
(1)-265	(Ie)	(1ll)	(2y)	(3m)	(4l)
(1)-266	(If)	(1mm)	(2aa)	(3n)	(4r)
(1)-267	(Ig)	(1ss)	(2ff)	(3o)	(4u)
(1)-268	(Ih)	(1tt)	(2a)	(3p)	(4v)
(1)-269	(Ii)	(1n)	(2b)	(3n)	(4x)
(1)-270	(Iv)	(1s)	(2g)	(3o)	(4y)
(1)-271	(Ic)	(1gg)	(2i)	(3p)	(4z)
(1)-272	(Id)	(1bbb)	(2a)	(3j)	(4j)
(1)-273	(Ik)	(1ccc)	(2q)	(3k)	(4l)
(1)-274	(Ic)	(1n)	(2r)	(3l)	(4a)
(1)-275	(Id)	(1s)	(2t)	(3m)	(4f)
(1)-276	(Ie)	(1gg)	(2x)	(3k)	(4j)
(1)-277	(If)	(1d)	(2a)	(3l)	(4l)
(1)-278	(Is)	(1xx)	(2b)	(3m)	(4r)
(1)-279	(Ih)	(1n)	(2g)	(3n)	(4j)
(1)-280	(Ii)	(1s)	(2i)	(3o)	(4l)
(1)-281	(Ij)	(1gg)	(2a)	(3p)	(4r)
(1)-282	(Ih)	(1d)	(2q)	(3n)	(4u)
(1)-283	(Iu)	(1e)	(2r)	(3o)	(4v)
(1)-284	(Ij)	(1h)	(2t)	(3p)	(4x)
(1)-285	(Ig)	(1k)	(2x)	(3n)	(4y)
(1)-286	(It)	(1l)	(2y)	(3o)	(4z)
(1)-287	(Ih)	(1n)	(2aa)	(3p)	(4j)
(1)-288	(Ii)	(1s)	(2ff)	(3j)	(4l)
(1)-289	(Ij)	(1gg)	(2qq)	(3k)	(4r)
(1)-290	(In)	(1jj)	(2tt)	(3l)	(4j)

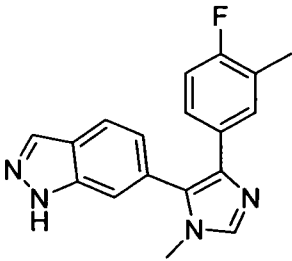
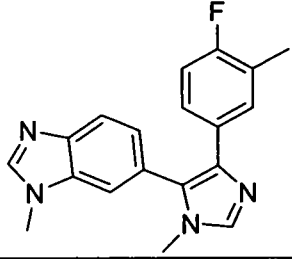
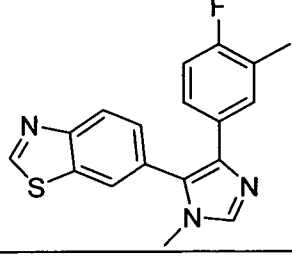
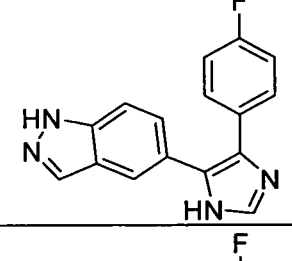
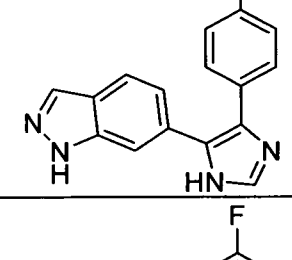
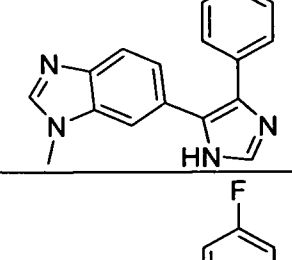
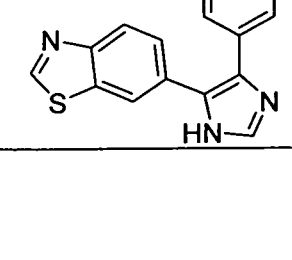
	(I)	A	Z	R'	R ¹
(1)-291	(Id)	(1kk)	(2vv)	(3m)	(4l)
(1)-292	(Iq)	(1ll)	(2g)	(3l)	(4r)
(1)-293	(If)	(1mm)	(2i)	(3m)	(4j)
(1)-294	(Ig)	(1ss)	(2a)	(3j)	(4l)
(1)-295	(Ih)	(1n)	(2q)	(3k)	(4r)
(1)-296	(Ii)	(1s)	(2r)	(3l)	(4u)
(1)-297	(Iv)	(1gg)	(2t)	(3m)	(4v)
(1)-298	(Ie)	(1aaa)	(2x)	(3n)	(4x)
(1)-299	(Ir)	(1bbb)	(2y)	(3o)	(4y)
(1)-300	(Ig)	(1ccc)	(2aa)	(3p)	(4z)
(1)-301	(Iw)	(1e)	(2ww)	(3q)	(4u)
(1)-302	(Ix)	(1h)	(2xx)	(3r)	(4bb)
(1)-303	(Iw)	(1k)	(2yy)	(3s)	(4cc)
(1)-304	(Ix)	(1l)	(2zz)	(3t)	(4dd)
(1)-305	(Iw)	(1n)	(2aaa)	(3u)	(4ee)
(1)-306	(Ix)	(1s)	(2bbb)	(3v)	(4ff)
(1)-307	(Iw)	(1gg)	(2ccc)	(3w)	(4gg)
(1)-308	(Ix)	(1jj)	(2ww)	(3x)	(4u)
(1)-309	(Iw)	(1kk)	(2xx)	(3y)	(4bb)
(1)-310	(Ix)	(1ll)	(2yy)	(3z)	(4cc)
(1)-311	(Iw)	(1mm)	(2zz)	(3aa)	(4dd)
(1)-312	(Ix)	(1ss)	(2aaa)	(3bb)	(4ee)
(1)-313	(Iw)	(1n)	(2bbb)	(3cc)	(4ff)
(1)-314	(Ix)	(1s)	(2ccc)	(3dd)	(4gg)
(1)-315	(Iw)	(1gg)	(2ww)	(3ee)	(4u)
(1)-316	(Ix)	(1aaa)	(2xx)	(3ff)	(4bb)
(1)-317	(Iw)	(1bbb)	(2yy)	(3gg)	(4cc)
(1)-318	(Ix)	(1s)	(2zz)	(3hh)	(4dd)
(1)-319	(Iw)	(1a)	(2aaa)	(3ii)	(4ee)

	(I)	A	Z	R'	R ¹
(1)-320	(Ix)	(1c)	(2bbb)	(3jj)	(4ff)
(1)-321	(Iw)	(1d)	(2ccc)	(3kk)	(4gg)
(1)-322	(Ix)	(1e)	(2aaa)	(3cc)	(4u)
(1)-323	(Iw)	(1h)	(2bbb)	(3ff)	(4bb)
(1)-324	(Ix)	(1k)	(2ccc)	(3cc)	(4cc)
(1)-325	(Iw)	(1l)	(2yy)	(3aa)	(4u)
(1)-326	(Ix)	(1n)	(2zz)	(3pp)	(4bb)
(1)-327	(Iw)	(1s)	(2aaa)	(3kk)	(4cc)
(1)-328	(Ix)	(1gg)	(2bbb)	(3q)	(4bb)
(1)-329	(Iw)	(1jj)	(2ccc)	(3r)	(4cc)
(1)-330	(Ix)	(1kk)	(2ww)	(3s)	(4dd)
(1)-331	(Iw)	(1ll)	(2xx)	(3t)	(4ee)
(1)-332	(Ix)	(1mm)	(2yy)	(3u)	(4ff)
(1)-333	(Iw)	(1ss)	(2zz)	(3v)	(4gg)
(1)-334	(Ix)	(1tt)	(2aaa)	(3dd)	(4u)
(1)-335	(Iw)	(1uu)	(2ww)	(3ee)	(4bb)
(1)-336	(Ix)	(1xx)	(2xx)	(3ff)	(4cc)
(1)-337	(Iw)	(1aaa)	(2yy)	(3gg)	(4bb)
(1)-338	(Ix)	(1bbb)	(2zz)	(3hh)	(4cc)
(1)-339	(Iw)	(1d)	(2aaa)	(3ii)	(4dd)
(1)-340	(Ix)	(1e)	(2bbb)	(3dd)	(4ee)

在一些實施例中，式(I)、(I')或(Ia)至(Ix)之化合物係以下化合物中之一者(或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物)：

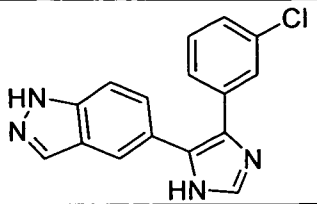
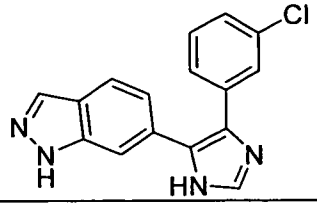
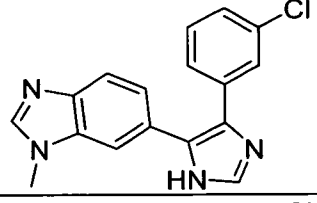
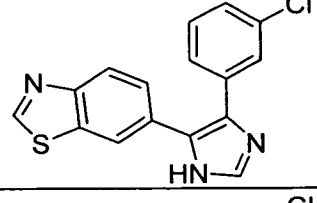
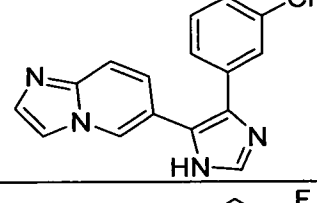
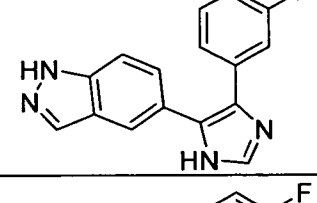
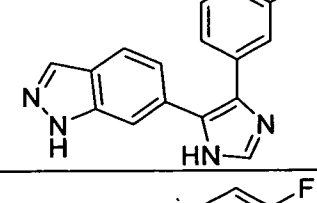
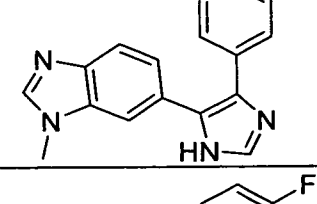
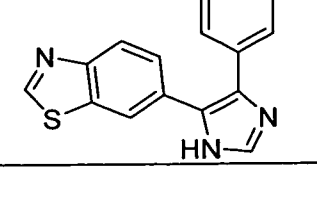
表A

編號	結構	名稱
1		5-(4-苯基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -咪唑
2		6-(4-苯基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -咪唑
3		5-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -咪唑
4		6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -咪唑
5		6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -咪唑
6		5-(4-(4-氯苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -咪唑

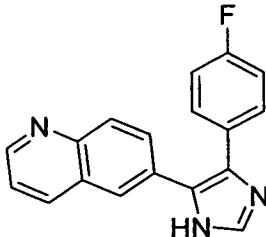
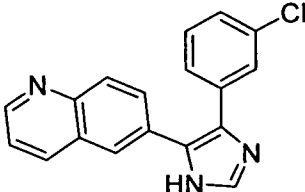
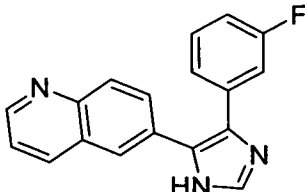
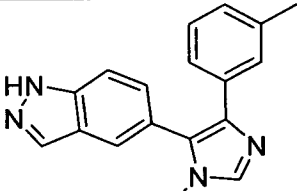
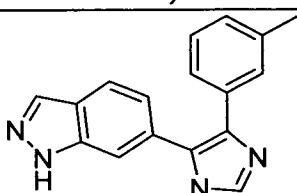
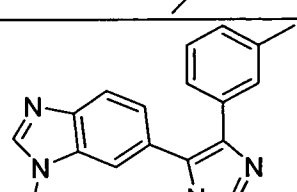
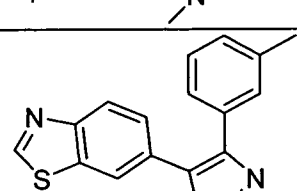
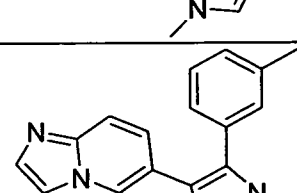
編號	結構	名稱
7		6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
8		6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑
9		6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑
10		5-(4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
11		6-(4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
12		6-(4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑
13		6-(4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑

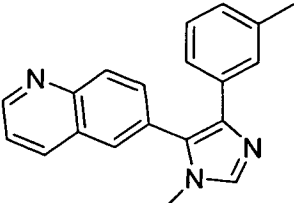
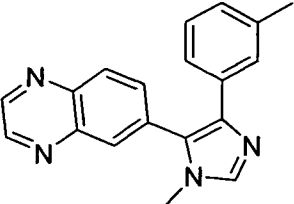
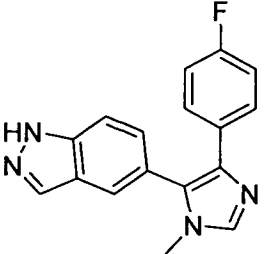
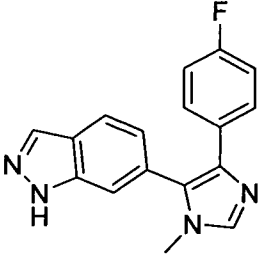
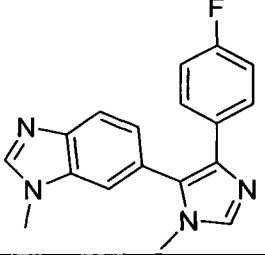
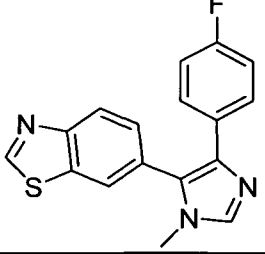
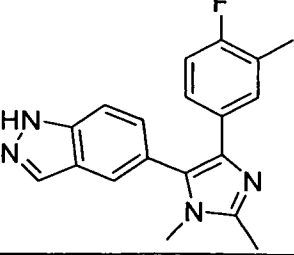


編號	結構	名稱
14		6-(4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
15		5-(4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
16		-(4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
17		1-甲基-6-(4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑
18		6-(4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑
19		6-(4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
20		6-(4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹喏啉
21		6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹喏啉

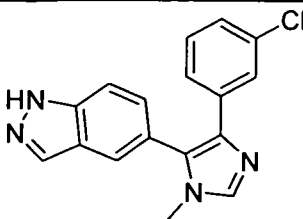
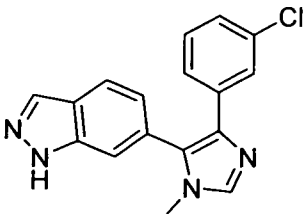
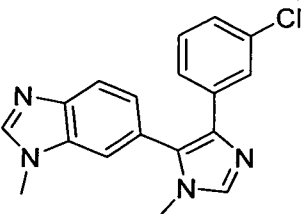
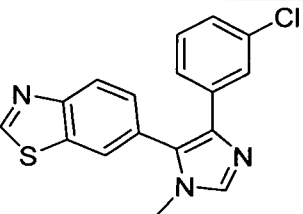
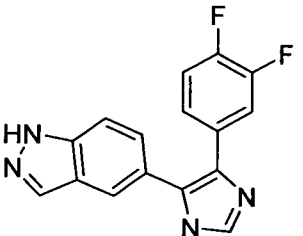
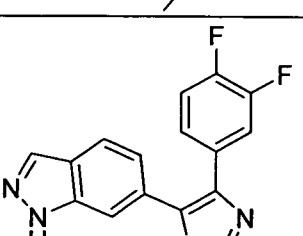
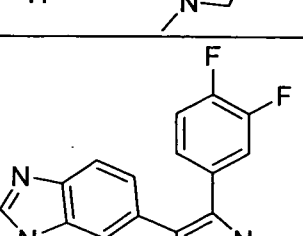
編號	結構	名稱
22		5-(4-(3-氯苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
23		6-(4-(3-氯苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
24		6-(4-(3-氯苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑
25		6-(4-(3-氯苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[d]噻唑
26		6-(4-(3-氯苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
27		5-(4-(3-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
28		6-(4-(3-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
29		6-(4-(3-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑
30		6-(4-(3-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[d]噻唑

編號	結構	名稱
31		5-(4-(3,4-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
32		6-(4-(3,4-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
33		6-(4-(3,4-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑
34		6-(4-(3,4-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑
35		6-(4-(3,4-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
36		6-(4-(3,4-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
37		6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉

編號	結構	名稱
38		6-(4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
39		6-(4-(3-氯苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
40		6-(4-(3-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
41		5-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
42		6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
43		1-甲基-6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑
44		6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑
45		6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶

編號	結構	名稱
46		6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
47		6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹喏啉
48		- (4-(4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
49		6-(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
50		6-(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑
51		6-(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑
52		5-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2-二甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑

編號	結構	名稱
53		6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2-二甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -咪唑
54		6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2-二甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑
55		6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2-二甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑
56		5-(1,2-二甲基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -咪唑
57		6-(1,2-二甲基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -咪唑
58		6-(1,2-二甲基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑
59		6-(1,2-二甲基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑

編號	結構	名稱
60		5-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
61		6-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
62		6-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑
63		6-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑
64		5-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
65		6-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
66		6-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑

編號	結構	名稱
67		6-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[d]噻唑
68		6-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
69		5-(4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
70		6-(4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
71		5-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
72		6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
73		6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[d]噻唑

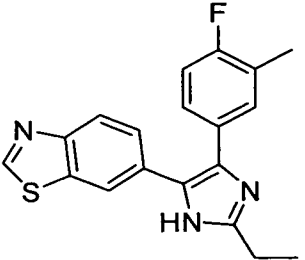
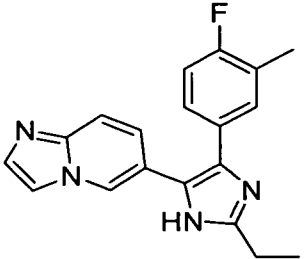
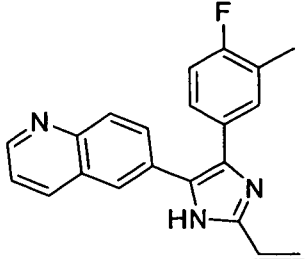
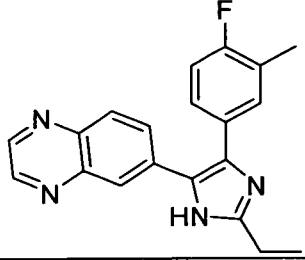
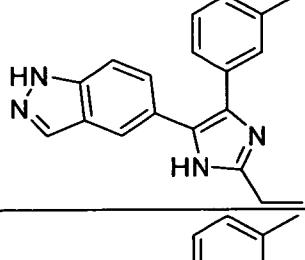
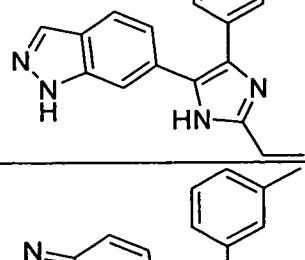
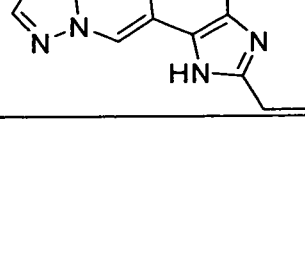
編號	結構	名稱
74		6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
75		6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
76		6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
77		5-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
78		6-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
79		6-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑
80		6-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑

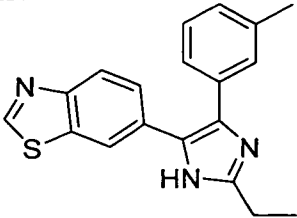
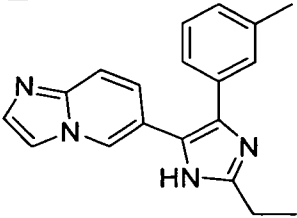
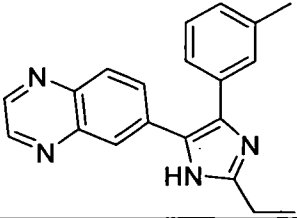
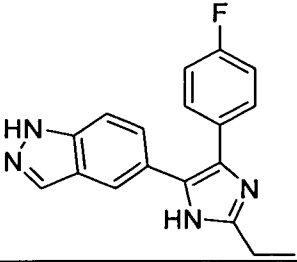
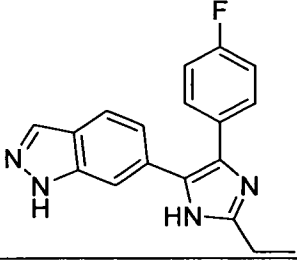
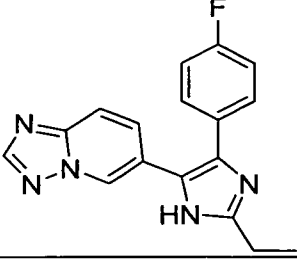
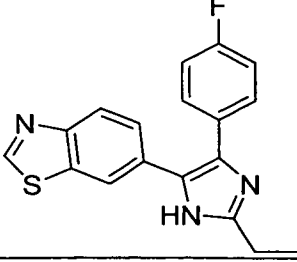
編號	結構	名稱
81		6-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
82		6-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
83		5-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
84		6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
85		6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑
86		6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑
87		6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶

編號	結構	名稱
88		6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
89		6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉 啉
90		5-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> - 呔唑
91		6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> - 呔唑
92		6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)- [1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶
93		6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并 [<i>d</i>]噻唑
94		6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑 并[1,2- <i>a</i>]吡啶

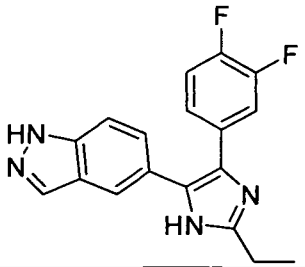
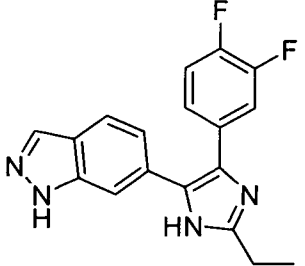
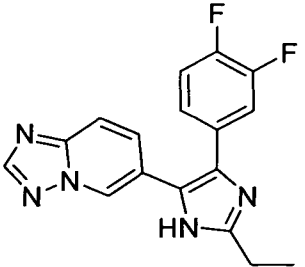
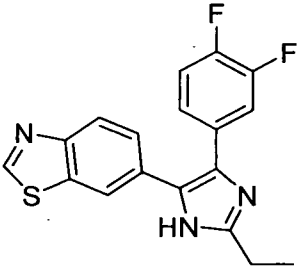
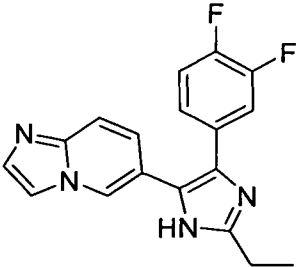
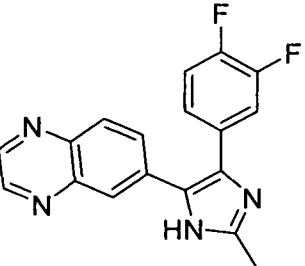
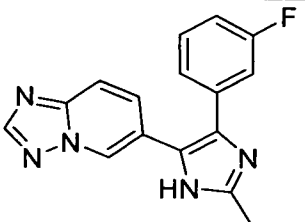
編號	結構	名稱
95		6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
96		6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹喏 啉
97		5-(2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> - 吡唑
98		6-(2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)- [1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶
99		6-(2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并 [<i>d</i>]噻唑
100		6-(2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
101		5-(4-(3-氯苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑

編號	結構	名稱
102		6-(4-(3-氯苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -咪唑
103		6-(4-(3-氯苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶
104		6-(4-(3-氯苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
105		6-(4-(3-氯苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
106		5-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -咪唑
107		6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -咪唑
108		6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶

編號	結構	名稱
109		6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[d]噻唑
110		6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
111		6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
112		6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
113		5-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
114		6-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
115		6-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶

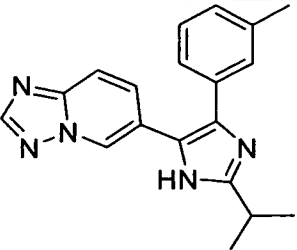
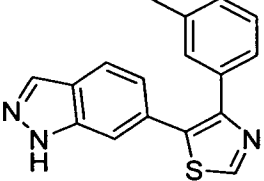
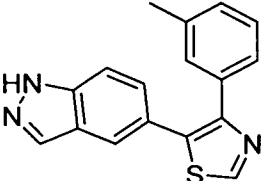
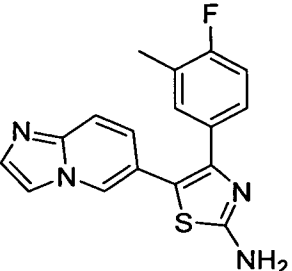
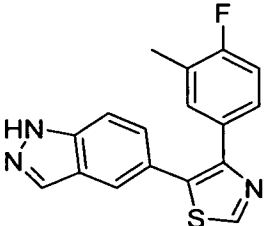
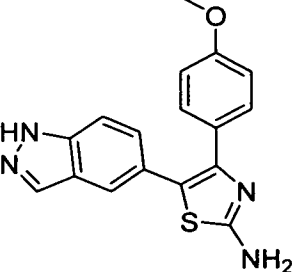
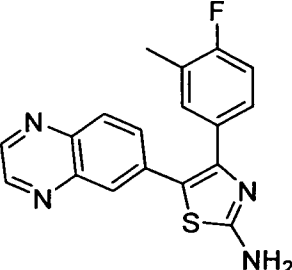
編號	結構	名稱
116		6-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑
117		6-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
118		6-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹喏啉
119		5-(2-乙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
120		6-(2-乙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
121		6-(2-乙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶
122		6-(2-乙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑

編號	結構	名稱
123		6-(2-乙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
124		5-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
125		6-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶
126		6-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑
127		6-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
128		6-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
129		6-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹諾啉

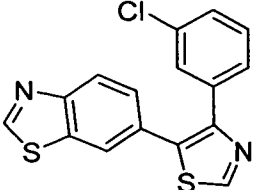
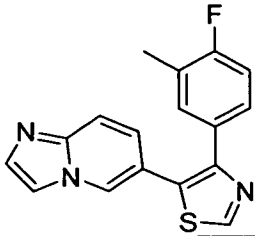
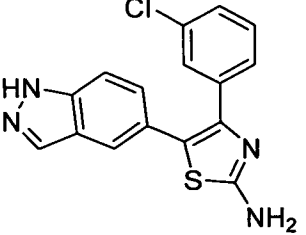
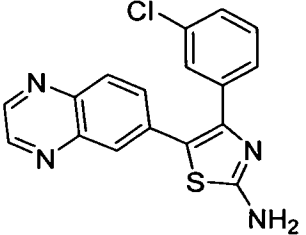
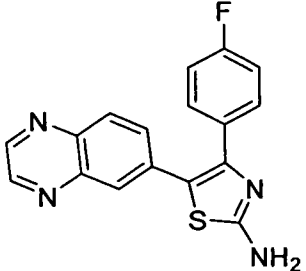
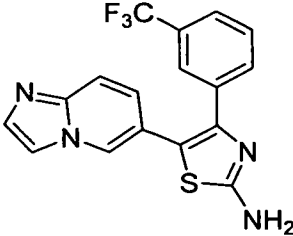
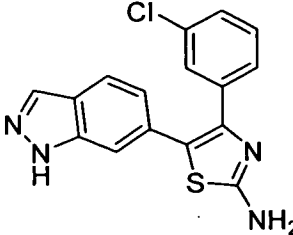
編號	結構	名稱
130		5-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡 啶
131		6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡 啶
132		6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)- [1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶
133		6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并 [<i>d</i>]噻唑
134		6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑 并[1,2- <i>a</i>]吡啶
135		6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
136		6-(2-乙基-4-(3-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-[1,2,4]三 唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶

編號	結構	名稱
137		6-(2-乙基-4-(3-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑
138		6-(2-乙基-4-(3-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
139		5-(4-(3-氯-5-氟苯基)-2-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
140		6-(4-(3-氯-5-氟苯基)-2-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑
141		6-(4-(3-氯-5-氟苯基)-2-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
142		5-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
143		6-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
144		6-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶

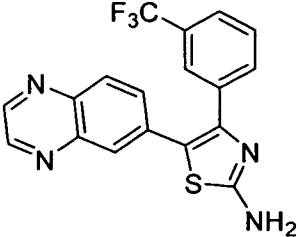
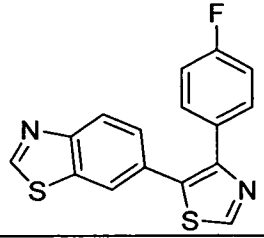
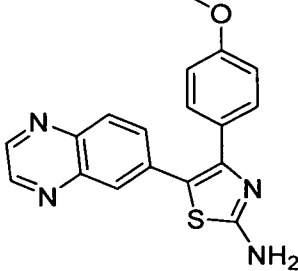
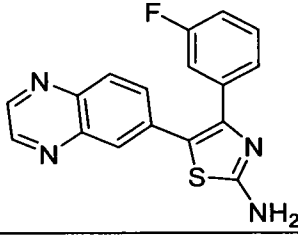
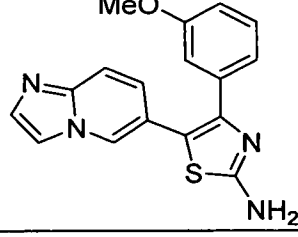
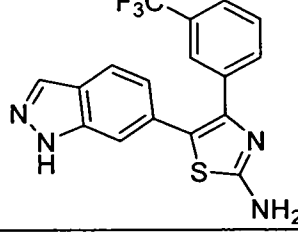
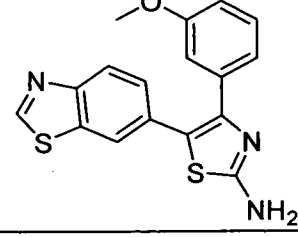
編號	結構	名稱
145		6-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑
146		6-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
147		6-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)喹啉
148		5-(4-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
149		6-(4-(3,5-二氟苯基)-2-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)苯并[<i>d</i>]噻唑
150		6-(4-(3-氯苯基)-2-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶
151		6-(4-(4-氟苯基)-2-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶

編號	結構	名稱
152		6-(2-異丙基-4-(間-甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶
153		5-(1 <i>H</i> -吡啶-6-基)-4-(間-甲苯基)噻唑
154		5-(1 <i>H</i> -吡啶-5-基)-4-(間-甲苯基)噻唑
155		4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-6-基)噻唑-2-胺
156		4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(1 <i>H</i> -吡啶-5-基)噻唑
157		5-(1 <i>H</i> -吡啶-5-基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-胺
158		4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(喹啉-6-基)噻唑-2-胺

編號	結構	名稱
159		4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(1H-吲哚-6-基)噻唑
160		4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(1H-吲哚-5-基)噻唑-2-胺
161		6-(4-(間-甲苯基)噻唑-5-基)苯并[d]噻唑
162		5-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)噻唑-2-胺
163		5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-胺
164		4-(3-氯苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-胺
165		6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)噻唑-5-基)苯并[d]噻唑

編號	結構	名稱
166		6-(4-(3-氯苯基)噻唑-5-基)苯并[d]噻唑
167		4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑
168		4-(3-氯苯基)-5-(1H-吲哚-5-基)噻唑-2-胺
169		4-(3-氯苯基)-5-(喹啉-6-基)噻唑-2-胺
170		4-(4-氟苯基)-5-(喹啉-6-基)噻唑-2-胺
171		5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺
172		4-(3-氯苯基)-5-(1H-吲哚-6-基)噻唑-2-胺

編號	結構	名稱
173		5-(1H-咪唑-6-基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-胺
174		4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(1H-咪唑-6-基)噻唑-2-胺
175		5-(1H-咪唑-5-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺
176		5-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺
177		5-(1H-咪唑-5-基)-4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-胺
178		5-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(3-氟苯基)噻唑-2-胺
179		4-(3-氟苯基)-5-(1H-咪唑-5-基)噻唑-2-胺

編號	結構	名稱
180		5-(喹啉-6-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺
181		6-(4-(4-氟苯基)噻唑-5-基)苯并[d]噻唑
182		4-(4-甲氧基苯基)-5-(喹啉-6-基)噻唑-2-胺
183		4-(3-氟苯基)-5-(喹啉-6-基)噻唑-2-胺
184		5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-胺
185		5-(1H-吡唑-6-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺
186		5-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-胺

編號	結構	名稱
187		4-(3-氟苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-胺
188		4-(4-氟苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基噻唑-2-胺
1'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
2'		6-(4-(4-氟苯基)-1- <i>順式</i> -3-羥基環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
3'		6-(1-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
4'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
5'		6-(1-(3,3-二氟環戊基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈

編號	結構	名稱
6'		(S)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羥基丁-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
7'		6-(1-環丙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
8'		6-(1-(4,4-二氟環己基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
9'		6-(1-(2-氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
10'		6-(1-乙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
11'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-異丙氧基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
12'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
13'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈

編號	結構	名稱
14'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羟基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
15'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羟基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
16'		6-(1-(1-環丙基-2-甲氧基乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
17'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羟基環己基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
18'		6-(4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
19'		6-(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
20'		6-(1-(3,3-二氟丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
21'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈

編號	結構	名稱
22'		6-(1-(2,2-二氟丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
23'		6-(1-(2-氟-2-甲基丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
24'		6-(4-(4-氟苯基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
25'		6-(1-(二環[1.1.1]戊-1-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
26'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
27'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-(羥基甲基)環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
28'		(<i>R</i>)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(4,4,4-三氟-1-羥基丁-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
29'		(<i>S</i>)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(4,4,4-三氟-1-羥基丁-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
30'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(<i>tert</i> -戊基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈

編號	結構	名稱
31'		6-(4-(4-氟苯基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
32'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
33'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
34'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
35'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
36'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
37'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
38'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
39'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-((順式)-3-羥基環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈

編號	結構	名稱
40'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-環丁基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
41'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-甲基環丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
42'		(<i>S</i>)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
43'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
44'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氯丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
45'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-((3-甲基氧雜環丁-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
46'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
47'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
48'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈

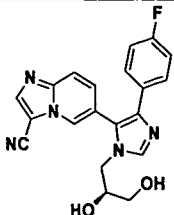
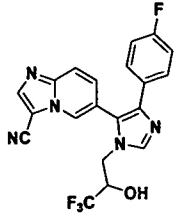
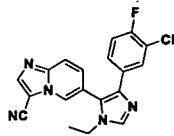
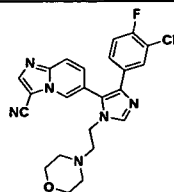
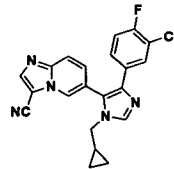
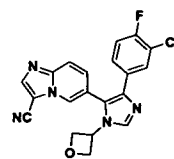
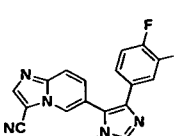
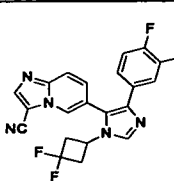
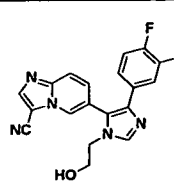
編號	結構	名稱
49'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-異戊基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
50'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
51'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
52'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
53'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
54'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
55'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟-2-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
56'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
57'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氟-2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈

編號	結構	名稱
58'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丁基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈
59'		6-(1-(二環[1.1.1]戊-1-基)-4-(3-氯-4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈
60'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氯乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈
61'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-環丙基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈
62'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基環丙基)甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈
63'		(<i>R</i>)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環戊基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈
64'		(<i>S</i>)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環戊基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈
65		6-(1-環丁基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈

編號	結構	名稱
66'		6-(1-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
67'		6-(1-(第二丁基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
68'		(<i>R</i>)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
69'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
70'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
71'		(<i>R</i>)-6-(1-(2,3-二羥基丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
72'		6-(1-(環丁基甲基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
73'		6-(1-乙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈

編號	結構	名稱
74'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(戊-3-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
75'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
76'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-甲基丁-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
77'		6-(1-環丙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
78'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
79'		6-(4-(4-氟苯基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
80'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(4-羥基丁-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
81'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羥基丙-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
82'		6-(4-(4-氟苯基)-1-異丁基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈

編號	結構	名稱
83'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羟基丁-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
84'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
85'		6-(1-(1,3-二羟基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
86'		6-(1-环戊基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
87'		6-(4-(4-氟苯基)-1-丙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
88'		6-(1-(1-环丙基乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
89'		(<i>S</i>)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羟基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
90'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
91'		6-(1-(2-乙氧基乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈

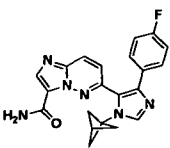
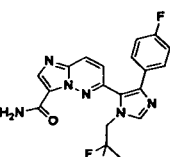
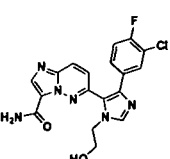
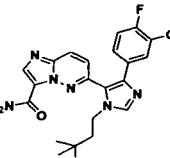
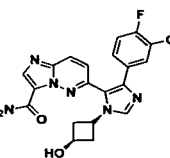
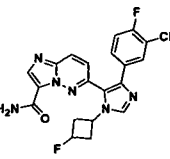
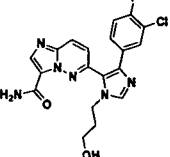
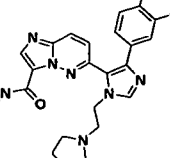
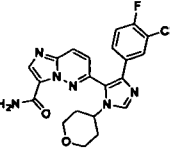
編號	結構	名稱
92'		(S)-6-(1-(2,3-二羥基丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
93'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟-2-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
94'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
95'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-嗎啉基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
96'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
97'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
98'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
99'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
100'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈

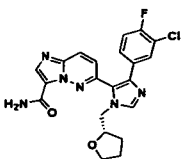
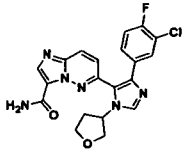
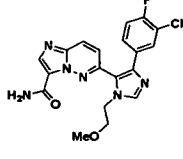
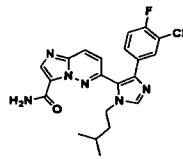
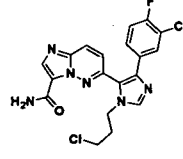
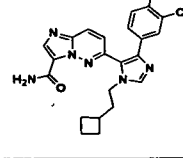
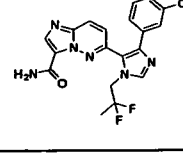
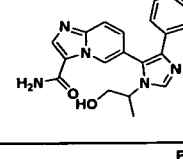
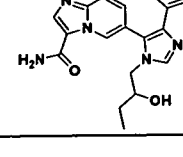
編號	結構	名稱
101'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
102		6-(1-(3-氟環丁基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]喹啶-3-甲腈
103'		(<i>S</i>)-6-(1-(1-氟丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]喹啶-3-甲腈
104'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氟環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]喹啶-3-甲腈
105		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]喹啶-3-甲醯胺
106'		6-(1-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]喹啶-3-甲醯胺
107'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]喹啶-3-甲醯胺
108'		6-(1-(3,3-二氟環戊基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]喹啶-3-甲醯胺

編號	結構	名稱
109'		6-(1-環丙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
110'		6-(1-(4,4-二氟環己基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
111'		6-(1-(2-氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
112'		6-(1-乙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
113'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
114'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
115'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
116'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
117'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺

編號	結構	名稱
118'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺
119'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
120'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-嗎啉基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
121'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
122'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1,3-二羥基丙-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
123'		6-(4-(4-氟苯基)-1- <i>順式</i> -3-羥基環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺
124'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-異丙氧基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺
125'		(<i>S</i>)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羥基丁-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺
126'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺

編號	結構	名稱
127'		6-(1-(3-氟環丁基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
128'		(<i>S</i>)-6-(1-(1-氟丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
129'		6-(1-(1,3-二羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
130'		6-(1-(1-環丙基-2-甲氧基乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
131'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
132'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
133'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
134'		6-(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
135'		6-(4-(4-氟苯基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺

編號	結構	名稱
136'		6-(1-(二環[1.1.1]戊-1-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
137'		6-(1-(2,2-二氟丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
138'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
139'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
140'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-羥基環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
141'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氟環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
142'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
143'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(吡咯啉-1-基)乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
144'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺

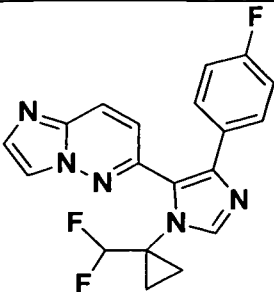
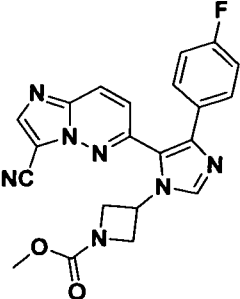
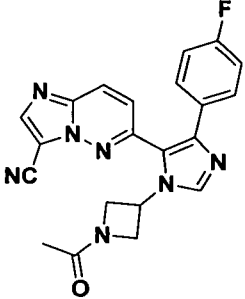
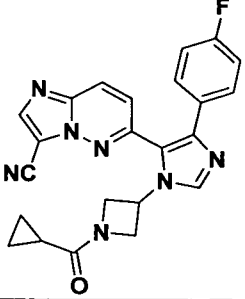
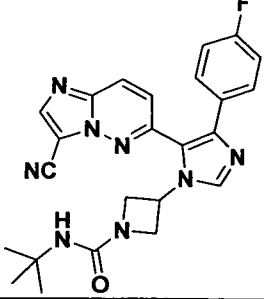
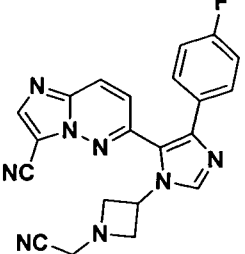
編號	結構	名稱
145'		(S)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺
146'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺
147'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺
148'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-異戊基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺
149'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氯丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺
150'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-環丁基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺
151'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺
152'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羥基丙-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
153'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺

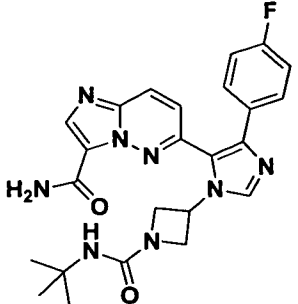
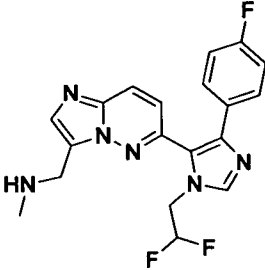
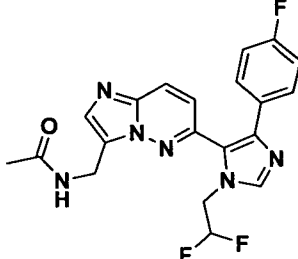
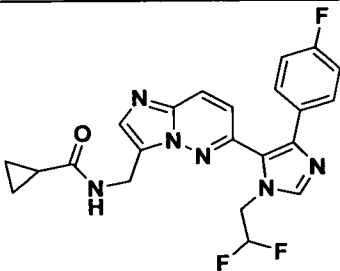
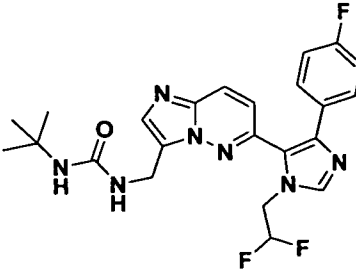
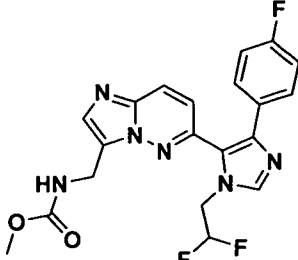
編號	結構	名稱
154'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(4-羥基丁-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
155'		(<i>R</i>)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
156'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
157'		6-(1-(環丁基甲基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
158'		(<i>S</i>)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
159'		6-(1-環戊基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
160'		6-(1-乙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
161'		(<i>S</i>)-6-(1-(2,3-二羥基丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
162'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺

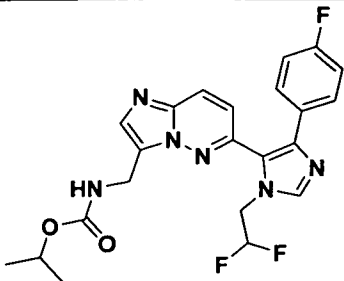
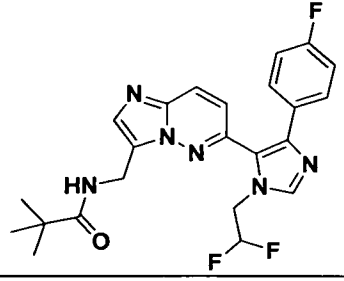
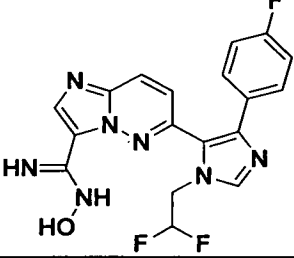
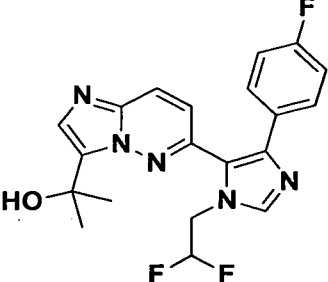
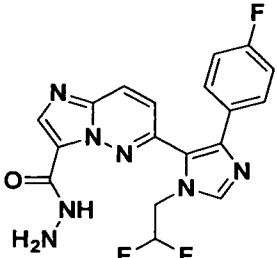
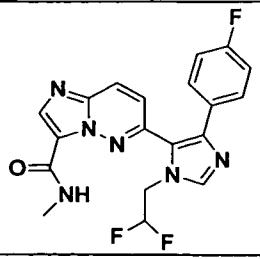
編號	結構	名稱
163'		6-(1-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
164'		(<i>R</i>)-6-(1-(2,3-二羥基丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
165'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
166'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
167'		6-(1-(1-環丙基乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
168'		6-(4-(4-氟苯基)-1-異丁基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
169'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟-2-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
170'		6-(4-(4-氟苯基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
171'		6-(1-(1,3-二羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺

編號	結構	名稱
172'		6-(1-環丁基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
173'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
174'		6-(1-(第二丁基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
175'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羥基丙-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
176'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
177'		6-(4-(4-氟苯基)-1-丙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
178'		6-(1-(2-乙氧基乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
179'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羥基丁-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
180'		6-(1-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺

編號	結構	名稱
181'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
182'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
183'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
184'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
185'		(<i>R</i>)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環戊基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
186'		(<i>S</i>)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環戊基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
187'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
188'		1-(4-(4-氟苯基)-5-(咪唑并[1,2- <i>b</i>]喹啶-6-基)-1 <i>H</i> -咪唑-1-基)環丙烷甲腈

編號	結構	名稱
189'		6-(1-(1-(二氟甲基)環丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪
190'		3-(5-(3-氰基咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-6-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯
191'		6-(1-(1-乙醯基氮雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈
192'		6-(1-(1-(環丙烷羰基)氮雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈
193'		<i>N</i> -(第三丁基)-3-(5-(3-氰基咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-6-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺
194'		6-(1-(1-(氰基甲基)氮雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈

編號	結構	名稱
195'		6-(1-(1-(第三丁基胺甲醯基)氨基雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
196'		(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-基)甲胺
197'		<i>N</i> -((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-基)甲基)乙醯胺
198'		<i>N</i> -((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-基)甲基)環丙烷甲醯胺
199'		1-(第三丁基)-3-((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-基)甲基)尿素
200'		((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-基)甲基)胺基甲酸甲酯

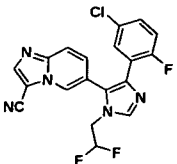
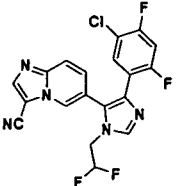
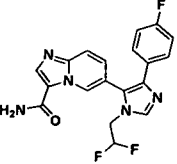
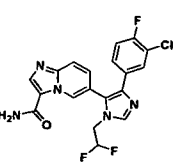
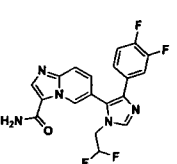
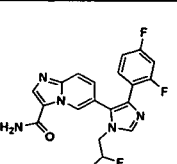
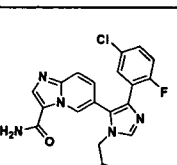
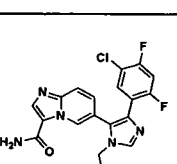
編號	結構	名稱
201'		((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-基)甲基)胺基甲酸異丙基酯
202'		<i>N</i> -((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-基)甲基)新戊醯胺
203'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)- <i>N</i> -羥基咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲脒
204'		2-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-基)丙-2-醇
205'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-卡肼
206'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)- <i>N</i> -甲基咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺

編號	結構	名稱
207'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)- N,N-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺
208'		N-環丙基-6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> - 咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺
209'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)- <i>N</i> -甲氧基咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺
210'		(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基) 咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-基)甲醇
211'		(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基) 咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-基)胺基甲酸甲酯
212'		<i>N</i> -(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5- 基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-基)乙醯胺



編號	結構	名稱
213'		1-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-基)-2,2,2-三氟乙醇
214'		1-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-基)乙醇
215'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-3-(二氟甲基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒
216'		5-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-基)噁唑
217'		2-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-基)乙醇
218'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶

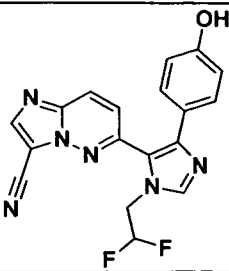
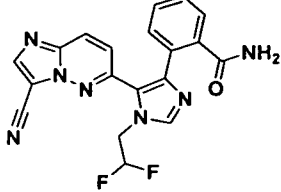
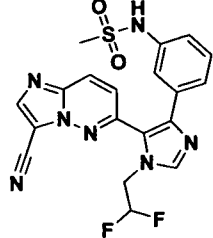
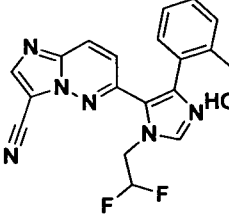
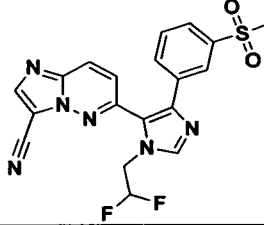
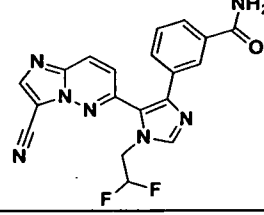
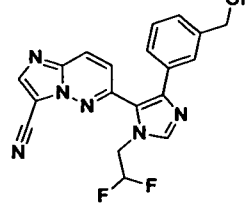
編號	結構	名稱
219'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
220'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3,4-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
221'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,4-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
222'		6-(4-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
223'		6-(4-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
224'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
225'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
226'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3,4-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
227'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,4-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈

編號	結構	名稱
228'		6-(4-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
229'		6-(4-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
230'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
231'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
232'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3,4-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
233'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,4-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
234'		6-(4-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
235'		6-(4-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺

編號	結構	名稱
236		6-(4-(3-氰基苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
237'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-苯基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
238'		6-(4-(3,5-二氯苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
239'		<i>N</i> -(2-(5-(3-氰基咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)苯基)甲烷磺醯胺
240'		6-(4-(3-胺基苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
241'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(<i>p</i> -甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
242'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈



編號	結構	名稱
243'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
244'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
245'		<i>N</i> -(3-(5-(3-氰基咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)苯基)乙醯胺
246'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2-(三氟甲基)苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
247'		6-(4-(苯并[<i>d</i>][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
248'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2-羥基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
249'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-羥基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈

編號	結構	名稱
250'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-羥基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
251'		2-(5-(3-氰基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)苯甲醯胺
252'		<i>N</i> -(3-(5-(3-氰基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)苯基)甲烷磺醯胺
253'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2-(羥基甲基)苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
254'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-(甲基磺醯基)苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈
255'		3-(5-(3-氰基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)苯甲醯胺
256'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-(羥基甲基)苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈

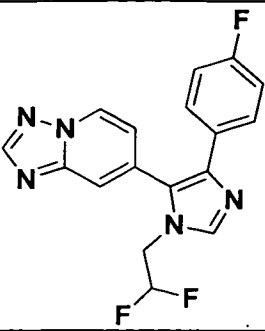
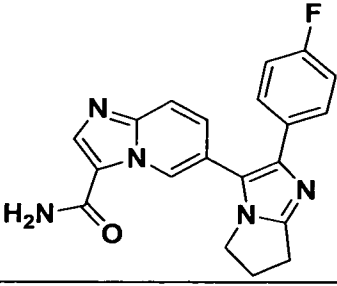
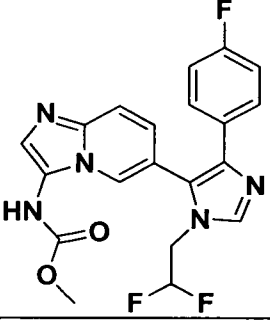
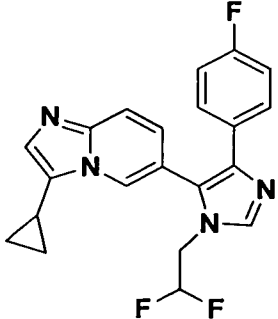
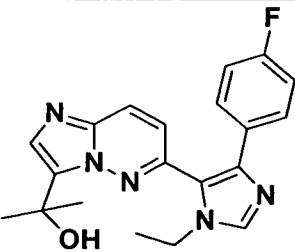
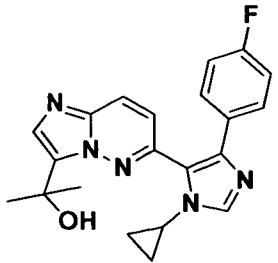
編號	結構	名稱
257'		6-(4-([1,1'-聯苯]-3-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈
258'		6-(4-(4-氰基苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈
259'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈
260'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈
261'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈
262'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈
263'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-異丙氧基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈

編號	結構	名稱
264'		6-(4-(4-胺基苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
265'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-(2-羥基丙-2-基)苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
266'		6-(4-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
267'		6-(1-(1-氰基環丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
268'		6-(1-(2-氰基乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
269'		6-(4-(4-氟苯基)-1-((1 <i>r</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-3-羥基金剛烷-1-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈
270'		6-(4-(4-氟苯基)-1-新戊基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈

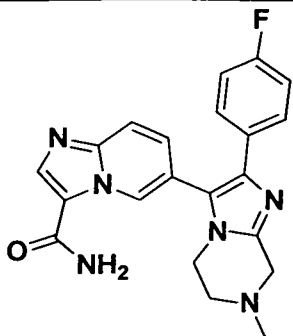
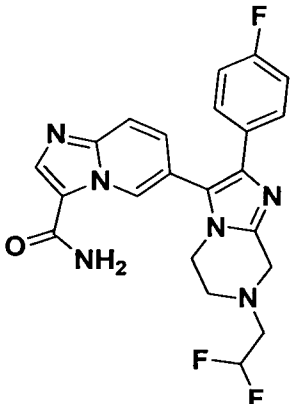
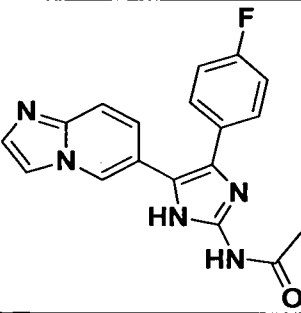
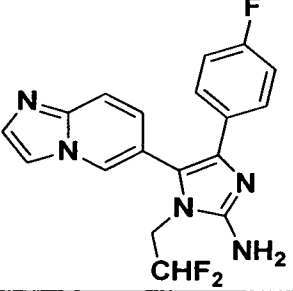
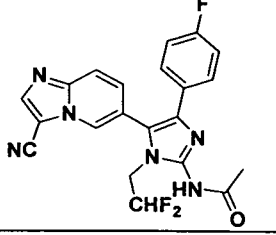


編號	結構	名稱
271'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
272'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
273'		5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑
274'		1-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-基)乙醇
275'		<i>N</i> -(((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-基)甲基)-2,2-二氟乙胺

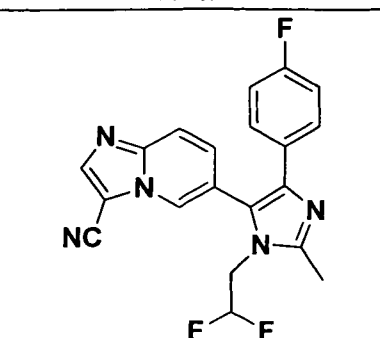
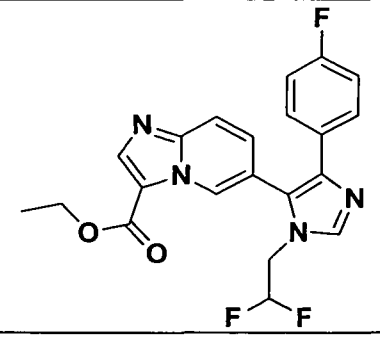
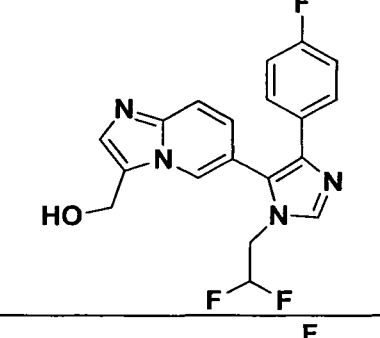
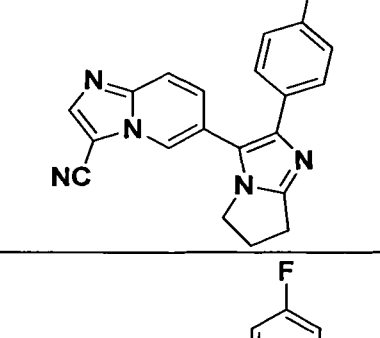
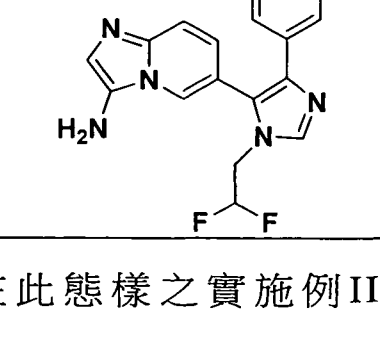
編號	結構	名稱
276'		<i>N</i> -((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-基)甲基)-3,3-二氟環丁胺
277'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-3-(二氟甲基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
278'		1-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-基)乙醇
279'		<i>N</i> -環丙基-6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
280'		<i>N</i> -(2-胺基-2-側氧基乙基)-6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
281'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶

編號	結構	名稱
282'		7-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)- [1,2,4]三唑并[1,5- <i>a</i>]吡啶
283'		6-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5 <i>H</i> -吡咯並[1,2- <i>a</i>]咪唑- 3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
284'		(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基) 咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-基)胺基甲酸甲酯
285'		3-環丙基-6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> - 咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
286'		2-(6-(1-乙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并 [1,2- <i>b</i>]喹啉-3-基)丙-2-醇
287'		2-(6-(1-環丙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑 并[1,2- <i>b</i>]喹啉-3-基)丙-2-醇

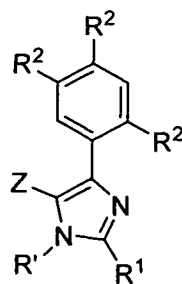
編號	結構	名稱
288'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-3-氟咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶
289'		4-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-基)嗎啉
290'		6-(2-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
291'		3-(3-胺甲醯基咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-6-基)-2-(4-氟苯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-7(8 <i>H</i>)-甲酸甲酯
292'		6-(7-乙醯基-2-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺

編號	結構	名稱
293'		6-(2-(4-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
294'		6-(7-(2,2-二氟乙基)-2-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺
295'		<i>N</i> -(4-(4-氟苯基)-5-(咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-6-基)-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)乙醯胺
296'		1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-(咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-6-基)-1 <i>H</i> -咪唑-2-胺
297'		<i>N</i> -(5-(3-氰基咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)乙醯胺

編號	結構	名稱
298'		6-(2-胺基-1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
190C'		6-(1-(氮雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]喹啶-3-甲腈
195A'		3-(5-(3-胺甲醯基咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-6-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯
195B'		6-(1-(氮雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲醯胺
196A'		(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-基)甲胺
213E'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-3-乙烯基咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒

編號	結構	名稱
272A'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
274C'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲酸乙酯
274D'		(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-基)甲醇
283B'		6-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5 <i>H</i> -吡咯並[1,2- <i>a</i>]咪唑-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈
284D'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-胺

在此態樣之實施例II°中，本發明包含具有式(II°)之結構之化合物：



(II°)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物，

其中

R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₁₂烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基-OR^{S0}、-OR^{S0}、-R^{S0}或氰基；

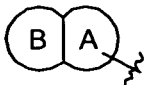
其中每一R^{S0}獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

R¹係氫或C₁-C₆烷基；

或R'及R¹與其所附接之原子組合以形成5員至8員Hca；

每一R²均獨立地為氫、鹵素、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-OR^{S2}或-OR^{S2}；

Z為

式  之稠合二環，其中

環A係6員Het，且

環B係5員Het；且

Z視情況經一或兩個各自獨立地為以下各項之-R^Z基團取代：鹵

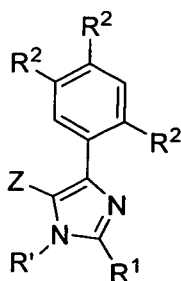
素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Het、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Hca、 $-OR^{S3}$ 、 $-SR^{S3}$ 、 $-NR^{S3}_2$ 、 $-C(O)R^{S3}$ 、 $-C(O)OR^{S3}$ 、 $-C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-C(NR^{S3})NR^{S3}OR^{S3}$ 、 $-S(O)_2NR^{S3}_2$ 、 $-S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OC(O)R^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$ 、 $-OC(O)OR^{S3}$ 、 $-OC(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3f})S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OP(O)(OR^{S3})_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(OR^{S3})$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個 $-R^{Z2}$ 基團取代；

其中每一 R^{S3} 獨立地為氫、 $-NR^{S3}_2$ 、 $-OR^{S3}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Ar、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Het、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Cak或 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C(O)NR^{S4}_2$ 或氰基；且

每一 $-R^{Z2}$ 獨立地係鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-OR^{S4}$ 、 $-SR^{S4}$ 、 $-NR^{S4}_2$ 、 $-C(O)R^{S4}$ 、 $-C(O)OR^{S4}$ 、 $-C(O)NR^{S4}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S4}_2$ 、 $-S(O)_2R^{S4}$ 、 $-OC(O)R^{S4}$ 、 $-N(R^{S4})C(O)R^{S4}$ 、 $-OC(O)OR^{S4}$ 、 $-OC(O)NR^{S4}_2$ 、 $-N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$ 、 $-N(R^{S4})C(O)NR^{S4}_2$ 、 $-N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$ 、 $-OP(O)(OR^{S4})_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(OR^{S4})$ ；且

其中每一 R^{S4} 獨立地係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Ar、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Het、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Cak或 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經一或兩個 C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基或氰基取代。

在此態樣之實施例II₁中，本發明包含具有式(II)之結構之化合物：



(II)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物，

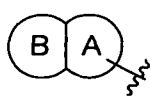
其中

R'係氫或C₁-C₆烷基；

R¹係氫或C₁-C₆烷基；

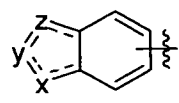
每一R²均獨立地為氫、鹵素或-C₁-C₆烷基；

Z為

(a) 式  之稠合二環，其中

環A係6員Het，且

環B係5員Het；或

(b) 

其中

z係CH、O、S或N；

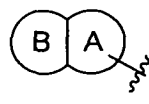
y係CH、CH₂或N；且

x係CH、O、S、N(R^a)；

前提係當z係N且x係N(R^a)時，y不為N；

其中R^a係氫或-C₁-C₆烷基。

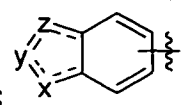
在此態樣之實施例II₂中，本發明包含實施例II₁之化合物，其中

Z係式  之稠合二環，其中

環A係6員Het，且

環B係5員Het。

在此態樣之實施例II₃中，本發明包含實施例II₁之化合物，其中

Z係 

其中

z係CH、O、S或N；

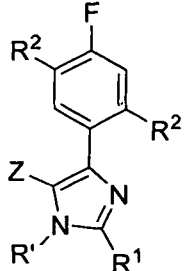
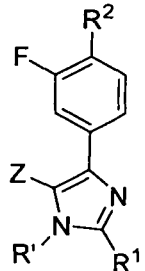
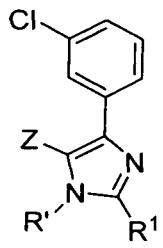
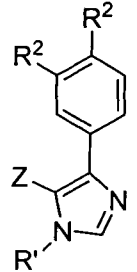
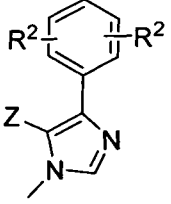
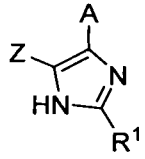
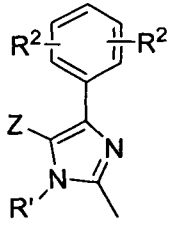
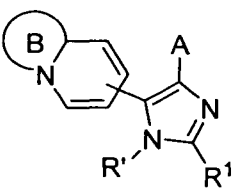
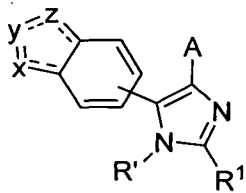
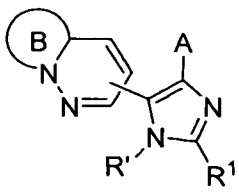
y係CH、CH₂或N；且

x係CH、O、S、N(R^a)；

其中R^a係氫或-C₁-C₆烷基；

前提係當z係N且x係N(R^a)時，y不為N。

在實施例II₄中，本發明化合物係式(IIa)至(IIj)中之一者：

		
(IIa)	(IIb)	(IIc)
		
(IIId)	(IIe)	(IIIf)
		
(IIIg)	(IIh)	(IIi)
		
(IIj)		

其中A、R¹、R²、R'及Z係如上述實施例II°及II₁至II₃中所定義。

本發明此態樣之具體實施例包含式(II°)、(II)及(IIa)至(IIj)中任一者之化合物，其各自如以下各列中之任一者中所定義(或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物)，其中每一條目係如上文所定義之群號(例如，(4z)係指R¹係甲基)，且短劃線「-」指示變量係如實施例I₁中所定義或如適用變量定義(1a)至(1ddd)、(2a)至(2ccc)、(3a)至(3kk)及(4a)至(4gg)中之任一者所定義[例如，當R¹係短劃線時，其可如實施例II₁至II₄中之任一者或適用定義(4a)至(4gg)中之任一者中所定義]：

	(II)	A	Z	R'	R ¹		(II)	A	Z	R'	R ¹
(2)-1	(IIa)	(1a)	(2a)	(3a)	(4a)	(2)-30	(IIId)	(1a)	(2b)	(3m)	(4j)
(2)-2	(IIb)	(1c)	(2b)	(3i)	(4f)	(2)-31	(IIb)	(1c)	(2g)	(3n)	(4l)
(2)-3	(IIc)	(1d)	(2g)	(3j)	(4j)	(2)-32	(IIc)	(1d)	(2i)	(3o)	(4r)
(2)-4	(IIId)	(1e)	(2i)	(3k)	(4l)	(2)-33	(IIId)	(1s)	(2a)	(3p)	(4r)
(2)-5	(IIe)	(1h)	(2a)	(3l)	(4r)	(2)-34	(IIe)	(1bbb)	(2q)	(3n)	(4j)
(2)-6	(IIIf)	(1k)	(2q)	(3m)	(4u)	(2)-35	(IIIf)	(1ccc)	(2r)	(3o)	(4l)
(2)-7	(IIg)	(1l)	(2r)	(3n)	(4v)	(2)-36	(IIg)	(1d)	(2t)	(3p)	(4r)
(2)-8	(IIh)	(1n)	(2t)	(3o)	(4x)	(2)-37	(IIh)	(1e)	(2x)	(3j)	(4f)
(2)-9	(IIi)	(1s)	(2x)	(3p)	(4y)	(2)-38	(IIi)	(1h)	(2y)	(3k)	(4j)
(2)-10	(IIIf)	(1gg)	(2y)	(3i)	(4z)	(2)-39	(IIc)	(1k)	(2aa)	(3l)	(4l)
(2)-11	(IIb)	(1jj)	(2aa)	(3j)	(4r)	(2)-40	(IIId)	(1l)	(2ff)	(3a)	(4l)
(2)-12	(IIc)	(1kk)	(2ff)	(3k)	(4u)	(2)-41	(IIb)	(1n)	(2vv)	(3i)	(4r)
(2)-13	(IIId)	(1ll)	(2qq)	(3l)	(4v)	(2)-42	(IIc)	(1s)	(2g)	(3j)	(4f)
(2)-14	(IIIf)	(1mm)	(2tt)	(3j)	(4v)	(2)-43	(IIId)	(1gg)	(2i)	(3k)	(4j)
(2)-15	(IIb)	(1ss)	(2vv)	(3k)	(4a)	(2)-44	(IIc)	(1jj)	(2a)	(3l)	(4l)
(2)-16	(IIc)	(1tt)	(2g)	(3l)	(4f)	(2)-45	(IIId)	(1kk)	(2q)	(3m)	(4r)
(2)-17	(IIId)	(1uu)	(2i)	(3m)	(4j)	(2)-46	(IIb)	(1ll)	(2a)	(3n)	(4a)
(2)-18	(IIc)	(1xx)	(2a)	(3n)	(4l)	(2)-47	(IIc)	(1mm)	(2b)	(3o)	(4f)
(2)-19	(IIId)	(1aaa)	(2q)	(3o)	(4r)	(2)-48	(IIId)	(1ss)	(2g)	(3p)	(4j)
(2)-20	(IIe)	(1bbb)	(2ff)	(3p)	(4u)	(2)-49	(IIe)	(1tt)	(2i)	(3n)	(4l)
(2)-21	(IIIf)	(1ccc)	(2qq)	(3n)	(4v)	(2)-50	(IIIf)	(1uu)	(2a)	(3j)	(4r)
(2)-22	(IIg)	(1aaa)	(2qq)	(3o)	(4x)	(2)-51	(IIg)	(1xx)	(2q)	(3k)	(4u)
(2)-23	(IIh)	(1bbb)	(2ff)	(3p)	(4y)	(2)-52	(IIh)	(1aaa)	(2r)	(3l)	(4v)
(2)-24	(IIi)	(1ccc)	(2qq)	(3n)	(4z)	(2)-53	(IIi)	(1bbb)	(2t)	(3m)	(4x)
(2)-25	(IIIf)	(1uu)	(2i)	(3o)	(4r)	(2)-54	(IIIf)	(1ccc)	(2x)	(3i)	(4y)
(2)-26	(IIb)	(1xx)	(2a)	(3p)	(4u)	(2)-55	(IIb)	(1l)	(2y)	(3j)	(4z)
(2)-27	(IIc)	(1s)	(2q)	(3j)	(4v)	(2)-56	(IIc)	(1n)	(2aa)	(3k)	(4r)
(2)-28	(IIId)	(1gg)	(2ff)	(3k)	(4j)	(2)-57	(IIId)	(1s)	(2ff)	(3l)	(4u)
(2)-29	(IIc)	(1d)	(2qq)	(3l)	(4l)	(2)-58	(IIc)	(1a)	(2qq)	(3m)	(4v)

	(II)	A	Z	R'	R ¹		(II)	A	Z	R'	R ¹
(2)-59	(II d)	(1 c)	(2 tt)	(3 n)	(4 r)	(2)-88	(II c)	(1 d)	(2 vv)	(3 i)	(4 r)
(2)-60	(II b)	(1 d)	(2 vv)	(3 o)	(4 u)	(2)-89	(II d)	(1 e)	(2 vv)	(3 j)	(4 u)
(2)-61	(II c)	(1 e)	(2 r)	(3 p)	(4 v)	(2)-90	(II d)	(1 h)	(2 g)	(3 k)	(4 v)
(2)-62	(II d)	(1 h)	(2 t)	(3 j)	(4 j)	(2)-91	(II e)	(1 k)	(2 i)	(3 l)	(4 j)
(2)-63	(II e)	(1 k)	(2 x)	(3 k)	(4 l)	(2)-92	(II f)	(1 l)	(2 a)	(3 m)	(4 l)
(2)-64	(II f)	(1 l)	(2 y)	(3 l)	(4 r)	(2)-93	(II g)	(1 n)	(2 q)	(3 n)	(4 a)
(2)-65	(II g)	(1 n)	(2 aa)	(3 m)	(4 f)	(2)-94	(II h)	(1 s)	(2 i)	(3 o)	(4 f)
(2)-66	(II h)	(1 s)	(2 ff)	(3 l)	(4 j)	(2)-95	(II i)	(1 gg)	(2 a)	(3 p)	(4 l)
(2)-67	(II i)	(1 gg)	(2 qq)	(3 a)	(4 l)	(2)-96	(II f)	(1 jj)	(2 q)	(3 a)	(4 r)
(2)-68	(II f)	(1 jj)	(2 tt)	(3 i)	(4 v)	(2)-97	(II b)	(1 kk)	(2 r)	(3 i)	(4 u)
(2)-69	(II b)	(1 kk)	(2 vv)	(3 j)	(4 a)	(2)-98	(II c)	(1 ll)	(2 t)	(3 j)	(4 v)
(2)-70	(II c)	(1 ll)	(2 ff)	(3 i)	(4 f)	(2)-99	(II d)	(1 mm)	(2 x)	(3 i)	(4 x)
(2)-71	(II d)	(1 mm)	(2 qq)	(3 j)	(4 j)	(2)-100	(II f)	(1 ss)	(2 y)	(3 j)	(4 y)
(2)-72	(II g)	(1 ss)	(2 i)	(3 k)	(4 l)	(2)-101	(II b)	(1 tt)	(2 aa)	(3 i)	(4 z)
(2)-73	(II h)	(1 tt)	(2 a)	(3 l)	(4 r)	(2)-102	(II c)	(1 uu)	(2 ff)	(3 j)	(4 r)
(2)-74	(II i)	(1 uu)	(2 q)	(3 m)	(4 a)	(2)-103	(II d)	(1 xx)	(2 qq)	(3 k)	(4 a)
(2)-75	(II c)	(1 xx)	(2 b)	(3 n)	(4 f)	(2)-104	(II d)	(1 aaa)	(2 tt)	(3 l)	(4 f)
(2)-76	(II d)	(1 aaa)	(2 g)	(3 o)	(4 j)	(2)-105	(II e)	(1 bbb)	(2 vv)	(3 a)	(4 j)
(2)-77	(II e)	(1 bbb)	(2 i)	(3 p)	(4 l)	(2)-106	(II f)	(1 ccc)	(2 r)	(3 i)	(4 l)
(2)-78	(II f)	(1 ccc)	(2 a)	(3 i)	(4 a)	(2)-107	(II g)	(1 h)	(2 vv)	(3 j)	(4 r)
(2)-79	(II g)	(1 n)	(2 q)	(3 j)	(4 f)	(2)-108	(II h)	(1 k)	(2 g)	(3 j)	(4 u)
(2)-80	(II h)	(1 s)	(2 r)	(3 k)	(4 j)	(2)-109	(II i)	(1 l)	(2 i)	(3 k)	(4 v)
(2)-81	(II i)	(1 gg)	(2 t)	(3 j)	(4 l)	(2)-110	(II i)	(1 n)	(2 a)	(3 l)	(4 x)
(2)-82	(II f)	(1 aaa)	(2 x)	(3 k)	(4 r)	(2)-111	(II f)	(1 s)	(2 q)	(3 a)	(4 y)
(2)-83	(II b)	(1 bbb)	(2 y)	(3 l)	(4 u)	(2)-112	(II b)	(1 gg)	(2 qq)	(3 i)	(4 z)
(2)-84	(II c)	(1 ccc)	(2 aa)	(3 m)	(4 v)	(2)-113	(II c)	(1 jj)	(2 tt)	(3 j)	(4 j)
(2)-85	(II d)	(1 l)	(2 ff)	(3 k)	(4 x)	(2)-114	(II d)	(1 kk)	(2 vv)	(3 j)	(4 l)
(2)-86	(II f)	(1 n)	(2 qq)	(3 l)	(4 y)	(2)-115	(II d)	(1 ll)	(2 ff)	(3 k)	(4 a)
(2)-87	(II b)	(1 s)	(2 tt)	(3 a)	(4 z)	(2)-116	(II e)	(1 mm)	(2 qq)	(3 l)	(4 f)

	(II)	A	Z	R'	R ¹		(II)	A	Z	R'	R ¹
(2)-117	(II f)	(1 ss)	(2 i)	(3 m)	(4 v)	(2)-146	(II i)	(1 l)	(2 t)	(3 l)	(4 j)
(2)-118	(II g)	(1 tt)	(2 a)	(3 k)	(4 j)	(2)-147	(II f)	(1 n)	(2 x)	(3 m)	(4 l)
(2)-119	(II h)	(1 uu)	(2 q)	(3 l)	(4 l)	(2)-148	(II b)	(1 s)	(2 y)	(3 n)	(4 a)
(2)-120	(II i)	(1 xx)	(2 ff)	(3 m)	(4 a)	(2)-149	(II c)	(1 n)	(2 aa)	(3 o)	(4 f)
(2)-121	(II f)	(1 aaa)	(2 qq)	(3 n)	(4 f)	(2)-150	(II d)	(1 s)	(2 ff)	(3 p)	(4 a)
(2)-122	(II b)	(1 bbb)	(2 b)	(3 o)	(4 l)	(2)-151	(II b)	(1 n)	(2 qq)	(3 i)	(4 f)
(2)-123	(II c)	(1 ccc)	(2 g)	(3 p)	(4 r)	(2)-152	(II c)	(1 s)	(2 tt)	(3 j)	(4 u)
(2)-124	(II d)	(1 l)	(2 i)	(3 i)	(4 u)	(2)-153	(II d)	(1 gg)	(2 vv)	(3 k)	(4 v)
(2)-125	(II b)	(1 n)	(2 a)	(3 j)	(4 v)	(2)-154	(II e)	(1 c)	(2 vv)	(3 l)	(4 j)
(2)-126	(II c)	(1 s)	(2 q)	(3 k)	(4 x)	(2)-155	(II f)	(1 d)	(2 g)	(3 i)	(4 l)
(2)-127	(II d)	(1 d)	(2 r)	(3 l)	(4 y)	(2)-156	(II g)	(1 e)	(2 i)	(3 j)	(4 a)
(2)-128	(II e)	(1 e)	(2 t)	(3 a)	(4 z)	(2)-157	(II h)	(1 h)	(2 a)	(3 k)	(4 f)
(2)-129	(II f)	(1 h)	(2 x)	(3 i)	(4 j)	(2)-158	(II i)	(1 k)	(2 q)	(3 l)	(4 u)
(2)-130	(II g)	(1 k)	(2 y)	(3 j)	(4 l)	(2)-159	(II d)	(1 l)	(2 g)	(3 m)	(4 v)
(2)-131	(II h)	(1 n)	(2 aa)	(3 k)	(4 a)	(2)-160	(II e)	(1 n)	(2 i)	(3 n)	(4 j)
(2)-132	(II i)	(1 s)	(2 ff)	(3 l)	(4 f)	(2)-161	(II f)	(1 s)	(2 a)	(3 o)	(4 l)
(2)-133	(II f)	(1 gg)	(2 qq)	(3 m)	(4 v)	(2)-162	(II g)	(1 gg)	(2 q)	(3 p)	(4 a)
(2)-134	(II b)	(1 gg)	(2 tt)	(3 n)	(4 j)	(2)-163	(II h)	(1 jj)	(2 g)	(3 a)	(4 f)
(2)-135	(II c)	(1 jj)	(2 vv)	(3 o)	(4 l)	(2)-164	(II i)	(1 kk)	(2 i)	(3 i)	(4 j)
(2)-136	(II d)	(1 kk)	(2 g)	(3 p)	(4 a)	(2)-165	(II f)	(1 ll)	(2 a)	(3 j)	(4 l)
(2)-137	(II f)	(1 ll)	(2 i)	(3 a)	(4 f)	(2)-166	(II b)	(1 mm)	(2 q)	(3 a)	(4 r)
(2)-138	(II b)	(1 mm)	(2 a)	(3 i)	(4 j)	(2)-167	(II c)	(1 ss)	(2 r)	(3 i)	(4 u)
(2)-139	(II c)	(1 ss)	(2 q)	(3 j)	(4 l)	(2)-168	(II d)	(1 tt)	(2 t)	(3 j)	(4 v)
(2)-140	(II d)	(1 tt)	(2 b)	(3 a)	(4 r)	(2)-169	(II b)	(1 uu)	(2 x)	(3 k)	(4 x)
(2)-141	(II d)	(1 uu)	(2 g)	(3 i)	(4 u)	(2)-170	(II c)	(1 xx)	(2 y)	(3 l)	(4 y)
(2)-142	(II e)	(1 xx)	(2 i)	(3 j)	(4 v)	(2)-171	(II d)	(1 aaa)	(2 aa)	(3 m)	(4 z)
(2)-143	(II f)	(1 aaa)	(2 a)	(3 i)	(4 x)	(2)-172	(II e)	(1 bbb)	(2 ff)	(3 n)	(4 j)
(2)-144	(II g)	(1 bbb)	(2 q)	(3 j)	(4 y)	(2)-173	(II f)	(1 ccc)	(2 qq)	(3 o)	(4 l)
(2)-145	(II h)	(1 ccc)	(2 r)	(3 k)	(4 z)	(2)-174	(II g)	(1 n)	(2 tt)	(3 p)	(4 a)

	(II)	A	Z	R'	R ¹		(II)	A	Z	R'	R ¹
(2)-175	(IIh)	(1s)	(2vv)	(3a)	(4f)	(2)-204	(IIe)	(1c)	(2b)	(3n)	(4y)
(2)-176	(IIi)	(1gg)	(2g)	(3i)	(4r)	(2)-205	(IIf)	(1d)	(2g)	(3o)	(4z)
(2)-177	(II d)	(1e)	(2i)	(3j)	(4u)	(2)-206	(IIb)	(1e)	(2i)	(3p)	(4j)
(2)-178	(IIe)	(1h)	(2a)	(3k)	(4j)	(2)-207	(IIc)	(1h)	(2a)	(3k)	(4l)
(2)-179	(II f)	(1k)	(2q)	(3l)	(4l)	(2)-208	(II d)	(1k)	(2q)	(3l)	(4r)
(2)-180	(II b)	(1l)	(2a)	(3a)	(4r)	(2)-209	(IIe)	(1l)	(2r)	(3a)	(4u)
(2)-181	(II c)	(1n)	(2b)	(3i)	(4f)	(2)-210	(II f)	(1n)	(2t)	(3i)	(4v)
(2)-182	(II d)	(1s)	(2g)	(3j)	(4r)	(2)-211	(II g)	(1n)	(2x)	(3j)	(4x)
(2)-183	(IIe)	(1gg)	(2i)	(3k)	(4u)	(2)-212	(II h)	(1s)	(2y)	(3k)	(4y)
(2)-184	(II f)	(1jj)	(2a)	(3l)	(4v)	(2)-213	(II i)	(1gg)	(2aa)	(3l)	(4z)
(2)-185	(II g)	(1kk)	(2q)	(3m)	(4u)	(2)-214	(II d)	(1kk)	(2ff)	(3m)	(4j)
(2)-186	(II h)	(1ll)	(2r)	(3n)	(4v)	(2)-215	(IIe)	(1ll)	(2qq)	(3n)	(4l)
(2)-187	(II i)	(1mm)	(2t)	(3o)	(4x)	(2)-216	(II f)	(1mm)	(2tt)	(3o)	(4a)
(2)-188	(II f)	(1ss)	(2x)	(3p)	(4y)	(2)-217	(II a)	(1ss)	(2vv)	(3p)	(4f)
(2)-189	(II b)	(1tt)	(2y)	(3i)	(4z)	(2)-218	(II b)	(1tt)	(2ff)	(3n)	(4v)
(2)-190	(II c)	(1uu)	(2aa)	(3j)	(4r)	(2)-219	(II c)	(1uu)	(2qq)	(3o)	(4a)
(2)-191	(II d)	(1xx)	(2ff)	(3k)	(4u)	(2)-220	(II d)	(1xx)	(2i)	(3p)	(4f)
(2)-192	(II g)	(1aaa)	(2qq)	(3l)	(4v)	(2)-221	(II a)	(1aaa)	(2a)	(3a)	(4j)
(2)-193	(II h)	(1tt)	(2tt)	(3i)	(4j)	(2)-222	(II b)	(1bbb)	(2q)	(3i)	(4l)
(2)-194	(II i)	(1uu)	(2vv)	(3j)	(4l)	(2)-223	(II c)	(1ccc)	(2ff)	(3j)	(4r)
(2)-195	(II b)	(1xx)	(2vv)	(3k)	(4a)	(2)-224	(II d)	(1tt)	(2qq)	(3k)	(4u)
(2)-196	(II c)	(1l)	(2y)	(3l)	(4f)	(2)-225	(II e)	(1uu)	(2vv)	(3l)	(4v)
(2)-197	(II d)	(1n)	(2aa)	(3m)	(4f)	(2)-226	(II f)	(1xx)	(2g)	(3m)	(4x)
(2)-198	(II e)	(1s)	(2ff)	(3n)	(4j)	(2)-227	(II g)	(1gg)	(2i)	(3a)	(4y)
(2)-199	(II f)	(1n)	(2g)	(3o)	(4l)	(2)-228	(II h)	(1c)	(2a)	(3i)	(4z)
(2)-200	(II g)	(1s)	(2i)	(3p)	(4r)	(2)-229	(II i)	(1d)	(2q)	(3j)	(4j)
(2)-201	(II h)	(1gg)	(2a)	(3a)	(4u)	(2)-230	(II g)	(1e)	(2i)	(3k)	(4l)
(2)-202	(II i)	(1d)	(2q)	(3i)	(4v)	(2)-231	(II h)	(1n)	(2a)	(3l)	(4r)
(2)-203	(II d)	(1a)	(2a)	(3j)	(4x)	(2)-232	(II i)	(1s)	(2q)	(3m)	(4j)

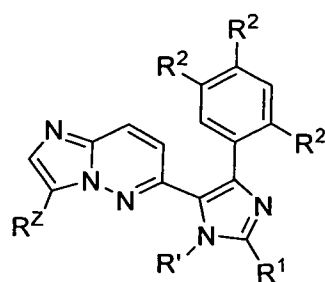
	(II)	A	Z	R'	R ¹		(II)	A	Z	R'	R ¹
(2)-233	(II _f)	(1gg)	(2r)	(3n)	(4l)	(2)-262	(II _d)	(1n)	(2tt)	(3j)	(4x)
(2)-234	(II _a)	(1d)	(2vv)	(3o)	(4r)	(2)-263	(II _e)	(1s)	(2vv)	(3k)	(4y)
(2)-235	(II _b)	(1s)	(2g)	(3p)	(4u)	(2)-264	(II _f)	(1gg)	(2vv)	(3l)	(4z)
(2)-236	(II _c)	(1gg)	(2i)	(3a)	(4v)	(2)-265	(II _g)	(1ll)	(2y)	(3m)	(4l)
(2)-237	(II _d)	(1jj)	(2a)	(3i)	(4x)	(2)-266	(II _h)	(1mm)	(2aa)	(3n)	(4r)
(2)-238	(II _e)	(1kk)	(2q)	(3j)	(4y)	(2)-267	(II _i)	(1ss)	(2ff)	(3o)	(4u)
(2)-239	(II _f)	(1n)	(2qq)	(3k)	(4z)	(2)-268	(II _d)	(1tt)	(2a)	(3p)	(4v)
(2)-240	(II _g)	(1s)	(2tt)	(3l)	(4j)	(2)-269	(II _e)	(1n)	(2b)	(3n)	(4x)
(2)-241	(II _g)	(1gg)	(2vv)	(3m)	(4l)	(2)-270	(II _f)	(1s)	(2g)	(3o)	(4y)
(2)-242	(II _h)	(1tt)	(2vv)	(3n)	(4r)	(2)-271	(II _e)	(1gg)	(2i)	(3p)	(4z)
(2)-243	(II _i)	(1uu)	(2y)	(3o)	(4u)	(2)-272	(II _f)	(1bbb)	(2a)	(3j)	(4j)
(2)-244	(II _d)	(1xx)	(2aa)	(3j)	(4v)	(2)-273	(II _g)	(1ccc)	(2q)	(3k)	(4l)
(2)-245	(II _e)	(1aaa)	(2ff)	(3k)	(4x)	(2)-274	(II _h)	(1n)	(2r)	(3l)	(4a)
(2)-246	(II _f)	(1bbb)	(2i)	(3l)	(4y)	(2)-275	(II _i)	(1s)	(2t)	(3m)	(4f)
(2)-247	(II _g)	(1ccc)	(2a)	(3m)	(4z)	(2)-276	(II _e)	(1gg)	(2x)	(3k)	(4j)
(2)-248	(II _h)	(1tt)	(2q)	(3p)	(4a)	(2)-277	(II _f)	(1d)	(2a)	(3l)	(4l)
(2)-249	(II _i)	(1uu)	(2r)	(3n)	(4f)	(2)-278	(II _g)	(1xx)	(2b)	(3m)	(4r)
(2)-250	(II _g)	(1xx)	(2vv)	(3o)	(4j)	(2)-279	(II _h)	(1n)	(2g)	(3n)	(4j)
(2)-251	(II _h)	(1n)	(2g)	(3j)	(4l)	(2)-280	(II _i)	(1s)	(2i)	(3o)	(4l)
(2)-252	(II _i)	(1s)	(2i)	(3k)	(4r)	(2)-281	(II _e)	(1gg)	(2a)	(3p)	(4r)
(2)-253	(II _d)	(1gg)	(2a)	(3l)	(4u)	(2)-282	(II _f)	(1d)	(2q)	(3n)	(4u)
(2)-254	(II _e)	(1c)	(2q)	(3m)	(4v)	(2)-283	(II _b)	(1e)	(2r)	(3o)	(4v)
(2)-255	(II _f)	(1d)	(2qq)	(3p)	(4x)	(2)-284	(II _c)	(1h)	(2t)	(3p)	(4x)
(2)-256	(II _d)	(1e)	(2tt)	(3j)	(4y)	(2)-285	(II _d)	(1k)	(2x)	(3n)	(4y)
(2)-257	(II _e)	(1h)	(2vv)	(3k)	(4z)	(2)-286	(II _e)	(1l)	(2y)	(3o)	(4z)
(2)-258	(II _f)	(1k)	(2y)	(3l)	(4l)	(2)-287	(II _f)	(1n)	(2aa)	(3p)	(4j)
(2)-259	(II _a)	(1l)	(2aa)	(3m)	(4r)	(2)-288	(II _g)	(1s)	(2ff)	(3j)	(4l)
(2)-260	(II _b)	(1n)	(2ff)	(3l)	(4u)	(2)-289	(II _h)	(1gg)	(2qq)	(3k)	(4r)
(2)-261	(II _c)	(1s)	(2qq)	(3i)	(4v)	(2)-290	(II _i)	(1jj)	(2tt)	(3l)	(4j)

	(II)	A	Z	R'	R ¹
(2)-291	(IIc)	(1kk)	(2vv)	(3m)	(4l)
(2)-292	(IIId)	(1ll)	(2g)	(3l)	(4r)
(2)-293	(IIe)	(1mm)	(2i)	(3m)	(4j)
(2)-294	(IIIf)	(1ss)	(2a)	(3j)	(4l)
(2)-295	(IIg)	(1n)	(2q)	(3k)	(4r)
(2)-296	(IIh)	(1s)	(2r)	(3l)	(4u)
(2)-297	(IIi)	(1gg)	(2t)	(3m)	(4v)
(2)-298	(IIId)	(1aaa)	(2x)	(3n)	(4x)
(2)-299	(IIe)	(1bbb)	(2y)	(3o)	(4y)
(2)-300	(IIIf)	(1ccc)	(2aa)	(3p)	(4z)
(2)-301	(IIj)	(1e)	(2ww)	(3q)	(4u)
(2)-302	(IIj)	(1h)	(2xx)	(3r)	(4bb)
(2)-303	(IIj)	(1k)	(2yy)	(3s)	(4cc)
(2)-304	(IIj)	(1l)	(2zz)	(3t)	(4dd)
(2)-305	(IIj)	(1n)	(2aaa)	(3u)	(4ee)
(2)-306	(IIj)	(1s)	(2bbb)	(3v)	(4ff)
(2)-307	(IIj)	(1gg)	(2ccc)	(3w)	(4gg)
(2)-308	(IIj)	(1jj)	(2ww)	(3x)	(4u)
(2)-309	(IIj)	(1kk)	(2xx)	(3y)	(4bb)
(2)-310	(IIj)	(1ll)	(2yy)	(3z)	(4cc)
(2)-311	(IIj)	(1mm)	(2zz)	(3aa)	(4dd)
(2)-312	(IIj)	(1ss)	(2aaa)	(3bb)	(4ee)
(2)-313	(IIj)	(1n)	(2bbb)	(3cc)	(4ff)
(2)-314	(IIj)	(1s)	(2ccc)	(3dd)	(4gg)
(2)-315	(IIj)	(1gg)	(2ww)	(3ee)	(4u)
(2)-316	(IIj)	(1aaa)	(2xx)	(3ff)	(4bb)
(2)-317	(IIj)	(1bbb)	(2yy)	(3gg)	(4cc)
(2)-318	(IIj)	(1s)	(2zz)	(3hh)	(4dd)
(2)-319	(IIj)	(1a)	(2aaa)	(3ii)	(4ee)

	(II)	A	Z	R'	R ¹
(2)-320	(IIj)	(1c)	(2bbb)	(3jj)	(4ff)

在一些實施例中，式(II)或(IIa)至(IIj)之化合物係以下化合物中之一者(或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物)：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、15、16、17、18、22、23、24、25、27、28、31、32、33、34、41、42、48、60、61、62、63、64、71、98、99、102、104、108、125、126。

在此態樣之實施例III°中，本發明包含具有式(III°)之結構之化合物：



(III°)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物，

其中

R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₁₂烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基-OR^{S0}、-OR^{S0}、-R^{S0}或氰基；

其中每一R^{S0}獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

R¹係氫或C₁-C₆烷基；

或R'及R¹與其所附接之原子組合以形成5員至8員Hca；

每一R²均獨立地為氫、鹵素、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-OR^{S2}或-

OR^{S2} ；且

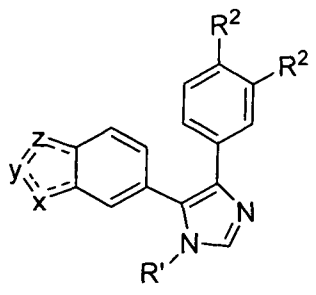
R^Z 係鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Hca$ 、 $-OR^{S3}$ 、 $-SR^{S3}$ 、 $-NR^{S3}_2$ 、 $-C(O)R^{S3}$ 、 $-C(O)OR^{S3}$ 、 $-C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-C(NR^{S3})NR^{S3}OR^{S3}$ 、 $-S(O)_2NR^{S3}_2$ 、 $-S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OC(O)R^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$ 、 $-OC(O)OR^{S3}$ 、 $-OC(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3f})S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OP(O)(OR^{S3})_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(OR^{S3})$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個 $-R^{Z2}$ 基團取代；

其中每一 R^{S3} 獨立地為氫、 $-NR^{S3}_2$ 、 $-OR^{S3}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Cak$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Hca$ ，其中 Ar 、 Het 、 Cak 、 Hca 、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C(O)NR^{S4}_2$ 或氰基；且

每一 $-R^{Z2}$ 獨立地係鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-OR^{S4}$ 、 $-SR^{S4}$ 、 $-NR^{S4}_2$ 、 $-C(O)R^{S4}$ 、 $-C(O)OR^{S4}$ 、 $-C(O)NR^{S4}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S4}_2$ 、 $-S(O)_2R^{S4}$ 、 $-OC(O)R^{S4}$ 、 $-N(R^{S4})C(O)R^{S4}$ 、 $-OC(O)OR^{S4}$ 、 $-OC(O)NR^{S4}_2$ 、 $-N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$ 、 $-N(R^{S4})C(O)NR^{S4}_2$ 、 $-N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$ 、 $-OP(O)(OR^{S4})_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(OR^{S4})$ ；且

其中每一 R^{S4} 獨立地係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Cak$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Hca$ ，其中 Ar 、 Het 、 Cak 、 Hca 、烷基及鹵烷基視情況經一或兩個 C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基或氰基取代。

在此態樣之實施例III₁中，本發明包含具有式(III)之結構之化合物：



(III)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物，

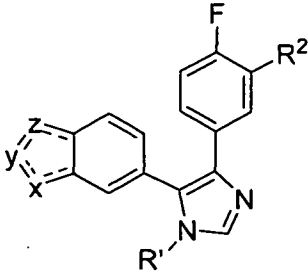
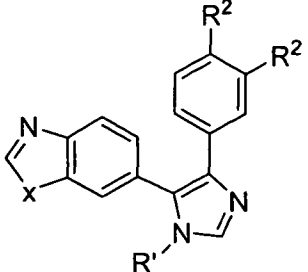
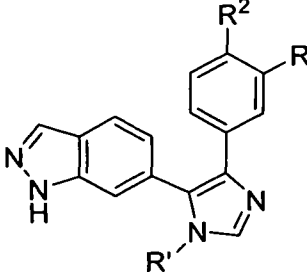
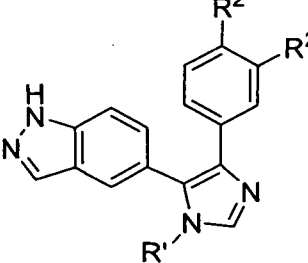
其中

- R'係氫或C₁-C₆烷基；
- 每一R²均獨立地為氫、鹵素或-C₁-C₆烷基；
- z係CH、O、S或N；
- y係CH、CH₂或N；且
- x係CH、O、S、N(R^a)；
- 其中R^a係氫或-C₁-C₆烷基。

前提係當z係N且x係N(R^a)時，y不為N。

在實施例III₂中，本發明化合物係式(IIIa)至(IIIj)中之一者：

(IIIa)	(IIIb)	(IIIc)
(IIIId)	(IIIe)	(IIIIf)

		
(IIIg)	(IIIh)	(IIIi)
		
(IIIj)		

其中R²、R'、x、y、z及R^a係如上述實施例III₁中所定義。

本發明此態樣之具體實施例包含式(III^o)、(III)及(IIIa)至(IIIj)中任一者之化合物，其各自如以下各列中之任一者中所定義(或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物)，其中每一條目係如上文所定義之群號(例如，(3o)係指R'係甲基)，「X」指示變量係由實施例中之另一基團定義(例如，在下文實施例(3)-9中，Z係在(IIIi)中所定義)且短劃線「-」指示變量係如實施例I₁中所定義或如適用變量定義(1a)至(1ddd)、(2a)至(2ccc)、(3a)至(3kk)及(4a)至(4gg)中之任一者所定義[例如，當R'係短劃線時，其可如實施例III₁或III₂或適用定義(3a)至(3kk)中之任一者中所定義]：

	(III)	A	Z	R'
(3)-1	(IIIa)	(1a)	(2i)	(3a)
(3)-2	(IIIb)	(1c)	(2cc)	(3i)
(3)-3	(IIIc)	(1d)	-	X
(3)-4	(IIId)	(1e)	(2i)	X
(3)-5	(IIIe)	X	(2cc)	(3l)
(3)-6	(IIIf)	X	(2i)	(3m)
(3)-7	(IIIg)	(1l)	(2cc)	(3n)
(3)-8	(IIIh)	(1n)	(2mm)	(3o)
(3)-9	(IIIi)	(1s)	X	(3p)
(3)-10	(IIIj)	(1gg)	X	(3j)
(3)-11	(IIIa)	(1xx)	-	(3k)
(3)-12	(IIIb)	(1kk)	(2i)	(3l)
(3)-13	(IIIc)	(1d)	(2cc)	X
(3)-14	(IIId)	(1mm)	-	X
(3)-15	(IIIa)	(1aaa)	(2i)	(3a)
(3)-16	(IIIb)	(1tt)	(2cc)	(3i)
(3)-17	(IIIc)	(1uu)	-	X
(3)-18	(IIId)	(1xx)	-	X
(3)-19	(IIIe)	X	(2i)	-
(3)-20	(IIIf)	X	(2cc)	(3j)
(3)-21	(IIIg)	(1ccc)	-	(3k)
(3)-22	(IIIh)	(1k)	(2mm)	(3l)
(3)-23	(IIIi)	(1ss)	X	(3a)
(3)-24	(IIIj)	(1tt)	X	(3i)
(3)-25	(IIIa)	(1xx)	-	(3j)
(3)-26	(IIIb)	(1aaa)	-	(3k)
(3)-27	(IIIc)	(1h)	(2i)	X
(3)-28	(IIId)	-	(2cc)	X
(3)-29	(IIIc)	-	-	X

	(III)	A	Z	R'
(3)-30	(IIIe)	X	(2i)	-
(3)-31	(IIIf)	X	-	(3n)
(3)-32	(IIIa)	(1aaa)	-	(3o)
(3)-33	(IIId)	-	(2cc)	X
(3)-34	(IIIe)	X	(2i)	-
(3)-35	(IIIf)	X	(2cc)	(3j)
(3)-36	(IIIg)	(1ss)	-	(3k)
(3)-37	(IIIh)	(1tt)	(2mm)	(3l)
(3)-38	(IIIi)	(1k)	X	(3a)
(3)-39	(IIIj)	(1uu)	X	(3i)
(3)-40	(IIIa)	(1bbb)	-	(3j)
(3)-41	(IIIb)	(1aaa)	(2i)	(3k)
(3)-42	(IIIc)	(1n)	(2cc)	X
(3)-43	(IIId)	(1k)	-	X
(3)-44	(IIId)	(1uu)	(2i)	X
(3)-45	(IIIe)	X	(2cc)	-
(3)-46	(IIIf)	X	(2i)	(3a)
(3)-47	(IIIg)	(1ss)	(2cc)	(3j)
(3)-48	(IIIh)	(1ss)	(2mm)	(3k)
(3)-49	(IIIi)	(1tt)	X	(3l)
(3)-50	(IIIj)	(1k)	X	(3i)
(3)-51	(IIId)	(1uu)	-	X
(3)-52	(IIIe)	X	(2i)	-
(3)-53	(IIIf)	X	(2cc)	(3n)
(3)-54	(IIIg)	(1k)	-	(3o)
(3)-55	(IIIh)	(1uu)	(2mm)	(3p)
(3)-56	(IIIi)	(1ss)	X	(3i)
(3)-57	(IIIa)	(1xx)	(2i)	(3j)
(3)-58	(IIIb)	(1e)	(2cc)	(3i)

	(III)	A	Z	R'
(3)-59	(IIIc)	(1l)	-	X
(3)-60	(IIIId)	(1k)	-	X
(3)-61	(IIIc)	(1n)	-	X
(3)-62	(IIIId)	(1uu)	-	X
(3)-63	(IIIe)	X	(2i)	-
(3)-64	(IIIf)	X	(2cc)	(3i)
(3)-65	(IIIg)	(1uu)	-	(3j)
(3)-66	(IIIh)	(1tt)	(2mm)	(3j)
(3)-67	(IIIi)	(1k)	X	(3k)
(3)-68	(IIIj)	(1k)	X	(3l)
(3)-69	(IIIc)	(1uu)	-	(3k)
(3)-70	(IIIe)	X	-	-
(3)-71	(IIIf)	X	(2i)	(3a)
(3)-72	(IIIa)	(1ccc)	(2cc)	(3i)
(3)-73	(IIIc)	(1k)	-	X
(3)-74	(IIIId)	(1uu)	-	-
(3)-75	(IIIe)	X	(2i)	-
(3)-76	(IIIf)	X	(2cc)	(3j)
(3)-77	(IIIg)	(1ss)	-	(3k)
(3)-78	(IIIh)	(1tt)	(2rr)	(3l)
(3)-79	(IIIi)	(1k)	X	(3a)
(3)-80	(IIIj)	(1uu)	X	(3i)
(3)-81	(IIIb)	(1bbb)	(2cc)	(3j)
(3)-82	(IIIc)	(1m)	-	X
(3)-83	(IIIe)	X	(2i)	-
(3)-84	(IIIf)	X	(2cc)	(3i)
(3)-85	(IIIg)	(1ss)	(2i)	(3k)
(3)-86	(IIIg)	(1tt)	(2cc)	(3a)
(3)-87	(IIIh)	(1k)	(2mm)	(3k)

	(III)	A	Z	R'
(3)-88	(IIIe)	X	-	-
(3)-89	(IIIf)	X	(2i)	(3i)
(3)-90	(IIIg)	(1ss)	(2cc)	(3j)
(3)-91	(IIIh)	(1tt)	(2mm)	(3k)
(3)-92	(IIIi)	(1k)	X	(3l)
(3)-93	(IIIj)	(1uu)	X	(3n)
(3)-94	(IIIb)	(1aaa)	-	(3o)
(3)-95	(IIIc)	(1k)	(2i)	X
(3)-96	(IIIe)	X	(2cc)	-
(3)-97	(IIIf)	X	-	(3n)
(3)-98	(IIIg)	(1n)	-	(3o)
(3)-99	(IIIg)	(1k)	-	(3p)
(3)-100	(IIIh)	(1ss)	(2qq)	(3k)
(3)-101	(IIIg)	(1tt)		(3l)
(3)-102	(IIIh)	(1k)	(2mm)	(3a)
(3)-103	(IIIi)	(1uu)	X	(3a)
(3)-104	(IIIj)	(1k)	X	(3i)
(3)-105	(IIIb)	(1ccc)	-	(3j)
(3)-106	(IIIc)	(1k)	-	X
(3)-107	(IIIe)	X	(2i)	-
(3)-108	(IIIf)	X	(2cc)	(3i)
(3)-109	(IIIg)	(1k)	-	(3j)
(3)-110	(IIIg)	(1tt)	-	(3i)
(3)-111	(IIIh)	(1ss)	(2mm)	(3a)
(3)-112	(IIIf)	X	-	(3i)
(3)-113	(IIIg)	(1k)	(2i)	(3j)
(3)-114	(IIIh)	(1n)	(2cc)	(3j)
(3)-115	(IIIi)	(1x)	X	(3k)
(3)-116	(IIIj)	(1k)	X	(3n)

	(III)	A	Z	R'
(3)-117	(IIIb)	(1bbb)	-	(3o)
(3)-118	(IIIc)	(1uu)	-	X
(3)-119	(IIIe)	X	(2i)	-
(3)-120	(IIIf)	X	(2cc)	(3k)
(3)-121	(IIIg)	(1ss)	(2i)	(3a)
(3)-122	(IIIg)	(1tt)	(2cc)	(3i)
(3)-123	(IIIh)	(1k)	(2mm)	(3j)
(3)-124	(IIIf)	X	(2i)	(3a)
(3)-125	(IIIg)	(1uu)	(2i)	(3j)
(3)-126	(IIIa)	(1aaa)	(2cc)	(3k)
(3)-127	(IIIb)	(1xx)	-	(3l)
(3)-128	(IIIc)	(1k)	-	X
(3)-129	(III d)	(1n)	(2i)	X
(3)-130	(IIIe)	X	(2cc)	-
(3)-131	(III f)	X	-	(3a)
(3)-132	(III g)	(1k)	-	(3j)
(3)-133	(III h)	(1n)	(2mm)	(3k)
(3)-134	(III i)	(1l)	X	(3l)
(3)-135	(III j)	(1uu)	X	(3k)
(3)-136	(III a)	(1xx)	(2i)	(3a)
(3)-137	(III b)	(1aaa)	(2cc)	(3i)
(3)-138	(III c)	(1ss)	-	X
(3)-139	(III d)	(1tt)	-	X
(3)-140	(III c)	(1k)	(2i)	X
(3)-141	(III e)	X	(2cc)	-
(3)-142	(III f)	X	-	(3i)
(3)-143	(III a)	(1bbb)	(2i)	(3j)
(3)-144	(III b)	(1aaa)	(2cc)	(3k)
(3)-145	(III c)	(1uu)	-	X

	(III)	A	Z	R'
(3)-146	(III d)	(1c)	-	X
(3)-147	(III e)	X	(2i)	-
(3)-148	(III f)	X	(2cc)	(3a)
(3)-149	(III b)	(1xx)	-	(3i)
(3)-150	(III c)	(1uu)	(2i)	X
(3)-151	(III e)	X	(2cc)	-
(3)-152	(III f)	X	(2i)	(3n)
(3)-153	(III g)	(1d)	(2cc)	(3o)
(3)-154	(III g)	(1k)	-	(3p)
(3)-155	(III h)	(1d)	(2pp)	(3a)
(3)-156	(III g)	(1n)	(2i)	(3i)
(3)-157	(III h)	(1k)	(2cc)	(3j)
(3)-158	(III i)	(1d)	X	(3k)
(3)-159	(III j)	(1n)	X	(3n)
(3)-160	(III b)	(1ccc)	-	(3o)
(3)-161	(III c)	(1uu)	(2i)	X
(3)-162	(III e)	X	(2i)	-
(3)-163	(III f)	X	(2cc)	(3i)
(3)-164	(III a)	(1aaa)	(2i)	(3j)
(3)-165	(III b)	(1xx)	(2cc)	(3k)
(3)-166	(III c)	(1d)	-	X
(3)-167	(III d)	(1k)	(2i)	X
(3)-168	(III a)	(1ccc)	(2i)	(3k)
(3)-169	(III b)	(1e)	(2cc)	(3a)
(3)-170	(III a)	(1aaa)	(2i)	(3j)
(3)-171	(III b)	(1e)	(2cc)	(3k)
(3)-172	(III c)	(1uu)	-	(3l)
(3)-173	(III a)	(1xx)	-	(3a)
(3)-174	(III b)	(1ccc)	(2i)	(3i)

	(III)	A	Z	R'
(3)-175	(IIIc)	(1k)	(2cc)	X
(3)-176	(IIIId)	(1d)	(2i)	-
(3)-177	(IIIc)	(1n)	(2cc)	X
(3)-178	(IIIe)	X	-	-
(3)-179	(IIIf)	X	(2i)	(3n)
(3)-180	(IIIg)	(1ss)	(2cc)	(3o)
(3)-181	(IIIg)	(1tt)	-	(3p)
(3)-182	(IIIh)	(1k)	(2oo)	(3k)
(3)-183	(IIIi)	(1uu)	X	(3l)
(3)-184	(IIIj)	(1k)	X	(3i)
(3)-185	(IIIa)	(1e)	(2i)	(3j)
(3)-186	(IIIb)	(1aaa)	(2cc)	(3k)
(3)-187	(IIIc)	(1ss)	-	(3l)
(3)-188	(IIIId)	(1tt)	(2i)	X
(3)-189	(IIIId)	(1k)	(2i)	X
(3)-190	(IIIe)	X	(2cc)	-
(3)-191	(IIIf)	X	(2i)	(3j)
(3)-192	(IIIg)	(1ss)	(2cc)	(3k)
(3)-193	(IIIb)	(1xx)	(2i)	(3n)
(3)-194	(IIIb)	(1bbb)	(2cc)	(3o)
(3)-195	(IIIc)	(1ss)	(2i)	(3p)
(3)-196	(IIIe)	X	(2cc)	-
(3)-197	(IIIf)	X	(2i)	(3a)
(3)-198	(IIIg)	(1ss)	(2cc)	(3j)
(3)-199	(IIIg)	(1tt)	-	(3k)
(3)-200	(IIIh)	(1k)	(2nn)	(3l)
(3)-201	(III°)	(1f)	(2zz)	(3q)
(3)-202	(III°)	(1jj)	(2aaa)	(3r)
(3)-203	(III°)	(1kk)	(2bbb)	(3s)

	(III)	A	Z	R'
(3)-204	(III°)	(1ll)	(2ccc)	(3t)
(3)-205	(III°)	(1mm)	(2zz)	(3u)
(3)-206	(III°)	(1nn)	(2aaa)	(3v)
(3)-207	(III°)	(1rr)	(2bbb)	(3w)
(3)-208	(III°)	(1ss)	(2ccc)	(3x)
(3)-209	(III°)	(1tt)	(2zz)	(3y)
(3)-210	(III°)	(1uu)	(2aaa)	(3z)
(3)-211	(III°)	(1vv)	(2bbb)	(3aa)
(3)-212	(III°)	(1zz)	(2ccc)	(3bb)
(3)-213	(III°)	(1aaa)	(2zz)	(3q)
(3)-214	(III°)	(1bbb)	(2aaa)	(3r)
(3)-215	(III°)	(1ccc)	(2bbb)	(3s)
(3)-216	(III°)	(1ddd)	(2ccc)	(3t)
(3)-217	(III°)	(1f)	(2zz)	(3u)
(3)-218	(III°)	(1jj)	(2aaa)	(3v)
(3)-219	(III°)	(1rr)	(2bbb)	(3w)
(3)-220	(III°)	(1zz)	(2ccc)	(3x)

在一些實施例中，式(I)、(Ia)至(Iv)、(II)、(IIa)至(IIi)、(III)及(IIIa)至(IIIj)之化合物係以下化合物中之一者(或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物)：3、4、5、7、10、11、15、16、18、22、23、24、25、27、28、31、41、42、60、61、153、154、155、156、157、158、159、160、161。

在一些實施例中，式(III)或(IIIa)至(IIIj)之化合物係以下化合物中之一者(或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物)：3、4、5、7、10、11、15、16、18、22、23、24、25、27、28、31、41、42、60、61。

在一些實施例中，式(III)或(IIIa)至(IIIj)之化合物係以下化合物中之一者(或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物)：3、4、5、22、23、24。

在一些實施例中，式(I°)、(Iw)至(Ix)、(II°)、(IIj)及(III°)之化合物係以下化合物中之一者(或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物)：2'、12'、14'、24'、32'、105'及204'。

在另一態樣中，本發明包含醫藥組合物，其包含如本發明前述態樣中任一者之或其任一實施例之化合物以及醫藥上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑。

在另一態樣中，本發明包含由本發明前述態樣中之任一者或其任一實施例所闡述之化合物之用途，其用於製備用以治療得益於細胞介素信號傳導之抑制之醫學疾病或病況之藥劑。此態樣中所涵蓋之醫學病況包括本文所闡述之所有疾病及病況。

上文所闡述之式(I°)、(I)、(Ia)至(Ix)、(II°)、(II)、(IIa)至(IIj)、(III°)、(III)及(IIIa)至(IIIj)之化合物可用作激酶抑制劑及/或細胞介素信號傳導之抑制劑。由本發明所揭示化合物抑制之實例性激酶包括(但不限於) ACVR1；ACVR1B (ALK-4)；ACVR1C；ACVR2A；

ACVR2B ; ACVRL1 ; BMPR1A ; BMPR1B ; BMPR2 ; TGFBR1 (ALK-5)、PI3K及MAP4K4 (HGK)。信號傳導受本發明化合物抑制之實例性細胞介素包括(但不限於) TGF- β 超家族，包括活化素、Nodal、TGF- β 1及GDF-8。在一個態樣中，本發明化合物對一或多種激酶及/或細胞介素信號傳導路徑具有選擇性。例如，實例性化合物抑制TGF- β 1信號傳導、GDF-8信號傳導或二者。在一個態樣中，本發明化合物對GDF-8信號傳導之抑制優先於TGF- β 1信號傳導，使得對GDF8信號傳導之抑制之有效性大至少約1.5倍或有效性大約1.1倍至約25倍。在一個實施例中，某些化合物對GDF8信號傳導之抑制之有效性大至少約5倍。例如有效性大約8倍至約50倍或至少約10倍，例如有效性大約15倍至約300倍。

具體而言，本發明化合物可用於治療以下病症：例如肺高血壓、慢性腎病、急性腎病、創傷癒合、關節炎、骨質疏鬆症、腎病、鬱血性心臟衰竭、潰瘍、眼部病症、角膜創傷、糖尿病性腎病變、神經功能受損、阿茲海默氏病、動脈粥樣硬化、腹膜及真皮下黏著、腎纖維化、肺纖維化，包括特發性肺纖維化及肝纖維化、B型肝炎、C型肝炎、酒精誘導之肝炎、癌症、血色素沈積症、原發性膽汁性肝硬化、再狹窄、腹膜後纖維化、腸系膜纖維化、子宮內膜異位症、癥瘕、癌症、骨功能異常、發炎病症、皮膚結癥及光老化。

可利用本發明化合物治療之具體增殖性疾病包括彼等選自以下者：良性或惡性腫瘤、腦癌、腎癌、肝癌、腎上腺癌、膀胱癌、乳房癌、胃癌、胃腫瘤、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、陰道癌或甲狀腺癌、肉瘤、神經膠母細胞瘤、多發性骨髓瘤或胃腸癌、尤其結腸癌或結腸直腸腺瘤或頭頸腫瘤、表皮增殖、黑色素瘤、牛皮癬、前列腺增生、贅瘤形成、上皮特徵之贅瘤形成、白血病及淋巴瘤、乳癌或白血病。其他疾病包括考登症候群(Cowden

syndrome)、萊爾米特-杜伯斯病(Lhermitte-Duclos disease)及班-佐症候群(Bannayan-Zonana syndrome)或PI3K/PKB路徑異常活化之疾病。

本文所闡述之化合物亦包括經同位素標記之化合物，其中一或多個原子具有與在自然界中通常發現之原子質量不同之原子質量。可納入本文所揭示化合物中之同位素之實例包括(但不限於) ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{18}F 等。因此，所揭示化合物可相對於該同位素之天然豐度富含該等同位素中之一或多者。如熟習此項技術者已知，該等同位素富集之化合物可用於各種目的。例如，經較重同位素(例如氘(^2H))取代可提供由較大代謝穩定性引起之某些治療優點。經正電子發射同位素(例如 ^{18}F)取代可用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究。舉例而言，氘(^2H)具有約0.015%之天然豐度。因此，對於自然界中約每6,500個天然氫原子，存在一個氘原子。本文特定涵蓋在一或多個位置富含氘之化合物。因此，本揭示內容之含氘化合物在一或多個位置(視情況)以大於0.015%之豐度具有氘。

在另一態樣中，本發明包含用以治療癌症(包括惡變前及惡性贅瘤)之組合療法。在此態樣中，本發明包含治療癌症之方法，其包含與癌症之治療性治療結合向個體投與本文所揭示之化合物。在本發明之一些實施例中，本文所揭示化合物係與癌症之標準照護抗增殖性治療組合使用。用於組合療法之本文所揭示化合物之量係足以抑制藉由TGF- β 超家族之成員(例如Nodal及活化素)之信號傳導之量，該等成員促進癌症幹細胞之存活及/或分化且因此增強治療性治療之效能。因此，利用本發明化合物之治療阻斷癌症幹細胞重現由標準照護治療破壞腫瘤之能力。治療效能可藉由所治療之具體癌症通常使用之任一業內公認之方法來確定且包括(例如)腫瘤生長之延遲、抑制或消退。

提及「組合療法」及本文所揭示化合物「與另一治療性治療結合」之治療意味著該化合物與其他治療性治療可同時或依序投與，使

得所得治療較單獨治療更加有效。

治療個體之癌症之一個實施例包含與治療有效量之一或多種化學治療劑之投與組合向有需要之個體投與上文所闡述量之本文所揭示化合物，其中該一或多種化學治療劑係選自由以下組成之群：抗代謝物、烷基化劑、配位化合物、鉑複合體、DNA交聯化合物、轉錄酶之抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、蛋白激酶抑制劑、拓撲異構酶抑制劑 (topoisomerase inhibitor)、DNA小溝結合化合物、長春花生物鹼(vinca alkyloid)、紫杉烷(taxane)、抗腫瘤抗生素、激素、芳香酶抑制劑、酶、生長因子受體抗體、細胞介素、細胞表面標記物抗體、HDAC抑制劑、HSP 90抑制劑、BCL-2抑制劑、B-raf抑制劑、MEK抑制劑、mTOR抑制劑、蛋白酶體抑制劑及單株抗體。

在BCL-2抑制劑中，ABT-199尤其可用於本發明中。

治療個體之方法之另一實施例包含與治療有效量之一或多種化學治療劑之投與組合向該個體投與一定量(如上文所闡述)之本文所揭示化合物，該一或多種化學治療劑獨立地選自由以下各項組成之群：二氯甲二乙胺(mechlorothamine)、環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、次乙亞胺、甲基三聚氰胺、丙卡巴肼(procarbazine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、胺甲喋呤(methotrexate)、氟尿嘧啶(flourouracil)、卡培他濱(capecitabine)、阿糖胞苷、吉西他濱(gemcitabine)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、巯嘌呤、氟達拉濱(fludarabine)、克拉屈濱(cladribine)、硫鳥嘌呤、硫唑嘌呤、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、太平洋紫杉醇(vincristine)、歐洲紫杉醇(docetaxel)、秋水仙鹼(colchicine)、放線菌素 D(actinomycin D)、道諾黴素(daunorubicin)、博來黴素

(bleomycin)、L-天冬醯胺酶、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、普賴松(prednisone)、地塞米松(dexamethasone)、胺魯米特(amino glutethimide)、福美坦(formestane)、阿那曲唑(anastrozole)、羥助孕酮己酯(hydroxyprogesterone caproate)、甲羥助孕酮(medroxyprogesterone)、他莫昔芬(tamoxifen)、安吡啶(amsacrine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、托泊替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、喜樹鹼(camptothecin)、阿法替尼(afatinib)、阿西替尼(axitinib)、伯舒替尼(bosutinib)、硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、卡博替尼(cabozantinib)、西地尼布(cediranib)、克唑替尼(crizotinib)、達沙替尼(dasatinib)、達拉菲尼(dabrafenib)、伊羅莫司(regorafenib)、依魯替尼(ibrutinib)、LDK378、LGX818、MEK162、瑞格菲尼(regorafenib)、魯索替尼(ruxolitinib)、司美替尼(selumetinib)、索拉菲尼(sorafenib)、曲美替尼(trametinib)、威羅菲尼(vemurafenib)、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊馬替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、來他替尼(lestaurtinib)、尼羅替尼(nilotinib)、帕博西尼(palbociclib)、帕唑帕尼(pazopanib)、潑馬替尼(pomatinib)、西馬夏尼(semaxanib)、西羅莫司(sunitinib)、舒尼替尼(sunitinib)、替西羅莫司(temsirolimus)、瓦拉他尼(vatalanib)、凡德他尼(vandetanib)、抗Her2抗體、干擾素- α 、干擾素- γ 、介白素2、GM-CSF、抗CTLA-4抗體、利妥昔單抗(rituximab)、抗CD33抗體、MGCD0103、伏立諾他(vorinostat)、17-AAG、沙利竇邁(thalidomide)、雷利竇邁(lenalidomide)、雷帕黴素(rapamycin)、CCI-779、多柔比星(doxorubicine)、吉西他濱、美法倫、NPI052、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、阿倫單抗(alemtuzumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、托西莫單抗(tositumomab)、碘-131托西莫單抗、曲妥珠單抗(trastuzumab)、阿多

曲妥珠單抗艾坦辛(ado-trastuzumab emtansine)、奧比妥珠單抗(obinutuzumab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、利妥昔單抗及抗TRAIL死亡受體抗體。

在可用於本發明之CTLA 4抗體中，尤其係伊匹單抗(ipilimumab)，其係作為YERVOY®由Bristol-Myers Squibb出售。

其他化學治療劑包括檢查點路徑抑制劑，例如，PD-1抑制劑(例如尼沃魯單抗(nivolumab)及蘭布魯珠單抗(lambrolizumab))及PD-L1抑制劑(例如派姆單抗(pembrolizumab)、MEDI-4736及MPDL3280A/RG7446)。與本文所揭示化合物組合之其他檢查點抑制劑包括抗LAG-3劑，例如BMS-986016 (MDX-1408)。

與本發明所揭示之TGF- β 信號傳導抑制劑組合之其他化學治療劑包括抗SLAMF7劑(例如人類化單株抗體埃羅妥珠單抗(elotuzumab)(BMS-901608))、抗KIR劑(例如抗KIR單株抗體利利單抗(lirilumab)(BMS-986015))及抗CD137劑(例如完全人類單株抗體烏瑞魯單抗(urelumab)(BMS-663513))。

下表顯示可在本發明之組合療法中治療之實例性癌症及與本文所揭示化合物一起使用之治療性藥物及/或其他治療：

癌症	藥物或治療
神經膠質瘤	洛莫司汀、替莫唑胺(temozolide)及/或輻射
肝細胞癌	索拉菲尼，瑞格菲尼
骨髓發育不良症候群	地西他濱(decitabine)或氮胞苷
胰臟癌	吉西他濱
卵巢癌，例如上皮卵巢癌	卡鉑、順鉑、多柔比星、吉西他濱、太平洋紫杉醇
乳癌	曲妥珠單抗
基底及鱗狀皮膚癌	5-氟尿嘧啶、咪喹莫特、光動力療法(例如利用5-胺基乙醯丙酸)，
頭頸癌	博來黴素、順鉑、西妥昔單抗、歐洲紫杉醇、氟尿

	嘧啶、胺甲喋呤
三陰性乳癌	太平洋紫杉醇
前列腺癌	阿比特龍(abiraterone)、恩雜魯胺(enzalutamide)

本文另外提供其中將本發明化合物與一或多種腫瘤免疫劑一起投與之治療方法。本文所用腫瘤免疫劑亦稱為癌症免疫療法，其有效增強、刺激及/或上調個體之免疫反應。在一個態樣中，本發明化合物與腫瘤免疫劑一起投與在抑制腫瘤生長中具有協同效應。

在一個態樣中，本發明化合物係在投與腫瘤免疫劑之前進行依序投與。在另一態樣中，本發明化合物係與腫瘤免疫劑同時投與。在再一態樣中，本發明化合物係在投與腫瘤免疫劑之後依序投與。

在另一態樣中，本發明化合物可與腫瘤免疫劑一起共調配。

腫瘤免疫劑包括(例如)小分子藥物、抗體或其他生物或小分子。生物腫瘤免疫劑之實例包括(但不限於)癌症疫苗、抗體及細胞介素。在一個態樣中，抗體係單株抗體。在另一態樣中，單株抗體係人類化或人類的。

在一個態樣中，腫瘤免疫劑係(i)刺激(包括共刺激)受體之激動劑或(ii)對T細胞之抑制(包括共抑制)信號之拮抗劑，二者均可擴增抗原特異性T細胞反應(通常稱作免疫檢查點調節劑)。

某些刺激及抑制分子係免疫球蛋白超家族(IgSF)之成員。結合至共刺激或共抑制受體之膜結合配體之一個重要家族係B7家族，其包括B7-1、B7-2、B7-H1 (PD-L1)、B7-DC (PD-L2)、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA)及B7-H6。結合至共刺激或共抑制受體之膜結合配體之另一家族係結合至同源TNF受體家族成員之分子之TNF家族，其包括CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137 (4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、

RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT β R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素 α /TNF β 、TNFR2、TNF α 、LT β R、淋巴毒素 α 1 β 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

在另一態樣中，腫瘤免疫劑係抑制T細胞活化之細胞介素(例如，IL-6、IL-10、TGF- β 、VEGF及其他免疫抑制性細胞介素)或刺激T細胞活化之細胞介素，其用於刺激免疫反應。

在一個態樣中，可藉由之組合本發明化合物及以下各項中之一或多者刺激T細胞反應：(i)抑制T細胞活化之蛋白質之拮抗劑(例如，免疫檢查點抑制劑)，例如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳凝素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳凝素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1及TIM-4，及(ii)刺激T細胞活化之蛋白質之激動劑，例如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3及CD28H。

可與本發明化合物組合用於治療癌症之其他藥劑包括針對NK細胞之抑制性受體之拮抗劑或針對NK細胞之活化受體之激動劑。例如，本發明化合物可與KIR之拮抗劑(例如利利單抗)組合。

組合療法之再其他藥劑包括抑制或消耗巨噬細胞或單核球之藥劑，包括(但不限於) CSF-1R拮抗劑，例如CSF-1R拮抗劑抗體，包括RG7155 (WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044) 或 FPA-008 (WO11/140249；WO13169264；WO14/036357)。

在另一態樣中，本發明化合物可與以下中之一或多者一起使

用：連接正性共刺激受體之激動劑、藉助抑制性受體減弱信號傳導之阻斷劑、拮抗劑及全身性增加抗腫瘤T細胞之頻率之一或多種藥劑、克服腫瘤微環境內之不同免疫阻抑路徑(例如，阻斷抑制性受體結合(例如，PD-L1/PD-1相互作用)、消耗或抑制Treg (例如，使用抗CD25單株抗體(例如，達克珠單抗(daclizumab))或藉由離體抗CD25珠粒消耗)、抑制代謝酶(例如IDO)或逆轉/預防T細胞無因變性或耗盡)之藥劑及觸發先天免疫活化及/或腫瘤位點之發炎之藥劑。

在一個態樣中，腫瘤免疫劑係CTLA-4拮抗劑，例如拮抗性CTLA-4抗體。適宜CTLA-4抗體包括(例如) YERVOY (伊匹單抗)或曲美目單抗(tremelimumab)。

在另一態樣中，腫瘤免疫劑係PD-1拮抗劑，例如拮抗性PD-1抗體。適宜PD-1抗體包括(例如) OPDIVO (尼沃魯單抗)、KEYTRUDA (派姆單抗)或MEDI-0680 (AMP-514；WO2012/145493)。腫瘤免疫劑亦可包括匹地珠單抗(pidilizumab) (CT-011)，但其針對PD-1結合之特異性已被質疑。靶向PD-1受體之另一方法係由融合至IgG1之Fc部分之PD-L2 (B7-DC)細胞外結構域構成之重組蛋白質(稱為AMP-224)。

在另一態樣中，腫瘤免疫劑係PD-L1拮抗劑，例如拮抗性PD-L1抗體。適宜PD-L1抗體包括(例如) MPDL3280A (RG7446；WO2010/077634)、杜瓦魯單抗(durvalumab) (MEDI4736)、BMS-936559 (WO2007/005874)及MSB0010718C (WO2013/79174)。

在另一態樣中，腫瘤免疫劑係LAG-3拮抗劑，例如拮抗性LAG-3抗體。適宜LAG3抗體包括(例如) BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218)或IMP-731或IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273)。

在另一態樣中，腫瘤免疫劑係CD137 (4-1BB)激動劑，例如激動性CD137抗體。適宜CD137抗體包括(例如)烏瑞魯單抗(urelumab)及PF-05082566 (WO12/32433)。

在另一態樣中，腫瘤免疫劑係GITR激動劑，例如激動性GITR抗體。適宜GITR抗體包括(例如) BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116)及MK-4166 (WO11/028683)。

在另一態樣中，腫瘤免疫劑係IDO拮抗劑。適宜IDO拮抗劑包括(例如) INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642)、吲哚莫德(indoximod)或NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237)。

在另一態樣中，腫瘤免疫劑係OX40激動劑，例如激動性OX40抗體。適宜OX40抗體包括(例如) MEDI-6383或MEDI-6469。

在另一態樣中，腫瘤免疫劑係OX40L拮抗劑，例如拮抗性OX40抗體。適宜OX40L拮抗劑包括(例如) RG-7888 (WO06/029879)。

在另一態樣中，腫瘤免疫劑係CD40激動劑，例如激動性CD40抗體。在另一實施例中，腫瘤免疫劑係CD40拮抗劑，例如拮抗性CD40抗體。適宜CD40抗體包括(例如)魯卡木單抗(lucatumumab)或達昔妥珠單抗(dacetuzumab)。

在另一態樣中，腫瘤免疫劑係CD27激動劑，例如激動性CD27抗體。適宜CD27抗體包括(例如)伐利魯單抗(varlilumab)。

在另一態樣中，腫瘤免疫劑係MGA271 (至B7H3) (WO11/109400)。

在另一態樣中，本發明包含治療患癌症之個體之方法，其包含向該個體投與治療有效量之以下藥劑：

a) TGF- β 抑制劑；及

b) 抗癌劑，該抗癌劑為特異地結合至程式化死亡-1 (PD-1)受體且抑制PD-1活性之抗體或其抗原結合部分。

在一些實施例中，PD-1抑制劑係藉由輸注投與。

在一些實施例中，抗PD-1抗體係尼沃魯單抗。

在另一態樣中，本發明包含確定及量測本文所揭示化合物抑制藉由TGF- β 超家族之成員(例如Nodal及活化素)之信號傳導之能力以便鑑別癌症且更特定而言腫瘤之方法。在一個實施例中，可藉由測試Nodal及活化素信號傳導活性使用熟習此項技術者已知之技術(包括(例如)闡述於Lonardo, E.等人(2011) Cell Stem Cell 9, 433-446中之分析(該文獻係以全文引用方式併入本文中))鑑別易受該組合療法影響之贅瘤。視情況在此實施例中，倘若發現測試化合物抑制測試贅瘤中TGF- β 超家族之成員(例如Nodal及活化素)之信號傳導，則隨後在組合療法中使用該化合物用於治療贅瘤，如本文所闡述。

定義

本文所用術語可前綴及/或後綴單短劃線「-」或雙短劃線「=」以指示所命名取代基與其母體部分之間之鍵的鍵級；單短劃線指示單鍵且雙短劃線指示雙鍵或在螺-取代基之情形下一對單鍵。在不存在單或雙短劃線時，應瞭解，單鍵係在取代基與其母體部分之間形成；另外，除非短劃線另有指示，否則意欲「自左至右」讀取代基。例如，芳基烷基、芳基烷基-及-烷基芳基指示相同官能基。

為簡單起見，化學部分經定義且在通篇中主要作為單價化學部分(例如，烷基、芳基等)提及。然而，該等術語在熟習此項技術者清楚之適當結構情況下亦用於傳達相應多價部分。例如，儘管「烷基」部分可指單價基團(例如CH₃-CH₂-)，但在一些情況下二價連接部分可為「烷基」，在此情形下熟習此項技術者將瞭解烷基為二價基團(例如，-CH₂-CH₂-)，其與術語「伸烷基等效」。(類似地，在二價部分被需要且闡述為「芳基」之情況下，熟習此項技術者將瞭解術語「芳基」係指相應二價部分伸芳基)。應瞭解所有原子皆具有其用於鍵形成之正常價數(即，4(對於碳)、3(對於N)、2(對於O)及2、4或6(對於S)，端視S之氧化態而定)。本發明所揭示化合物中之氮可為超價，例

如，N氧化物或四取代之銨鹽。有時將部分定義為(例如)(A)_a-B-，其中a係0或1。在該等情形下，當a係0時，該部分係B-，且當a係1時，該部分為A-B-。

如本文所用術語「烷基」包括具有所設計碳原子數之烷基、烯基及炔基，例如1至6個碳（即，包括1及6）、1至6個碳、1至3個碳或1個、2個、3個、4個、5個或6個碳。術語「C_m-C_n烷基」意指具有m至n個碳原子(即，包括m及n)之烷基。術語「C_m-C_n烷基」意指具有m至n個碳原子之烷基。例如，「C₁-C₆烷基」係具有1至6個碳原子之烷基。烷基及烷基可為直鏈或具支鏈且端視上下文而可為單價基團或二價基團(即，伸烷基)。在烷基或烷基具有零個碳原子(即，「C₀烷基」)之情形下，若該基團為二價基團則其僅為單一共價鍵，或若該基團為單價基團則其為氫原子。例如，部分「-(C₀-C₆烷基)-Ar」表示視情況經取代之芳基經由單鍵或具有1至6個碳之伸烷基橋連接。「烷基」之實例包括(例如)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基、戊基、己基、庚基、3-乙基丁基、3-己烯基及炔丙基。若未指定碳原子數，則標的「烷基」或「烷基」部分具有1至6個碳。

術語「鹵烷基」係經一或多個鹵素原子(例如F、Cl、Br及I)取代之烷基。例如，更特定術語「氟烷基」係經一或多個氟原子取代之烷基。「氟烷基」之實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、六氟異丙基及諸如此類。在本文所揭示化合物之某些實施例中，每一鹵烷基係氟烷基。

術語「芳基」或「Ar」代表具有視情況稠合至其他芳香族烴環或非芳香族烴環之單環(例如，苯基)之芳香族環系統。「芳基」包括具有多個縮合環且其中至少一者係碳環及芳香族之環系統(例如，1,2,3,4-四氫萘基、萘基)。芳基之實例包括苯基、1-萘基、2-萘基、

二氫茛基、茛基、二氫萘基、萘基、四氫萘基及6,7,8,9-四氫-5*H*-苯并[a]環庚烯基。在某些實例中，芳基包括彼等第一碳環芳香族環稠合至芳香族或脂肪族雜環者，例如，2,3-二氫苯并呋喃基。此處之芳基未經取代或在指定為「視情況經取代」時除非另有闡述否則可在一或多個可取代位置處經各種基團取代，如下文所闡述。

術語「雜芳基」或「Het」係指在芳香族環中含有至少一種選自氮、氧及硫之雜原子之芳香族環系統。最通常，雜芳基將具有1個、2個、3個或4個雜原子。雜芳基可稠合至一或多個非芳香族環，例如，環烷基或雜環烷基環，其中環烷基(Cak)及雜環烷基(Hca)環係如本文所闡述。在本發明化合物之一個實施例中，雜芳基經由雜芳基芳香族環中之原子鍵結至該結構之其餘部分。在另一實施例中，雜芳基經由非芳香族環原子鍵結至該結構之其餘部分。雜芳基之實例包括(例如)吡啶基、嘧啶基、喹啉基、苯并噻吩基、吲哚基、吲哚啉基、噻嗪基、吡嗪基、異吲哚基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基、吡嗪基、咪唑基、異噁唑基、吡唑基、噁唑基、噻唑基、吲哚基、吲哚基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁二唑基、噻二唑基、苯并[1,4]噁嗪基、三唑基、四唑基、異噻唑基、萘啶基、異吡啶基、吡啶基、四氫異喹啉基、異吲哚啉基、異苯并四氫呋喃基、異苯并四氫噻吩基、異苯并噻吩基、苯并噁唑基、吡啶并吡啶基、苯并四氫呋喃基、苯并四氫噻吩基、嘌呤基、苯并二氧雜環戊烯基、三嗪基、蝶啶基、苯并噻唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、二氫苯并異噁嗪基、苯并異噁嗪基、苯并噁嗪基、二氫苯并異噻嗪基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、色酮基(chromonyl)、色滿酮基(chromanonyl)、吡啶基-*N*氧化物、四氫喹啉基、二氫喹啉基、二氫喹啉酮基(dihydroquinolinonyl)、二氫異喹啉酮基、二氫香豆素基、二氫異香豆素基、異吲哚酮基(isoindolinonyl)、苯并二噁烷基、苯并噁唑

酮基(benzoxazolinonyl)、吡咯基*N*氧化物、嘧啶基*N*氧化物、嗒嗒基*N*氧化物、吡嗒基*N*氧化物、喹啉基*N*氧化物、吲哚基*N*氧化物、吲哚啉基*N*氧化物、異喹啉基*N*氧化物、喹啉基*N*氧化物、喹啉基*N*氧化物、呋嗒基*N*氧化物、咪唑基*N*氧化物、異噁唑基*N*氧化物、噁唑基*N*氧化物、噁唑基*N*氧化物、吲嗒基*N*氧化物、吲唑基*N*氧化物、苯并噁唑基*N*氧化物、苯并咪唑基*N*氧化物、吡咯基*N*氧化物、噁二唑基*N*氧化物、噁二唑基*N*氧化物、三唑基*N*氧化物、四唑基*N*氧化物、苯并噁喃基*S*-氧化物、苯并噁喃基*S,S*-二氧化物。較佳雜芳基包括吡啶基、嘧啶基、喹啉基、吲哚基、吡咯基、呋喃基、噁吩基及咪唑基、吡唑基、吲唑基、噁唑基及苯并噁唑基。在某些實施例中，每一雜芳基選自吡啶基、嘧啶基、嗒嗒基、吡嗒基、咪唑基、異噁唑基、吡唑基、噁唑基、噁唑基、呋喃基、噁吩基、吡咯基、噁二唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、吡啶基-*N*氧化物、吡咯基*N*氧化物、嘧啶基*N*氧化物、嗒嗒基*N*氧化物、吡嗒基*N*氧化物、咪唑基*N*氧化物、異噁唑基*N*氧化物、噁唑基*N*氧化物、噁唑基*N*氧化物、吡咯基*N*氧化物、噁二唑基*N*氧化物、噁二唑基*N*氧化物、三唑基*N*氧化物及四唑基*N*氧化物。較佳雜芳基包括吡啶基、嘧啶基、喹啉基、吲哚基、吡咯基、呋喃基、噁吩基、咪唑基、吡唑基、吲唑基、噁唑基及苯并噁唑基。此處之雜芳基未經取代，或在指定為「視情況經取代」時除非另有闡述否則可在一或多個可取代位置處經各種基團取代，如下文所闡述。

術語「雜環烷基」或「Hca」係指含有至少一個較佳選自氮、氧及硫之雜原子之非芳香族環或環系統，其中該雜原子在非芳香族環中。雜環烷基可具有1個、2個、3個或4個雜原子。雜環烷基可為飽和(即，雜環烷基)或部分不飽和(即，雜環烯基)。雜環烷基包括具有3至8個環形原子之單環基團以及二環及多環環系統(包括橋接及稠合系

統，其中每一環包括3至8個環形原子)。雜環烷基環視情況稠合至其他雜環烷基環及/或非芳香族烴環及/或苯基環。在某些實施例中，雜環烷基在單環中具有3至7個成員。在其他實施例中，雜環烷基在單環中具有5個或6個成員。在一些實施例中，雜環烷基在單環中具有3個、4個、5個、6個或7個成員。雜環烷基之實例包括(例如)氮雜二環[2.2.2]辛基(在每一情形下亦「奎寧環基」或奎寧環衍生物)、氮雜二環[3.2.1]辛基、2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚基、嗎啉基、硫嗎啉基、硫嗎啉基S-氧化物、硫嗎啉基S,S-二氧化物、2-噁唑烷酮基，六氫吡嗪基、高六氫吡嗪基、六氫吡嗪酮基(piperazinonyl)、吡咯啉基、氮雜環庚烷基、氮雜環丁基、吡咯啉基、四氫吡喃基、六氫吡啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基、異吲哚啉二酮基，高六氫吡啶基、高嗎啉基、高硫嗎啉基、高硫嗎啉基S,S-二氧化物、噁唑啉酮基、二氫吡啶基、二氫吡咯基、二氫吡嗪基、二氫吡啶基、二氫嘧啶基、二氫呋喃基、二氫吡喃基、咪唑烷酮基、四氫噻吩基S-氧化物、四氫噻吩基S,S-二氧化物及高硫嗎啉基S-氧化物。尤其合意之雜環烷基包括嗎啉基、3,4-二氫異喹啉-2(1*H*)-基、四氫吡喃基、六氫吡啶基、氮雜-二環[2.2.2]辛基、 γ -丁內酯基(即，側氧基取代之四氫呋喃基)、 γ -丁內醯胺基(即，側氧基取代之吡咯啉)、吡咯啉基、六氫吡嗪基、氮雜環庚烷基、氮雜環丁基、硫嗎啉基、硫嗎啉基S,S-二氧化物、2-噁唑烷酮基、咪唑烷酮基、異吲哚啉二酮基、六氫吡嗪酮基。此處之雜環烷基未經取代，或在指定為「視情況經取代」時除非另有闡述否則可在一或多個可取代位置處經各種基團取代，如下文所闡述。

術語「環烷基」或「Cak」係指非芳香族碳環環或環系統，其可為飽和(即，環烷基)或部分不飽和(即，環烯基)。環烷基環視情況稠合至其他環烷基環或以其他方式附接(例如，橋接系統)至其他環烷基。

環。存於所揭示化合物中之環烷基之某些實例在單環中具有3至7個成員，例如在單環中具有5個或6個成員。在一些實施例中，環烷基在單環中具有3個、4個、5個、6個或7個成員。環烷基之實例包括(例如)環己基、環戊基、環丁基、環丙基、四氫萘基及二環[2.2.1]庚烷。此處之環烷基未經取代，或在指定為「視情況經取代」時除非另有闡述否則可在一或多個可取代位置處經各種基團取代。

術語「環系統」涵蓋單環以及稠合及/或橋接多環。

術語「氧雜」意指鏈中之二價氧基團，其有時命名為-O-。

術語「側氧基」意指雙鍵結氧，其有時命名為=O或例如在闡述羰基「C(O)」中可用於顯示側氧基取代之碳。

術語「拉電子基團」意指較類似附接之氫原子自其所附接之結構吸取電子密度之基團。例如，拉電子基團可選自由以下各項組成之群：鹵基(例如，氟、氯、溴及碘)、氰基、-(C₁-C₄氟烷基)、-O-(C₁-C₄氟烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、-S(O)₂O-(C₀-C₄烷基)、NO₂及-C(O)-Hca(其中Hca包括-C(O)-所結合之氮原子)，其中烷基、氟烷基或雜環烷基均未經芳基、雜芳基、環烷基或含雜環烷基基團取代。

除非另外規定，否則術語「經取代」在用於修飾指定基團(group或radical)時意指該指定基團之一個或多個氫原子各自彼此獨立地經如下文所定義之相同或不同取代基替代。

除非另外規定，否則用於取代指定基團(group或radical)中飽和碳原子上之氫之取代基係-R⁶⁰、鹵基、-O⁻M⁺、=O、-OR⁷⁰、-SR⁷⁰、-S⁻M⁺、=S、-NR⁸⁰R⁸⁰、=NR⁷⁰、=N-OR⁷⁰、三鹵甲基、-CF₃、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-SO₂R⁷⁰、-SO₂O⁻M⁺、-SO₂OR⁷⁰、-OSO₂R⁷⁰、-OSO₂O⁻M⁺、-OSO₂OR⁷⁰、-P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂、-P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺、-P(O)(OR⁷⁰)₂、-C(O)R⁷⁰、-C(S)R⁷⁰、-C(NR⁷⁰)R⁷⁰、

$-C(O)O^-M^+$ 、 $-C(O)OR^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OC(O)O^-M^+$ 、 $-OC(O)OR^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2^-M^+$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 及 $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 。每一 R^{60} 獨立地選自由以下各項組成之群：烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基及雜芳基烷基，該等基團中之每一者視情況經1個、2個、3個、4個或5個選自由以下各項組成之群之基團取代：鹵基、 $-O^-M^+$ 、 $=O$ 、 $-OR^{71}$ 、 $-SR^{71}$ 、 $-S^-M^+$ 、 $=S$ 、 $-NR^{81}R^{81}$ 、 $=NR^{71}$ 、 $=N-OR^{71}$ 、三鹵甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{71}$ 、 $-SO_2O^-M^+$ 、 $-SO_2OR^{71}$ 、 $-OSO_2R^{71}$ 、 $-OSO_2O^-M^+$ 、 $-OSO_2OR^{71}$ 、 $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$ 、 $-P(O)(OR^{71})O^-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{71})_2$ 、 $-C(O)R^{71}$ 、 $-C(S)R^{71}$ 、 $-C(NR^{71})R^{71}$ 、 $-C(O)O^-M^+$ 、 $-C(O)OR^{71}$ 、 $-C(S)OR^{71}$ 、 $-C(O)NR^{81}R^{81}$ 、 $-C(NR^{71})NR^{81}R^{81}$ 、 $-OC(O)R^{71}$ 、 $-OC(S)R^{71}$ 、 $-OC(O)O^-M^+$ 、 $-OC(O)OR^{71}$ 、 $-OC(S)OR^{71}$ 、 $-NR^{71}C(O)R^{71}$ 、 $-NR^{71}C(S)R^{71}$ 、 $-NR^{71}CO_2^-M^+$ 、 $-NR^{71}CO_2R^{71}$ 、 $-NR^{71}C(S)OR^{71}$ 、 $-NR^{71}C(O)NR^{81}R^{81}$ 、 $-NR^{71}C(NR^{71})R^{71}$ 及 $-NR^{71}C(NR^{71})NR^{81}R^{81}$ 。每一 R^{70} 獨立地係氫或 R^{60} ；每一 R^{80} 獨立地係 R^{70} 或另一選擇為兩個 R^{80} 與其所鍵結之氮原子一起形成5員、6員或7員雜環烷基，該雜環烷基可視情況包括1至4個選自由O、N及S組成之群之相同或不同的額外雜原子，其中N可具有-H或 C_1-C_3 烷基取代；且每一 M^+ 係具有純淨單一正電荷之相對離子。每一 R^{71} 獨立地係氫或 R^{61} ，其中 R^{61} 係烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、雜環烷基烷基、環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基及雜芳基烷基，其每一者視情況經1個、2個、3個、4個或5個選自由以下各項組成之群之基團取代：鹵基、 $-O^-M^+$ 、 $=O$ 、 $-OR^{72}$ 、 $-SR^{72}$ 、 $-S^-M^+$ 、 $=S$ 、 $-NR^{82}R^{82}$ 、 $=NR^{72}$ 、 $=N_2$

OR^{72} 、三鹵甲基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{N}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{71}$ 、 $-\text{SO}_2\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{72}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{72}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OR}^{72}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2(\text{M}^+)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{72})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{72})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{72}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{72}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{72})\text{R}^{72}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{72}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{72}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{72})\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{72}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{72}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{72}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{72}$ 、 $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{O})\text{R}^{72}$ 、 $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{S})\text{R}^{72}$ 、 $-\text{NR}^{72}\text{CO}_2^-\text{M}^+$ 、 $-\text{NR}^{72}\text{CO}_2\text{R}^{72}$ 、 $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{72}$ 、 $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$ 、 $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{NR}^{72})\text{R}^{72}$ 及 $-\text{NR}^{72}\text{C}(\text{NR}^{72})\text{NR}^{82}\text{R}^{82}$ ；且每一 R^{81} 獨立地係 R^{71} 或另一選擇為，兩個 R^{81} 與其所鍵結之氮原子一起形成5員、6員或7員雜環烷基，該雜環烷基可視情況包括1至4個選自由O、N及S組成之群之相同或不同的額外雜原子，其中N可具有-H或 C_1 - C_3 烷基取代。每一 R^{72} 獨立地係氫、(C_1 - C_6 烷基)或(C_1 - C_6 氟烷基)；每一 R^{82} 獨立地係 R^{72} 或另一選擇為，兩個 R^{82} 與其所鍵結之氮原子一起形成5員、6員或7員雜環烷基，該雜環烷基可視情況包括1個、2個、3個或4個選自由O、N及S組成之群之相同或不同的額外雜原子，其中N可具有-H或 C_1 - C_3 烷基取代。每一 M^+ 可獨立地為(例如)鹼金屬離子，例如 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ ；銨離子，例如 $^+\text{N}(\text{R}^{60})_4$ ；或鹼土金屬離子，例如 $[\text{Ca}^{2+}]_{0.5}$ 、 $[\text{Mg}^{2+}]_{0.5}$ 或 $[\text{Ba}^{2+}]_{0.5}$ （「下標0.5意指(例如)該等二價鹼土金屬離子之相對離子中之一者可為本文所揭示化合物之離子化形式及其他典型相對離子(例如氯離子)，或兩個本文所揭示之離子化分子可用作該二價鹼土金屬離子之相對離子，或雙離子化化合物可用作該二價鹼土金屬離子之相對離子」)。作為特定實例， $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 意欲包括 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ -烷基、 N -吡咯啉基、 N -六氫吡嗪基、4-甲基-六氫吡嗪-1-基及 N -嗎啉基。

除非另外規定，否則「經取代」烯烴、炔烴、芳基及雜芳基中不飽和碳原子上氫之取代基係 $-\text{R}^{60}$ 、鹵基、 $-\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{SR}^{70}$ 、 $-\text{S}^-$

M^+ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、三鹵甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{70}$ 、 $-SO_3^-M^+$ 、 $-SO_3R^{70}$ 、 $-OSO_2R^{70}$ 、 $-OSO_3^-M^+$ 、 $-OSO_3R^{70}$ 、 $-PO_3^{-2}(M^+)_2$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-CO_2^-M^+$ 、 $-CO_2R^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OCO_2^-M^+$ 、 $-OCO_2R^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2^-M^+$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 及 $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ ，其中 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} 及 M^+ 係如先前所定義。

除非另外規定，否則「經取代」雜烷基及雜環烷基中氮原子上氫之取代基係 $-R^{60}$ 、 $-O^-M^+$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-S^-M^+$ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、三鹵甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^{70}$ 、 $-S(O)_2O^-M^+$ 、 $-S(O)_2OR^{70}$ 、 $-OS(O)_2R^{70}$ 、 $-OS(O)_2O^-M^+$ 、 $-OS(O)_2OR^{70}$ 、 $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-C(O)OR^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)-R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OC(O)OR^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 及 $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ ，其中 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} 及 M^+ 係如先前所定義。

在本文所揭示化合物之某些實施例中，為取代基之基團具有1個、2個、3個或4個取代基、1個、2個或3個取代基、1個或2個取代基或1個取代基。

在某些實施例中，「經取代」烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基上之取代基係-鹵基、-OH、-O-(C₁-C₄烷基)、-O-(C₁-C₄鹵烷基)、-N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、-SH、-S(O)₀₋₂-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄鹵烷基)、-C(O)-(C₀-C₄烷基)、-C(O)N(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄鹵烷基)、-

C₄烷基)、-N(C₀-C₄烷基)C(O)(C₀-C₄烷基)(C₀-C₄烷基)、-C(O)O-(C₀-C₄烷基)、-OC(O)-(C₀-C₄烷基), S(O)₂-O(C₀-C₄烷基)及-NO₂, 其中烷基未經另外取代。

本文所揭示化合物亦可以醫藥上可接受之鹽形式提供。術語「醫藥上可接受之鹽」或「其醫藥上可接受之鹽」係指自醫藥上可接受之非毒性酸或鹼(包括無機酸及鹼及有機酸及鹼)製備之鹽。若化合物係鹼性的, 則鹽可自醫藥上可接受之非毒性酸製備。該等鹽可為(例如)以下酸中之至少一者之酸加成鹽: 苯磺酸、檸檬酸、α-葡萄糖甲酸、D-葡萄糖酸、乙醇酸、乳酸、蘋果酸、丙二酸、苦杏仁酸、磷酸、丙酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸(d、l或dl)、對甲苯磺酸(tosic acid)(甲苯磺酸)、戊酸、棕櫚酸、撲酸、癸二酸、硬脂酸、月桂酸、乙酸、己二酸、碳酸、4-氯苯磺酸、乙二磺酸、乙基琥珀酸、富馬酸、半乳糖二酸(黏酸)、D-葡糖醛酸、2-側氧基-戊二酸、甘油磷酸、馬尿酸、羥乙磺酸(乙醇磺酸)、乳糖醛酸、馬來酸、1,5-萘-二磺酸、2-萘-磺酸、特戊酸、對苯二甲酸、硫氰酸、膽酸、正十二烷基硫酸鹽、3-羥基-2-萘甲酸、1-羥基-2-萘甲酸、油酸、十一烯酸、抗壞血酸、(+)-樟腦酸、d-樟腦磺酸、二氯乙酸、乙磺酸、甲酸、氫碘酸、氫溴酸、鹽酸、甲磺酸、菸鹼酸、硝酸、乳清酸、草酸、苦味酸、L-焦麩胺酸、糖精、柳酸、龍膽酸及/或4-乙醯胺基苯甲酸。

本文所闡述之化合物亦可以前藥形式提供。「前藥」係指活性化合物(藥物)之衍生物, 其在使用條件下(例如在體內)經歷轉變以釋放活性藥物。前藥通常(但不一定)在直至轉化為活性藥物才具有藥理學活性。前藥通常係藉由用前基團(progroup, 下文所定義)屏蔽藥物中據信部分地為活性所需之官能基以形成前部分(promoiety)而獲得的, 該前部分在指定使用條件下經歷轉變(例如裂解)以釋放該官能基, 且因此釋放活性藥物。前部分之裂解可(例如)藉助水解反應自發進行,

或其可由另一藥劑(例如由酶)、由光、由酸或由改變或暴露於物理或環境參數(例如改變溫度))進行催化或誘導。該藥劑相對於使用條件(例如存於投與前藥之細胞中之酶或胃之酸性條件)可為內源的，或其可以外源方式提供。業內熟知適於屏蔽活性藥物中之官能基以產生前藥之眾多種前基團以及所得前部分。例如，可將羥基官能基屏蔽為磺酸酯、酯或碳酸酯前部分，該前部分可在活體內水解以提供羥基。可將胺基官能基屏蔽為醯胺、胺基甲酸酯、亞胺、尿素、苯膦基、磷醯基或亞氧硫基前部分，該部分可在活體內水解以提供胺基。可將羧基屏蔽為酯(包括矽基酯及硫酯)、醯胺或醯肼前部分，該部分可在活體內水解以提供羧基。熟習此項技術者將明瞭適宜前基團及其各別前部分之特定實例。

本文所揭示之化合物亦可作為*N*氧化物提供。

本發明所揭示之化合物、鹽、前藥及*N*氧化物可以(例如)溶劑合物或水合物形式提供。

熟習醫藥化學技術者亦將瞭解所揭示結構意欲包括本發明化合物之同位素富集形式。如本文所用「同位素」包括彼等具有相同原子數但質量數不同之原子。如熟習此項技術者已知，某些原子(例如氫)以不同的同位素形式存在。例如，氫包括三種同位素形式，氕、氘及氚。如熟習此項技術者在考慮本發明化合物時將明瞭，某些化合物可在給定位置處富含該位置之原子之具體同位素。例如，具有氟原子之化合物可以富含放射性氟同位素¹⁸F之形式合成。類似地，化合物可富含氫之重同位素氘及氚；且類似地可富含碳之放射性同位素(例如¹³C)。該等同位素變體化合物經歷不同的代謝路徑且可用於(例如)研究泛蛋白化路徑及其在疾病中之作用。

如本文所用術語「細胞」意指在活體外、離體或活體內之細胞。在一些實施例中，離體細胞可為自生物體(例如哺乳動物)切除之

組織試樣。在一些實施例中，活體外細胞可為細胞培養物中之細胞。在一些實施例中，活體內細胞係在生物體(例如哺乳動物)內存活之細胞。

如本文所用術語「接觸」係指使活體外系統或活體內系統中之所指示部分結合在一起。例如，使酶與化合物「接觸」包括向個體或患者(例如人類)投與本文所闡述之化合物，以及，例如，將化合物引入含有包含酶之細胞或經純化製劑之試樣中。

如本文所用，術語「個體」、「患者」或「個體」可互換使用，其係指任一動物，包括哺乳動物，較佳小鼠、大鼠、其他齧齒類動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳人類。

如本文所用，片語「治療有效量」係指研究者、獸醫、醫師或其他臨床醫師所尋求的引發組織、系統、動物、個體或人類中之生物或醫學反應之活性化合物或醫藥藥劑之量。

在某些實施例中，治療有效量可為適於以下各項之量：

(1) 預防疾病；例如，預防可能傾向於疾病、病況或病症或換言之易受該疾病、病況或病症之影響但尚未經歷或顯示該疾病之病理學或症狀學之個體之疾病、病況或病症；

(2) 抑制疾病；例如，抑制正經歷或顯示疾病、病況或病症之病理學或症狀學之個體之疾病、病況或病症；或

(3) 改善疾病(包括其症狀)；例如，改善正經歷或顯示疾病、病況或病症之病理學或症狀學之個體之疾病、病況或病症(即，逆轉病理學及/或症狀學)，例如降低疾病之嚴重性。

如本文所使用，術語「治療(treatment及treating)」意指(i)改善所提及之疾病狀態、病況或病症(或其症狀)，例如，改善正經歷或顯示疾病、病況或病症之病理學或症狀學之個體之疾病、病況或病症(即，逆轉或改良病理學及/或症狀學)，例如降低疾病或其症狀之嚴重

性；或 (ii) 引發所提及之生物效應(例如，調節或抑制GDF-8或TGF- β 1)。

藉由抑制GDF-8或TGF- β 1改善疾病病況之表現可能需要同時或依序投與其他治療劑，例如在癌症之情形下抗瘤劑或在病毒性疾病之情形下抗反轉錄病毒劑。例如，用於治療癌症之GDF-8及TGF- β 1抑制劑在作為單一藥劑使用時進行投與並非總是產生直接抗腫瘤效應。然而，當與化學治療性藥物(抗腫瘤藥)組合時，所觀察到之抗腫瘤效應高於每一藥劑單獨之效應之總和。

如本文所用，術語「催化袋」、「催化位點」、「活性位點」共同且模糊地係指酶之含有負責受質結合(電荷、疏水性、立體阻礙)之胺基酸殘基及充當質子供體或受體或負責結合輔因子並參與化學反應之催化之催化性胺基酸殘基的區域。

如本文所用，片語「醫藥上可接受之鹽」係指醫藥上可接受之酸及鹼加成鹽及溶劑合物。該等醫藥上可接受之鹽包括以下酸之鹽：例如鹽酸、磷酸、氫溴酸、硫酸、亞磺酸、甲酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、硝酸、苯甲酸、檸檬酸、酒石酸、馬來酸、氫碘酸、烷酸(例如乙酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中n係0至4))及諸如此類。非毒性醫藥鹼加成鹽包括諸如鈉、鉀、鈣、銨及諸如此類等鹼之鹽。熟習此項技術者將認識到眾多種非毒性醫藥上可接受之加成鹽。

醫藥調配物及劑型

結構式(I)至(III)之化合物可在含有一或多種醫藥上可接受之載劑，稀釋劑或賦形劑之劑量單位調配物中(例如)經口、經局部、非經腸、藉由吸入或噴霧或經直腸投與。如本文所用術語非經腸包括經皮、皮下、血管內(例如，靜脈內)、肌內或鞘內注射或輸注技術及諸如此類。

可使用本發明所揭示之化合物製備醫藥組合物。例如，在一個

實施例中，醫藥組合物包括醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑及如上文參考結構式(I)至(III)所闡述之化合物。

在本文所揭示之醫藥組合物中，結構式(I)至(III)之一或多種化合物可與一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑及其他活性成份(若期望)聯合存在。含有結構式(I)至(III)之醫藥組合物可呈適於經口使用之形式，例如，錠劑、口含錠、菱形錠、水性或油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊或糖漿或酏劑。

擬經口使用之組合物可根據製造醫藥組合物之任一適宜方法來製備，且該等組合物可含有一或多種選自由甜味劑、矯味劑、著色劑及防腐劑組成之群的試劑以便提供醫藥上美觀且適口之製劑。錠劑含有活性成份與適於製造錠劑之醫藥上可接受之無毒賦形劑的混合物。該等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠(acacia)；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。錠劑可未經包衣或其可藉由已知技術進行包覆。在一些情形下，該等包衣可藉由適宜技術來製備以延遲在胃腸道中之崩解及吸收且因此在較長時段內提供持續作用。例如，可採用諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯等延時材料。

用於經口使用之調配物可呈現為硬明膠膠囊形式，其中將活性成份與惰性固體稀釋劑(例如，碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合；或可呈現為軟明膠膠囊形式，其中將活性成份與水或油介質(例如，花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

用於經口使用之調配物亦可呈現為菱形錠劑。

水性懸浮液含有活性材料與適於製造水性懸浮液之賦形劑之混合物。該等賦形劑係懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠及阿拉伯膠；

分散劑或潤濕劑，例如天然磷脂(例如，卵磷脂)、或環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如，聚氧乙烯硬脂酸酯)、或環氧乙烷與長鏈脂肪族醇之縮合產物(例如，十七仲乙氧基鯨蠟醇)、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇之偏酯的縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯)、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇酐之偏酯的縮合產物(例如，聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯)。該等水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種矯味劑；及一或多種甜味劑，例如蔗糖或糖精。

可藉由將活性成份懸浮於植物油(例如，花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)中或於諸如液體石蠟等礦物油中來調配油性懸浮液。該等油性懸浮液可含有增稠劑，例如，蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可添加甜味劑及矯味劑以提供適口之口服製劑。該等組合物可藉由添加抗氧化劑(例如，抗壞血酸)保存。

適於藉由添加水來製備水性懸浮液之可分散粉末及粒子提供活性成份與分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑之混合物。適宜分散劑或潤濕劑以及懸浮劑由彼等上文已提及者例示。亦可存在其他賦形劑，例如，甜味劑、矯味劑及著色劑。

醫藥組合物亦可呈水包油乳液形式。油相可為植物油或礦物油或該等之混合物。適宜乳化劑可為天然樹膠(例如阿拉伯樹膠或黃蓍膠)、天然磷脂(例如大豆卵磷脂)及衍生自脂肪酸及己糖醇酸酐之酯或偏酯(例如山梨糖醇酐單油酸酯)，及該偏酯與環氧乙烷之縮合產物(例如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯)。乳液亦可含有甜味劑及矯味劑。

在一些實施例中，醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑不為水。在其他實施例中，水佔組合物之小於50%。在一些實施例中，包含小於50%水之組合物具有至少1%、2%、3%、4%或5%之水。在其他實施例中，水含量係以痕量存於組合物中。

在一些實施例中，醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑不為醇。在其他實施例中，醇佔組合物之小於50%。在一些實施例中，包含小於50%醇之組合物具有至少1%、2%、3%、4%或5%醇。在其他實施例中，醇含量係以痕量存於組合物中。

糖漿及酞劑可用甜味劑(例如，甘油、丙二醇、山梨糖醇、葡萄糖或蔗糖)加以調配。該等調配物亦可含有緩和劑、防腐劑、矯味劑及著色劑。該等醫藥組合物可呈無菌可注射水性或油性懸浮液之形式。此懸浮液可根據習知技術使用彼等已於上文提及之適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為存於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如作為於1,3-丁二醇中之溶液。可採用之可接受媒劑及溶劑尤其係水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。另外，可採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用包括合成甘油單酸酯或甘油二酸酯之任何溫和的不揮發性油。另外，發現諸如油酸等脂肪酸可用於可注射製劑中。

結構式(I)至(III)之化合物亦可以栓劑形式投與，例如，用於直腸投與該藥物。可藉由將化合物與適宜無刺激性賦形劑混合來製備該等組合物，該賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此在直腸中將熔化而釋放藥物。該等材料包括可可脂及聚乙二醇。

結構式(I)至(III)之化合物亦可在無菌介質中以非經腸方式投與。該藥物端視所用媒劑及濃度可懸浮或溶解於媒劑中。有利地，諸如局部麻醉劑、防腐劑及緩衝劑等佐劑可溶解於媒劑中。

組合物可調配成單位劑型，每一劑量含有約5 mg至約100 mg、更通常約10 mg至約30 mg活性成份。術語「單位劑型」係指適於作為單位劑量供人類個體及其他哺乳動物使用之物理離散單位，每一單位含有經計算以產生期望治療效應之預定數量的活性物質以及適宜的醫

藥賦形劑。

活性化合物在寬劑量範圍內有效且通常以醫藥有效量投與。然而應瞭解，化合物之實際投與量通常將由醫師根據包括以下之相關情況確定：欲治療之病況、所選投與途徑、實際投與之化合物、個體患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重程度及諸如此類。

為製備諸如錠劑等固體組合物，將主要活性成份與醫藥賦形劑混合以形成含有本文所闡述化合物之均質混合物的固體預調配組合物。當提及該等預調配組合物為均質時，活性成份通常均勻分散於整個組合物中，使得可易於將組合物細分成諸如錠劑、丸劑及膠囊等同等有效之單位劑型。然後，將此固體預調配物細分成包含(例如)0.1 mg至約500 mg本文所闡述化合物之活性成份的上述類型之單位劑型。

錠劑或丸劑可經包覆或以其他方式複合以提供具有持久作用優點之劑型。例如，錠劑或藥丸可包含內部劑量組份及外部劑量組份，後者為前者之包膜形式。該兩種組份可藉由腸溶性層分開，該腸溶性層用以抵抗胃內之崩解並允許內部組份完整地進入十二指腸或延遲釋放。該等腸溶性層或包衣可使用各種材料，該等材料包括大量聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素等材料之混合物。

投與給患者之化合物或組合物之量將端視所投與藥物、投與目的(例如預防或治療)、患者之狀態、投與方式及諸如此類而變化。在治療應用中，可將組合物以足以治癒或至少部分地阻止疾病及其併發症之症狀之量投與給已患疾病之患者。有效劑量將取決於所治療疾病病況以及主治臨床醫師端視諸如疾病之嚴重程度、患者之年齡、體重及整體情況及諸如此類等因素所作出的判斷。

投與給患者之組合物可呈上述醫藥組合物之形式。該等組合物可藉由習用滅菌技術滅菌，或可經無菌過濾。可將水溶液包裝以供按

原樣使用或將其凍乾，將凍乾製劑在投與之前與無菌水性載劑合併。該化合物製劑之pH通常將介於約3與11之間、更佳5至9且最佳7至8。應瞭解，使用某些上述賦形劑、載劑或穩定劑將形成醫藥鹽。

明化合物之治療劑量將根據(例如)所進行治療之具體用途、化合物之投與方式、患者之健康狀況及情況及處方醫師之判斷而變化。醫藥組合物中本文所闡述化合物之比例或濃度可端視多種因素(包括劑量、化學特徵(例如，疏水性)及投與途徑)而變化。例如，本文所闡述之化合物可以含有約0.1 w/v%至約10 w/v%化合物且供非經腸投與之水性生理緩衝溶液提供。一些典型劑量範圍為每天約1 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約1 g/kg體重。在一些實施例中，劑量範圍為每天約0.01 mg/kg體重至約100 mg/kg體重。該劑量可能取決於諸如疾病或病症之類型及進展程度、具體患者之總體健康狀態、所選化合物之相對生物效能、賦形劑之調配物及其投與途徑等變量。有效劑量可根據自活體外或動物模型測試系統獲得之劑量反應曲線外推獲得。

本文所闡述之化合物亦可與一或多種其他活性成份組合來調配，該等成份可包括任一醫藥藥劑，例如抗病毒劑、疫苗、抗體、免疫增強劑、免疫阻抑劑、消炎劑及諸如此類。

實例

一般合成方法

許多提供可用於合成所揭示化合物之通常已知之化學合成方案及條件之一般參考文獻均可利用(例如參見Smith及March、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版, Wiley-Interscience, 2001; 或Vogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, 第4版, New York: Longman, 1978)。

如本文所闡述之化合物可藉由業內已知之任一方式來純化，包

括層析方式，例如HPLC、製備型薄層層析、急速管柱層析及離子交換層析。可使用任一適宜固定相，包括正相及反相以及離子樹脂。最通常，經由矽膠及/或氧化鋁層析純化所揭示化合物。例如參見 *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 第2板, 編者L. R. Snyder及J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; 及 *Thin Layer Chromatography*, 編者E. Stahl, Springer-Verlag, New York, 1969。

在用於標的化合物之任一製程期間，可能需要及/或期望保護任一相關分子上之敏感或反應性基團。此可藉助如標準著作中所闡述之習用保護基團來達成，例如J. F. W. McOmie, 「Protective Groups in Organic Chemistry,」 Plenum Press, London及New York 1973, T. W. Greene及P. G. M. Wuts, 「Protective Groups in Organic Synthesis,」第3版, Wiley, New York 1999, 「The Peptides」; 第3卷(編者: E. Gross及J. Meienhofer), Academic Press, London及New York 1981, 「Methoden der organischen Chemie,」 Houben-Weyl, 第4增刊版, 第15/1卷, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, H.-D. Jakubke及H. Jescheit, 「Aminosäuren, Peptide, Proteine,」 Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach及Basel 1982, 及/或Jochen Lehmann, 「Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate,」 Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974。可在方便後續階段使用業內已知之方法去除保護基團。

可使用熟習此項技術者習知及如本文所闡述之程序製備本文所揭示之化合物。例如，可根據方案1至3或類似合成方案製備結構式(I)之化合物。

熟習此項技術者可修改方案1及2之反應順序以符合期望之目標分子。當然，在某些情形下，熟習此項技術者將使用不同試劑來影響個別步驟中之一或多者或使用某些取代基之保護型式。另外，熟習此

項技術者可認識到可使用不同途徑一起合成結構式(I)至(III)之化合物。

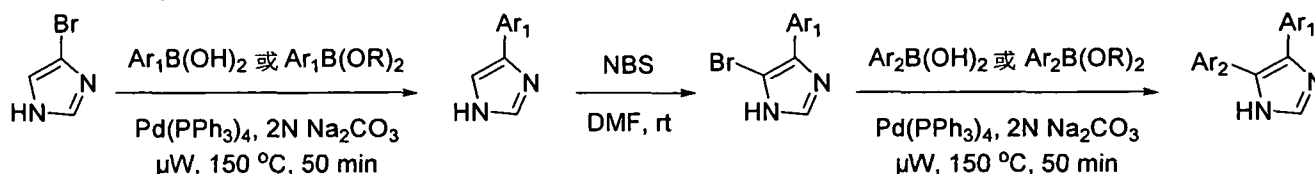
適用於本發明所揭示醫藥組合物中之化合物包括上表A之化合物。該等化合物可根據上文所闡述之一般方案例如使用類似於下文實例中所闡述之程序製得。

以下實例意欲進一步闡釋某些實施例且並非意欲限制本發明所揭示化合物之範圍。

實例

實例1：合成及表徵

方案1：4,5-二芳基咪唑之一般合成



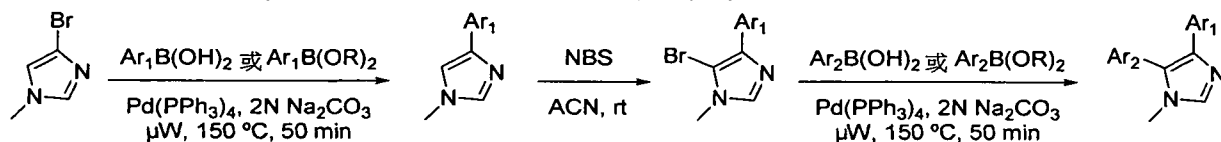
步驟1：將4-溴-1*H*-咪唑(1.0 g, 6.8 mmol)、(4-氟-3-甲基苯基)硼酸(1.1 g, 7.1 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (0.63 g, 0.55 mmol)及Na₂CO₃水溶液(2 M, 4 mL, 8.0 mmol)於DME/EtOH/H₂O (7:3:2, 10 mL)之混合物中之溶液抽真空且然後用氮進行重填(三個循環)。然後將所得反應混合物在微波中在150°C下輻照50 min，乾燥(MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮，從而得到黑色殘餘物。藉由管柱層析用MeOH/DCM溶析純化殘餘物，從而得到4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑(1.1g, 92%)。MS *m/e*: 177 (M+H)⁺。

步驟2：在室溫下向4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑(1.1 g, 6.2 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加*N*-溴琥珀醯亞胺(1.2 g, 6.7 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌1h，且然後逐滴轉移至攪拌之冰水溶液(50 mL)中。過濾所得黃色沈澱物，用水洗滌並在真空下乾燥過夜，從而得到5-溴-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑(1.2 g, 74%)。

MS m/e : 255 ($M+H$)⁺。

步驟3：將5-溴-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑(50 mg, 0.2 mmol)、*1H*-咪唑-5-羧酸頻哪醇酯(60 mg, 0.25 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (25mg, 0.02 mmol)及Na₂CO₃水溶液(2 M, 0.3 mL)於DME/EtOH/H₂O之混合物(7:3:2, 1.0 mL)中之脫氣溶液在微波中在150°C下輻照50 min。然後乾燥(MgSO₄)反應混合物，過濾並在減壓下濃縮，從而得到黑色殘餘物，藉由HPLC對其進行純化，從而得到5-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-*1H*-咪唑。MS m/e : 293 ($M+H$)⁺。

方案2：1-甲基-4,5-二芳基咪唑之一般合成



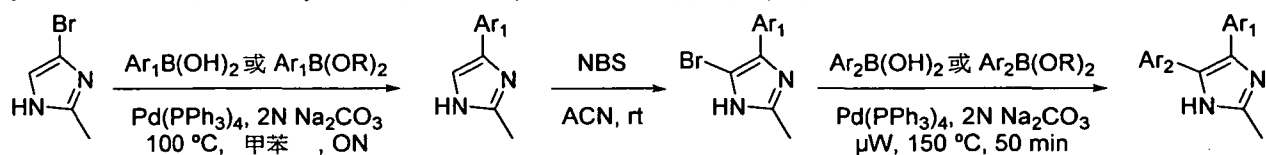
步驟1：將4-溴-1-甲基-1*H*-咪唑(1.0 g, 6.2mmol)、(4-氟-3-甲基苯基)硼酸(1.0 g, 6.5 mmol)、四(三苯基膦)-鈀(0) (0.6 g, 0.52 mmol)及Na₂CO₃水溶液(2 M, 4 mL, 8.0 mmol)於DME/EtOH/H₂O之混合物(7:3:2, 10 mL)中之溶液抽真空且然後用氮進行重填(三個循環)。然後將所得反應混合物在微波中在150°C下輻照50 min，乾燥(MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮，從而得到黑色殘餘物，藉由管柱層析用MeOH/DCM溶析對其進行純化，從而得到4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑(0.6 g, 51%)。MS m/e : 191 ($M+H$)⁺。

步驟2：在室溫下向4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑(0.6 g, 3.2 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加*N*-溴琥珀醯亞胺(0.62 g, 3.5 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌1h，且然後逐滴轉移至攪拌之冰水溶液(50 mL)中。過濾所得黃色沈澱物，用水洗滌並在真空下乾燥過夜，從而得到5-溴-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑(0.6 g, 71%)。MS m/e : 269 ($M+H$)⁺。

步驟3：將5-溴-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑(50 mg, 0.2

mmol)、吡啶-5-羧酸頻哪醇酯(60 mg, 0.25 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (25 mg, 0.02 mmol)及Na₂CO₃水溶液(2 M, 0.3 mL)於DME/EtOH/H₂O之混合物(7:3:2, 1.0 mL)中之脫氣溶液在微波中在150°C下輻照50 min。然後乾燥(MgSO₄)反應混合物，過濾並在減壓下濃縮，從而得到黑色殘餘物，藉由HPLC對其進行純化，從而得到5-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。MS *m/e*: 307 (M+H)⁺。

方案3： 2-甲基-4,5-二芳基咪唑之一般合成



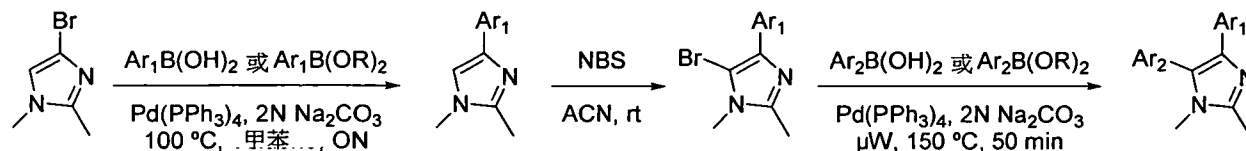
步驟1：將4-溴-2-甲基-1*H*-咪唑(1.0 g, 6.2 mmol)、(4-氟-3-甲基苯基)硼酸(1.1 g, 7.1 mmol)及四(三苯基膦)鈀(0) (0.33 g, 0.3 mmol)於Na₂CO₃水溶液(2 M, 10 mL, 20 mmol)及甲苯(10 mL)之混合物中之溶液抽真空且然後用氮進行重填(三個循環)。然後將所得反應混合物在100°C下攪拌過夜，使其冷卻至室溫，乾燥(MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮，從而得到黑色殘餘物。藉由管柱層析用MeOH/DCM溶析進行純化，得到4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑(1.1 g, 93%)。MS *m/e*: 191 (M+H)⁺。

步驟2：向4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑(1.1 g, 5.8 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加*N*-溴琥珀醯亞胺(0.62 g, 3.5 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌1h，且然後逐滴轉移至攪拌之冰水溶液(50 mL)中。過濾所得黃色沈澱物，用水洗滌並在真空下乾燥過夜，從而得到黃色固體狀5-溴-4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑 (0.89 g, 57%)。MS *m/e*: 269 (M+H)⁺。

步驟3：將5-溴-4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑(50 mg, 0.2 mmol)、吡啶-5-羧酸頻哪醇酯(60 mg, 0.25 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0)

(25 mg, 0.02 mmol)及Na₂CO₃水溶液(2 M, 0.3 mL)於DME/EtOH/H₂O之混合物(7:3:2, 1.0 mL)中之脫氣溶液在微波中在150℃下輻照50 min。然後乾燥(MgSO₄)反應混合物，過濾並在減壓下濃縮，從而得到黑色殘餘物，藉由HPLC對其進行純化，從而得到5-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。MS *m/e* : 307 (M+H)⁺。

方案4：1,2-二甲基-4,5-二芳基咪唑之一般合成



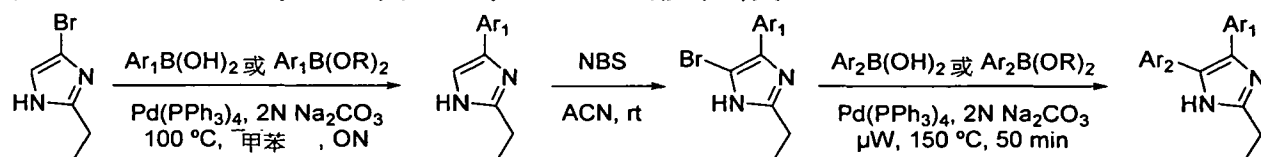
步驟1：將4-溴-1,2-二甲基-1*H*-咪唑(1.0 g, 5.7 mmol)、(4-氟-3-甲基苯基)硼酸(0.92 g, 6.0 mmol)、四(三苯基膦)-鈀(0) (0.33 g, 0.3 mmol)及Na₂CO₃水溶液(2 M, 10 mL, 20 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液抽真空且然後用氮進行重填(三個循環)。然後將所得反應混合物在100℃下攪拌過夜，使其冷卻至室溫，乾燥(MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮，從而得到黑色殘餘物。在矽膠上進行管柱層析，用MeOH/DCM溶析，得到4-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2-二甲基-1*H*-咪唑(0.88 g, 75%)。MS *m/e* : 205 (M+H)⁺。

步驟2：向4-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2-二甲基-1*H*-咪唑(0.88 g, 4.3 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加*N*-溴琥珀醯亞胺(0.81 g, 4.5 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌1h，且然後逐滴轉移至攪拌之冰水溶液(50 mL)中。過濾所得白色沈澱物，用水洗滌並在真空下乾燥過夜，從而得到5-溴-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2-二甲基-1*H*-咪唑(0.94 g, 77%)。MS *m/e* : 283 (M+H)⁺。

步驟3：將5-溴-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2-二甲基-1*H*-咪唑(50 mg, 0.2 mmol)、吡啶-5-硼酸頻哪醇酯(60 mg, 0.25 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (25 mg, 0.02 mmol)及Na₂CO₃水溶液(2 M, 0.3 mL)於

DME/EtOH/H₂O之混合物(7:3:2, 1.0 mL)中之脫氣溶液在微波中在150 °C下輻照50 min。然後乾燥(MgSO₄)反應混合物，過濾並在減壓下濃縮，從而得到黑色殘餘物，藉由HPLC對其進行純化，從而得到5-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。MS *m/e*: 321 (M+H)⁺。

方案5：2-乙基-4,5-二芳基咪唑之一般合成



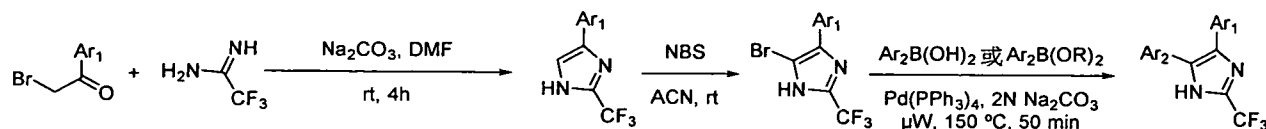
步驟1：將4-溴-2-乙基-1*H*-咪唑(1.0 g, 5.7 mmol)、(4-氟-3-甲基苯基)硼酸(0.97 g, 6.3 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (0.33 g, 0.3 mmol)及Na₂CO₃水溶液(2 M, 10 mL, 20 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液抽真空且然後用氮進行重填(三個循環)。然後將所得反應混合物在100 °C下攪拌過夜，使其冷卻至室溫，乾燥(MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮，從而得到黑色殘餘物。在矽膠上進行管柱層析，用MeOH/DCM溶析，得到無色油狀2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑 (0.95 g, 81%)。MS *m/e*: 205 (M+H)⁺。

步驟2：向4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑(0.95 g, 4.7 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加*N*-溴琥珀醯亞胺(0.87 g, 4.9 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌1h，濃縮並添加水(30 mL)及二氯甲烷(30 mL)。然後分離有機層並用二氯甲烷(3×20 mL)萃取水層，乾燥(MgSO₄)並在矽膠上層析，用MeOH/DCM溶析，從而得到5-溴-2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑(0.34 g, 26%)。MS *m/e*: 283 (M+H)⁺。

步驟3：將5-溴-4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑(50 mg, 0.2 mmol)、吡啶-5-硼酸頻哪醇酯(60 mg, 0.25 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (25 mg, 0.02 mmol)及Na₂CO₃水溶液(2 M, 0.3 mL)於DME/EtOH/H₂O之

混合物(7:3:2, 1.0 mL)中之脫氣溶液在微波中在150℃下輻照50 min。然後乾燥(MgSO₄)反應混合物，過濾並在減壓下濃縮，從而得到黑色殘餘物，藉由HPLC對其進行純化，從而得到5-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。MS *m/e* : 321 (M+H)⁺。

方案6：4,5-二芳基-2-三氟甲基咪唑之一般合成



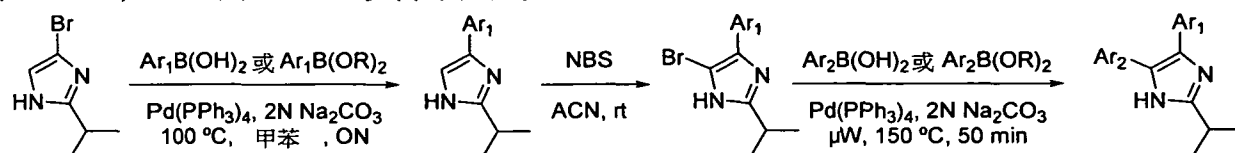
步驟1：向2-溴-3'-氟苯乙酮(1.0 g, 4.3 mmol)於10 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中之溶液中添加2,2,2-三氟乙脒(2,2,2-trifluoroacetimidamide)之游離鹼(3 g, 26.8 mmol)。將所得溶液在室溫下攪拌4h，此後添加乙酸乙酯(30 mL)。然後用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌所得有機層並經硫酸鈉乾燥。藉由矽膠層析純化粗製產物，從而得到4-(3-氯苯基)-2-(三氟甲基)-1*H*-咪唑(0.38 g, 36%)。MS *m/e* : 247 (M+H)⁺。

步驟2：向4-(3-氯苯基)-2-(三氟甲基)-1*H*-咪唑(0.38 g, 1.5 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加*N*-溴琥珀醯亞胺(0.33 g, 1.9 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌1h，濃縮並添加水(30 mL)及二氯甲烷(30 mL)。然後分離有機層並用二氯甲烷(3×20 mL)萃取水層，乾燥(MgSO₄)並在矽膠上層析，用MeOH/DCM溶析，從而得到5-溴-4-(3-氯苯基)-2-(三氟甲基)-1*H*-咪唑(0.25 g, 50%)。MS *m/e* : 325 (M+H)⁺。

步驟3：將5-溴-4-(3-氯苯基)-2-(三氟甲基)-1*H*-咪唑(35 mg, 0.1 mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并-[1,5-*a*]吡啶(32 mg, 0.13 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (25 mg, 0.02 mmol)及Na₂CO₃水溶液(2 M, 0.3 mL)於DME/EtOH/H₂O之混合物(7:3:2, 1.0 mL)中之脫氣溶液在微波中在100℃下輻照30 min。然後乾燥(MgSO₄)反應混合物，過濾並在減壓下濃縮，從而得到黑色殘餘物，藉由HPLC對其進行純化，從而得到6-(4-(3-氯苯基)-2-(三氟甲基)-1*H*-咪唑-5-基)-5

[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶。MS m/e : 364 ($M+H$)⁺。

方案7：4,5-二芳基-2-異丙基咪唑之一般合成



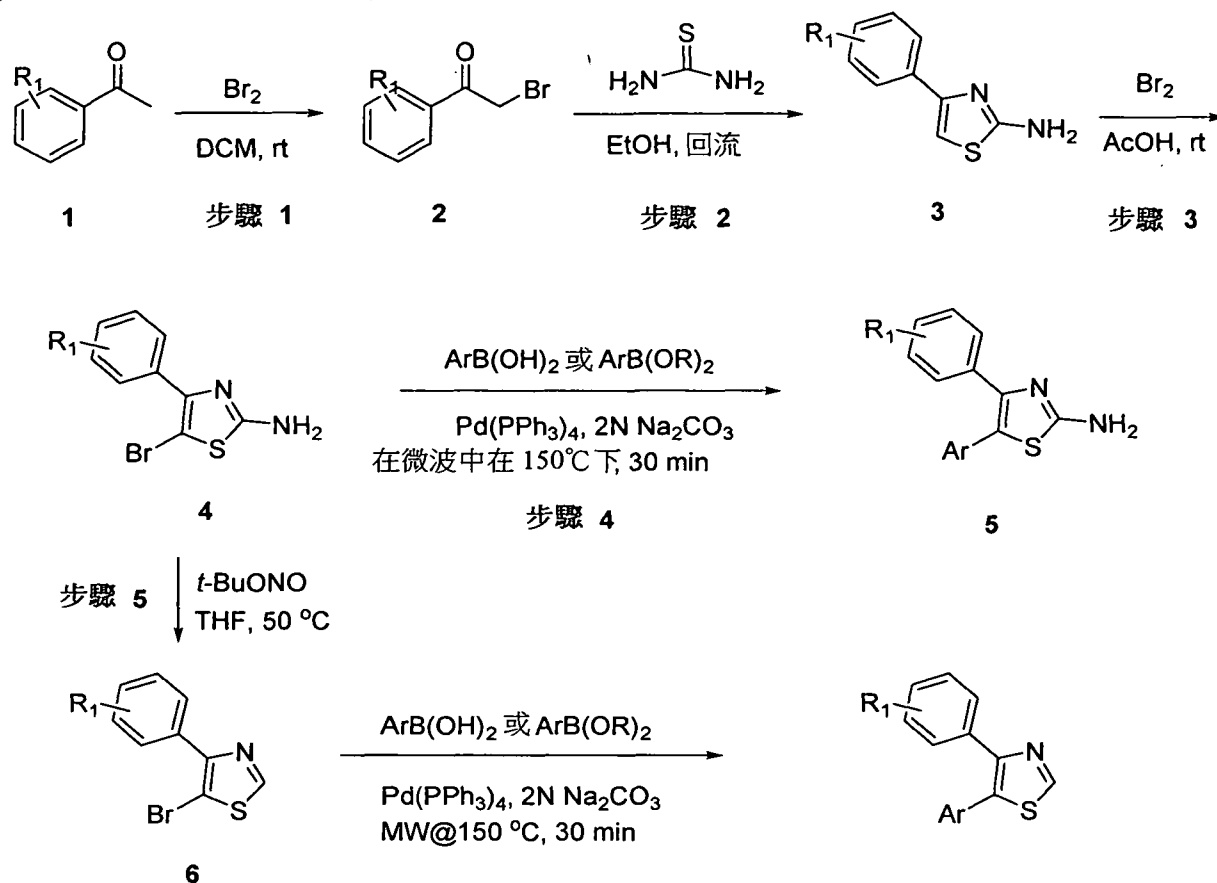
步驟1：將4-溴-2-異丙基-1*H*-咪唑(1.0 g, 5.3 mmol)、間甲苯基硼酸(1.2 g, 8.8 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (0.33 g, 0.3 mmol)及Na₂CO₃水溶液(4 M, 10 mL, 40 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液抽真空且然後用氮進行重填(三個循環)。然後將所得反應混合物在100℃下攪拌過夜，使其冷卻至室溫，乾燥(MgSO₄)，過濾並在減壓下濃縮，從而得到黑色殘餘物。在矽膠上進行管柱層析，用MeOH/DCM溶析，得到黃色油狀2-異丙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑 (0.43 g, 41%)。MS m/e : 201 ($M+H$)⁺。

步驟2：向2-異丙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑(0.43 g, 2.1 mmol)於乙腈(10 mL)中之溶液中添加*N*-溴琥珀醯亞胺(0.42 g, 2.4 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌1h，濃縮並添加水(30 mL)及二氯甲烷(30 mL)。然後分離有機層並用二氯甲烷(3×20 mL)萃取水層，乾燥(MgSO₄)並在矽膠上層析，用MeOH/DCM溶析，從而得到5-溴-2-異丙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑(0.45 g, 75%)。MS m/e : 279 ($M+H$)⁺

步驟3：將5-溴-2-異丙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑(50 mg, 0.18 mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶(55 mg, 0.22 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0) (25 mg, 0.02 mmol)及Na₂CO₃水溶液(2 M, 0.3 mL)於DME/EtOH/H₂O之混合物(7:3:2, 1.0 mL)中之脫氣溶液在微波中在150℃下輻照50 min。然後乾燥(MgSO₄)反應混合物，過濾並在減壓下濃縮，從而得到黑色殘餘物，藉由HPLC對其進行純化，從而得到6-(2-異丙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-

[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶。MS m/e : 318 (M+H)⁺。

方案8：噻唑之一般合成



步驟1：在室溫下向2',4',5'-三氟苯乙酮(2.4 g, 14 mmol)於二氯甲烷(16 mL)中之溶液中逐滴添加溴(2.2 g, 13.9 mmol)於二氯甲烷(7 mL)中之溶液。在完成添加後，將所得溶液在室溫下攪拌1 h。然後將冰水添加至反應燒瓶中，並將混合物攪拌15 min。分離有機層，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，從而得到淺黃色油狀2-溴-1-(2,4,5-三氟苯基)乙-1-酮(3.0 g, 85%)。

步驟2：將2-溴-1-(3-氯苯基)乙-1-酮(0.5 g, 2.1 mmol)及硫脲(0.2 g, 2.3 mmol)於無水EtOH (5 mL)中之混合物在回流下加熱1h。此後，在真空中去除溶劑，並添加飽和NaHCO₃水溶液。然後用乙酸乙酯萃取該混合物。用鹽水洗滌合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，從而得到固體狀4-(3-氯苯基)噻唑-2-胺(0.4 g, 93%)。

步驟3：在室溫下向4-(3-氯苯基)噻唑-2-胺(0.4 g, 2.0 mmol)於乙₅

酸(2 mL)中之溶液中添加溴(0.1 g, 2.2 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 2 min並固化。用飽和NaHCO₃水溶液小心鹼化混合物，且然後用二氯甲烷萃取。將合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，從而得到殘餘物，藉由層析用乙酸乙酯/己烷(1/4)溶析對其進行純化，從而得到白色固體狀5-溴-4-(3-氯苯基)噻唑-2-胺(0.5 g, 92%)。

步驟4：將5-溴-4-(3-氯苯基)噻唑-2-胺(0.04 g, 0.14 mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯并[d]噻唑(0.05 g, 0.18 mmol)、四(三苯基磷)鈰(0) (0.02 g, 0.02 mmol)及2.0 M Na₂CO₃水溶液(0.2 mL)於1,2-二甲氧基乙烷(1.4 mL)、EtOH (0.6 mL)及水(0.4 mL)中之混合物在微波下在150°C下輻照0.5 h。然後在減壓下濃縮混合物，從而得到殘餘物，藉由層析用乙酸乙酯溶析對其進行純化，從而得到蒼白色固體狀5-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(3-氯苯基)噻唑-2-胺(0.03 g, 55%)。

步驟5：將5-溴-4-(間-甲苯基)噻唑-2-胺(0.4 g, 1.6 mmol)及亞硝酸第三丁基酯(0.3 g, 2.4 mmol)於THF (15 mL)中之溶液在50°C下加熱 4 h。用乙酸乙酯稀釋反應混合物並用水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮，從而得到殘餘物，藉由層析用乙酸乙酯/己烷(1/9)溶析對其進行純化，從而得到5-溴-4-(間-甲苯基)噻唑(0.13 g, 33%)。

化合物1：5-(4-苯基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.01 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (dt, *J* = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 3H), 7.34 – 7.26 (m, 3H)。MS *m/e* : 261 (M+H)⁺。

化合物2：6-(4-苯基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.02 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.62 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m,

3H), 7.23 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H) 。 MS m/e : 261 (M+H)⁺ 。

化合物 3 : 5-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶 。 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.03 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 1.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (dt, $J = 8.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 6.96 (dd, $J = 9.7, 8.5$ Hz, 1H), 2.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H) 。 MS m/e : 293 (M+H)⁺ 。

化合物 4 : 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶 。 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.02 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.60 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 6.99 (dd, $J = 9.7, 8.5$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H) 。 MS m/e : 293 (M+H)⁺ 。

化合物 5 : 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶 。 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.10 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 1.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (dt, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 6.79 (dd, $J = 9.7, 8.6$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.10 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H) 。 MS m/e : 307 (M+H)⁺ 。

化合物 6 : 5-(4-(4-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶 。 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.04 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54 (dt, $J = 8.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.29 (dt, $J = 8.8, 2.4, 2.1$ Hz, 2H) 。 MS m/e : 295 (M+H)⁺ 。

化合物 7 : 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶 。 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.61 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 6.91 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.14 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H) 。 MS

m/e : 295 (M+H)⁺。

化合物8 : 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 1H), 6.80 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.11 (d, J = 1.9 Hz, 3H)。 MS m/e : 321 (M+H)⁺。

化合物9 : 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.33 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 9.7, 8.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.12 (d, J = 2.1 Hz, 3H)。 MS m/e : 324 (M+H)⁺。

化合物10 : 5-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.03 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 3H), 7.10 – 6.98 (m, 2H)。 MS m/e : 279 (M+H)⁺。

化合物11 : 6-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.02 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.13 – 7.00 (m, 2H)。 MS m/e : 279 (M+H)⁺。

化合物12 : 6-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.12 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.53-7.37 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.16 – 6.91 (m, 2H), 3.83 (s, 3H)。 MS m/e : 293 (M+H)⁺。

化合物13：6-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.22 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 – 7.37 (m, 2H), 7.13 – 7.04 (m, 2H)。MS m/e : 296 (M+H)⁺。

化合物14：6-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.52 (dd, $J = 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 3H), 7.29 (dd, $J = 9.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 2H)。MS m/e : 279 (M+H)⁺。

化合物15：5-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.02 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.51 (dt, $J = 8.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 2.27 (s, 3H)。MS m/e : 275 (M+H)⁺。

化合物16：6-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.02 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.63 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 3H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)。MS m/e : 275 (M+H)⁺。

化合物17：1-甲基-6-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.11 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。MS m/e : 289 (M+H)⁺。

化合物18：6-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。MS m/e : 292 (M+H)⁺。

化合物19：6-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.50 (dd, *J* = 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)。MS *m/e* : 275 (M+H)⁺。

化合物20：6-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.82 (s, 2H), 8.19 (dd, *J* = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.8, 0.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.36 – 7.15 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)。MS *m/e* : 287 (M+H)⁺。

化合物21：6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.93 (q, *J* = 1.9 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 2.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 9.5, 8.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H)。MS *m/e* : 319 (M+H)⁺。

化合物22：5-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.04 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (dt, *J* = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.47 (m, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 2H)。MS *m/e* : 295 (M+H)⁺。

化合物23：6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.05 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.61 (q, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H)。MS *m/e* : 295 (M+H)⁺。

化合物24：6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪

唑。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 3.85 (s, 3H)。 MS m/e : 309 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物25 : 6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.23 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 3H)。 MS m/e : 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物26 : 6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.55 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 4H)。 MS m/e : 295 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物27 : 5-(4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。 MS m/e : 279 ($\text{M}+\text{H}^+$)

化合物28 : 6-(4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。 MS m/e : 279 ($\text{M}+\text{H}^+$)

化合物29 : 6-(4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.13 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 – 7.63 (m, 2H), 7.35 – 7.13 (m, 4H), 7.02 – 6.91 (m, 1H), 3.83 (s, 3H)。 MS m/e : 293 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物30 : 6-(4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.28 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.1, 6.0 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.09 – 7.02 (m, 1H)。 MS m/e : 296 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物31 : 5-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.06 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.6

0.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (dt, $J = 8.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 1H), 7.24 – 7.10 (m, 2H)。MS m/e : 297 (M+H)⁺。

化合物 32 : 6-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.05 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.5, 0.6$ Hz, 1H), 7.60 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 3H)。MS m/e : 297 (M+H)⁺。

化合物 33 : 6-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.10 (m, 2H), 3.86 (s, 3H)。MS m/e : 311 (M+H)⁺。

化合物 34 : 6-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[d]噻唑。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.25 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 1.7, 0.6$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.6, 0.6$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 2H)。MS m/e : 314 (M+H)⁺。

化合物 35 : 6-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.55 (dd, $J = 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.55 (dt, $J = 9.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 7.29 (dd, $J = 9.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 2H)。MS m/e : 297 (M+H)⁺。

化合物 36 : 6-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.84 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.3, 4.3$ Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 2H)。MS m/e : 308 (M+H)⁺。

化合物 37 : 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.91 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.3, 4.3$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 7.6, 2.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 6.81 (dd, $J = 9.7, 8.6$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.10 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H) $\circ$ MS m/e : 318 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $\circ$

化合物 38 : 6-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉 $\circ$ ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.80 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.14 – 7.04 (m, 2H) $\circ$ MS m/e : 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $\circ$

化合物 39 : 6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉 $\circ$ ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.82 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.34 – 7.28 (m, 2H) $\circ$ MS m/e : 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $\circ$

化合物 40 : 6-(4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉 $\circ$ ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.82 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.3, 4.3$ Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 2H), 7.08 – 7.01 (m, 1H) $\circ$ MS m/e : 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ $\circ$

化合物 41 : 5-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶 $\circ$ ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.08 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.80 – 7.73 (m, 2H), 7.63 (dt, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.7, 7.6$ Hz, 1H), 6.96 –

6.91 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.16 (s, 3H) 。 MS m/e : 289 (M+H)⁺ 。

化合物42 : 6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.15 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.12 – 7.09 (m, 1H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) 。 MS m/e : 289 (M+H)⁺ 。

化合物43 : 1-甲基-6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.23 (s, 1H), 7.81 – 7.78 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98 – 6.42 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) 。 MS m/e : 303 (M+H)⁺ 。

化合物44 : 6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.33 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.10 – 6.97 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.20 (s, 3H) 。 MS m/e : 306 (M+H)⁺ 。

化合物45 : 6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶。 MS m/e : 289 (M+H)⁺ 。

化合物46 : 6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。 MS m/e : 300 (M+H)⁺ 。

化合物47 : 6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹喹啉。 MS m/e : 301 (M+H)⁺ 。

化合物48 : -(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。 MS m/e : 293 (M+H)⁺ 。

化合物49：6-(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。MS m/e ：293 (M+H)⁺。

化合物50：6-(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑。MS m/e ：307 (M+H)⁺。

化合物51：6-(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。MS m/e ：310 (M+H)⁺。

化合物52：5-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。MS m/e ：321 (M+H)⁺。

化合物53：6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。MS m/e ：321 (M+H)⁺。

化合物54：6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑。MS m/e ：335 (M+H)⁺。

化合物55：6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。MS m/e ：338 (M+H)⁺。

化合物56：5-(1,2-二甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。MS m/e ：303 (M+H)⁺。

化合物57：6-(1,2-二甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。MS m/e ：303 (M+H)⁺。

化合物58：6-(1,2-二甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑。MS m/e ：317 (M+H)⁺。

化合物59：6-(1,2-二甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。MS m/e ：320 (M+H)⁺。

化合物60：5-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。MS m/e ：309 (M+H)⁺。

化合物61：6-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。MS m/e ：309 (M+H)⁺。

化合物62：6-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑。MS *m/e*：323 (M+H)⁺。

化合物63：6-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。MS *m/e*：326 (M+H)⁺。

化合物64：5-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。MS *m/e*：311 (M+H)⁺。

化合物65：6-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。MS *m/e*：311 (M+H)⁺。

化合物66：6-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑。MS *m/e*：325 (M+H)⁺。

化合物67：6-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。MS *m/e*：328 (M+H)⁺。

化合物68：6-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。MS *m/e*：323 (M+H)⁺。

化合物69：5-(4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。MS *m/e*：305 (M+H)⁺。

化合物70：6-(4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。MS *m/e*：305 (M+H)⁺。

化合物71：5-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。MS *m/e*：307 (M+H)⁺。

化合物72：6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。MS *m/e*：307 (M+H)⁺。

化合物73：6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。MS *m/e*：324 (M+H)⁺。

化合物74：6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶。MS *m/e*：307 (M+H)⁺。

化合物75：6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.82 (dd, $J = 4.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.3, 4.3$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.03 (dd, $J = 9.7, 8.5$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.25 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H)。MS m/e : 318 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物76：6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。MS m/e : 319 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物77：5-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。MS m/e : 293 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物78：6-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。MS m/e : 293 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物79：6-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑。MS m/e : 307 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物80：6-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。MS m/e : 310 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物81：6-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶。MS m/e : 293 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物82：6-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。MS m/e : 305 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物83：5-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。MS m/e : 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物84：6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。MS m/e : 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物85：6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑。MS m/e : 325 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物86：6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。MS *m/e*：328 (M+H)⁺。

化合物87：6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶。MS *m/e*：311 (M+H)⁺。

化合物88：6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。MS *m/e*：322 (M+H)⁺。

化合物89：6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。MS *m/e*：323 (M+H)⁺。

化合物90：5-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。MS *m/e*：329 (M+H)⁺。

化合物91：6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。MS *m/e*：329 (M+H)⁺。

化合物92：6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶。MS *m/e*：330 (M+H)⁺。

化合物93：6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。MS *m/e*：346 (M+H)⁺。

化合物94：6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶。MS *m/e*：329 (M+H)⁺。

化合物95：6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。MS *m/e*：340 (M+H)⁺。

化合物96：6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。MS *m/e*：341 (M+H)⁺。

化合物97：5-(2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。MS *m/e*：329 (M+H)⁺。

化合物98：6-(2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶。MS *m/e*：330 (M+H)⁺。

化合物99：6-(2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。MS m/e ：346 (M+H)⁺。

化合物100：6-(2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。MS m/e ：340 (M+H)⁺。

化合物101：5-(4-(3-氯苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。MS m/e ：309 (M+H)⁺。

化合物102：6-(4-(3-氯苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。MS m/e ：309 (M+H)⁺。

化合物103：6-(4-(3-氯苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶。MS m/e ：310 (M+H)⁺。

化合物104：6-(4-(3-氯苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶。MS m/e ：309 (M+H)⁺。

化合物105：6-(4-(3-氯苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。MS m/e ：320 (M+H)⁺。

化合物106：5-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。MS m/e ：321 (M+H)⁺。

化合物107：6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。MS m/e ：321 (M+H)⁺。

化合物108：6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶。MS m/e ：322 (M+H)⁺。

化合物109：6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。MS m/e ：338 (M+H)⁺。

化合物110：6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶。MS m/e ：321 (M+H)⁺。

化合物111：6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。MS m/e ：332 (M+H)⁺。

化合物 112 : 6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。
MS m/e : 333 (M+H)⁺。

化合物 113 : 5-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。
MS m/e : 303 (M+H)⁺。

化合物 114 : 6-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。
MS m/e : 303 (M+H)⁺。

化合物 115 : 6-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.82 (dd, J = 1.5, 1.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 2H), 7.33 – 7.31 (m, 1H), 7.29 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 2.85 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.7 Hz, 3H)。
MS m/e : 304 (M+H)⁺。

化合物 116 : 6-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。
MS m/e : 320 (M+H)⁺。

化合物 117 : 6-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶。
MS m/e : 303 (M+H)⁺。

化合物 118 : 6-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。
MS m/e : 315 (M+H)⁺。

化合物 119 : 5-(2-乙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。
MS m/e : 307 (M+H)⁺。

化合物 120 : 6-(2-乙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。
MS m/e : 307 (M+H)⁺。

化合物 121 : 6-(2-乙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶。
MS m/e : 308 (M+H)⁺。

化合物 122 : 6-(2-乙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。
MS m/e : 324 (M+H)⁺。

化合物 123 : 6-(2-乙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]

吡啶。MS m/e : 307 (M+H)⁺。

化合物124 : 5-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶。
MS m/e : 323 (M+H)⁺。

化合物125 : 6-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并
[1,5-*a*]吡啶。MS m/e : 324 (M+H)⁺。

化合物126 : 6-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻
唑。MS m/e : 340 (M+H)⁺。

化合物127 : 6-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]
吡啶。MS m/e : 323 (M+H)⁺。

化合物128 : 6-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。MS
 m/e : 334 (M+H)⁺。

化合物129 : 6-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。MS
 m/e : 335 (M+H)⁺。

化合物130 : 5-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡
啶。MS m/e : 325 (M+H)⁺。

化合物131 : 6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡
啶。MS m/e : 325 (M+H)⁺。

化合物132 : 6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三
唑并[1,5-*a*]吡啶。MS m/e : 326 (M+H)⁺。

化合物133 : 6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻
唑。MS m/e : 342 (M+H)⁺。

化合物134 : 6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*a*]吡啶。MS m/e : 325 (M+H)⁺。

化合物135 : 6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。
MS m/e : 337 (M+H)⁺。

化合物136 : 6-(2-乙基-4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并

[1,5-*a*]吡啶。MS m/e : 308 (M+H)⁺。

化合物 137 : 6-(2-乙基-4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。MS m/e : 324 (M+H)⁺。

化合物 138 : 6-(2-乙基-4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶。MS m/e : 307 (M+H)⁺。

化合物 139 : 5-(4-(3-氯-5-氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。MS m/e : 341 (M+H)⁺。

化合物 140 : 6-(4-(3-氯-5-氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。MS m/e : 358 (M+H)⁺。

化合物 141 : 6-(4-(3-氯-5-氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。MS m/e : 353 (M+H)⁺。

化合物 142 : 5-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。MS m/e : 321 (M+H)⁺。

化合物 143 : 6-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。MS m/e : 321 (M+H)⁺。

化合物 144 : 6-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶。MS m/e : 322 (M+H)⁺。

化合物 145 : 6-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑。MS m/e : 338 (M+H)⁺。

化合物 146 : 6-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶。MS m/e : 321 (M+H)⁺。

化合物 147 : 6-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉。MS m/e : 333 (M+H)⁺。

化合物 148 : 5-(4-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑。MS m/e : 311 (M+H)⁺。

化合物 149 : 6-(4-(3,5-二氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻

唑。MS m/e : 342 (M+H)⁺。

化合物150 : 6-(4-(3-氯苯基)-2-(三氟甲基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶。MS m/e : 364 (M+H)⁺。

化合物151 : 6-(4-(4-氟苯基)-2-(三氟甲基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶。MS m/e : 348 (M+H)⁺。

化合物152 : 6-(2-異丙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶。MS m/e : 318 (M+H)⁺。

化合物153 : 5-(1*H*-呋唑-6-基)-4-(間-甲苯基)噻唑。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 9.04 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.12 (m, 4H), 2.24 (s, 3H) ppm ; MS m/e : 292 (M+H)⁺

化合物154 : 5-(1*H*-呋唑-5-基)-4-(間-甲苯基)噻唑。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.98 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm ; MS m/e : 292 (M+H)⁺

化合物155 : 4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)噻唑-2-胺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 8.54 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.18 (bs, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 2.14 (s, 3H) ppm ; MS m/e : 325 (M+H)⁺

化合物156 : 4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(1*H*-呋唑-5-基)噻唑。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.14 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 2.13 (s, 3H) ppm ; MS m/e : 310 (M+H)⁺

化合物157 : 5-(1*H*-呋唑-5-基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-胺

MS m/e : 323 (M+H)⁺

化合物158 : 4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(噻喹啉-6-基)噻唑-2-胺。¹H

NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.81 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 2.20 (s, 3H) ppm ; MS *m/e*: 337 (M+H)⁺

化合物 159 : 4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(1H-吡啶-6-基)噻唑。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 9.26 (m, 1H), 9.06 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 2.17 (s, 3H) ppm ; MS *m/e*: 310 (M+H)⁺

化合物 160 : 4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(1H-吡啶-5-基)噻唑-2-胺

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 7.98 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 2.14 (s, 3H) ppm ; MS *m/e*: 325 (M+H)⁺

化合物 161 : 6-(4-(間-甲苯基)噻唑-5-基)苯并[d]噻唑。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 9.03 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm ; MS *m/e*: 309 (M+H)⁺

化合物 162 : 5-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)噻唑-2-胺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 9.35 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (bs, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 2.13 (s, 3H) ppm ; MS *m/e*: 342 (M+H)⁺

化合物 163 : 5-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-胺。MS *m/e*: 323 (M+H)⁺

化合物 164 : 4-(3-氯苯基)-5-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)噻唑-2-胺。MS *m/e*: 327 (M+H)⁺

化合物 165 : 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)噻唑-5-基)苯并[d]噻唑。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 9.27 (m, 1H), 9.06 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)

ppm ; MS m/e : 327 (M+H)⁺

化合物 166 : 5-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(3-氯苯基)噻唑-2-胺。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 9.28 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.35 (m, 5H)

ppm ; MS m/e : 344 (M+H)⁺

化合物 167 : 4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑。MS m/e : 310 (M+H)⁺

化合物 168 : 4-(3-氯苯基)-5-(1H-吡唑-5-基)噻唑-2-胺。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.00 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.21 (m, 4H) ppm ; MS m/e : 327 (M+H)⁺

化合物 169 : 4-(3-氯苯基)-5-(喹啉-6-基)噻唑-2-胺。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.82 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.30 (m, 3H) ppm ; MS m/e : 339 (M+H)⁺

化合物 170 : 4-(4-氟苯基)-5-(喹啉-6-基)噻唑-2-胺。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.81 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.05 (m, 2H) ppm ; MS m/e : 323 (M+H)⁺

化合物 171 : 5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 8.61 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.47 (m, 2H), 7.31 (bs, 2H), 6.97 (m, 1H) ppm ; MS m/e : 361 (M+H)⁺

化合物 172 : 4-(3-氯苯基)-5-(1H-吡唑-6-基)噻唑-2-胺。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.05 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.02 (m, 1H) ppm ; MS m/e : 327 (M+H)⁺

化合物 173 : 5-(1H-吡唑-6-基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-胺。MS m/e : 323 (M+H)⁺

化合物 174 : 4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(1H-吡唑-6-基)噻唑-2-胺。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 7.99 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.91 (m, 1H)

7.48 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.22 (m, 1H) ppm ; MS m/e : 325 (M+H)⁺

化合物175 : 5-(1H-吡啶-5-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺。

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.00 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 2.14 (s, 3H) ppm ; MS m/e : 361 (M+H)⁺

化合物176 : 5-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 9.23 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.41 (m, 2H) ppm ; MS m/e : 378 (M+H)⁺

化合物177 : 5-(1H-吡啶-5-基)-4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-胺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 13.1 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.93 (m, 2H), 6.74 (m, 1H) ppm ; MS m/e : 323 (M+H)⁺

化合物178 : 5-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(3-氟苯基)噻唑-2-胺

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 9.22 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.99 (m, 1H) ppm ; MS m/e : 328 (M+H)⁺

化合物179 : 4-(3-氟苯基)-5-(1H-吡啶-5-基)噻唑-2-胺。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.05 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (m, 3H) ppm ; MS m/e : 311 (M+H)⁺

化合物180 : 5-(喹啉-6-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) 8.89 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.48 (m, 1H) ppm ; MS m/e : 373 (M+H)⁺

化合物181 : 6-(4-(4-氟苯基)噻唑-5-基)苯并[d]噻唑。MS m/e : 313 (M+H)⁺

化合物182 : 4-(4-甲氧基苯基)-5-(喹啉-6-基)噻唑-2-胺。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.87 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 3.82 (s, 3H) ppm ; MS m/e : 335 (M+H)⁺

化合物183：4-(3-氟苯基)-5-(噻唑啉-6-基)噻唑-2-胺。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 8.88 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.19 (m, 3H) ppm；MS *m/e*: 323 (M+H)⁺

化合物184：5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-胺。MS *m/e*: 323 (M+H)⁺

化合物185：5-(1H-呔啉-6-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 8.06 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.01 (m, 1H) ppm；MS *m/e*: 361 (M+H)⁺

化合物186：5-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-胺。MS *m/e*: 340 (M+H)⁺

化合物187：4-(3-氟苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-胺。MS *m/e*: 311 (M+H)⁺

化合物188：4-(4-氟苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基噻唑-2-胺。MS *m/e*: 325 (M+H)⁺

實例2：AlphaScreen® SureFire® SMAD3 (p - Ser423/425)分析

p-SMAD-3 (Ser423/425) SureFire®分析已經設計來量測細胞溶解產物中內源細胞p-SMAD-3 (Ser423/425)之磷酸化且其係用於篩選受體活化之調節劑(例如激動劑及拮抗劑)以及在細胞內作用之藥劑(例如上游事件之小分子抑制劑)之系統。該分析將量測藉由選殖或內源受體之p-SMAD-3 (Ser423/425)活化且可應用至原代細胞。

P-SMAD-3 (Ser423/425) SureFire®分析方案

步驟A：緩衝液之製備

1×溶解緩衝液：用4ml無菌水稀釋1ml 5×溶解緩衝液。在稀釋後，可冷凍過量1×溶解緩衝液並解凍至多5次而不損失活性。

活化緩衝液：使緩衝液緩慢升溫至37°C並輕輕混合以再懸浮。可在室溫下儲存活化緩衝液而不損失活性。

反應緩衝液：在使用時將緩衝液保存在4℃下。

AlphaScreen®蛋白質A IgG套組：該套組係在4℃下在黑暗中儲存。

反應緩衝液+活化緩衝液+ AlphaScreen® 受體珠粒：混合反應緩衝液(40份)、活化緩衝液(10份)及受體珠粒(1份)並將混合物儲存在室溫下且在同一天使用。將混合物添加至384孔板中；棄去過量混合物。

稀釋緩衝液+ AlphaScreen®供體珠粒：混合稀釋緩衝液(20份)及供體珠粒(1份)並將混合物儲存在室溫下且在同一天使用。棄去過量混合物。

分析對照試樣：在250 µl水中重構之後，溶解產物係在-20℃下呈單一使用等份試樣。

步驟B：試樣及細胞之製備

可以人工方式或利用液體處置機器人以高通量實施針對293FT及RMS13黏附細胞之96孔分析方案。

將細胞(對於96孔板80 µL細胞)在RPMI或FreeStyle培養基(Invitrogen)中平鋪於膠原塗佈之組織培養板中並培育過夜。對於人工分析，對於GDF8使用6個板，對於TGF-β使用6個板，且對於Alk5ca(ALK5組成性活性)視情況使用6個板。

如下製備化合物稀釋板：將12 µL DMSO轉移至96孔板之第一列中，並將16 µL DMSO轉移至96孔板之第2列至第12列中。將12 µL化合物溶液轉移至含有DMSO之96孔板之第一列中。實施3倍稀釋直至含有DMSO之96孔板之第10列。

步驟C：處理及分析

用化合物將含有細胞之板處理約10分鐘，且然後添加配體。將GDF8或TGFb添加至板中以刺激。將293FL細胞在37℃下刺激90分

鐘；並將RMS13細胞在37°C下刺激60分鐘。然後自細胞去除培養基，並添加1×溶解緩衝液(約25 μL)並將板在板振盪器上輕輕攪動5分鐘至10分鐘。

然後將溶解產物(5μL)置於384孔淺式板中，從而避免鼓泡之生成。向此板中添加反應緩衝液 +活化緩衝液+ AlphaScreen®受體珠粒混合物(5 μL)。將該板用黏著劑蓋進行密封並遮擋光(例如，用金屬箔)，並在室溫下在板振盪器上輕輕攪動2小時。

然後添加稀釋緩衝液+ AlphaScreen®供體珠粒(2 μL)，並將該板在板振盪器上培育另外1½小時。在完成後，在Synergy-4或Enspire板讀取器上使用AlphaScreen® pSMAD3®設置讀取該板。

GDF8 (數據= GDF pSMAD (MPC11) (μM))及TGF-β (數據= TGF-β pSMAD (MPC-11) (μM))信號傳導之抑制之代表性結果顯示於下表中：

編號	GDF8	TGF- β
1	0.07	0.23
2	0.06	0.2
3	0.01	0.01
4	0.01	0.02
5	0.01	0.02
6	0.16	0.62
7	0.04	0.15
8	0.09	0.21
9	0.06	0.33
10	0.01	0.06
11	0.04	0.13
12	0.13	0.27
13	0.12	0.38
14	0.61	1.82
15	0.01	0.06
16	0.02	0.1
17	0.05	0.14
18	0.04	0.15
19	0.15	0.73
20	0.18	0.16
21	0.38	0.74
22	0.02	0.03
23	0.01	0.03
24	0.01	0.01
25	0.04	0.06
26	0.22	0.26
27	0.09	0.12
28	0.05	0.06
29	0.29	-

編號	GDF8	TGF- β
30	0.27	0.32
31	0.02	0.09
32	0.05	0.14
33	0.06	0.07
34	0.07	0.14
35	0.3	0.64
36	0.5	1.48
37	0.26	0.92
38	0.93	2.55
39	0.19	0.39
40	0.46	1.22
41	0.02	0.06
42	0.03	0.15
43	0.19	0.53
44	0.18	0.72
45	0.44	1.78
46	0.26	1.68
47	0.18	0.66
48	0.06	0.25
49	0.57	1.21
50	1.02	1.87
51	0.78	2.71
52	0.21	0.91
53	0.78	3.34
54	0.41	3.1
55	0.84	7.76
56	0.73	5.3
57	0.71	9.21
58	0.99	9.64

編號	GDF8	TGF- β
59	0.69	6.75
60	0.02	0.06
61	0.03	0.15
62	0.05	0.22
63	0.06	0.23
64	0.09	0.27
65	0.22	1.06
66	0.52	0.98
67	0.58	1.68
68	1.05	2.87
69	0.14	1.77
70	0.7	5.22
71	0.09	0.8
72	0.1	0.97
73	0.1	0.95
74	0.2	1.41
75	0.51	4.39
76	0.19	1.21
77	0.22	1.43
78	0.29	2.47
79	0.11	0.85
80	0.22	1.63
81	0.39	2.62
82	0.48	3.27
83	0.13	1.33
84	0.32	2.9
85	0.18	0.67
86	0.22	1.28
87	0.33	3.46

編號	GDF8	TGF-β
88	1.02	11.48
89	0.43	4.19
90	0.63	3.56
91	0.39	2.23
92	0.47	2.27
93	0.3	2.34
94	0.58	2.91
95	0.3	1.88
96	0.44	2.43
97	0.1	0.54
98	0.05	0.19
99	0.04	0.24
100	0.17	1.37
101	0.14	0.5
102	0.06	0.44
103	0.13	0.69
104	0.08	0.51
105	0.27	2.04
106	0.15	0.92
107	0.34	1.85
108	0.08	0.4
109	0.15	0.87
110	0.25	1.05
111	0.79	4.48
112	0.28	1.37
113	0.46	3.11
114	0.18	1.13
115	0.16	0.75
116	0.28	1.52

編號	GDF8	TGF-β
117	0.33	2.18
118	0.23	1.39
119	0.41	4.74
120	0.47	8.16
121	0.46	2.07
122	0.58	4.53
123	0.74	9.37
124	0.54	1.34
125	0.05	0.12
126	0.09	0.34
127	0.19	0.57
128	0.46	1.48
129	0.29	1.34
130	0.65	2.32
131	0.92	3.91
132	0.55	1.39
133	0.36	2.21
134	0.87	2.54
135	0.77	3.42
136	0.75	2.3
137	0.57	2.54
138	0.73	3.26
139	0.65	2.03
140	0.62	2.22
141	0.66	2.91
142	0.67	4.39
143	0.45	3.14
144	0.31	1.53
145	0.53	2.95

編號	GDF8	TGF-β
146	1	5.96
147	0.55	2.21
148	0.73	2.84
149	0.72	3.22
150	0.35	0.85
151	0.59	1.4
152	0.19	0.38
153	0.0113	0.2073
154	0.0145	0.1161
155	0.0229	0.0724
156	0.0253	0.1335
157	0.0256	0.1595
158	0.036	0.2278
159	0.0367	0.1709
160	0.0385	0.0998
161	0.0468	0.4273
162	0.0523	0.1274
163	0.054	0.1685
164	0.0663	0.2183
165	0.0696	0.2621
166	0.0702	0.2204
167	0.078	0.215
168	0.08	0.3379
169	0.0951	0.2358
170	0.0986	0.6559
171	0.1088	0.4229
172	0.121	0.9089
173	0.1237	0.8982
174	0.1444	0.4309

編號	GDF8	TGF- β
175	0.1545	0.9379
176	0.1582	0.5998
177	0.2345	1.035
178	0.2516	1.1
179	0.2681	1.277
180	0.3011	0.6209
181	0.3363	4.552
182	0.3516	1.122
183	0.3646	1.485
184	0.4024	1.165
185	0.4252	2.357
186	0.4775	1.11
187	0.481	3.098
188	0.7845	0.3647

針對每一實例及中間體所報告之分析型LC-MS/HPLC滯留時間使用以下一般分析型LC-MS/HPLC條件中之一者：

方法A：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 mm, 1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水(具有0.1 % TFA)；移動相B：95:5乙腈:水(具有0.1 % TFA)；溫度：50℃；梯度：0-100 % B經3分鐘，然後在100 % B下保持0.75分鐘；流速：1.0 mL/min；檢測：在220 nm下UV。

方法B：管柱 Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 mm, 1.7 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水(具有10 mM NH₄OAc)；移動相B：95:5乙腈:水(具有10 mM NH₄OAc)；溫度：50℃；梯度：0-100 % B經3分鐘，然後在100 % B下保持0.75分鐘；流速：1.0 mL/min；檢測：在220 nm下UV。

方法C：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 mm, 1.7μm粒子；移動相A：具有0.05 % TFA之乙腈；移動相B：具有0.05 % TFA之水；溫度：50℃；梯度：2-98 % B經1.5分鐘，然後在100 % B下保持0.1分鐘；流速：0.8 mL/min；檢測：在220 nm下UV。

方法D：管柱：Phenomenex LUNA C18, 30 × 2, 3 μm粒子；移動相A：5:95乙腈:水(具有10 mM NH₄OAc)；移動相B：95:5乙腈:水(具有10 mM NH₄OAc)；溫度：50℃；梯度：0-100 % B經3分鐘，然後在100 % B下保持0.75分鐘；流速：1.0 mL/min；檢測：在220 nm下UV。

方法E：Phenomenex Luna 2.0 × 50 mm 3 μm管柱；移動相A：10:90 甲醇:水(具有0.1% TFA)；移動相B：90:10 甲醇:水(具有0.1% TFA)；溫度：50℃；梯度：0-100 % B經4分鐘，然後在100 % B下保持1.0分鐘；流速0.8 mL/min；檢測：在220 nm下UV。

方法F:管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 × 50 mm), 1.7₅

μ ；移動相A：0.1 % TFA水溶液；移動相B：於乙腈中之0.1 % TFA；
梯度= 20-90 % B經1.1分鐘，然後在90 % B下保持0.6分鐘；溫度：50
℃；流速：0.7 mL/min；檢測：在220 nm下UV。

方法G：管柱：Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1 × 50 mm) 1.7
 μ ，移動相A：10 mM NH₄OAc水溶液:乙腈(95:5)；移動相B：10 mM
NH₄OAc水溶液:乙腈(5:95)，梯度= 20-90 % B經1.1分鐘，然後在90%
B下保持0.6分鐘；溫度：50℃；流速：0.7 mL/min；檢測：在220 nm
下UV

方法H:管柱：Ascentis Express C18 (2.1 × 50 mm), 2.7 μ ；移動相
A：10 mM NH₄OAc水溶液:乙腈(95:5)，移動相B：10 mM NH₄OAc水
溶液:乙腈(5:95)，梯度= 0-100 % B經3分鐘；溫度：50℃；流速：1.1
mL/min；檢測：在220 nm下UV。

方法I:管柱：Ascentis Express C18 (50×2.1) mm, 2.7 μ ；移動相
A：0.1 % TFA水溶液:乙腈(95:5)，移動相B：0.1 % TFA水溶液:乙腈
(5:95)，梯度= 0-100 % B經3分鐘；溫度：50℃；流速：1.1 mL/min；
檢測：在220 nm下UV。

方法J：管柱：Kinetex XB-C18 (75 × 3 mm) 2.6 μ ；移動相A：10
mM HCO₂NH₄水溶液:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM HCO₂NH₄水溶液:
乙腈(2:98)，梯度= 20-100 % B經4分鐘，然後在100 % B下保持0.6分
鐘；溫度：27℃；流速：1.0 mL/min；檢測：在220 nm下UV。

方法K：管柱：ZORBAX- SBC18 (50 × 4.6 mm) 5 μ ；移動相A：
10 mM HCO₂NH₄水溶液:乙腈(98:2)，移動相B：10 mM HCO₂NH₄水溶
液:乙腈(2:98)，梯度= 20-100 % B經4分鐘，然後在100 % B下保持0.6
分鐘；溫度：27℃；流速：1.5 mL/min；檢測：在220 nm下UV

方法L：管柱：Waters X-Bridge C18, 19 × 150 mm, 5 μ ；移動相
A：0.1% TFA水溶液；移動相B：乙腈；梯度：10-100 % B經25分

鐘，然後在100 % B下保持5分鐘；流速：15 mL/min。

方法M:管柱：Inertsil ODS, 250 × 20 mm ID, 5 μ ；移動相A：10 mM NH₄OAc水溶液；移動相B：甲醇；梯度：10-100 % B經25分鐘，然後在100 % B下保持5分鐘；流速：17 mL/min。

方法N：管柱：Inertsil ODS, 150 × 4.6 mm, 5 μ ；移動相A：10 mM NH₄OAc水溶液；移動相B：乙腈；梯度：0-100 % B經18分鐘，然後在100% B下保持5分鐘；流速：17 mL/min。

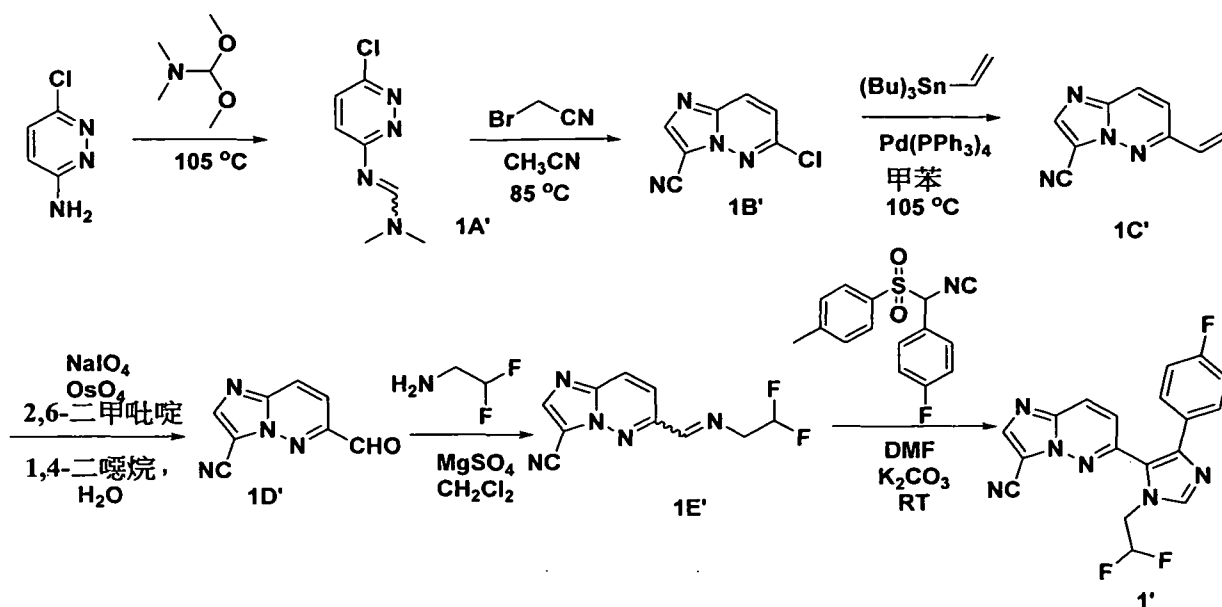
方法O：管柱：Sunfire C18, 150 × 19 mm ID, 5 μ ；移動相A：10 mM NH₄OAc水溶液；移動相B：乙腈；梯度：0-100 % B經18分鐘，然後在100 % B下保持5分鐘；流速：17 mL/min。

方法P：管柱：Waters X-Bridge C18, 19 × 150 mm, 5 μ ；移動相A：10 mM NH₄OAc水溶液；移動相B：乙腈；梯度：0-100 % B經18分鐘，然後在100 % B下保持5分鐘；流速：17 mL/min。

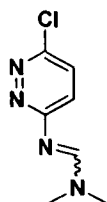
方法Q:管柱：Inertsil ODS, 250 × 20 mm ID, 5 μ ；移動相A：0.1% TFA水溶液；移動相B：乙腈；梯度：10-100 % B經25分鐘，然後在100 % B下保持5分鐘；流速：17 mL/min。

方法R：管柱：Symmetry C8, 300 × 19 mm ID, 7 μ ；移動相A：10 mM NH₄OAc水溶液；移動相B：乙腈；梯度：0-100 % B經18分鐘，然後在100 % B下保持5分鐘；流速：17 mL/min。

方案1

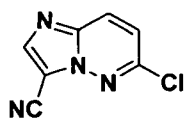


中間體 **1A'** : N'-(6-氯嗒嗪-3-基)-N,N-二甲基亞胺代甲醯胺



6-氯嗒嗪-3-胺 (7.3 g, 56 mmol) 於 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺 (7.9 g, 62 mmol) 中之懸浮液在 105 °C 下加熱 2 h。使反應混合物冷卻至 RT 並濃縮，從而得到棕褐色固體狀 **1A'** (10.3 g, 100 %)。MS (ES): m/z = 185/187 ($M+H$)⁺；HPLC 滯留時間 0.38 min (HPLC 方法 C)。

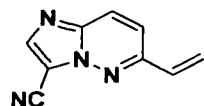
中間體 **1B'** : 6-氯咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪-3-甲腈



向 **1A'** (10.3 g, 56 mmol) 於乙腈 (75 mL) 中之懸浮液中添加溴乙腈 (10.2 g, 80.5 mmol)。將反應混合物在 85 °C 下加熱 6 h。懸浮液變成溶液且然後再進行懸浮 (HBr 鹽)。使反應混合物冷卻至 RT 並在真空中濃縮。用 DCM 稀釋殘餘物，用休尼格鹼 (Hunig's base) (19.64 mL, 112 mmol 處理) 並將所得溶液在 RT 下攪拌 1 h 並濃縮。藉由矽膠層析 (220 g RediSep[®] 管柱，用 0-55 % EtOAc 於己烷中之梯度溶析) 純化殘餘物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到棕褐色粉末狀中間體 **1B'** (10.2

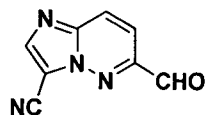
g, 50.8 %產率)。MS (ES): $m/z = 179/181$ ($M+H$)⁺ ; HPLC滯留時間0.63 min (HPLC方法C)。

中間體**1C'**：6-乙炔基咪唑并[1,2-*b*]嗒嗒-3-甲腈



向耐壓瓶中添加三丁基(乙炔基)錫烷(11.63 g, 36.7 mmol)、**1B'** (2.2 g, 12.22 mmol)及甲苯(15 mL)。用氮將溶液吹掃2 min並添加Pd(Ph₃P)₄ (1.41 g, 1.222 mmol)。將反應混合物在105°C下加熱過夜，使其冷卻至RT並在真空中濃縮。藉由矽膠層析(80 g RediSep[®]管柱，用0-85 % EtOAc於己烷中之梯度溶析)純化所得殘餘物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到棕褐色粉末狀中間體**1C'** (1.34 g, 64.4 %產率)。MS (ES): $m/z = 171$ ($M+H$)⁺ ; HPLC滯留時間0.66 min (HPLC方法C) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 17.8, 11.0 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H)。

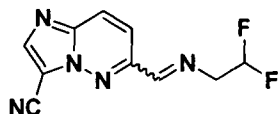
中間體**1D'**：6-甲醯基咪唑并[1,2-*b*]嗒嗒-3-甲腈



向中間體**1C'** (290 mg, 1.704 mmol)於1,4-二噁烷(12 mL)及水(4 mL)中之溶液中添加2,6-二甲吡啶(0.397 mL, 3.41 mmol)、過碘酸鈉(1458 mg, 6.82 mmol)及4 %四氧化鐵水溶液(0.401 mL, 0.051 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌4 h並用水及DCM稀釋。分離各層。用DCM萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，並過濾。濃縮濾液並藉由矽膠層析(80 g RediSep[®]管柱，用15-65 % EtOAc於己烷中之梯度溶析)純化殘餘物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到中間體**1D'** (210 mg, 71.6 %產率)。MS (ES): $m/z = 357.2$; HPLC滯留時

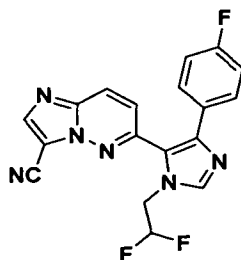
間2.711 (HPLC方法E) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.18 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (dd, $J = 9.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H)。

中間體 **1E'** : 6-(((2,2-二氟乙基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈



向中間體 **1D'** (210 mg, 1.22 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加無水硫酸鎂(1175 mg, 9.76 mmol)及2,2-二氟乙胺(109 mg, 1.342 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌4 h並過濾。濃縮濾液且粗製產物未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ES): $m/z = 236$ ($\text{M}+\text{H}^+$) ; HPLC 滯留時間1.43 min (HPLC方法D) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 - 8.02 (m, 2H), 6.19 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.13 (ddd, $J = 14.9, 4.3, 1.5$ Hz, 2H)。

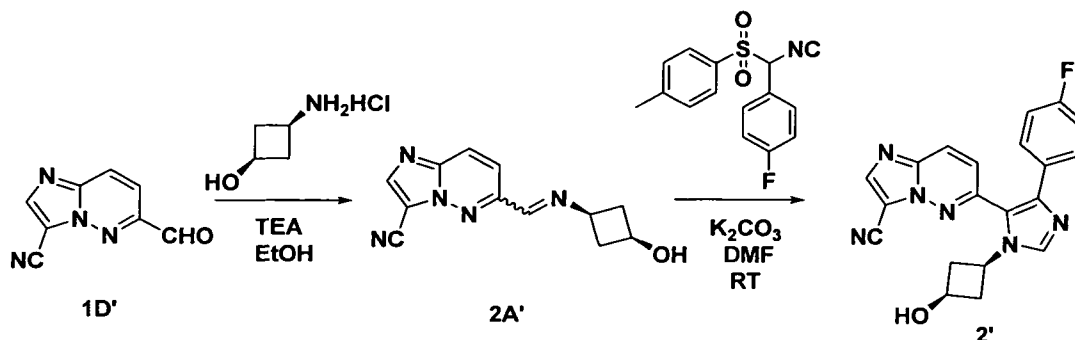
實例 **1'** : 6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈



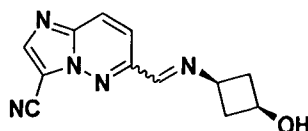
向中間體 **1E'** (26 mg, 0.111 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加1-氟-4-(異氰基(甲苯磺醯基)甲基)苯(32 mg, 0.111 mmol)及碳酸鉀(20 mg, 1.44 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌過夜，並用EtOAc及水稀釋，分離各層並用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並濃縮濾液。將粗製產物溶解於DMF及甲醇之混合物中並經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並在真

空下乾燥，從而得到實例1' (18.1 mg, 44 %產率)。MS (ES): $m/z = 369$ (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.322及1.532 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.29 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.18 - 7.04 (m, 3H), 6.38 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 13.9, 3.6$ Hz, 2H)。

方案2

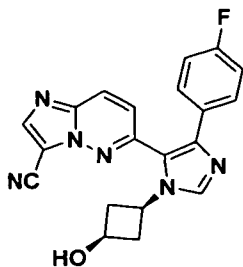


中間體2A'：6-(((順式-3-羥基環丁基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈



向中間體1D' (280 mg, 1.627 mmol)於乙醇(10 mL)中之溶液中添加順式-3-胺基環丁醇鹽酸鹽(220 mg, 1.780 mmol)及TEA (340 μ L, 2.440 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌6 h。其在2 h後變成懸浮液。濃縮反應混合物，從而得到殘餘物，其未經進一步純化即用於下一步驟中。MS (ES): $m/z = 242$ (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.20 min (HPLC方法D)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.38 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 - 8.02 (m, 2H), 4.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 1H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.28 - 2.14 (m, 2H)。

實例2'：6-(4-(4-氟苯基)-1-順式-3-羥基環丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈



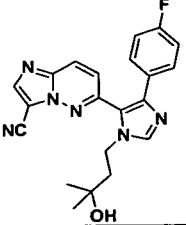
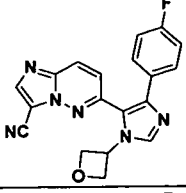
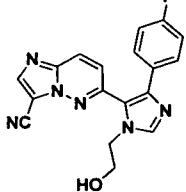
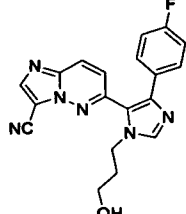
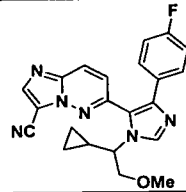
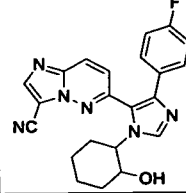
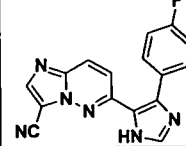
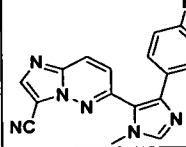
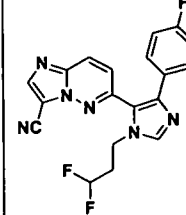
向中間體**2A'** (200 mg, 0.829 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加1-氟-4-(異氰基(甲苯磺醯基)甲基)苯(240 mg, 0.829 mmol)及碳酸鉀(115 mg, 0.829 mmol)。在RT下將反應混合物攪拌過夜，並用EtOAc及水稀釋。分離各層且用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，並過濾。濃縮濾液並經由製備型HPLC純化粗製產物。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例**2'** (152 mg, 49 %產率)。MS (ES): m/z = 375.1 (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.997及1.218 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.64 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.85 - 2.73 (m, 2H), 2.38 - 2.18 (m, 3H)。

表1中所顯示之化合物係以類似於實例**1'**之方式(若胺係游離鹼)或以類似於實例**2'**之方式(若胺係HCl鹽)使用中間體**1D'**及1-氟-4-(異氰基(甲苯磺醯基)甲基)苯來製備。

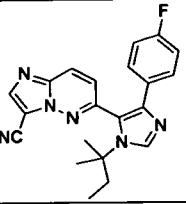
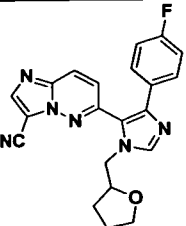
表1

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間(min)	HPLC方法
3'	The chemical structure of compound 3' is shown. It features a 1H-imidazo[5,4-b]pyridine-3-carbonitrile core. At the 6-position of the pyridine ring, there is a 1-(3,3-difluoro-1-methylbutyl)-1H-imidazol-2-yl group. At the 4-position of the imidazole ring, there is a 4-fluorophenyl group.	6-(1-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	395.0	1.307 1.619	A B

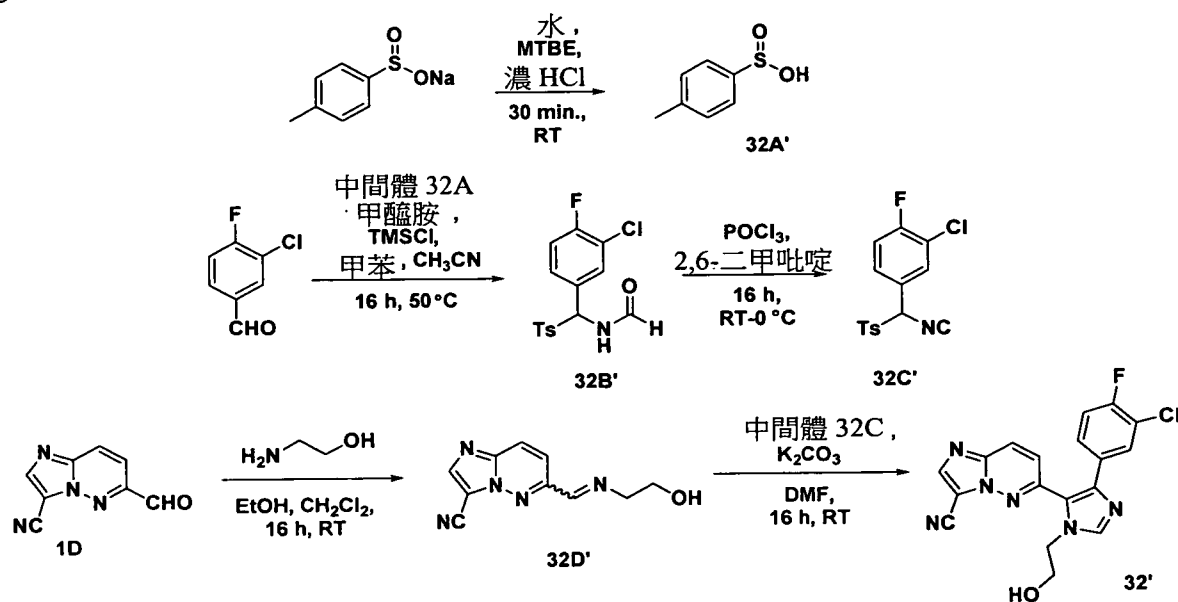
實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間(min)	HPLC 方法
4'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	400.9	1.389 1.668	A B
5'		6-(1-(3,3-二氟環戊基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	409.0	1.363 1.679	A B
6'		(<i>S</i>)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羟基丁-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	377.1	1.222 1.423	A B
7'		6-(1-環丙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	345.0	1.175 1.606	A B
8'		6-(1-(4,4-二氟環己基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	423.0	1.355 1.731	A B
9'		6-(1-(2-氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	351.0	1.287 1.423	A B
10'		6-(1-乙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	333.1	1.195 1.571	A B
11'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-異丙氧基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	391.1	1.412 1.651	A B

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間(min)	HPLC方法
12'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	391.1	1.150 1.540	A B
13'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	361.0	1.056 1.263	A B
14'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	349.1	1.135 1.212	A B
15'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	363.1	1.054 1.274	A B
16'		6-(1-(1-環丙基-2-甲氧基乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	403.1	1.274 1.727	A B
17'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基環己基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	403.4	1.274 1.670	A B
18'		6-(4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	305.1	1.151 1.323	A B
19'		6-(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	319.2	0.87 1.21	A B
20'		6-(1-(3,3-二氟丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	383.3	1.22 1.54	A B

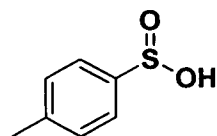
實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間(min)	HPLC 方法
*21'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	365.3	1.165 1.50	A B
22'		6-(1-(2,2-二氟丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	383.3	1.35 1.56	A B
23'		6-(1-(2-氟-2-甲基丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	379.3	1.289 1.627	A B
24'		6-(4-(4-氟苯基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	347.2	2.129	J
25'		6-(1-(二環[1.1.1]戊-1-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	371.2	1.182 1.60	A B
26'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	377.3	1.123 1.36	A B
27'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-(羥基甲基)環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	389.3	1.09 1.352	A B
28'		(<i>R</i>)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(4,4,4-三氟-1-羥基丁-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	431.3	1.274 1.46	A B
29'		(<i>S</i>)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(4,4,4-三氟-1-羥基丁-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	431.3	1.274 1.46	A B

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間(min)	HPLC 方法
30'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(第三戊基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	375.0	1.30	I
31'		6-(4-(4-氟苯基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	389.0	1.633 1.265	H I

方案3



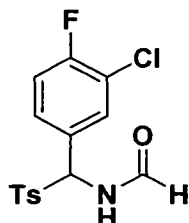
中間體32A'：4-甲苯亞磺酸



將4-甲基苯亞磺酸鈉(25 g, 140 mmol)溶解於水(175 mL)中並攪拌20 min。用MTBE (15 mL)溶液稀釋並用濃HCl (11.69 mL, 140 mmol)處理。將所得混合物攪拌20 min，並分離兩個層。將甲苯(約150 mL)添加至有機層中並濃縮有機層直至去除大部分溶劑(水浴溫度< 35 °C)。然後將庚烷(約100 mL)添加至殘餘物中以沈澱出白色固體。過濾出固體並用更多一些庚烷洗滌濾餅並在高真空下乾燥，從而得到白

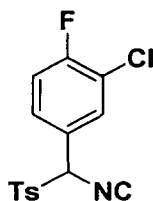
色固體狀中間體 **32A'** (12.9 g, 58.9 %產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.38 (br. s, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H)。

中間體 **32B'** : N-((3-氯-4-氟苯基)(甲苯磺醯基)甲基)甲醯胺



向3-氯-4-氟苯甲醛(7.0 mL, 59.6 mmol)於甲苯(27.4 mL)及乙腈(27.4 mL)中之溶液中添加甲醯胺(5.93 mL, 149 mmol)、TMS-Cl (8.38 mL, 65.6 mmol)及中間體 **32A'** (12.66 g, 81 mmol)。將反應混合物在油浴中在50°C下加熱16 h，使其冷卻至RT並藉由添加水(約20 mL)淬滅以生成沈澱物。然後向混合物中添加MTBE (約15 mL)，並將混合物攪拌幾分鐘，之後將其過濾出。用水洗滌濾餅且然後風乾。藉由矽膠層析(220 g RediSep[®]管柱，溶析用5-90 % EtOAc於己烷中之梯度)對其進行純化。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到白色固體狀中間體 **32B'** (12.9 g, 63.3 %產率)。MS (ES): *m/z* = 341.9 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 3H), 6.55 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 3H)。

中間體 **32C'** : 2-氯-1-氟-4-(異氰基(甲苯磺醯基)甲基)苯

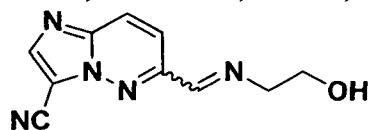


在RT下向中間體 **32B'** (12.58 g, 36.8 mmol)於THF (184 mL)中之溶液中添加POCl₃ (8.58 mL, 92 mmol)。將反應混合物攪拌30 min，使其冷卻至0°C，並用2,6-二甲吡啶(27.9 mL, 239 mmol)處理。將所得混

s

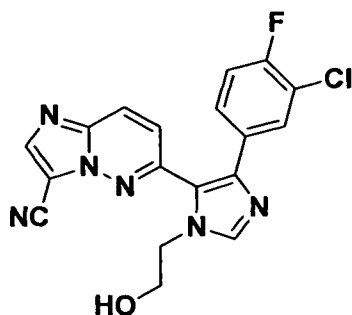
合物在0℃下攪拌1 h且然後在RT下16 h。將反應物倒入冰冷NaHCO₃水溶液中並用EtOAc (3 × 125 mL)萃取。用1N HCl水溶液、隨後飽和NaHCO₃水溶液、水及鹽水洗滌合併之有機層，經無水MgSO₄乾燥，並過濾。在減壓下濃縮濾液，從而得到固體，藉由矽膠層析(120 g RediSep[®]管柱，用0-25 % EtOAc於己烷中之梯度溶析)對其進行純化。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到淺黃色固體狀中間體**32C'** (8.5 g, 71.3 %產率)。MS (ES): m/z = 322.2 [M-H]⁺; HPLC滯留時間2.67 min (HPLC方法D); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.66 - 7.55 (m, 3H), 7.51 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 4.3, 2.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H)。

中間體**32D'**: 6-(((2-羥基乙基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈



向2-胺基乙醇(0.257 mL, 4.25 mmol)於乙醇(19.3 mL)及DCM (19.3 mL)中之溶液中添加中間體**1D'** (0.665 g, 3.86 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌16 h並在減壓下濃縮至乾燥(水浴溫度<25℃)，從而得到中間體**32D'** (0.84 g, 粗製物)。MS (ES): m/z = 216.04 (M+H)⁺; HPLC滯留時間1.46 min (HPLC方法D)。該中間體之純度足以不經純化即直接用於下一步驟中。

實例**32'**: 6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

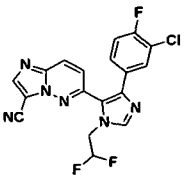
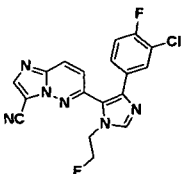
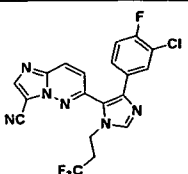
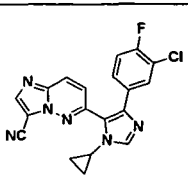


向中間體**32D'** (0.84 g, 粗製物)中添加碳酸鉀(0.694 g, 5.02

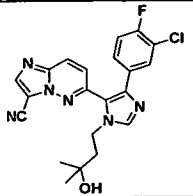
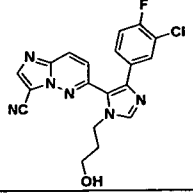
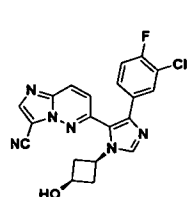
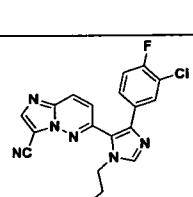
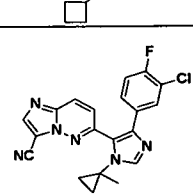
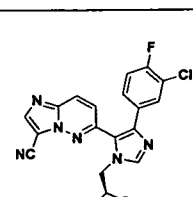
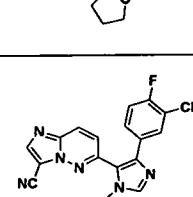
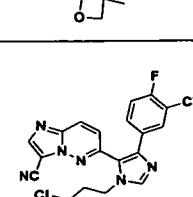
mmol)及中間體**32C'** (1.25 g, 3.86 mmol)於DMF (約10 mL)中之溶液。將所得混合物在RT下攪拌16 h。然後過濾出所得沈澱物並用DCM沖洗濾餅。將合併之濾液在減壓下濃縮，從而得到粗製糖漿，藉由矽膠層析(120 g RediSep[®]管柱，用1-5 % MeOH於EtOAc中之梯度溶析)對其進行純化。蒸發含有期望產物之流份，從而得到淺黃色固體狀實例**32'** (1.4 g, 94 %產率)。MS (ES): $m/z = 383.2$ (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.27 min及1.36 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.28 (m, 3H), 4.84 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.15 (m, 3H), 3.45 (dd, *J* = 7.0, 5.3 Hz, 1H)。

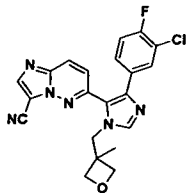
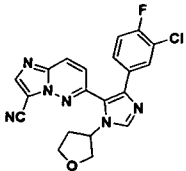
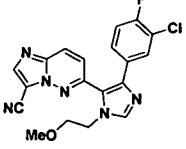
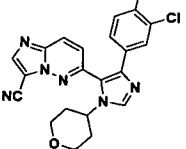
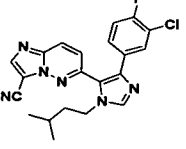
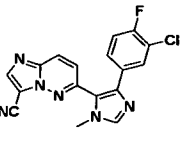
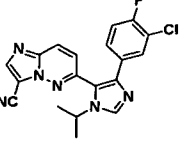
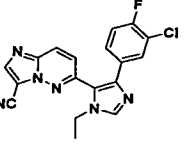
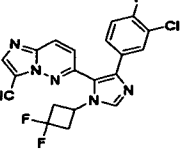
表2中所顯示之化合物係以類似於實例**1'**之方式(若胺係游離鹼)或以類似於實例**2'**之方式(若胺係HCl鹽)使用中間體**1D'**及**32C'**來製備。

表2

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
33'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二 氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并 [1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	403.0	1.544 1.658	A B
34'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氟 乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并 [1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	385.0	1.511 1.603	A B
35'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3,3- 三氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑 并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	435.2	1.501 1.676	A B
36'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙 基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	379.0	1.308 1.612	A B

5

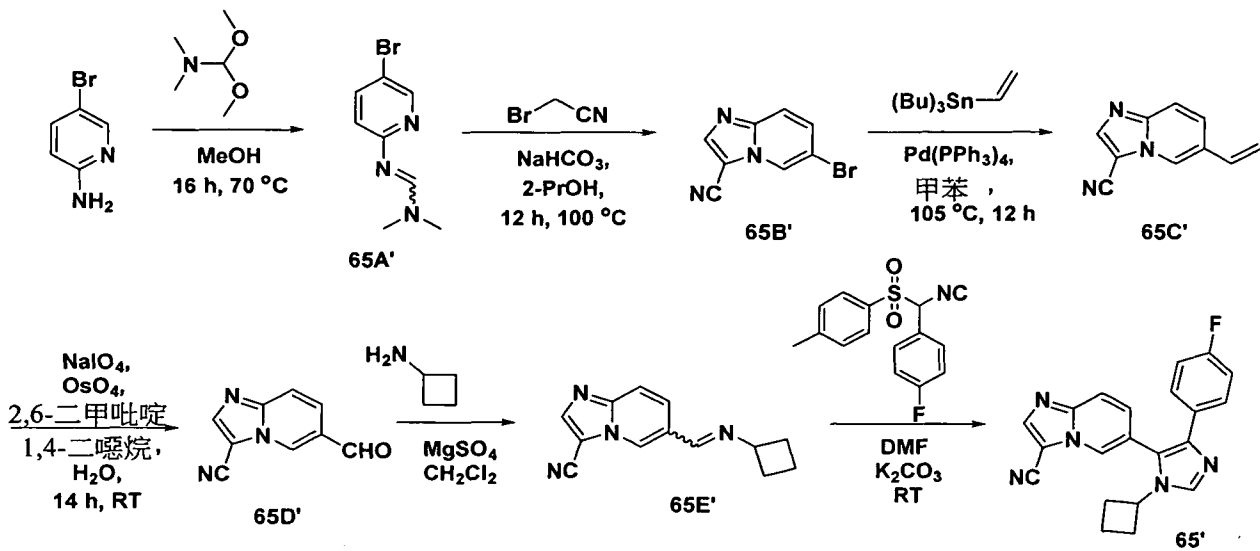
實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
37'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲脞	425.1	1.383 1.623	A B
38'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲脞	397.1	1.166 1.530	A B
39'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-((順式)-3-羥基環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲脞	427.0	1.031 1.252	A B
40'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-環丁基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲脞	421.3	1.612 1.916	A B
41'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-甲基環丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲脞	393	1.453 1.776	A B
42'		(<i>S</i>)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲脞	423.1	1.41 1.687	A B
43'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲基氧雜環丁-3-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲脞	409.0	1.389 1.448	A B
44'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氯丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲脞	415.0	1.48 1.787	A B

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
45'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-((3-甲 基氧雜環丁-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -咪 唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3- 甲腈	423.1	1.379 1.568	A B
46'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(四氫 呋喃-3-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪 唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	409.0	1.307 1.449	A B
47'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲 氧基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑 并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	397.0	1.344 1.620	A B
48'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(四氫- 2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基) 咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	423.0	1.62 2.194	A B
49'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-異戊 基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	409.1	1.603 1.994	A B
50'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基- 1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>] 嗒嗒-3-甲腈	353.1	1.55 1.49	A B
51'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙 基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	381.3	1.36 1.74	A B
52'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基- 1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>] 嗒嗒-3-甲腈	367.2	1.15 1.51	A B
53'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二 氟環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑 并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	429.05	1.68 1.75	A B

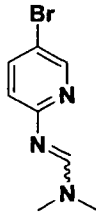
實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
54'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	399.2	1.50 1.63	A B
55'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟-2-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	451.2	1.47 1.64	A B
56'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	417.2	1.62 1.77	A B
57'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氟-2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	413.3	1.56 1.81	A B
58'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丁基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	393.3	1.38 1.66	A B
59'		6-(1-(二環[1.1.1]戊-1-基)-4-(3-氯-4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	405.2	1.55 1.85	A B
60'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氯乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	401.1	1.49 1.73	A B
61'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-環丙基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	407.3	1.53 1.89	A B
62'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基環丙基)甲基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	407.3	1.40 1.75	A B

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
63'		(<i>R</i>)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環戊基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]吡嗪-3-甲腈	443.0	1.580 1.848	A B
64'		(<i>S</i>)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環戊基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]吡嗪-3-甲腈	443.0	1.576 1.847	A B

方案4

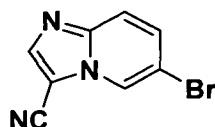


中間體 **65A'**：N'-(5-溴吡啶-2-基)-*N,N*-二甲基亞胺代甲醯胺



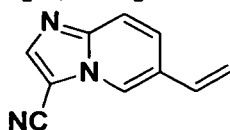
將5-溴吡啶-2-胺(12 g, 69.4 mmol)及1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基甲胺(12.84 mL, 90 mmol)於MeOH (72.2 mL)中之溶液在油浴中在70℃下加熱16 h。將反應混合物在減壓下濃縮至接近乾燥，從而得到油狀物。將該油狀物溶解於己烷中，將該溶液蒸發至乾燥，從而得到固體狀中間體 **65A'** (15.66 g, >99 %產率)。MS (ES): m/z = 228/230.0 [M+H]⁺。該固體未經進一步純化即直接用於環化步驟中。

中間體 **65B'**：6-溴咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈



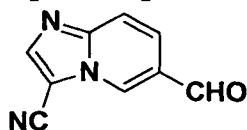
向中間體**65A'** (12.0 g, 52.6 mmol)及碳酸氫鈉(13.26 g, 158 mmol)於2-丙醇(133 mL)中之懸浮液中添加2-溴乙腈(9.46 mL, 132 mmol)。將反應混合物在油浴中在100℃下加熱12 h。然後將反應物倒入水(約250 mL)中並將混合物在RT下攪拌1 h。過濾出固體並用水洗滌濾餅直至濾液為淺黃色為止。在高真空下乾燥固體，從而得到深色固體狀中間體**65B'** (8.0 g, 68.5 %產率)。MS (ES): $m/z = 222/224.0$ $[M+H]^+$ 。

中間體**65C'**: 6-乙烯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈



中間體**65C'**係類似於中間體**1C'**藉由偶合中間體**65B'**及三丁基(乙烯基)錫烷來合成。藉由矽膠層析(120 g RediSep[®]管柱，用10-60 % EtOAc於己烷中之梯度溶析)純化粗製產物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到中間體**65C'** (1.625 g, 82 %產率)。MS (ES): $m/z = 170.1$ $(M+H)^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 9.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 17.8, 11.0$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H)。

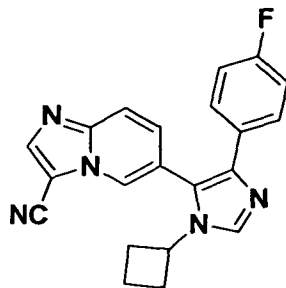
中間體**65D'**: 6-甲醯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈



中間體**65D'**係類似於中間體**1D'**藉由用OsO₄/NaIO₄處理中間體**65C'**來合成。藉由矽膠層析(40 g RediSep[®]管柱，用40-60 % EtOAc於己烷中之梯度溶析)純化粗製產物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到中間體**65D'** (0.24 g, 95 %產率)。MS (ES): $m/z = 172.1$

(M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.14 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 9.52 (dd, *J* = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H)。

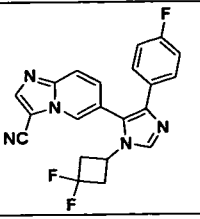
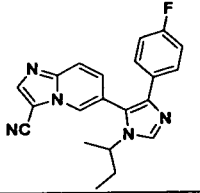
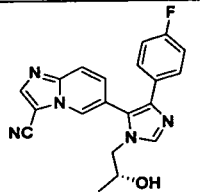
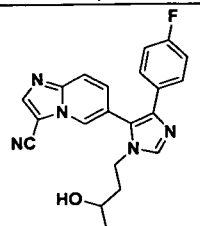
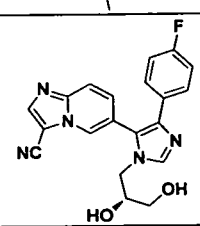
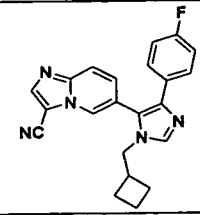
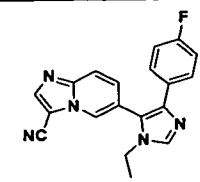
實例 65'：6-(1-環丁基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

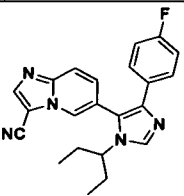
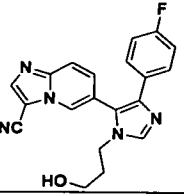
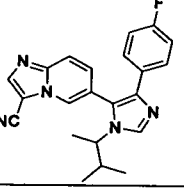
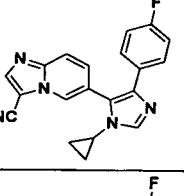
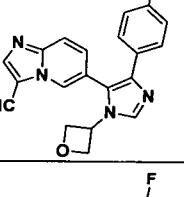
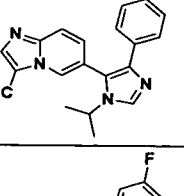
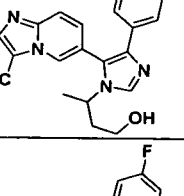
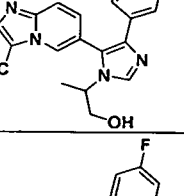
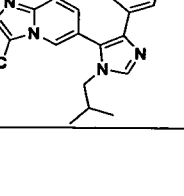


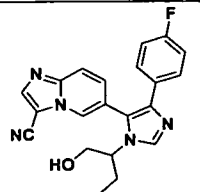
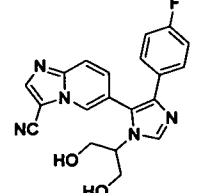
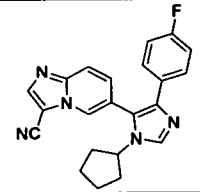
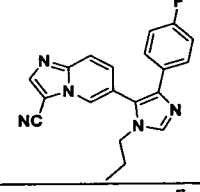
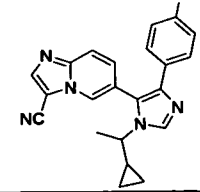
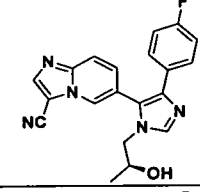
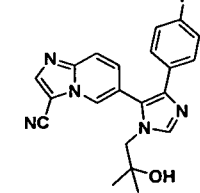
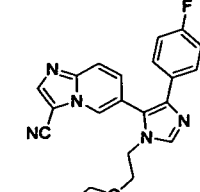
實例 65' 係類似於實例 1' (方案 1) 藉由以下方式來合成：用環丁胺處理中間體 65D' 以首先形成亞胺中間體 65E'，隨後使中間體 65E' 與 1-氟-4-(異氰基(甲苯磺醯基)甲基)苯反應。經由製備型 HPLC 純化粗製產物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到實例 65' (56.2 mg, 63.15 % 產率)。MS (ES): *m/z* = 358.1 (M+H)⁺; HPLC 滯留時間 1.099 min 及 1.666 min (分別 HPLC 方法 A 及 B); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.18 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 3H), 7.31 - 7.12 (m, 2H), 4.69 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.46 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 2H). C

表 3 中所顯示之化合物係以類似於實例 1' 之方式 (若胺係游離鹼) 或以類似於實例 2' 之方式 (若胺係 HCl 鹽) 使用醛中間體 65D' 及 1-氟-4-(異氰基(甲苯磺醯基)甲基)苯來製備。

表3

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
66'		6-(1-(3,3-二氟環丁基)-4-(4- 氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑 并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	394.0	1.186 1.464	A B
67'		6-(1-(第二丁基)-4-(4-氟苯 基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	360.1	1.128 1.664	A B
68'		(<i>R</i>)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥 基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑 并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	362.0	1.086 1.225	A B
69'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丁 基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	376.1	1.065 1.247	A B
70'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基丁 基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	376.0	1.137 1.288	A B
71'		(<i>R</i>)-6-(1-(2,3-二羥基丙基)- 4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基) 咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	378.1	0.962 1.175	A B
72'		6-(1-(環丁基甲基)-4-(4-氟 苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	372.1	1.198 1.680	A B
73'		6-(1-乙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> - 咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡 啶-3-甲腈	332.1	1.019 1.487	A B

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
74'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(戊-3-基)- 1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>] 吡啶-3-甲腈	374.1	1.210 1.711	A B
75'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙 基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	362.1	0.963 1.33	A B
76'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-甲基丁 -2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	374.1	1.364 1.72	A B
77'		6-(1-環丙基-4-(4-氟苯基)- 1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>] 吡啶-3-甲腈	344.1	1.043 1.556	A B
78'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(氧雜環 丁-3-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑 并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	360.1	1.004 1.323	A B
79'		6-(4-(4-氟苯基)-1-異丙基- 1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>] 吡啶-3-甲腈	346.2	1.078 1.578	A B
80'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(4-羥基丁 -2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	376.1	0.96 1.303	A B
81'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羥基丙 -2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	362.1	0.879 1.355	A B
82'		6-(4-(4-氟苯基)-1-異丁基- 1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>] 吡啶-3-甲腈	360.1	1.152 1.683	A B

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
83'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羟基丁-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	376.0	1.119 1.293	A B
84'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	364.2	1.129 1.357	A B
85'		6-(1-(1,3-二羟基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	378.1	1.031 1.095	A B
86'		6-(1-環戊基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	372.1	1.156 1.748	A B
87'		6-(4-(4-氟苯基)-1-丙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	346.1	1.086 1.586	A B
88'		6-(1-(1-環丙基乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	372.1	1.164 1.695	A B
89'		(<i>S</i>)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羟基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	362.0	1.095 1.224	A B
90'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	376.1	1.245 1.304	A B
91'		6-(1-(2-乙氧基乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	376.0	1.209 1.432	A B

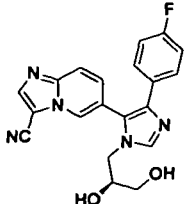
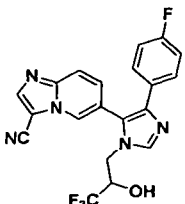
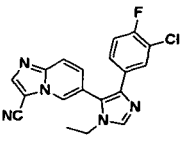
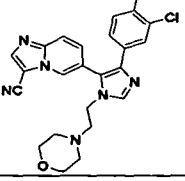
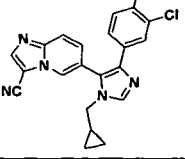
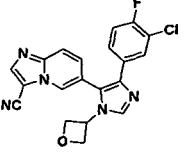
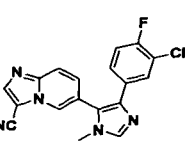
實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
92'		(S)-6-(1-(2,3-二羥基丙基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	378.1	0.955 1.247	A B
93'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟-2-羥基丙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	416.0	1.157 1.369	A B

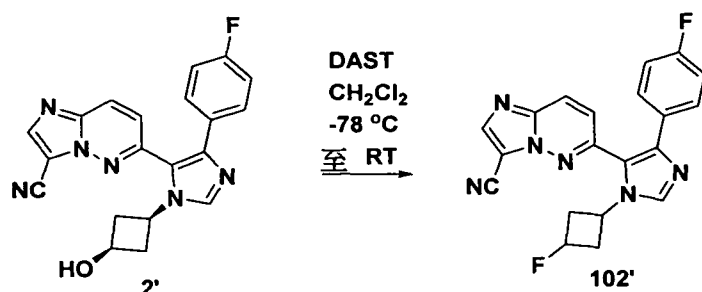
表4中所顯示之化合物係以類似於實例1'之方式(若胺係游離鹼)或以類似於實例2'之方式(若胺係HCl鹽)使用中間體醛65D'及32C'來製備。

表4

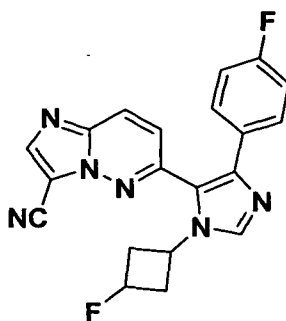
實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
94'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	366.0	1.211 1.561	A B
95'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-嗎啉基乙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	451.3	1.139 1.501	A B
96'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(環丙基甲基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	392.0	1.277 1.686	A B
97'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	394.0	1.167 1.467	A B
98'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲腈	352.08	1.232 1.567	A B

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
99'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3- 二氟環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基) 咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	428.12	1.400 1.803	A B
100'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥 基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑 并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	382.2	1.131 1.342	A B
101'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氟 丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并 [1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	398.2	1.279 1.532	A B

方案5



實例**102'**：6-(1-(3-氟環丁基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪-3-甲腈



在-78℃下在氮下向實例**2'** (144 mg, 0.385 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中添加DAST (0.203 mL, 1.539 mmol)。使反應混合物逐漸升溫至RT過夜並用飽和NaHCO₃水溶液緩慢淬滅。用DCM萃取混合物。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，並過濾。濃縮濾液並將粗製產物溶解於DMF及甲醇之混合物中並經由製備型HPLC純化。合併

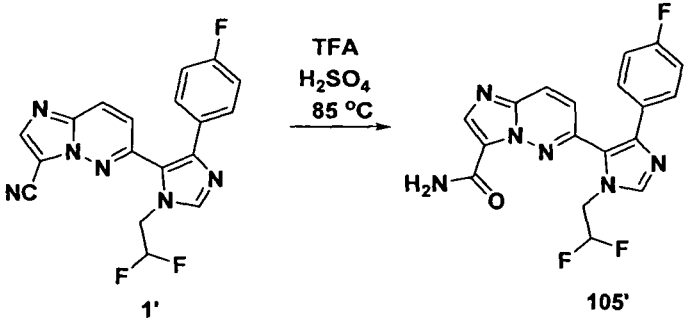
含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例**102'** (31.5 mg, 21 %產率)。MS (ES): $m/z = 377.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.186 min 及1.524 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.64 (s, 1H), 8.40 - 8.22 (m, 2H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.52 - 5.29 (m, 1H), 5.16 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.03 - 2.84 (m, 2H), 2.84 - 2.68 (m, 2H)。

表5中所顯示之化合物係以類似於實例**102'**之方式使用DAST來製備。實例**103'**係自實例**6'**合成且實例**104'**係自實例**39'**合成。

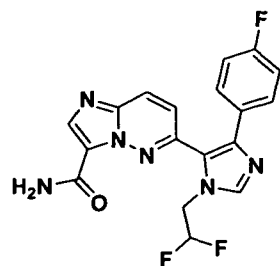
表5

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間(min)	HPLC 方法
103'		(<i>S</i>)-6-(1-(1-氟丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	379.1	1.236 1.676	A B
104'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氟環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	411.0	1.392 1.715	A B

方案6



實例**105'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺



向小瓶中添加TFA (0.063 mL, 0.815 mmol)及濃硫酸(0.014 mL, 0.272 mmol)。將所得混合物攪拌5 min，之後添加實例1' (25 mg, 0.068 mmol)於TFA (0.5 mL)中之溶液。將反應混合物在85°C下加熱2 h。使反應混合物冷卻至RT並濃縮。用飽和NaHCO₃水溶液中中和殘餘物，並用DCM稀釋。分離各層並用DCM萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮濾液。將粗製產物溶解於DMF及甲醇之混合物中並藉由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並蒸發至實例105' (9 mg, 34 %產率)。MS (ES): m/z = 387.0 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.679 min及1.763 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.58 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 2H), 7.18 – 6.89 (m, 3H), 6.07 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 5.93 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 14.8, 3.0 Hz, 2H)。

表6中所顯示之化合物係以類似於實例105'之方式藉由將相應氟基化合物與TFA及硫酸一起加熱來製備。

表6

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間(min)	HPLC方法
106'		6-(1-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲醯胺	412.9	1.019 1.280	A B
107'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲醯胺	419.0	1.087 1.298	A B

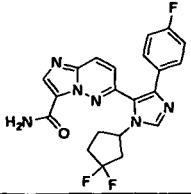
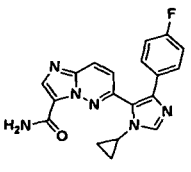
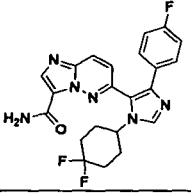
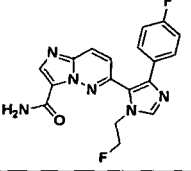
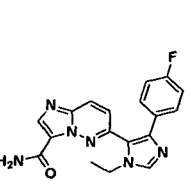
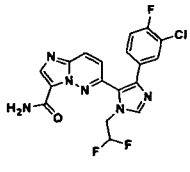
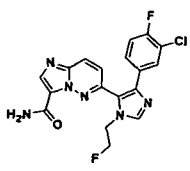
實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間(min)	HPLC 方法
108'		6-(1-(3,3-二氟環戊基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺	427.0	1.036 1.335	A B
109'		6-(1-環丙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺	363.0	0.954 1.270	A B
110'		6-(1-(4,4-二氟環己基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺	441.1	1.087 1.487	A B
111'		6-(1-(2-氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺	369.0	1.047 1.118	A B
112'		6-(1-乙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺	351.1	0.85 1.191	A B

表7中所顯示之化合物係以類似於實例105'之方式藉由將相應氟基化合物與TFA及硫酸一起加熱來製備。

表7

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間(min)	HPLC 方法
113'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺	421.0	1.207 1.346	A B
114'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺	403.1	1.092 1.308	A B

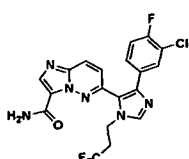
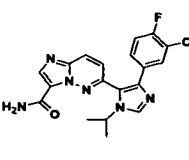
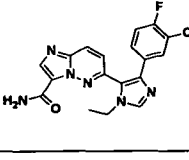
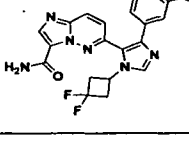
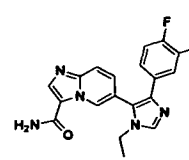
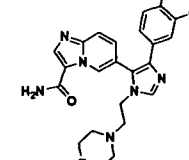
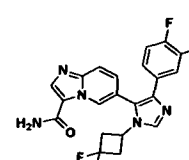
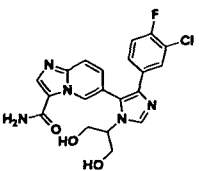
實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間(min)	HPLC 方法
115'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺	452.9	1.308 1.612	A B
116'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺	399.1	1.156 1.484	A B
117'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺	385.0	1.098 1.271	A B
118'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺	447.0	1.296 1.531	A B

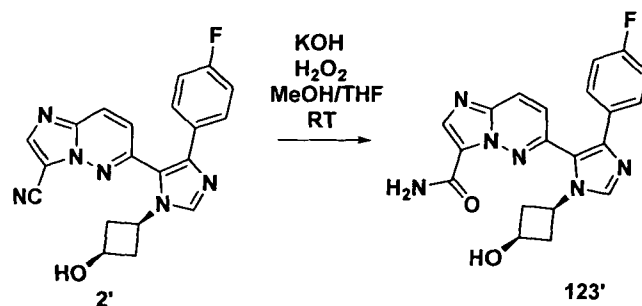
表8中所顯示之化合物係以類似於實例105'之方式藉由將相應氰基化合物與TFA及硫酸一起加熱來製備。

表8

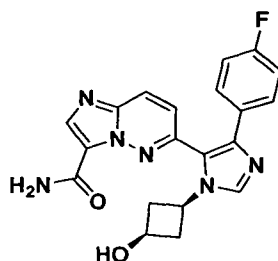
實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間(min)	HPLC 方法
119'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	384.0	1.091 1.396	A B
120'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-嗎啉基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	469.0	1.111 1.359	A B
121'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	446.1	1.139 1.570	A B

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
122'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1,3-二羥基丙-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	430.1	0.996 1.236	A B

方案7



實例123'：6-(4-(4-氟苯基)-1-*順式*-3-羥基環丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

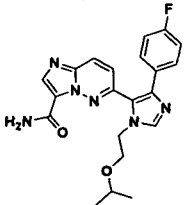
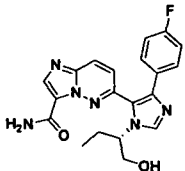
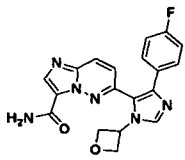
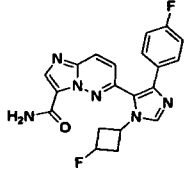
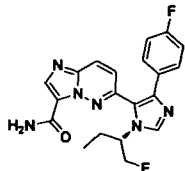
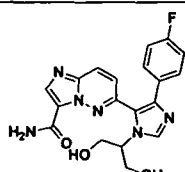
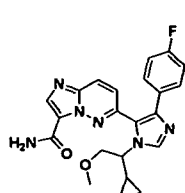


向實例2' (50 mg, 0.134 mmol)於MeOH (1 mL)及THF (1 mL)中之溶液中添加兩滴4 M KOH溶液並逐滴添加30 % H₂O₂水溶液(0.041 mL, 1.336 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌1 h，用1N HCl溶液中中和並用DCM稀釋。分離各層並用DCM萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮濾液。將粗製產物溶解於DMF及甲醇之混合物中並經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例123' (12.5 mg, 24 %產率)。MS (ES): *m/z* = 393.1 (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.954 min及1.096 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.49 (dd, *J* = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 5

7.25 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 1.72 - 1.52 (m, 2H), 0.96 (s, 6H)。

表9中所顯示之化合物係以類似於實例123'之方式使用氫氧化鉀、過氧化氫及相應氰基化合物來製備。

表9

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
124'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-異丙氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺	409.1	1.048 1.415	A B
125'		(<i>S</i>)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羟基丁-2-基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺	395.1	0.896 1.055	A B
126'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺	379.1	0.884 1.071	A B
127'		6-(1-(3-氟環丁基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺	395.1	1.038 1.218	A B
128'		(<i>S</i>)-6-(1-(1-氟丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺	397.1	1.094 1.29	A B
129'		6-(1-(1,3-二羟基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺	397.1	0.824 1.076	A B
130'		6-(1-(1-環丙基-2-甲氧基乙基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺	421.1	1.0 1.416	A B

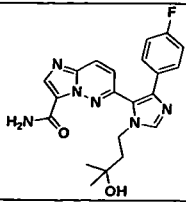
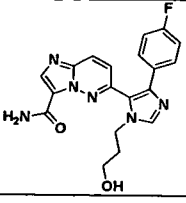
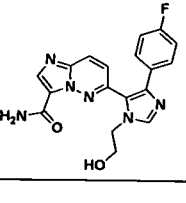
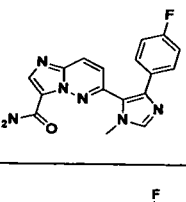
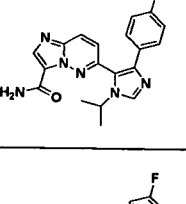
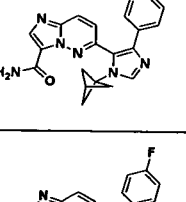
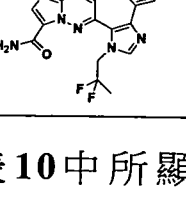
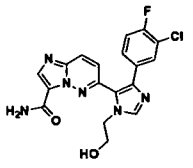
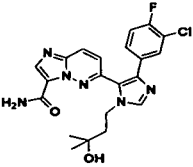
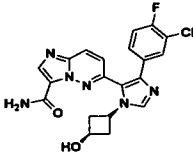
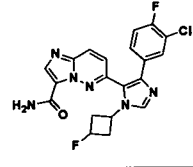
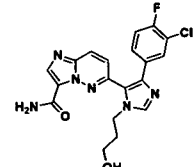
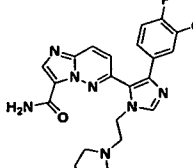
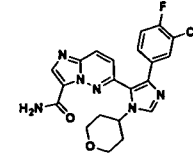
實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
131'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺	409.1	0.906 1.215	A B
132'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺	363.1	1.054 1.274	A B
133'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺	349.1	1.135 1.212	A B
134'		6-(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺	337.0	0.903 1.075	A B
135'		6-(4-(4-氟苯基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺	365.1	0.966 1.227	A B
136'		6-(1-(二環[1.1.1]戊-1-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺	389.1	1.015 1.29	A B
137'		6-(1-(2,2-二氟丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲醯胺	401.0	1.082 1.275	A B

表10中所顯示之化合物係以類似於實例123'之方式使用氫氧化鉀、過氧化氫及相應氰基化合物來製備。

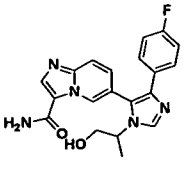
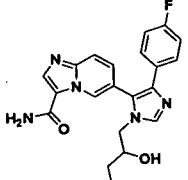
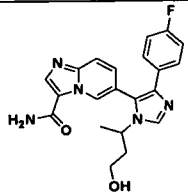
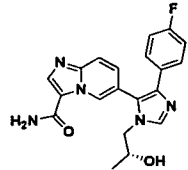
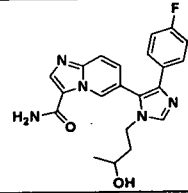
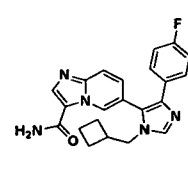
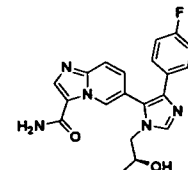
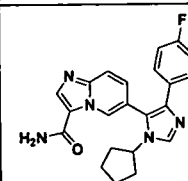
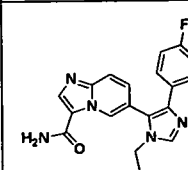
表 10

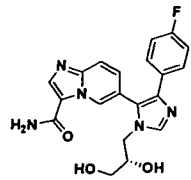
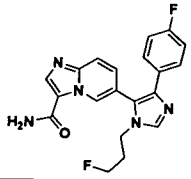
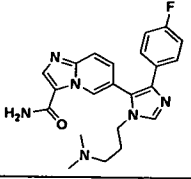
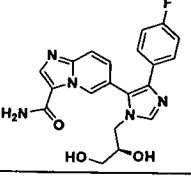
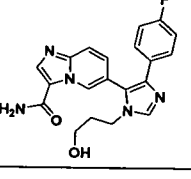
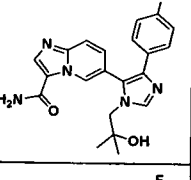
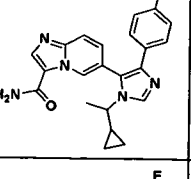
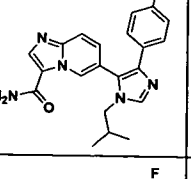
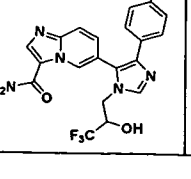
實 例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
138'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥 基乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑 并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺	401.05	0.7 0.91	A B
139'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥 基-3-甲基丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5- 基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯 胺	443.4	1.000 1.310	A B
140'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1- ((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-羥基環丁基)-1 <i>H</i> - 咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪 -3-甲醯胺	427.1	1.013 1.252	A B
141'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氟 環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑 并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺	429.0	1.088 1.358	A B
142'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥 基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑 并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯胺	397.1	1.166 1.53	A B
143'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(吡 咯啉-1-基)乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5- 基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯 胺	454.1	0.84 1.01	A B
144'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(四氫 -2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5- 基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲醯 胺	441.2	0.85 1.18	A B

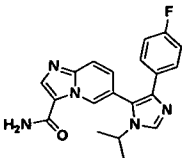
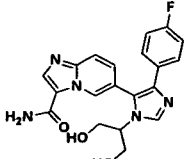
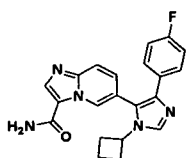
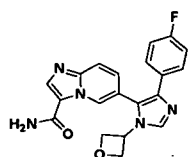
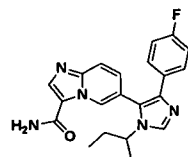
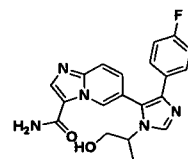
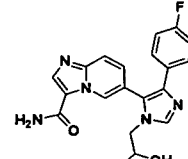
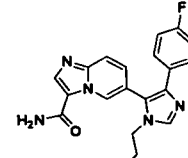
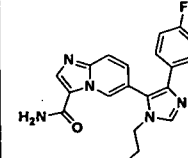
實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
145'		(S)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲醯胺	441.1	0.89 1.22	A B
146'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(四氫呋喃-3-基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲醯胺	427.1	0.83 1.14	A B
147'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲醯胺	415.1	0.86 1.16	A B
148'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-異戊基-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲醯胺	425.2	1.04 1.46	A B
149'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氯丙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲醯胺	433.1	0.94 1.29	A B
150'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-環丁基乙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲醯胺	439.2	1.09 1.5	A B
151'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟丙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲醯胺	435.1	1.368 1.526	A B

表11中所顯示之化合物係以類似於實例123'之方式使用氫氧化鉀、過氧化氫及相應氰基化合物來製備。

表11

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間(min)	HPLC 方法
152'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羥基丙-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	380.1	0.812 1.062	A B
153'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	394.1	0.844 1.108	A B
154'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(4-羥基丁-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	394.1	0.827 1.086	A B
155'		(<i>R</i>)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	380.1	0.784 1.067	A B
156'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	394.1	0.846 1.098	A B
157'		6-(1-(環丁基甲基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	390.0	1.065 1.284	A B
158'		(<i>S</i>)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	380.1	0.819 1.046	A B
159'		6-(1-環戊基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	390.1	0.928 1.352	A B
160'		6-(1-乙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	350.1	0.831 1.144	A B

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間(min)	HPLC 方法
161'		(S)-6-(1-(2,3-二羥基丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	396.1	0.686 0.996	A B
162'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	382.1	0.844 1.168	A B
163'		6-(1-(3-(二甲基胺基)丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	407.1	0.676 1.006	A B
164'		(R)-6-(1-(2,3-二羥基丙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	396.1	0.782 0.982	A B
165'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	380.1	0.907 1.048	A B
166'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	394.1	0.84 1.074	A B
167'		6-(1-(1-環丙基乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	390.0	1.059 1.228	A B
168'		6-(4-(4-氟苯基)-1-異丁基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	378.1	0.912 1.316	A B
169'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟-2-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	434.0	0.875 1.164	A B

實 例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時 間(min)	HPLC 方法
170'		6-(4-(4-氟苯基)-1-異丙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	364.1	0.859 1.214	A B
171'		6-(1-(1,3-二羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	396.1	0.787 0.978	A B
172'		6-(1-環丁基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	376.1	0.878 1.278	A B
173'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	378.1	0.82 1.079	A B
174'		6-(1-(第二丁基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	378.1	0.91 1.288	A B
175'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羥基丙-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	380.1	0.816 1.063	A B
176'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	360.1	0.598 1.056	A B
177'		6-(4-(4-氟苯基)-1-丙基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	364.1	0.874 1.231	A B
178'		6-(1-(2-乙氧基乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	394.1	0.899 1.21	A B

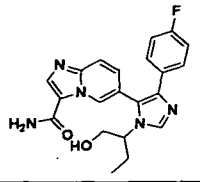
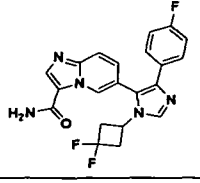
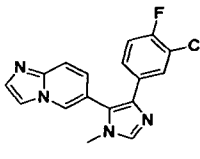
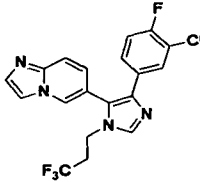
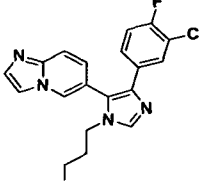
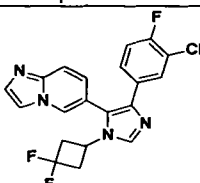
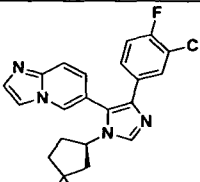
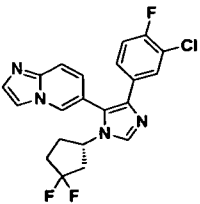
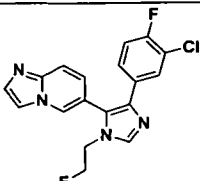
實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間(min)	HPLC 方法
179'		6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羟基丁-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	394.1	0.855 1.126	A B
180'		6-(1-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	412	1.047 1.199	A B

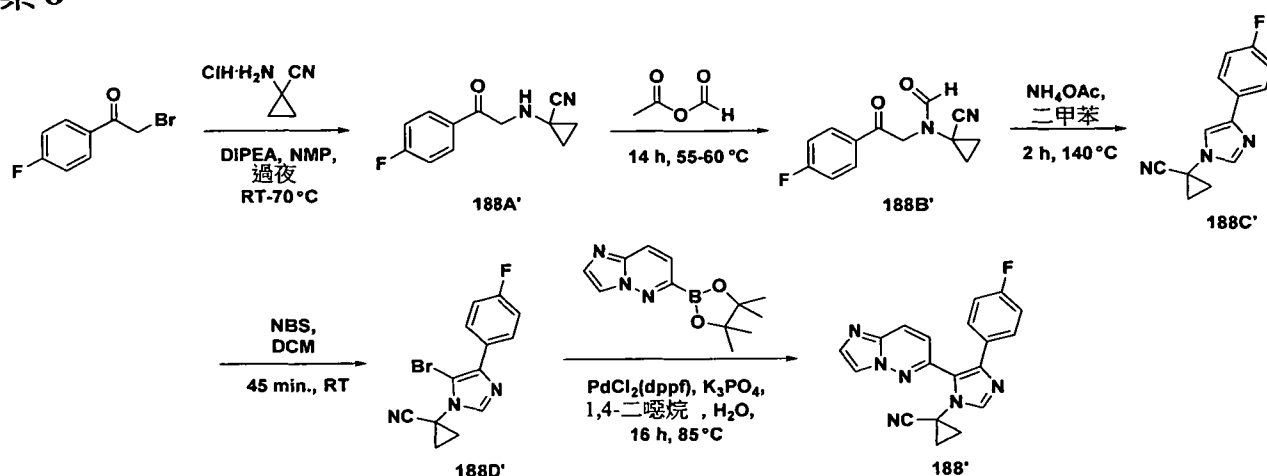
表12中所顯示之化合物係以類似於實例1'之方式(若胺係游離鹼)或以類似於實例2'之方式(若胺係HCl鹽)使用咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-甲醯及中間體32C'來製備。

表12

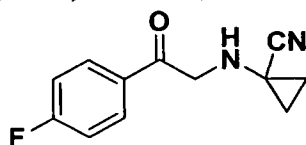
實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間(min)	HPLC 方法
181'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶	327.1	1.494 0.911	A B
182'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶	409.2	1.636 1.058	A B
183'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氟丙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶	373.2	1.603 0.955	A B
184'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環丁基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶	403.2	1.634 1.039	A B
185'		(<i>R</i>)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環戊基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶	417.3	1.782 0.960	A B

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間(min)	HPLC 方法
186'		(S)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環丙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶	417.0	1.784 1.066	A B
187'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氟乙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶	359.2	0.952 1.548	A B

方案8



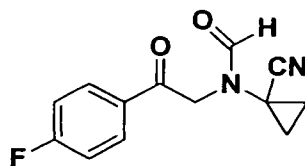
中間體188A'：1-((2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)胺基)環丙烷甲腈



向2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮(3.0 g, 13.82 mmol)及DIPEA (7.24 mL, 41.5 mmol)於NMP (55.3 mL)中之溶液中添加1-胺基環丙烷甲腈、HCl (1.859 g, 15.20 mmol)並將反應混合物在RT下攪拌過夜。由於起始材料未完全消耗，故將混合物在油浴中在70℃下加熱1 h，使其冷卻至RT，用水稀釋並用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，並經無水MgSO₄乾燥，過濾。在減壓下濃縮濾液(水浴溫度約25℃)並藉由矽膠層析(40 g RediSep[®]管柱，用於己烷中之30 % EtOAc溶析)純化殘餘物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到油狀中間體

188A' (1.66 g, 54.97 %產率)。MS (ES): $m/z = 219.15$ ($M+H$)⁺; HPLC 滯留時間 2.903 min (HPLC方法E)。

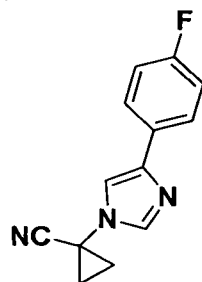
中間體 **188B'**: N-(1-氰基環丙基)-N-(2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基)甲酰胺



將甲乙酐(參考: *Journal of Organic Chemistry*, 2007, 72(16), 6135-6142):乙酸酐(37.0 mL)及甲酸(18.07 mL)在油浴(浴溫度55℃)中加熱2 h以形成甲乙酐, 其未經任何純化或分析即用於反應中。

將上述甲乙酐添加至中間體 **188A'** (1.66 g, 7.61 mmol)中並將所得反應混合物在55-60℃下繼續加熱14 h。然後在冰浴中冷卻混合物, 用飽和NaHCO₃水溶液極其小心鹼化至pH 約8並用EtOAc (3 × 50 mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機層, 經無水MgSO₄乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液, 從而得到半固體狀中間體 **188B'** (1.787 g, 95 %產率, 粗製物)。MS (ES): $m/z = 269.1$ [$M+Na$]⁺; HPLC滯留時間min. 2.575 (HPLC方法E), 其未經純化即直接用於下一步驟中。

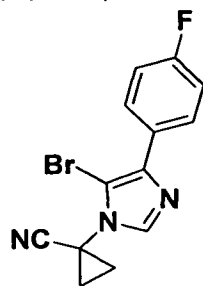
中間體 **188C'**: 1-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-1-基)環丙烷甲腈



將中間體 **188B'** (1.787 g, 7.26 mmol)及NH₄OAc (5.65 g, 72.6 mmol)於二甲苯(72.6 mL)中之溶液在密封管中在油浴中在140℃下加熱2 h。將溶劑濃縮至1/2體積, 並藉由矽膠層析(40 g RediSep[®]管柱, 用於DCM中之40 % EtOAc溶析)純化經濃縮反應混合物。合併含有期望產物之流份並蒸發, 從而得到褐色固體狀中間體 **188C'** (0.97 g, 58.8%)

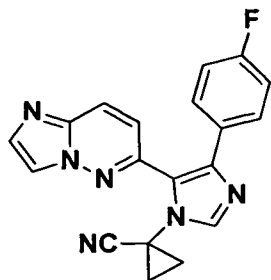
%產率)。MS (ES): $m/z = 228.12$ ($M+H$)⁺; HPLC滯留時間2.503 min (HPLC方法E)。

中間體**188D'**: 1-(5-溴-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-1-基)環丙烷甲腈



向中間體**188C'** (0.125 g, 0.550 mmol)於DCM (5.50 mL)中之溶液添加NBS (0.109 g, 0.605 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌45 min。蒸發溶劑並藉由矽膠層析(40 g RediSep[®]管柱，用於DCM中之20 % EtOAc溶析)純化殘餘物，從而得到固體狀中間體**188D'** (0.146 g, 87 % 產率)。MS (ES): $m/z = 306/308$ ($M+H$)⁺; HPLC滯留時間3.445 min (HPLC方法E)。

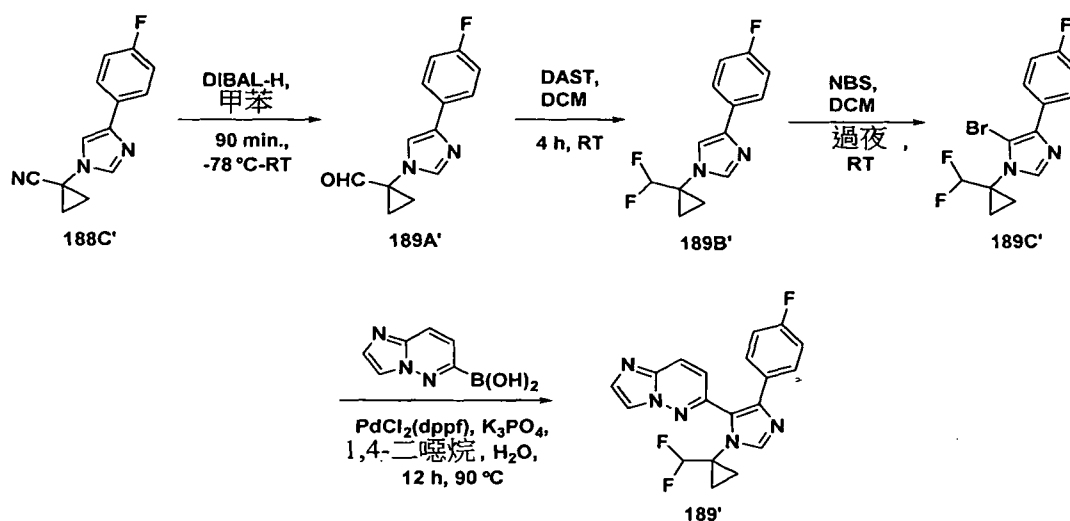
實例**188'**: 1-(4-(4-氟苯基)-5-(咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪-6-基)-1*H*-咪唑-1-基)環丙烷甲腈



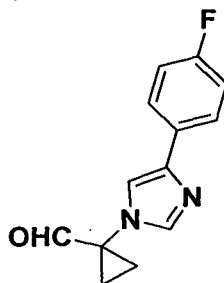
向中間體**188D'** (0.03 g, 0.098 mmol)及6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪(參考: US 2015/0038506 A1) (0.048 g, 0.196 mmol)於2M K₃PO₄水溶液(0.147 mL, 0.294 mmol)及1,4-二噁烷(1.0 mL)中之脫氣懸浮液中添加PdCl₂(dppf) (7.17 mg, 9.80 μmol)。將混合物再脫氣2 min且然後在油浴中在85℃下加熱16 h。在減壓下將反應混合物濃縮至乾燥並用DCM (3 × 5 mL)萃取殘餘物。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水MgSO₄乾燥，並過濾。在減壓下濃縮濾液並經

由製備型HPLC純化粗製物殘餘物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**188'** (0.026 g, 64.4 %產率)。MS (ES): $m/z = 345.0$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.01 min及1.374 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.40 (br. s., 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.51 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.85 - 1.70 (m, 4H)。

方案9



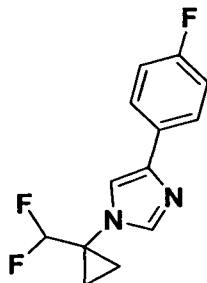
中間體**189A'**：1-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-1-基)環丙烷甲醛，2 TFA



向中間體**188C'** (0.65 g, 2.86 mmol)於甲苯(22.88 mL)中之-78°C溶液中添加逐滴DIBAL-H (5.72 mL, 5.72 mmol, 於THF中之1M溶液)。將反應混合物在該溫度下攪拌30 min且然後在RT下1 h。用MeOH及飽和Na₂SO₄水溶液淬滅反應。將所得混合物攪拌30 min並過濾出無機物。用EtOAc洗滌濾餅。將合併之濾液轉移至分液漏斗中並分離兩個層。用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經無水MgSO₄乾

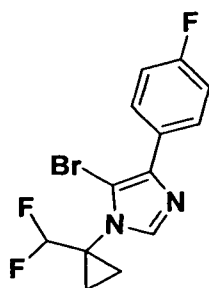
燥，並過濾。在減壓下濃縮濾液並經由製備型HPLC純化殘餘物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到雙-TFA鹽形式之中間體**189A'** (0.368 g, 28.1 %產率)。MS (ES): $m/z = 231.0$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間3.053 min (HPLC方法D)。

中間體**189B'**：1-(1-(二氟甲基)環丙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑



向中間體**189A'** (0.343 g, 0.748 mmol)於DCM (7.5 mL)中之溶液中添加DAST (0.3 mL, 2.245 mmol)並將反應混合物在RT下攪拌4 h。用一些冰水淬滅混合物。分離兩個層並用DCM萃取水層。用飽和NaHCO₃水溶液(2 × 10 mL)及鹽水洗滌合併之有機層，經無水MgSO₄乾燥，並過濾。在減壓下濃縮濾液並藉由矽膠層析(24 g RediSep[®]管柱，用30-50 % EtOAc於DCM中之梯度溶析)純化所得殘餘物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到無色油狀中間體**189B'** (0.15 g, 79 %產率)。MS (ES): $m/z = 253.09$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間2.548 min (HPLC方法E)。

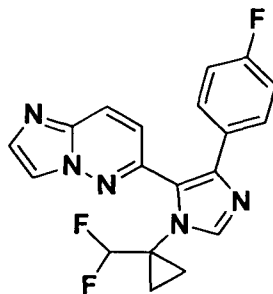
中間體**189C'**：5-溴-1-(1-(二氟甲基)環丙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑



向中間體**189B'** (0.15 g, 0.595 mmol)於DCM (5.95 mL)中之溶液中添加NBS (0.118 g, 0.654 mmol)並將反應混合物在RT下攪拌過夜。藉由矽膠層析(40 g RediSep[®]管柱，用於DCM中之25 % EtOAc溶析)直

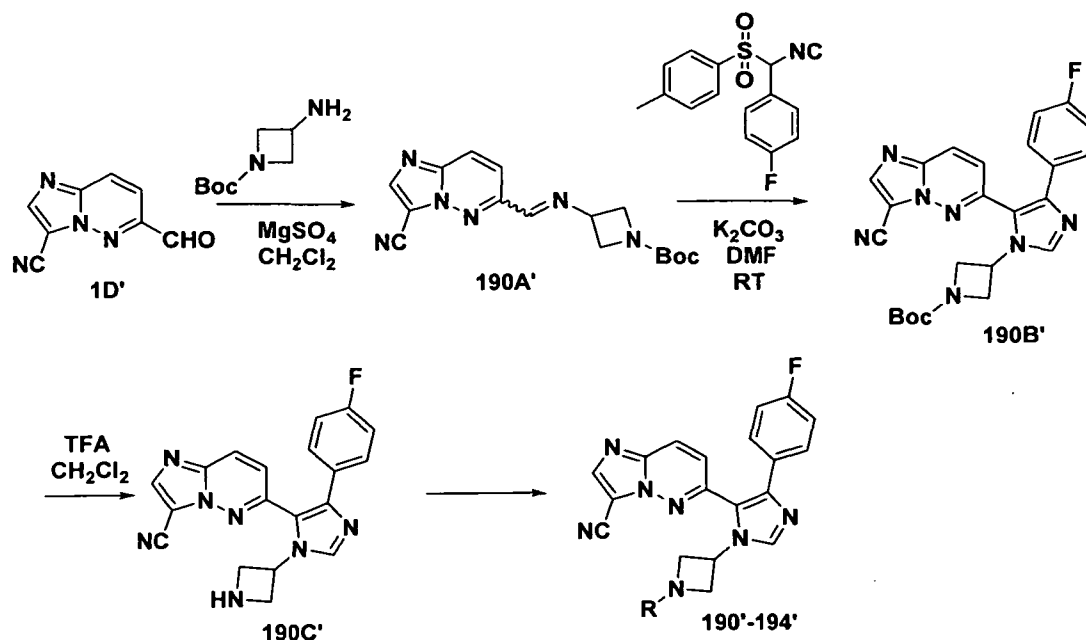
接純化反應混合物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到無色油狀中間體**189C'** (0.158 g, 80 %產率)。MS (ES): $m/z = 331/333$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間0.97 min (HPLC方法C)。

實例189'：6-(1-(1-(二氟甲基)環丙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪

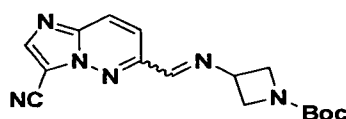


實例189'係類似於實例**188'**經由中間體**189C'**與6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪之間之鈴木偶合(Suzuki coupling)來合成。經由製備型HPLC純化殘餘物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**189'** (0.007 g, 16.91 %產率)。MS (ES): $m/z = 370.2$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.116 min及1.551 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 1.39 (br. s., 2H), 1.30 - 1.21 (m, 2H)。

方案10

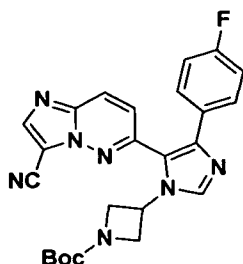


中間體 **190A'**：3-(((3-氰基咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪-6-基)亞甲基)胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯



向中間體 **1D'** (0.81 g, 4.71 mmol) 於 DCM (30 mL) 中之溶液中添加硫酸鎂 (5.66 g, 47.1 mmol) 及 3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯 (0.851 g, 4.94 mmol)。將懸浮液在 RT 下攪拌過夜，過濾並用 DCM 洗滌。濃縮合併之濾液且粗製產物未經純化即用於下一步驟中。MS (ES): $m/z = 325.2$ [M-H]⁺；HPLC 滯留時間 1.573 min (HPLC 方法 D)。

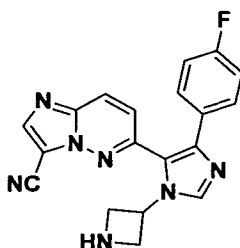
中間體 **190B'**：3-(5-(3-氰基咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪-6-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯



向中間體 **190A'** (1.52 g, 4.7 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中添加碳酸鉀 (0.780 g, 5.65 mmol) 及 1-氟-4-(異氰基(甲苯磺醯基)甲基)苯 (1.361 g, 4.71 mmol)。將反應混合物在 RT 下攪拌過夜，並用 EtOAc 及

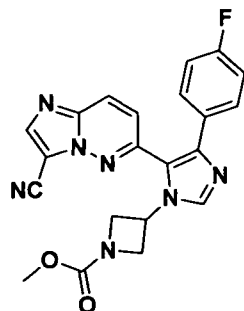
水稀釋。分離各層且用EtOAc萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥並過濾。濃縮濾液並藉由矽膠層析(80 g RediSep[®]管柱，用10-100 % B於DCM中之梯度溶析，B：於DCM中之10 % MeOH)純化粗製產物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到中間體**190B'** (1.1 g, 51 %產率)。MS (ES): m/z = 460.1 (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.78 min (HPLC方法C)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.20 - 7.03 (m, 3H), 5.40 (ddd, J = 7.8, 5.1, 2.6 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.25 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H)。

中間體**190C'**：6-(1-(氮雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈



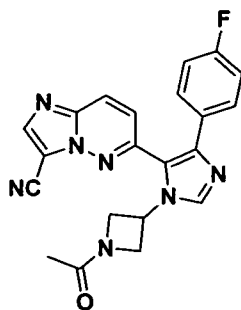
向中間體**190B'** (500 mg, 1.008 mmol)於DCM中之溶液中添加TFA (2 mL)。在RT下將反應混合物攪拌過夜並濃縮。用DCM及NaHCO₃飽和水溶液稀釋殘餘物。分離各層並用DCM將水層萃取兩次。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，並過濾。濃縮濾液且粗製產物用於下一步驟中。經由製備型HPLC純化少量粗製物質。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例**190C'**。MS (ES): m/z = 360.1 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.076 min及1.092 min (分別HPLC方法A及B)。

實例**190'**：3-(5-(3-氰基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯



向實例**190C'** (45 mg, 0.114 mmol)及休尼格鹼(0.060 mL, 0.341 mmol)於THF (4 mL)中之溶液中添加氯甲酸甲酯(12.89 mg, 0.136 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌過夜並濃縮。將殘餘物溶解於DMF及甲醇之混合物中並經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例**190'** (15.8 mg, 33 %產率)。MS (ES): $m/z = 418.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.26 min及1.404 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.36 (br. s., 4H), 3.59 (s, 3H)。

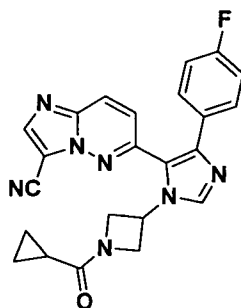
實例191'：6-(1-(1-乙醯基氮雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈



向中間體**190C'** (45 mg, 0.064 mmol)於THF中之溶液中添加吡啶(31.1 μ L, 0.385 mmol)及乙醯氯(15.11 mg, 0.192 mmol)。在RT下將反應混合物攪拌過夜且然後濃縮。將殘餘物溶解於DMF及甲醇之混合物中並經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例**191'** (10.5 mg, 39 %產率)。MS (ES): $m/z = 402.1$

(M+H)⁺ ; HPLC滯留時間1.066 min及1.244 min (分別HPLC方法A及B) ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.27 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.65 - 4.51 (m, 2H), 4.35 - 4.24 (m, 2H), 1.81 (s, 3H)。

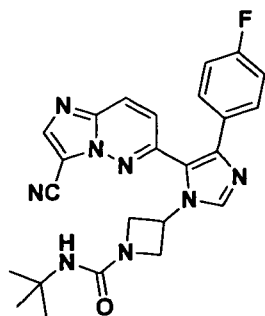
實例192' : 6-(1-(1-(環丙烷羰基)氮雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈



向中間體190C' (45 mg, 0.125 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加吡啶(0.051 mL, 0.626 mmol)及環丙烷羰基氯(13.09 mg, 0.125 mmol)。在RT下將反應混合物攪拌過夜且然後濃縮。將殘餘物溶解於DMF及甲醇之混合物中並經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例192' (10.5 mg, 39 %產率)。

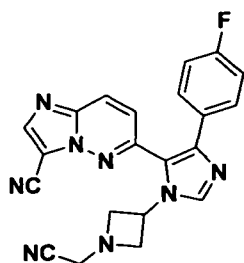
MS (ES): *m/z* = 428.1 (M+H)⁺ ; HPLC滯留時間1.186 min及1.402 min (分別HPLC方法A及B) ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.66 (br. s., 1H), 4.32 (br. s., 2H), 1.63 - 1.47 (m, 1H), 0.81 - 0.64 (m, 4H)。

實例193' : N-(第三丁基)-3-(5-(3-氰基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺



向中間體**190C'** (40 mg, 0.101 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加休尼格鹼(0.053 mL, 0.303 mmol)及2-異氰酸基-2-甲基丙烷(15.03 mg, 0.152 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌2 h。將殘餘物溶解於DMF及甲醇之混合物中並經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例**193'** (21.4 mg, 46 %產率)。MS (ES): $m/z = 459.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.4 min及1.576 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.19 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.10 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 1.24 (s, 9H)。

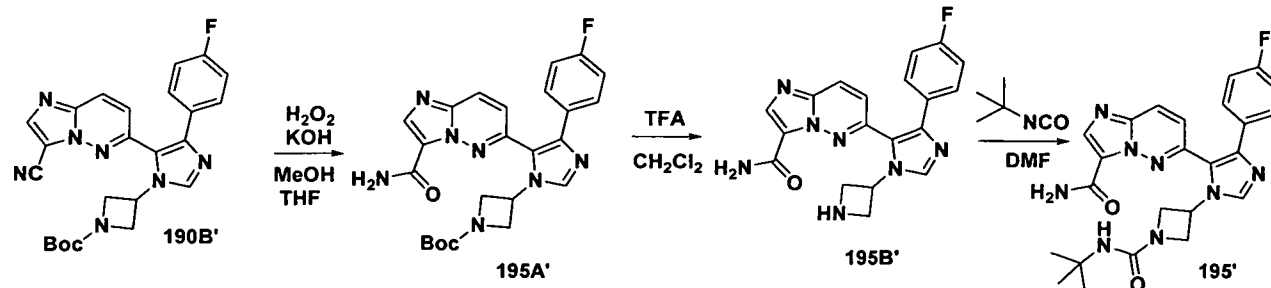
實例**194'**：6-(1-(1-(氰基甲基)氮雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈



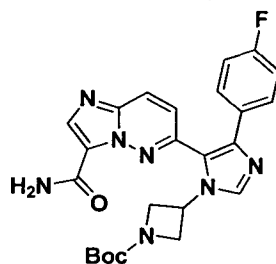
向中間體**190C'** (45 mg, 0.125 mmol)於DMF中之溶液中添加2-溴乙腈(45.1 mg, 0.376 mmol)及碳酸鉀(34.6 mg, 0.250 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌過夜，過濾並用MeOH洗滌。濃縮濾液並將殘餘物溶解於DMF及甲醇之混合物中，並經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例**194'** (25.6 mg, 51 %產率)。

率)。MS (ES): $m/z = 399.1$ ($M+H$)⁺; HPLC滯留時間1.12 min及1.384 min (分別HPLC方法A及B); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.64 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.03 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.71 - 3.52 (m, 2H)。

方案11



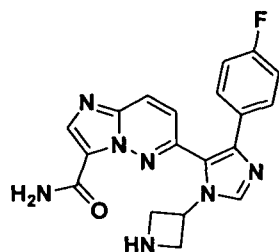
中間體 **195A'**：3-(5-(3-胺甲醯基咪唑并[1,2-b]嗟-6-基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯



向中間體 **190B'** (300 mg, 0.653 mmol)於MeOH (10 mL)及THF (10 mL)中之溶液中添加4 M氫氧化鉀溶液(0.326 mL, 1.306 mmol)及30 % H₂O₂溶液(0.667 mL, 6.53 mmol)。在RT下將反應混合物攪拌過夜並濃縮。用1 N HCl將殘餘物小心中和至pH 7，用DCM稀釋及飽和NaHCO₃水溶液稀釋。分離各層並用DCM萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，並過濾。濃縮濾液並將殘餘物溶解於DMF及甲醇之混合物中並經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例**195A'** (248 mg, 79 %產率)。MS (ES): $m/z = 478.1$ ($M+H$)⁺; HPLC滯留時間1.162 min及1.387 min (分別HPLC方法A及B); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.47 (s, 1H),

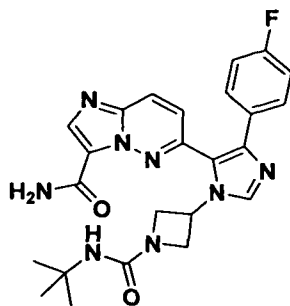
8.36 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.83 (br. s., 2H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 1.38 (s, 9H)。

中間體**195B'**：6-(1-(氮雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺



向中間體**195A'** (248 mg, 0.52 mmol)於DCM (12 mL)中之溶液中添加TFA (1 mL)。在RT下將反應混合物攪拌過夜並濃縮。將粗製物質溶解於DMF及甲醇之混合物中並經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例**195B'** (248 mg, 79 %產率)。MS (ES): $m/z = 378.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間0.825 min及0.962 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.36 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.88 (br. s., 2H, NH₂), 7.81 (br. s., 1H, NH), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 2H), 5.24 - 5.12 (m, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 3.76 - 3.60 (m, 2H)。

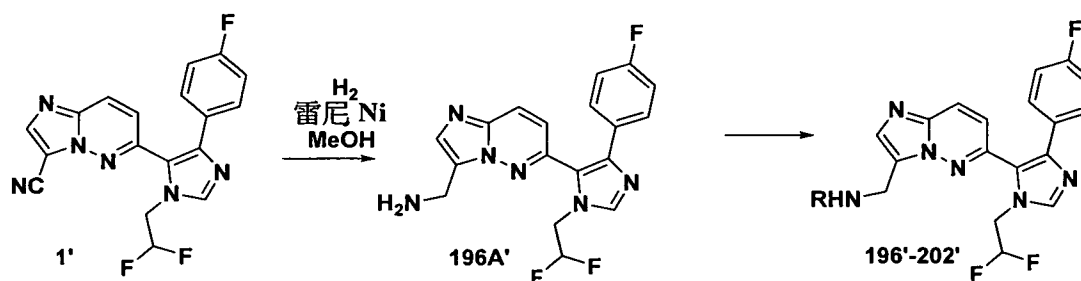
實例**195'**：6-(1-(1-(第三丁基胺甲醯基)氮雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺



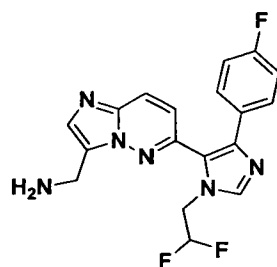
向實例**195B'** (30 mg, 0.042 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液中添加

TEA (5.81 μL , 0.042 mmol)及2-異氰酸基-2-甲基丙烷(4.13 mg, 0.042 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌2 h並經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例**195'** (15.7 mg, 79 %產率)。MS (ES): $m/z = 477.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$)；HPLC滯留時間1.058 min及1.252 min (分別HPLC方法A及B)； ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 8.30 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.51 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 2H), 4.02 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 1.28 - 1.13 (m, 9H)。

方案12



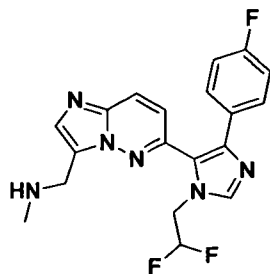
中間體**196A'**：(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)甲胺



在氮下向實例**1'** (110 mg, 0.299 mmol)於MeOH (60 mL)中之懸浮液(2 M NH_3 MeOH溶液)中添加雷尼鎳。在RT下將反應混合物暴露於50 psi氮過夜。使反應混合物經過Celite[®]墊並用MeOH洗滌。濃縮濾液並將粗製物質溶解於MeOH中並經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到中間體**196A'**。MS (ES): $m/z = 373.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$)；HPLC滯留時間0.926 min及1.103 min (分別

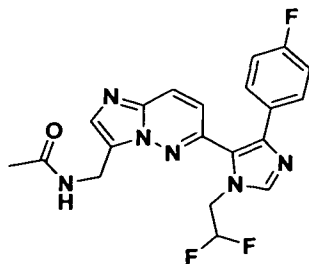
HPLC方法A及B)； ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.13 - 7.97 (m, 2H), 7.75 (br. s., 1H), 7.50 (dd, $J = 8.4, 5.5$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.41 (t, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.77 (t, $J = 14.7$ Hz, 2H), 4.11 (br. s., 2H)。

實例196'：(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗒-3-基)甲胺



將中間體196A' (35 mg, 0.072 mmol)於甲酸乙酯(267 mg, 3.60 mmol)中之溶液在70°C下加熱6 h，使其冷卻至RT並濃縮。將殘餘物溶解於THF (5 mL)中。添加 BH_3 -二甲硫(0.014 mL, 0.144 mmol)並將反應混合物在70°C下加熱2 h。使反應混合物冷卻至RT並用MeOH小心淬滅。將反應混合物在RT下攪拌1 h且然後濃縮。將粗製物質溶解於DMF及甲醇之混合物中並經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例196' (10.4 mg, 37 %產率)。MS (ES): $m/z = 387.2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ；HPLC滯留時間0.952 min及1.063 min (分別HPLC方法A及B)； ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.09 - 7.98 (m, 2H), 7.86 - 7.72 (m, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 4.85 - 4.67 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.1 (s, 3H)。

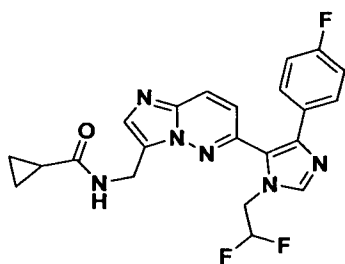
實例197'：N-((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗒-3-基)甲基)乙醯胺



向中間體**196A'** (30 mg, 0.081 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加吡啶(0.014 mL, 0.177 mmol)及乙酸酐(9.87 mg, 0.097 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌過夜，用MeOH淬滅並濃縮。將殘餘物溶解於DMF及甲醇之混合物中並經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例**197'** (19.8 mg, 59 %產率)。

MS (ES): $m/z = 415.1$ ($M+H$)⁺; HPLC滯留時間0.982 min及1.247 min (分別HPLC方法A及B); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.09 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.39 (m, 1H), 4.90 - 4.74 (m, 2H), 4.66 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 1.86 (s, 3H)。

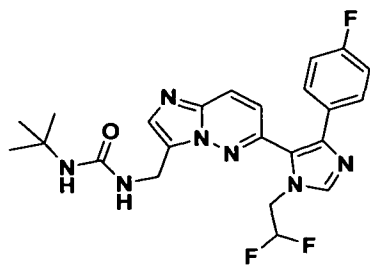
實例**198'**: N-((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪-3-基)甲基)環丙烷甲醯胺



向**196A'** (30 mg, 0.081 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加吡啶(0.014 mL, 0.177 mmol)及環丙烷羰基氯(10.11 mg, 0.097 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌2 h，用MeOH淬滅並濃縮。將殘餘物溶解於DMF及甲醇之混合物中並經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例**198'** (25 mg, 70 %產率)。MS (ES): $m/z = 441.1$ ($M+H$)⁺; HPLC滯留時間1.066 min及1.378 min (分別HPLC方法A及B); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.09 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.39 (m, 1H), 4.90 - 4.74 (m, 2H), 4.66 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 1.86 (s, 3H)。

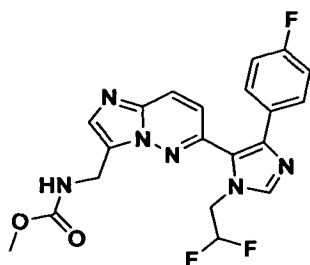
9.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 2H), 4.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 0.73 - 0.63 (m, 4H)。

實例199'：1-(第三丁基)-3-((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗒-3-基)甲基)脲



向中間體**196A'** (25 mg, 0.067 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中添加2-異氰酸基-2-甲基丙烷(6.66 mg, 0.067 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌30 min，用MeOH淬滅並濃縮。將殘餘物溶解於DMF及甲醇之混合物中並經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例**199'** (14.4 mg, 45 %產率)。MS (ES): $m/z = 472.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.203 min及1.515 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.13 - 7.96 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.18 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.89 - 4.72 (m, 2H), 4.59 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.21 (s, 9H)。

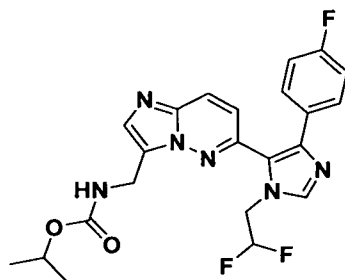
實例200'：((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗒-3-基)甲基)胺基甲酸甲酯



向中間體**196A'** (30 mg, 0.081 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加

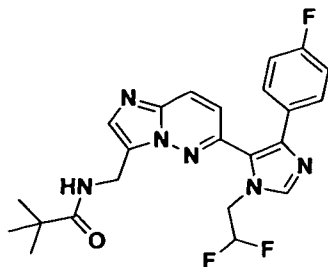
加休尼格鹼(0.028 mL, 0.161 mmol)及氯甲酸甲酯(11.42 mg, 0.121 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌1 h並濃縮。將殘餘物溶解於DMF及甲醇之混合物中，經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例**200'** (21.2 mg, 60 %產率)。MS (ES): $m/z = 431.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.046 min及1.362 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.14 - 7.96 (m, 2H), 7.82 - 7.66 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 4.88 - 4.72 (m, 2H), 4.62 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H)。

實例**201'**：((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基)甲基)胺基甲酸異丙基酯



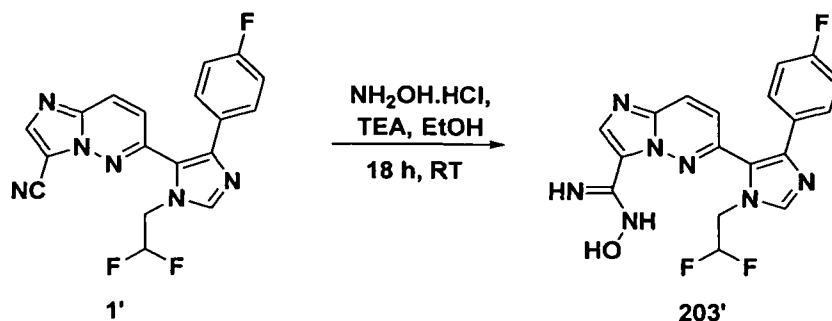
向中間體**196A'** (30 mg, 0.081 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加休尼格鹼(0.028 mL, 0.161 mmol)及氯甲酸異丙基酯(0.121 mL, 0.121 mmol，於甲苯中之1M溶液)。將反應混合物在RT下攪拌過夜，用MeOH淬滅並濃縮。將殘餘物溶解於DMF及甲醇之混合物中並經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例**201'** (25.6 mg, 69 %產率)。MS (ES): $m/z = 459.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.223 min及1.568 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.14 - 7.92 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.38 (m, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 3H), 4.60 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H)。

實例202'：N-((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)甲基)新戊醯胺

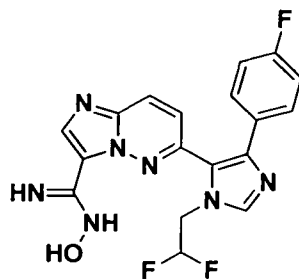


向中間體196A' (30 mg, 0.081 mmol)於CH₂Cl₂ (5 mL)中之溶液中添加吡啶(0.013 mL, 0.161 mmol)及特戊醯氯(14.57 mg, 0.121 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌1 h，用MeOH淬滅並濃縮。將殘餘物溶解於DMF及甲醇之混合物中並經由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例202' (22.5 mg, 61 %產率)。MS (ES): m/z = 457.1 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.21 min及1.579 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.11 (s, 9H)。

方案13

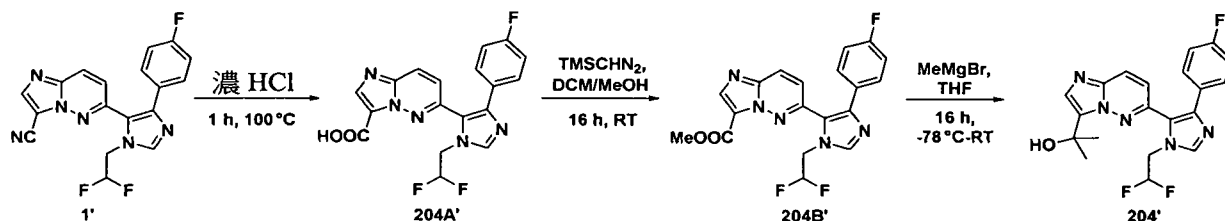


實例203'：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-*N*-羥基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脒

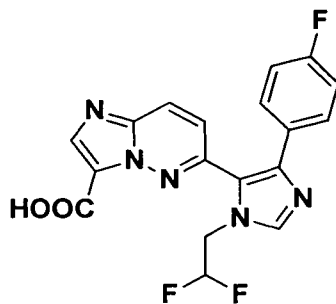


向實例**1'** (0.045 g, 0.122 mmol)於EtOH (1.2 mL)中之懸浮液中添加TEA (0.026 mL, 0.183 mmol)及脛胺鹽酸鹽(9.34 mg, 0.134 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌18 h且然後經由製備型HPLC純化。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到實例**203'** (0.043 g, 83 %產率)。MS (ES): $m/z = 402.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間0.943 min及1.269 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.76 (t, $J = 15.2$ Hz, 2H)。

方案14



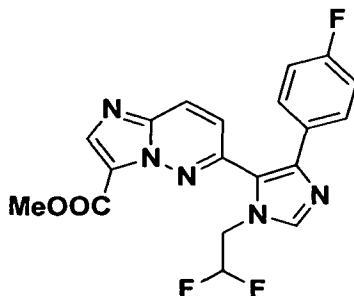
中間體**204A'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪-3-甲酸，3 TFA



將實例**1'** (1.145 g, 3.11 mmol)於濃HCl (0.77 mL, 9.33 mmol)中之溶液在油浴中在100°C下加熱1 h。然後使反應混合物冷卻至RT，用乙腈水溶液稀釋並藉由反相管柱層析(240 g反相Commodity[®]管柱，用含

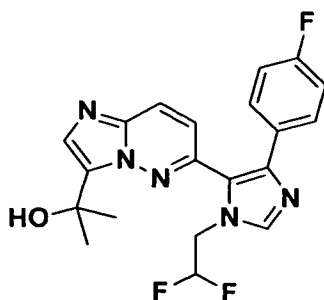
有0.1% TFA之0-50%乙腈水溶液之梯度溶析)純化。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到實例**204A'** (1.29 g, 57 %產率)。MS (ES): m/z = 388.0 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.032 min (HPLC方法A)。

中間體**204B'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-甲酸甲酯



向中間體**204A'** (0.1 g, 0.258 mmol)於DCM (1.3 mL)及MeOH (1.3 mL)中之懸浮液中添加TMS-重氮甲烷(0.775 mL, 1.549 mmol, 於己烷中之2M溶液)。在添加期間，觀察到鼓泡且反應混合物變得均勻。將反應混合物於RT下攪拌16 h且隨後在減壓下濃縮。藉由矽膠層析(12 g RediSep[®]管柱，用於己烷中之96-100 % EtOAc溶析)純化殘餘物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到淺黃色固體狀中間體**204B'** (0.063 g, 61 %產率)。MS (ES): m/z = 402.0 (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.72 min (HPLC方法C)。

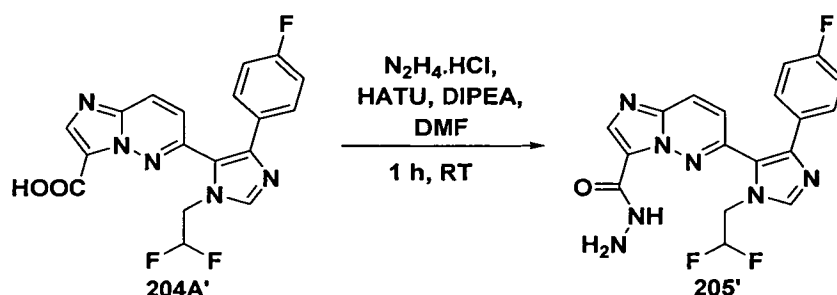
實例**204'**：2-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基)丙-2-醇



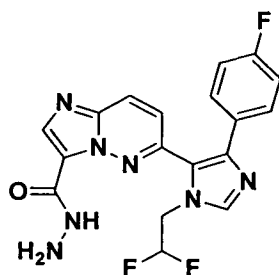
向中間體**204B'** (0.045 g, 0.112 mmol)於THF (1.12 mL)中之-78°C溶液中逐滴添加甲基溴化鎂(0.187 mL, 0.561 mmol, 於Et₂O中之3M溶液)。使反應混合物逐漸升溫至RT，攪拌18 h，並用飽和NH₄Cl水溶液

淬滅。分離所得到之兩個層且用EtOAc (2 × 10 mL)反萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，經無水MgSO₄乾燥，並過濾。在減壓下濃縮濾液，從而得到油狀物，經由製備型HPLC對其進行純化。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到實例**204'** (0.03 g, 71.6 %產率)。MS (ES): m/z = 402.1 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.064 min及1.386 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 2H), 1.65 (s, 6H)。

方案15



實例**205'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪-3-卡肼



將中間體**204A'** (0.045 g, 0.062 mmol)、肼鹽酸鹽(8.45 mg, 0.123 mmol)、HATU (0.047 g, 0.123 mmol)及DIPEA (0.065 mL, 0.370 mmol)於DMF (0.62 mL)中之溶液在RT下攪拌1 h。然後經由製備型HPLC純化混合物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到實例**205'** (0.011 g, 41.8 %產率)。MS (ES): m/z = 402.3 (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.978 min及1.204 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-

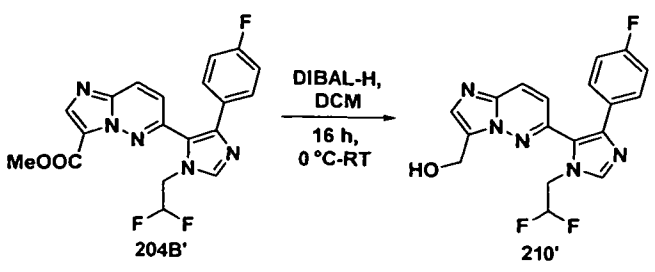
d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.22 - 7.08 (m, 3H), 4.86 - 4.68 (m, 2H), 4.04 (s, 2H)。

表13中所顯示之化合物係類似於實例205'藉由中間體204A'與相應胺之間之醯胺鍵偶合來合成。

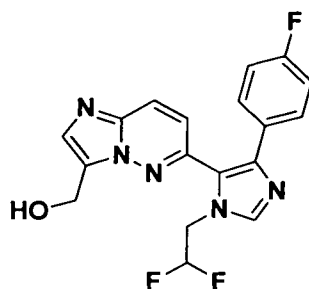
表13

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
206'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4- 氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)- <i>N</i> -甲基咪唑并[1,2- <i>b</i>]喹 啉-3-甲醯胺	401.3	1.348, 1.107	A B
207'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4- 氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)- N,N-二甲基咪唑并[1,2- <i>b</i>] 喹啉-3-甲醯胺	415.2	1.078, 1.30	A B
208'		N-環丙基-6-(1-(2,2-二氟 乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> - 咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>] 喹啉-3-甲醯胺	427.05	1.447, 1.195	A B
209'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4- 氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)- <i>N</i> -甲氧基咪唑并[1,2- <i>b</i>]喹 啉-3-甲醯胺	417.3	1.342, 1.066	A B

方案16

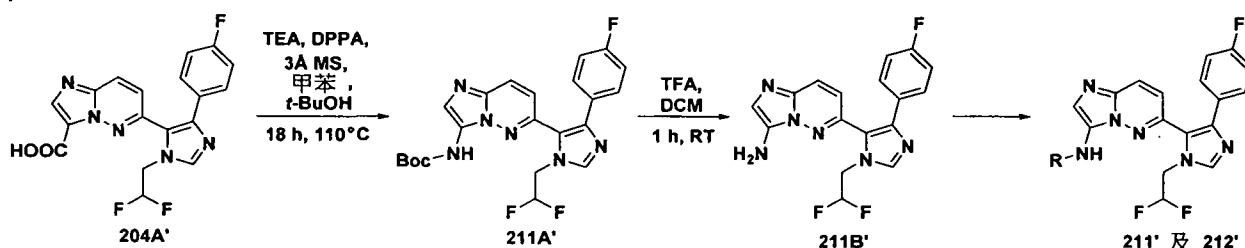


實例 210' : (6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗒-3-基)甲醇

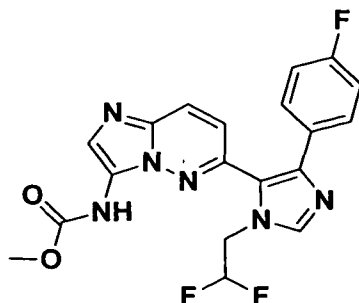


向中間體 204B' (0.133 g, 0.331 mmol)於DCM (3.31 mL)中之0°C溶液中添加DIBAL-H (1.16 mL, 1.16 mmol, 於己烷中之1M溶液)。將反應物在RT下攪拌16 h, 在RT下用飽和酒石酸鉀鈉水溶液淬滅。在將混合物攪拌10 min後, 用DCM (2 × 10 mL)對其進行萃取。用水、鹽水洗滌合併之有機層, 經無水MgSO₄乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液並藉由製備型HPLC純化殘餘物。合併含有產物之流份並蒸發, 從而得到實例 210' (0.018 g, 51.4 %產率)。MS (ES): m/z = 374.0 (M+H)⁺; HPLC滯留時間1.007 min及1.340 min (分別HPLC方法A及B); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.88 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.83 - 4.71 (m, 2H)。

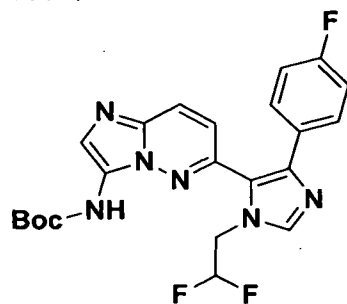
方案 17



實例 211' : (6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗒-3-基)胺基甲酸甲酯

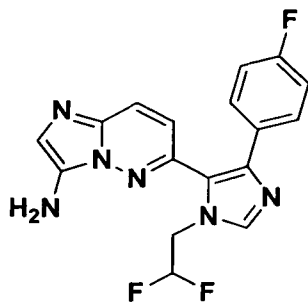


中間體**211A'**：(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)胺基甲酸第三丁基酯



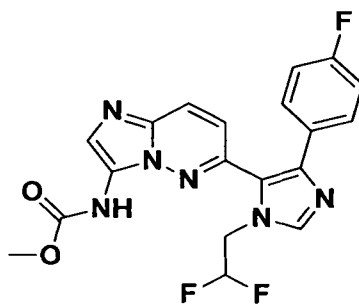
向中間體**204A'** (0.37 g, 0.507 mmol)及TEA (0.32 mL, 2.283 mmol)於甲苯(3 mL)及*t*-BuOH (3 mL)中之溶液中添加3Å分子篩(0.6 g)，隨後DPPA (0.492 mL, 2.283 mmol)。將反應混合物在油浴中在110 °C下回流18 h，使其冷卻至RT，並過濾。在減壓下濃縮濾液並將殘餘物懸浮於飽和NaHCO₃水溶液中並用5 % MeOH於DCM (3 × 15 mL)中之溶液萃取。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經無水MgSO₄乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液，從而得到油狀物，藉由矽膠層析(24 g RediSep[®]管柱，用80-100 % EtOAc於己烷中之梯度溶析)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到鮮黃色固體狀實例**211A'** (0.23 g, 99 %產率)。MS (ES): $m/z = 459.0$ (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.73 min (HPLC方法C)。

中間體**211B'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-胺



向中間體**211A'** (0.03 g, 0.065 mmol)於DCM (1.3 mL)中之溶液中添加TFA (0.050 mL, 0.654 mmol)並將反應物在RT下攪拌1 h。在減壓下濃縮揮發物，從而得到殘餘物，用飽和NaHCO₃水溶液將其鹼化並用5 % MeOH於DCM (2 × 10 mL)中之溶液萃取。用水、鹽水洗滌合併之有機層，乾燥，並濃縮，從而得到油狀物。經由製備型HPLC純化該油狀物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到鮮黃色固體狀中間體**211B'** (0.023 g, 96 %產率)。MS (ES): $m/z = 359.0$ (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.966 min及1.260 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.22 - 7.09 (m, 3H), 6.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.82 - 4.69 (m, 2H)。

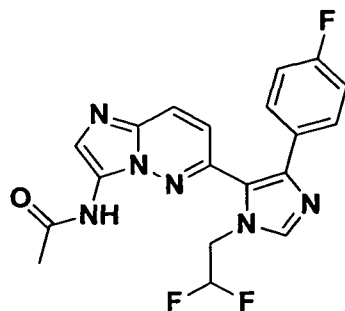
實例**211'**：(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪-3-基)胺基甲酸甲酯



向中間體**211B'** (0.03 g, 0.084 mmol)及DIPEA (0.044 mL, 0.251 mmol)於DMF (0.8 mL)中之溶液中添加氯甲酸甲酯(0.016 mL, 0.209 mmol)。將反應物在RT下攪拌1 h且然後經由製備型HPLC純化。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到實例**211'** (0.007 g, 17 %產率)。MS (ES): $m/z = 417.1$ (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.092 min及1.418 min (分別

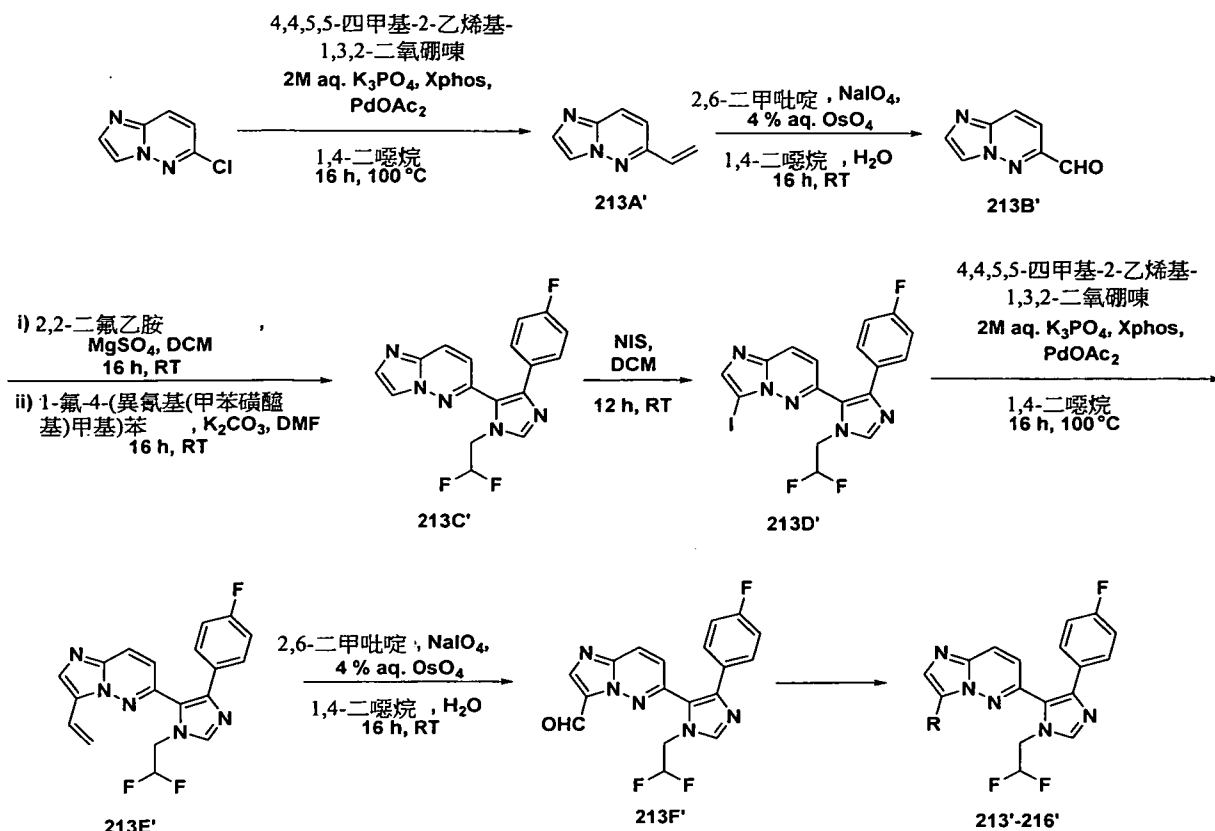
HPLC方法A及B) ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.11 - 7.97 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 15.2$ Hz, 2H), 3.72 (br. s., 1H), 2.55 (s, 3H)。

實例**212'** : N-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗒-3-基)乙醯胺

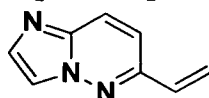


向中間體**211B'** (0.03 g, 0.084 mmol)及DIPEA (0.058 mL, 0.335 mmol)於DMF (0.84 mL)中之溶液中添加乙醯氯(0.209 mL, 0.209 mmol, 於DCM中之1M溶液)。將反應物在RT下攪拌1 h並經由製備型HPLC純化。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到實例**212'** (0.007 g, 21.8 % 產率)。MS (ES): $m/z = 401.3$ ($\text{M}+\text{H}^+$) ; HPLC滯留時間0.972 min及1.290 min (分別HPLC方法A及B) ; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.45 (s, 1H), 8.13 - 7.97 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.86 - 4.69 (m, 2H), 2.19 (s, 3H)。

方案18



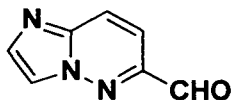
中間體**213A'**：6-乙烯基咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪



向6-氯咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪(7.1 g, 45.3 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼烷(16.18 mL, 91 mmol)及Xphos (6.48 g, 13.59 mmol)於2M K_3PO_4 水溶液(68.0 mL, 136 mmol)及1,4-二噁烷(227 mL)中之脫氣溶液中添加 $Pd(OAc)_2$ (1.017 g, 4.53 mmol)。將反應混合物再脫氣2 min並將密封管在油浴中在100°C下加熱16 h。然後使反應混合物冷卻至RT並在減壓下濃縮，從而得到殘餘物，將其懸浮於水中並用5 % MeOH於DCM (3 × 100 mL)中之溶液萃取。用水、鹽水洗滌合併之有機層，經無水 $MgSO_4$ 乾燥，並過濾。在減壓下濃縮濾液，從而得到固體，藉由矽膠層析(220 g RediSep[®]管柱，用10-90 % EtOAc於己烷中之梯度溶析)對其進行純化。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到淺黃色固體狀中間體**213A'** (5.38 g, 82 %產率)。MS (ES): m/z = 146.1 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.28 - 8.21 (m,

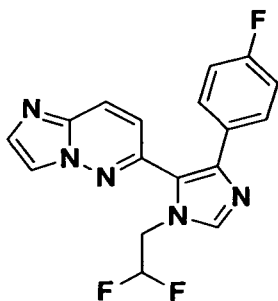
1H), 8.11 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 17.8, 11.0$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)。

中間體**213B'**：咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-甲醛



中間體**213B'**係類似於中間體**1D'** (方案1)藉由使中間體**213A'**與NaIO₄/OsO₄反應來合成。藉由矽膠層析(220 g RediSep[®]管柱，用10-90 % EtOAc於己烷中之梯度溶析)純化粗製產物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到黃色固體狀實例**213B'** (3.85 g, 70.6 %產率)。MS (ES): $m/z = 148.1$ (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.972 min及1.232 min (HPLC方法D)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.99 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H)。

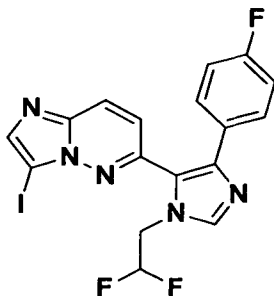
中間體**213C'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪



中間體**213C'**係類似於實例**1'** (方案1)藉由以下來合成：用2,2-二氟乙胺處理中間體**213B'**以首先形成相應亞胺，隨後使該中間體亞胺與市售1-氟-4-(異氰基(甲苯磺酰基)甲基)苯反應。藉由矽膠層析(120 g RediSep[®]管柱，用20-100 % EtOAc於己烷中之梯度溶析)純化粗製產物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到半固體狀中間體**213C'** (2.98 g, 88 %產率)。MS (ES): $m/z = 344.1$ (M+H)⁺；HPLC滯留時間

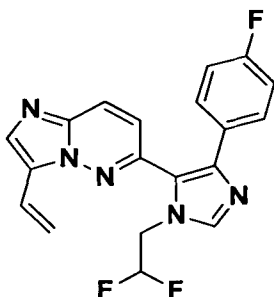
0.56 min (HPLC方法C) ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.12 (dd, $J = 9.5, 0.5$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.38 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 15.5, 3.1$ Hz, 2H)。

中間體**213D'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-3-碘咪唑并[1,2-*b*]噻嗪



向中間體**213C'** (2.4 g, 6.99 mmol)於DCM (46 mL)及MeOH (23 mL)中之溶液中添加NIS (1.651 g, 7.34 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌12 h，濃縮至乾燥並藉由矽膠層析(120 g RediSep[®]管柱，用60-100 % EtOAc於己烷中之梯度溶析)純化殘餘物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到黃色固體狀中間體**213D'** (2.21 g, 67.4 %產率)。MS (ES): $m/z = 469.9$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺；HPLC滯留時間0.77 min (HPLC方法C)。

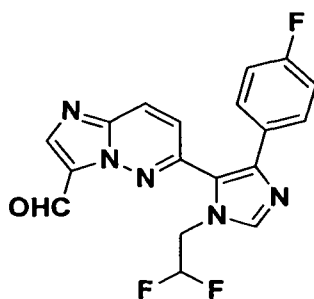
中間體**213E'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-3-乙炔基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪



向中間體**213D'** (2.622 g, 5.59 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙炔基-1,3,2-二氧雜硼烷(1.954 mL, 11.18 mmol)及Xphos (0.799 g, 1.676 mmol)於2M K_3PO_4 水溶液(8.38 mL, 16.76 mmol)及1,4-二噁烷(27.9 mL)中之脫氣溶液中添加Pd(OAc)₂ (0.125 g, 0.559 mmol)。將混合物再

脫氣2 min並將密封管在油浴中在100℃下加熱16 h。使反應物冷卻至RT並在減壓下濃縮。將殘餘物懸浮於水中並用5 % MeOH於DCM (3 × 25 mL)中之溶液萃取。用水及鹽水洗滌合併之有機層，經無水MgSO₄乾燥，並過濾。在減壓下濃縮濾液並藉由矽膠層析(80 g RediSep®管柱，用100 % EtOAc溶析)純化所得殘餘物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到黃棕色半固體狀實例**213E'** (1.127 g, 54.6 %產率)。MS (ES): m/z = 370.2 (M+H)⁺；HPLC滯留時間2.283 min (HPLC方法D)。

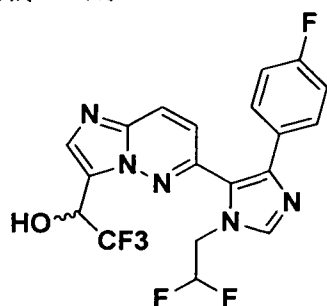
中間體**213F'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醛



向中間體**213E'** (1.126 g, 3.05 mmol)於1,4-二噁烷(21.8 mL)及水(7.3 mL)中之溶液中添加2,6-二甲吡啶(0.71 mL, 6.10 mmol)、過碘酸鈉(2.61 g, 12.19 mmol)及4 % OsO₄水溶液(0.72 mL, 0.091 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌16 h，用水稀釋並用EtOAc (3 × 30 mL)萃取。用水及鹽水洗滌合併之有機層，經無水MgSO₄乾燥，並過濾。在減壓下濃縮濾液並藉由矽膠層析(80 g RediSep®管柱，用100 % EtOAc溶析)純化所得殘餘物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到褐色固體狀中間體**213F'** (0.793 g, 70.1 %產率)。MS (ES): m/z = 372.0 (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.68 min (HPLC方法C)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.22 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.65 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 14.8, 3.5 Hz, 2H)。

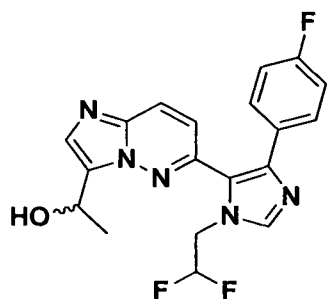
實例**213'**：1-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醛

[1,2-*b*]噻嗪-3-基)-2,2,2-三氟乙醇



向中間體**213F'** (0.04 g, 0.108 mmol)於THF (1.0 mL)中之冰冷溶液中添加三甲基(三氟甲基)矽烷(0.024 mL, 0.162 mmol)。然後將反應混合物在RT下攪拌2 h，蒸發溶劑且然後藉由製備型HPLC純化殘餘物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到固體狀實例**213'** (0.016 g, 33.0 %產率)。MS (ES): $m/z = 442.0$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.211 min及1.470 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.17 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.84 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.86 - 4.71 (m, 2H)。

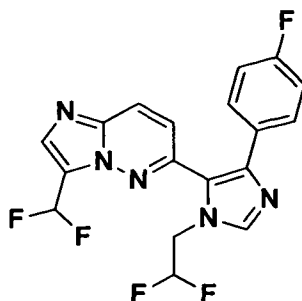
實例**214'**：1-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)乙醇



向中間體**213F'** (0.05 g, 0.135 mmol)於THF (1.35 mL)中之冰冷溶液中緩慢添加甲基溴化鎂(0.090 mL, 0.269 mmol, 於Et₂O中之3M溶液)，將反應混合物在RT下攪拌3 h，用飽和NH₄Cl水溶液淬滅並用EtOAc稀釋。分離兩個層且用EtOAc反萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，經無水MgSO₄乾燥，並過濾。在減壓下濃縮濾液並經由製備型HPLC純化所得殘餘物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得

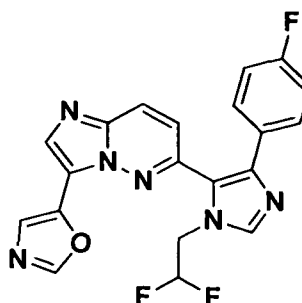
到固體狀實例 **214'** (0.045 g, 87 %產率)。MS (ES): m/z = 388.0 (M+H)⁺ ; HPLC滯留時間0.988 min及1.298 min (分別HPLC方法A及B)。

實例**215'** : 6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-3-(二氟甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪



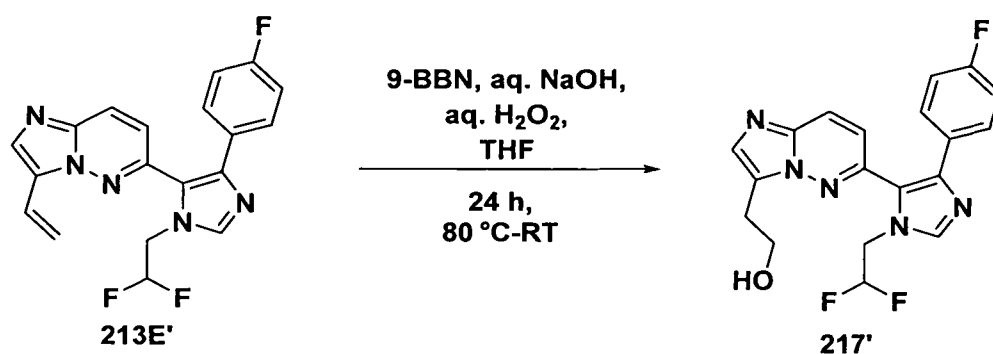
向中間體**213F'** (0.04 g, 0.108 mmol)於DCM (1.2 mL)中之冰冷溶液中添加DAST (0.043 mL, 0.323 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌16 h並用飽和NaHCO₃水溶液小心淬滅。分離兩個層並用5 % MeOH於DCM (2 × 10 mL)中之溶液反萃取水層。用水及鹽水洗滌合併之有機層，經無水MgSO₄乾燥，並過濾。在減壓下濃縮濾液並經由製備型HPLC純化所得殘餘物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到固體狀實例**215'** (0.037 g, 88.1 %產率)。MS (ES): m/z = 394.05 (M+H)⁺ ; HPLC滯留時間1.04 min及1.081 min (分別HPLC方法A及B) ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.21 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.19 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.87 - 4.71 (m, 2H)。

實例**216'** : 5-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)噁唑

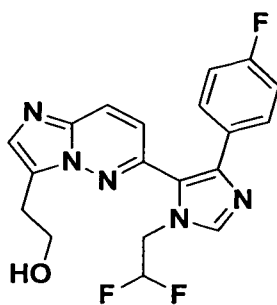


將中間體**213F'** (0.04 g, 0.108 mmol)、TosMIC (0.024 g, 0.124 mmol)及碳酸鉀(0.017 g, 0.124 mmol)於MeOH (1.08 mL)中之懸浮液在油浴中回流4 h。在減壓下蒸發甲醇並經由製備型HPLC純化殘餘物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到實例**216'** (0.036 g, 81.36 %產率)。MS (ES): $m/z = 411.0$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.339 min (HPLC方法B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.26 - 7.08 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 4.91 - 4.72 (m, 2H)。

方案19



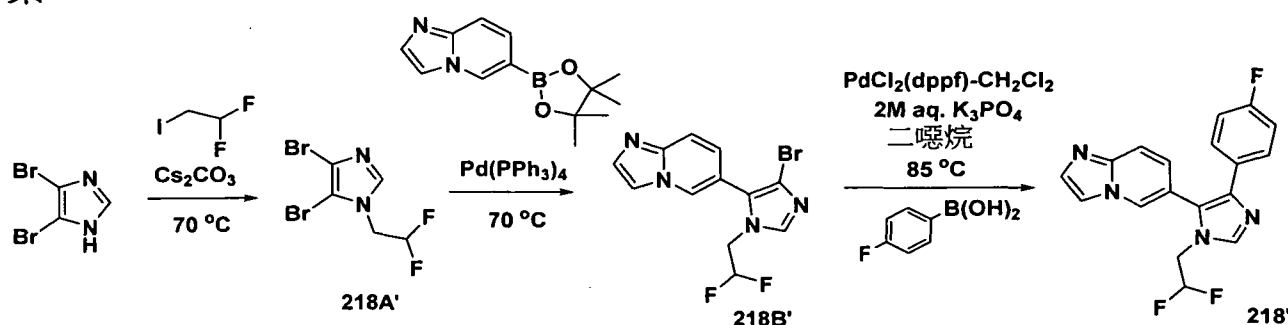
實例**217'**：2-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)乙醇



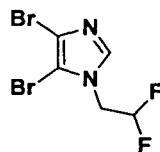
向中間體**213E'** (20 mg, 0.054 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加9-BBN (0.217 mL, 0.108 mmol, 於THF中之0.5M溶液)。將反應混合物在80℃下加熱14 h並冷卻至RT。在依序添加NaOH (0.108 mL, 0.325 mmol)及30 %H₂O₂水溶液(0.111 mL, 1.083 mmol)之3M水溶液之後，將所得混合物在RT下再攪拌14 h。在減壓下蒸發揮發物並用水稀釋所得殘餘物並用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取。用水及鹽水洗滌合併之

有機層，經無水MgSO₄乾燥，並過濾。在減壓下濃縮濾液並經由製備型HPLC純化殘餘物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到固體狀實例**217'** (1.2 mg, 5.72 %產率)。MS (ES): $m/z = 388.1$ (M+H)⁺；HPLC 滯留時間1.018 min及1.336 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.11 - 7.97 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.92 - 4.81 (m, 1H), 4.81 - 4.69 (m, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.15 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)。

方案20

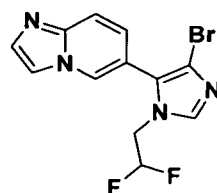


中間體**218A'**：4,5-二溴-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑



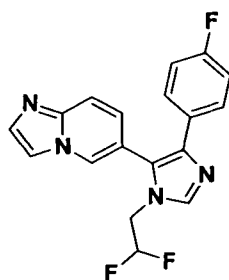
向4,5-二溴-1*H*-咪唑(0.37 g, 1.64 mmol)於乙腈(15 mL)中之溶液中添加1,1-二氟-2-碘乙烷(0.47 g, 2.46 mmol)及碳酸銫(0.64 g, 1.97 mmol)。將懸浮液在70℃下加熱過夜且然後使其冷卻至RT。使反應混合物經過Celite®墊過濾並用EtOAc洗滌。將合併之濾液濃縮並藉由矽膠層析(80 g RediSep®管柱，用10-65 % EtOAc於己烷中之梯度溶析)純化殘餘物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到中間體**218A'** (0.34 g, 72 %產率)。MS (ES): $m/z = 288/290$ (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.68 min (HPLC方法C)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.61 (s, 1H), 6.00 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 13.7, 3.9$ Hz, 2H)。

中間體 **218B'** : 6-(4-溴-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶



向小瓶中添加中間體 **218A'** (104 mg, 0.359 mmol)、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基硼酸(58.1 mg, 0.359 mmol)、碳酸鉀(149 mg, 1.076 mmol)、THF (3 mL)及水(1 mL)。用氮吹掃反應混合物並添加Pd(Ph₃P)₄ (41.5 mg, 0.036 mmol)。將反應混合物在70°C下加熱2天，使其冷卻至RT，用水稀釋並用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，並過濾。濃縮濾液並藉由矽膠層析(24 g RediSep[®]管柱，用10-80 % B於DCM中之梯度溶析；B：於DCM中之10 % MeOH)純化粗製產物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到中間體 **218B'** (65 mg, 0.199 mmol, 55.4 %產率)。MS (ES): $m/z = 327/329$ (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.34 min (HPLC方法C)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.33 - 8.18 (m, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 9.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.90 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 14.7, 3.3$ Hz, 2H)。

實例 **218'** : 6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶

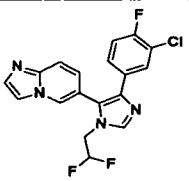
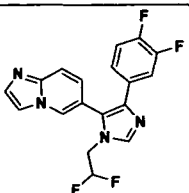
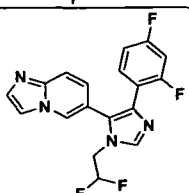
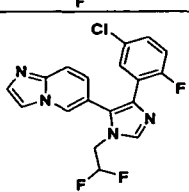


向小瓶中添加中間體 **218B'** (25 mg, 0.076 mmol)、(4-氟苯基)硼酸(16.04 mg, 0.115 mmol)、2M K₃PO₄水溶液(48.7 mg, 0.229 mmol)及1,4-二噁烷(2 mL)。用氮吹掃反應混合物並添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加

成物(62.4 mg, 0.076 mmol)。在將反應物在85°C下加熱4 h之後，使深色混合物冷卻至RT，使其經過矽 Celite® 墊並用DCM洗滌濾餅。在減壓下濃縮合併之濾液。將粗製產物溶解於DMF及甲醇之混合物中並藉由製備型HPLC純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例218' (17.7 mg, 67 %產率)。MS (ES): $m/z = 343.0$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間0.920 min及1.342 min (分別HPLC方法A及B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.46 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.22 - 7.02 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 2H)。

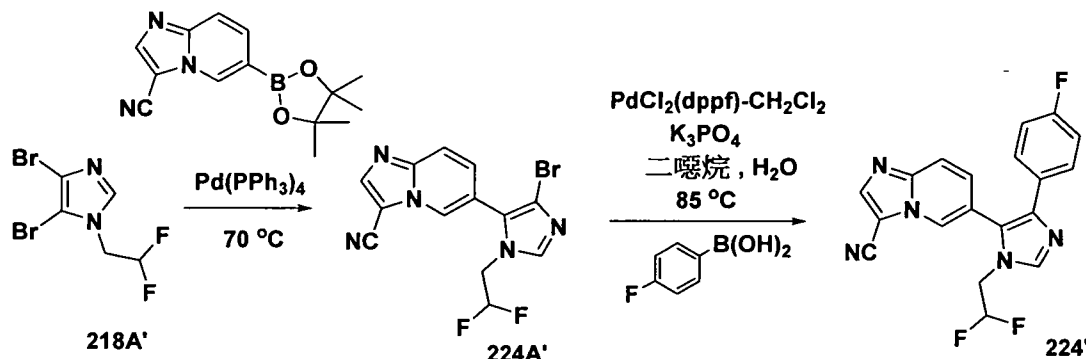
表14中所顯示之化合物係以類似於實例218'之方式使用中間體218B'及相應酰胺來製備。

表14

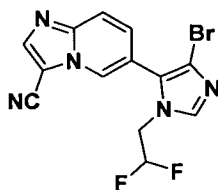
實例	結構	名稱	($M+H$) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
219'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶	376.9	1.978 1.791	A B
220'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3,4-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶	361.1	0.964 1.499	A B
221'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,4-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶	361.0	0.907 1.353	A B
222'		6-(4-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶	376.9	0.940 1.426	A B

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
223'		6-(4-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶	395.0	1.029 1.444	A B

方案21



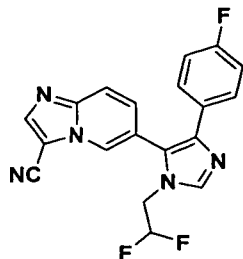
中間體 **224A'**：6-(4-溴-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈



向耐壓瓶中添加中間體 **218A'** (420 mg, 1.449 mmol)、(3-氰基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)硼酸(271 mg, 1.449 mmol)、碳酸鉀(601 mg, 4.35 mmol)、THF (12 mL)及水(4 mL)。用氮吹掃反應混合物並添加 Pd(Ph₃P)₄ (167 mg, 0.145 mmol)。在用氮再吹掃混合物之後，將反應物在 70 °C 下加熱 36 h 並冷卻至 RT，用 DCM 及水稀釋。分離各層。用 DCM 萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，並過濾。濃縮濾液並藉由矽膠層析(40 g RediSep[®]管柱，用於 DCM 中之 40-100 % EtOAc、於 DCM 中之 50-100 % B 之梯度溶析，B：於 DCM 中之 10 % MeOH)) 純化粗製產物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到 **224A'** (220 mg, 0.625 mmol, 43.1 % 產率)。MS (ES): *m/z* = 353.9 (M+H)⁺；HPLC 滯留時間 0.68 min (HPLC 方法 C)；¹H NMR (400 MHz, ₅

CDCl₃) δ ppm 8.50 - 8.40 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 9.3, 1.5$ Hz, 1H), 5.95 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 14.8, 3.0$ Hz, 2H)。

實例 224'：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈



向小瓶中添加(4-氟苯基)硼酸(14.9 mg, 0.106 mmol)、中間體 **224A'** (25 mg, 0.07 mmol)、2 M K₃PO₄水溶液(0.1 mL, 0.213 mmol)及 1,4-二噁烷(1 mL)。用氮將反應混合物吹掃 2 min 並添加 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加成物(10.67 mg, 0.013 mmol)。將反應混合物在 85°C 下加熱 6 h。使深色反應混合物冷卻至 RT，使其經過矽 Celite[®] 墊，用 DCM 洗滌並在真空中濃縮。將粗製產物溶解於 DMF 及甲醇之混合物中並藉由製備型 HPLC 純化。合併含有期望產物之流份並在真空下乾燥，從而得到實例 **224'** (44.4 mg, 0.100 mmol, 63 % 產率)。MS (ES): $m/z = 368.0$ (M+H)⁺；HPLC 滯留時間 1.233 min 及 1.408 min (分別 HPLC 方法 A 及 B)；¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.77 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 - 7.83 (m, 2H), 7.47 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 9.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.20 (m, 1H), 4.59 - 4.37 (m, 2H)。

表 15 中所顯示之化合物係以類似於實例 **224'** 之方式使用中間體 **224A'** 及相應硼酸來製備。

表 15

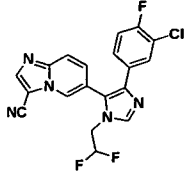
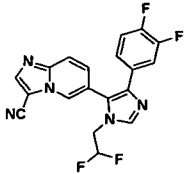
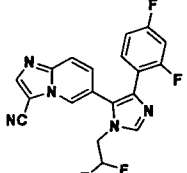
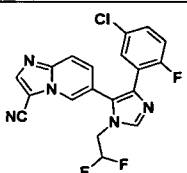
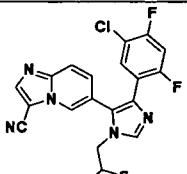
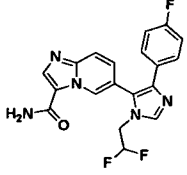
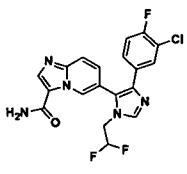
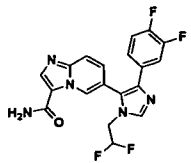
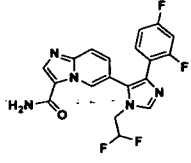
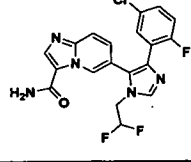
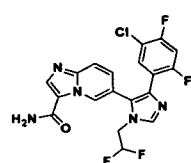
實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
225'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	376.9	1.791 1.978	A B
226'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3,4-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	386.1	1.275 1.592	A B
227'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,4-二氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	386.9	1.189 1.483	A B
228'		6-(4-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	401.9	1.307 1.566	A B
229'		6-(4-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲腈	419.9	1.029 1.444	A B

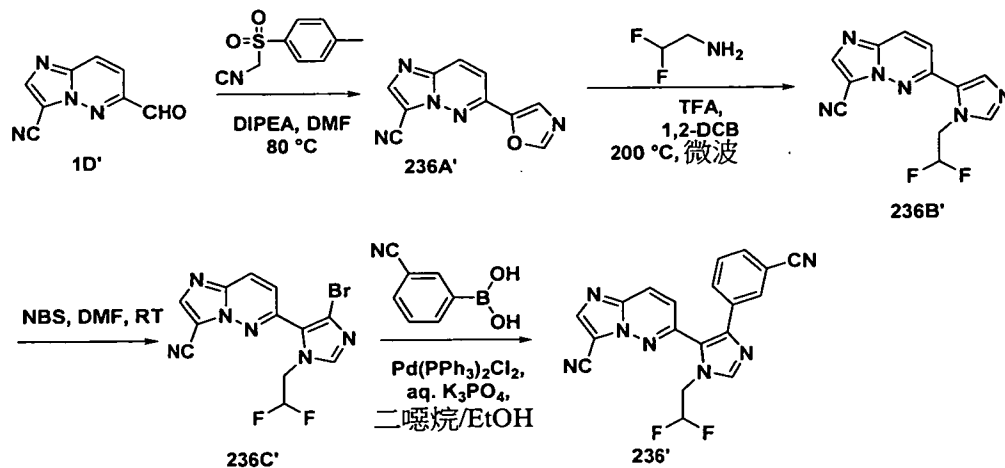
表 16 中所顯示之化合物係以類似於實例 105' (方案 6) 之方式藉由將相應氰基化合物與 TFA 及硫酸一起加熱來製備。

表 16

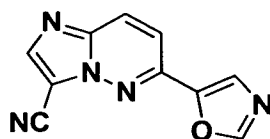
實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
230'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	386.1	0.823 1.187	A B
231'		6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	419.9	1.516 1.876	A B

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
232'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3,4-二 氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑 并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	404.0	0.994 1.360	A B
233'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,4-二 氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑 并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	404.0	0.923 1.229	A B
234'		6-(4-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2,2- 二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪 唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	419.9	0.959 1.299	A B
235'		6-(4-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1- (2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5- 基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯 胺	437.9	1.242 1.403	A B

方案22



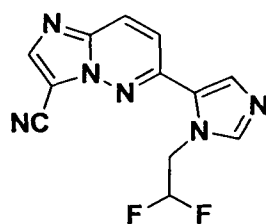
中間體236A'：6-(噁唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪-3-甲腈



向中間體1D' (1g, 5.81 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加DIPEA (2.029 mL, 11.62 mmol)及TosMIC (1.701 g, 8.71 mmol)。將反應混合物在80℃下加熱2 h，用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗

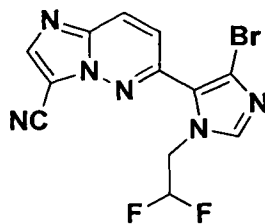
滌有機層，經Na₂SO₄乾燥並在減壓下濃縮，從而得到粗製殘餘物，藉由矽膠層析(40 g CombiFlash[®]管柱，用40-100 % EtOAc於石油醚中之梯度溶析)對其進行純化，從而得到中間體**236A'** (0.6 g, 30.8 %產率)。LCMS: $m/z = 212.0$ (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.67 min (HPLC方法F)。

中間體**236B'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈



向中間體**236A'** (400 mg, 1.894 mmol)於1,2-二氯苯(3 mL)中之溶液中添加2,2-二氟乙胺(0.267 mL, 3.79 mmol)及TFA (432 mg, 3.79 mmol)。將反應混合物在CEM微波儀器中在200℃下加熱2 h。用10 % NaOH水溶液淬滅反應混合物並用10 % 甲醇於DCM中之溶液萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液，從而得到粗製殘餘物，藉由矽膠層析(120 g CombiFlash[®]管柱，用0-20 % MeOH於DCM中之梯度溶析)對其進行純化，從而得到中間體**236B'** (180 mg, 32.9 %產率)。LCMS: $m/z = 275.0$ (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.75 min (HPLC方法G)。

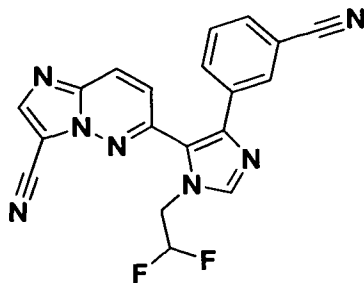
中間體**236C'**：6-(4-溴-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈



向中間體**236B'** (250 mg, 0.912 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中添加NBS (195 mg, 1.094 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌18小時，

且分配在水與乙酸乙酯之間。用乙酸乙酯(2 × 30 mL)反萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液，從而得到中間體**236C'** (280 mg, 34.8 %產率)。LCMS: m/z = 352.9 (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.75 min (HPLC方法F)。

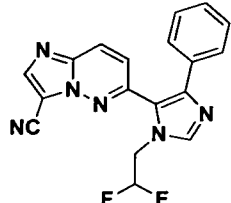
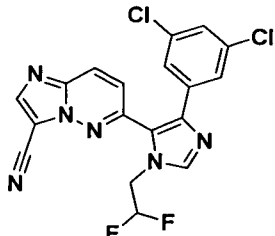
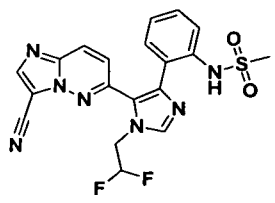
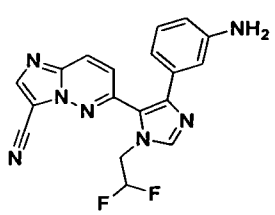
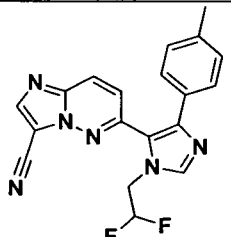
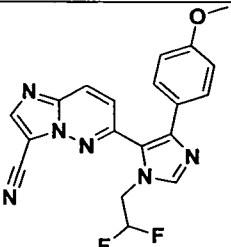
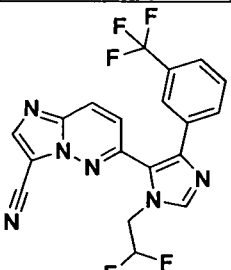
實例236'：6-(4-(3-氰基苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪-3-甲腈



向中間體**236C'** (30 mg, 0.085 mmol)於1,4-二噁烷(1 mL)、乙醇(0.5 mL)、水(0.5 mL)中之溶液中添加3-氰基苯基酮酸(18 mg, 0.127 mmol)及K₃PO₄ (54.1 mg, 0.255 mmol)。用氫將反應混合物脫氣5分鐘並添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (6.22 mg, 8.50 μmol)。將反應混合物在微波儀器中在100℃下加熱1 h。濃縮反應混合物並將殘餘物分配在水與乙酸乙酯之間。用乙酸乙酯(2 × 20 mL)反萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液，從而得到粗製殘餘物，藉由製備型HPLC(條件P)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**236'** (8.5 mg, 26.65 %產率)。LCMS: m/z = 376.2 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.329 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.66 (s, 1H), 8.35 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.98 (t, J = 1.51 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 1.13, 7.91, 19.95 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 6.27-6.59 (m, 1H), 4.80 (dt, J = 3.51, 15.31 Hz, 2H)。

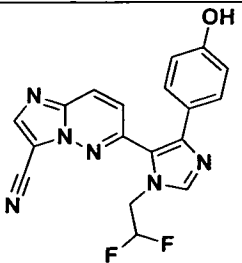
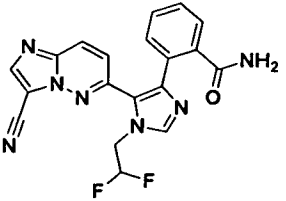
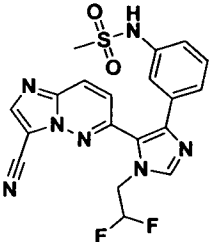
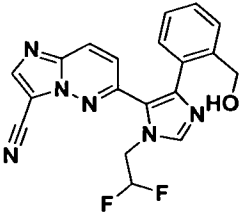
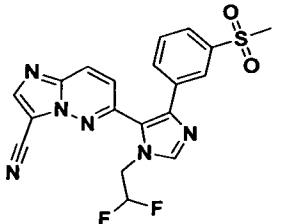
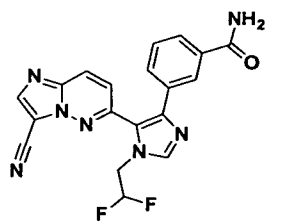
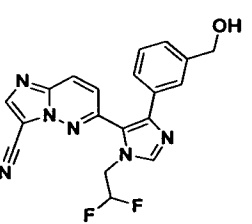
表17中所顯示之化合物係以類似於實例**236'**之方式藉由中間體**236C'**與各種芳基酮酸/酯間之鈴木偶合來製備。

表 17

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
237'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-苯基-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	351.2	1.359 1.137	H I
238'		6-(4-(3,5-二氯苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	419.1	1.808 1.800	H I
239'		<i>N</i> -(2-(5-(3-氰基咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)苯基)甲烷磺醯胺	444.2	1.378 1.171	H I
240'		6-(4-(3-胺基苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	366.2	1.113 0.847	H I
241'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(<i>p</i> -甲苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	365.2	1.515 1.252	H I
242'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-甲氧基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	381.2	1.389 1.133	H I
243'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	419.2	1.708 1.627	H I

5

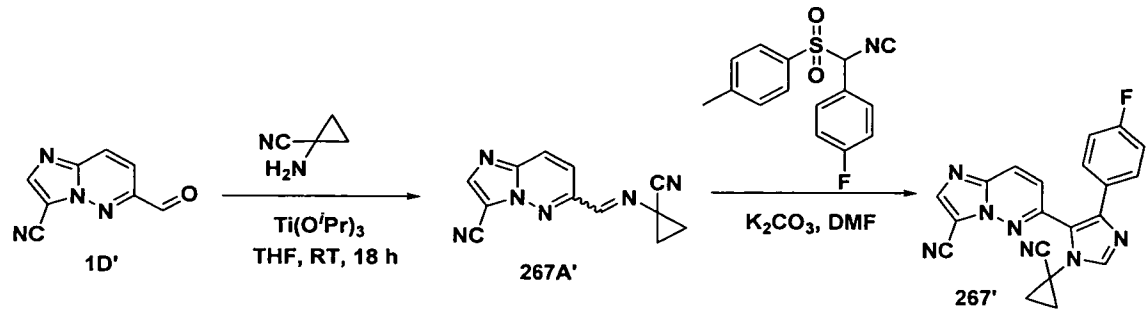
實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
244'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	419.1	1.931 1.820	H I
245'		<i>N</i> -(3-(5-(3-氰基咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)苯基)乙醯胺	408.2	1.312 1.136	H I
246'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2-(三氟甲基)苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	419.2	1.528 1.415	H I
247'		6-(4-(苯并[<i>d</i>][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	395.2	1.330 1.090	H I
248'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2-羥基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	367.2	1.422 1.014	H I
249'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-羥基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	367.1	1.336 1.124	H I

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
250'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-羥基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	367.2	1.134 0.902	H I
251'		2-(5-(3-氨基咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)苯甲醯胺	394.1	1.153 0.988	H I
252'		<i>N</i> -(3-(5-(3-氨基咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)苯基)甲烷磺醯胺	444.1	1.351 1.197	H I
253'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2-(羥基甲基)苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	381.2	1.226 0.994	H I
254'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-(甲基磺醯基)苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	429.2	1.179 1.102	H I
255'		3-(5-(3-氨基咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)苯甲醯胺	394.2	0.971 0.848	H I
256'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-(羥基甲基)苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]嗒嗪-3-甲腈	381.2	1.105 0.939	H I

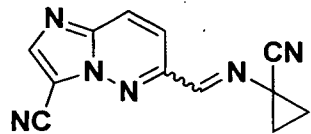
實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
257'		6-(4-([1,1'-聯苯]-3-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	427.2	1.799 1.625	H I
258'		6-(4-(4-氰基苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	376.2	1.318 1.263	H I
259'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	435.2	1.732 1.659	H I
260'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	437.2	1.739 1.674	H I
261'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	437.2	1.556 1.491	H I
262'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	399.2	1.435 1.275	H I

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
263'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-異丙氧基苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	409.3	1.648 1.377	H I
264'		6-(4-(4-胺基苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	366.2	1.070 0.761	H I
265'		6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-(2-羥基丙-2-基)苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	409.3	1.253 1.052	H I
266'		6-(4-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-甲腈	394.2	1.394 1.335	H I

方案23



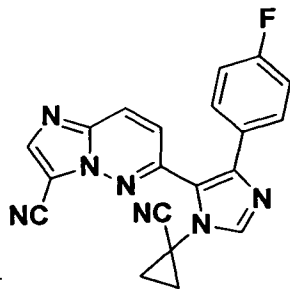
中間體 267A'：6-(((1-氰基環丙基)亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈



在RT下向中間體 1D' (100 mg, 0.581 mmol)於THF (10 mL)中之溶

液中添加1-胺基環丙烷甲腈.HCl (83 mg, 0.697 mmol)及異丙醇鈦(IV) (0.187 mL, 0.639 mmol)，並將混合物攪拌2 h。然後向反應混合物中添加水並用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮濾液，從而得到中間體**267A'** (60 mg, 39.4 %產率)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: m/z = 237.3 (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.96 min (HPLC方法G)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 1.96-2.03 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H)。

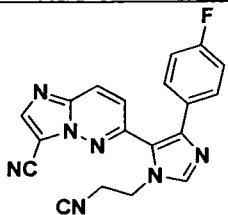
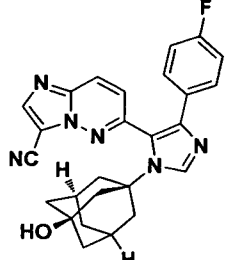
實例**267'**：6-(1-(1-氰基環丙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈，TFA



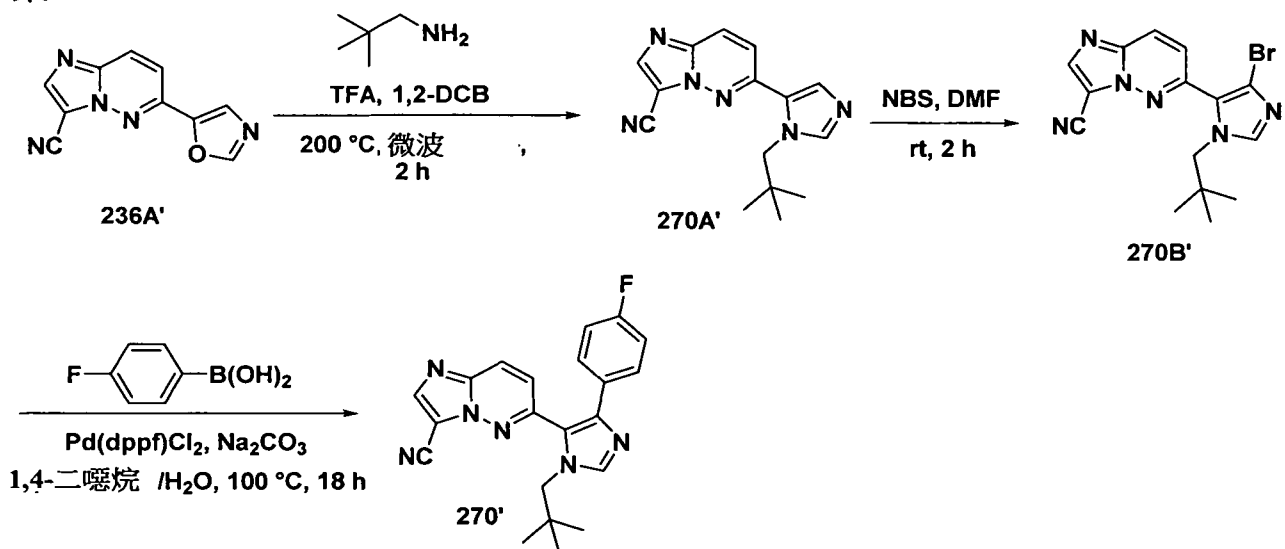
在RT下向中間體**267A'** (200 mg, 0.847 mmol)於DMF (5 mL)中之懸浮液中添加碳酸鉀(176 mg, 1.270 mmol)及1-氟-4-(異氰基(甲苯磺醯基)甲基)苯(294 mg, 1.016 mmol)。將反應混合物在同一溫度下攪拌16 h，用水稀釋並用乙酸乙酯(2 × 20 mL)萃取。將合併之有機層經Na₂SO₄乾燥並過濾。濃縮濾液並藉由製備型HPLC (條件P)純化粗製產物，從而得到TFA鹽形式之實例**267'** (1.2 mg, 0.290 %產率)。LCMS: m/z = 370.0 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.53 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.68 (s, 1H), 8.32-8.42 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 5.50, 8.44 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.80 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 7.83 Hz, 4H)。

表18中所顯示之化合物係以類似於實例**267'**之方式使用中間體**1D'**、各種胺及1-氟-4-(異氰基(甲苯磺醯基)甲基)苯來製備。

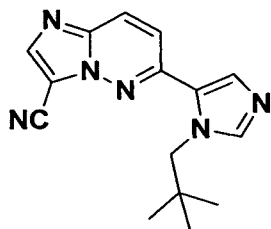
表 18

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
268'		6-(1-(2-氰基乙基)-4-(4-氟 苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并 [1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	358.0	1.441 1.208	H I
269'		6-(4-(4-氟苯基)-1- ((1 <i>r</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-3-羥基金剛烷 -1-基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑 并[1,2- <i>b</i>]嗒嗒-3-甲腈	455.3	1.398 1.084	H I

方案 24



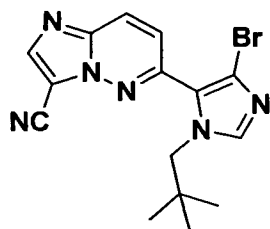
中間體 270A'：6-(1-新戊基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗒-3-甲腈



中間體 270A' 係藉由用 2,2-二甲基丙-1-胺處理中間體 236A' 且藉由採用在方案 22 中針對中間體 236B' 所闡述之實驗程序來合成。藉由矽膠層析(24 g CombiFlash[®] 管柱，用於 CHCl₃ 中之 5% MeOH 溶析)純化粗製化合物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到中間體 270A'。

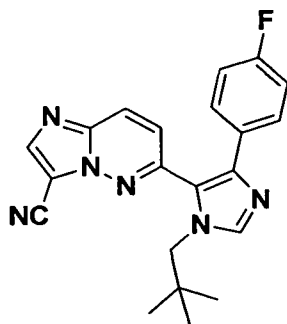
(160 mg, 60.3%產率)。LCMS: $m/z = 281.0$ ($M+H$)⁺; HPLC滯留時間 2.11 min (HPLC方法J)。

中間體**270B'**: 6-(4-溴-1-新戊基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈



中間體**270B'**係藉由用NBS處理中間體**270A'**且藉由採用在方案21中針對中間體**236C'**所闡述之實驗程序來合成。中間體**270B'** (195 mg)。LCMS: $m/z = 361.2$ ($M+H$)⁺; HPLC滯留時間1.28 min (HPLC方法G)。

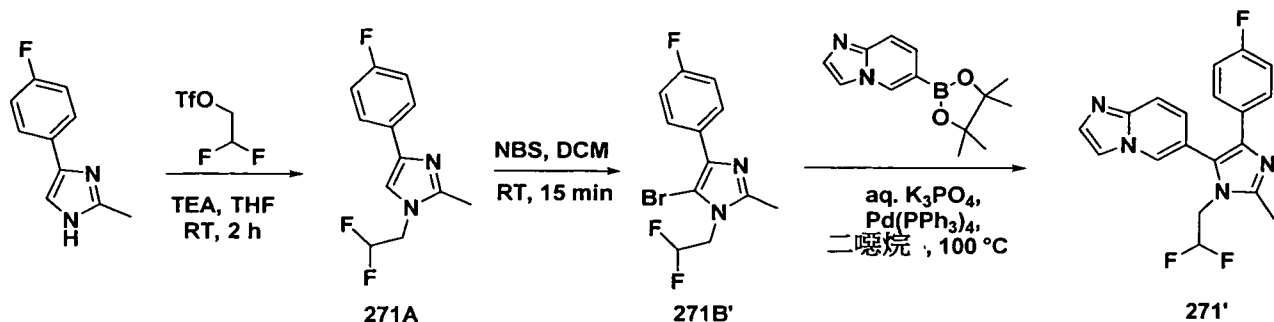
實例**270'**: 6-(4-(4-氟苯基)-1-新戊基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈



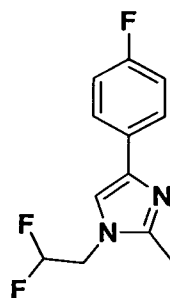
向中間體**270B'** (100 mg, 0.278 mmol)及(4-氟苯基)酮酸(58.4 mg, 0.418 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)及H₂O (0.2 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(73.8 mg, 0.696 mmol)並將混合物脫氣5分鐘，然後亦添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加成物(22.73 mg, 0.028 mmol)。將反應混合物再脫氣並在100°C下加熱12 h。在減壓下去除揮發物。將粗製固體溶解於乙酸乙酯中並用H₂O洗滌。用乙酸乙酯反萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，並過濾。在減壓下濃縮濾液，從而獲得褐色固體(250 mg)。藉由製備型HPLC (條件P)純化粗製化合物，從而

得到實例**270'** (11.7 mg, 0.030 mmol, 21.8 %產率)。LCMS: m/z = 375.3 ($M+H$)⁺; HPLC滯留時間1.69 min. (HPLC方法H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 0.73 (s, 9H) ppm。

方案25

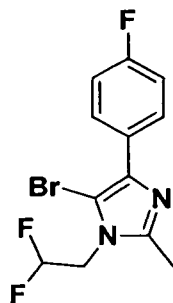


中間體**271A'**: 1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑



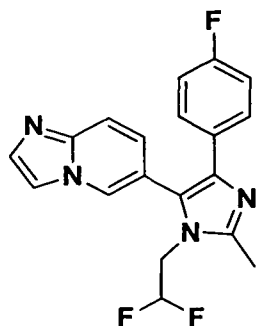
向4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑(參考: WO 2014100533 A1) (0.35 g, 1.986 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加TEA (0.554 mL, 3.97 mmol)。使反應混合物冷卻至約0°C並逐滴添加三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙基酯(0.4 mL, 2.98 mmol)。將反應物在RT下攪拌2 h, 在減壓下濃縮並將所得殘餘物分配在水與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌有機層, 經Na₂SO₄乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液, 從而得到粗製殘餘物, 藉由矽膠層析(24 g CombiFlash[®]管柱, 用4 % MeOH於CHCl₃中之梯度溶析)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發, 從而得到黃色固體狀中間體**271A'** (0.3 g, 62.9 %產率)。LCMS m/z = 241.2 ($M+H$)⁺; HPLC滯留時間1.731 min (HPLC方法J)。

中間體**271B'**：5-溴-1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑



在0℃下向中間體**271A'** (0.27 g, 1.124 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中逐滴添加NBS (0.220 g, 1.236 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌15 min。用水稀釋並用DCM萃取。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液，從而得到白色固體狀中間體**271B'** (0.3 g, 84 %產率)。LCMS: m/z = 321.0 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.19 min (HPLC方法G)。

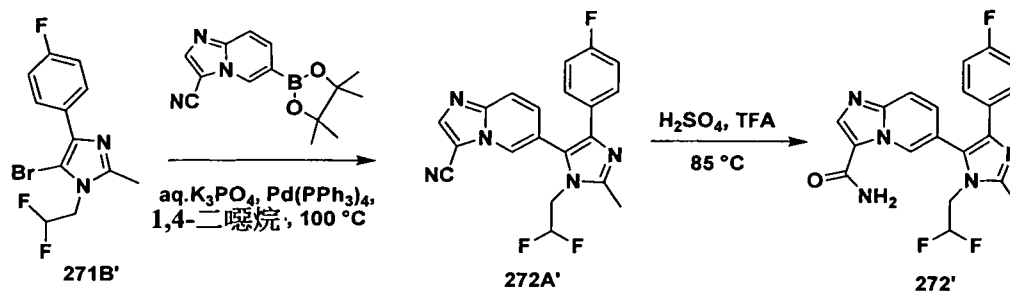
實例**271'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶



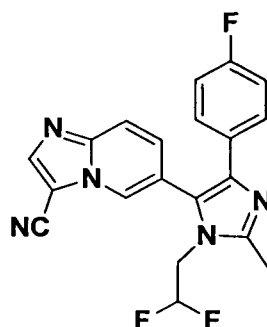
向中間體**271B'** (0.16 g, 0.501 mmol)於1,4-二噁烷(2 mL)中之溶液中添加咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基酮酸(參考：CN 103275112 A) (0.162 g, 1.003 mmol)及K₃PO₄ (0.752 mL, 1.504 mmol)並用氫將混合物脫氣5分鐘。然後添加Pd(Ph₃P)₄ (0.058 g, 0.050 mmol)並將反應混合物在100℃下加熱4 h。用水稀釋反應混合物並用DCM萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液，從而得到粗製化合物，藉由製備型HPLC (條件N)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**271'** (19 mg, 11 %產率)。LCMS m/z =

357.1 (M+H)⁺ ; HPLC滯留時間1.387 min (HPLC方法H) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.41 (q, *J* = 16.00 Hz, 2H), 7.13-7.03 (m, 3H), 6.32-6.05 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 2H), 2.45-2.4 (m, 3H) 。

方案26

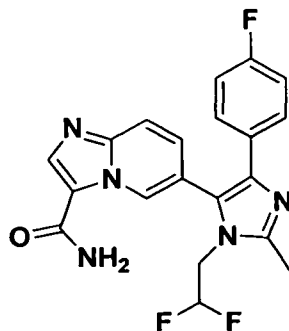


中間體 **272A'** : 6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈



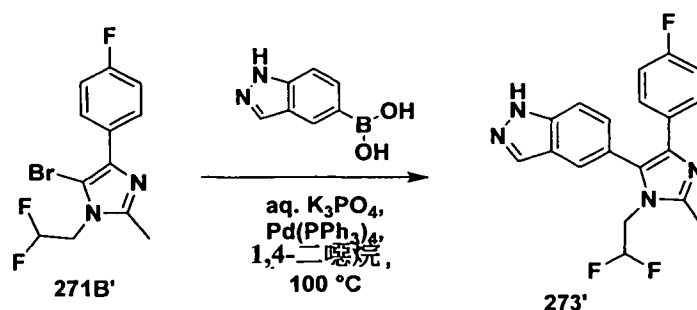
中間體 **272A'** 係藉由使中間體 **271B'** 與 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(參考：WO 2014/055955 A1) 反應且藉由採用在方案 **25** 中針對實例 **271'** 所闡述之實驗程序來合成。藉由製備型HPLC (條件P) 純化粗製化合物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例 **272A'** (150 mg, 78 %產率)。LCMS: *m/z* = 382.1 (M+H)⁺ ; HPLC滯留時間1.52 min (HPLC方法H) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.28-6.01 (m, 1H), 4.44-4.37 (m, 2H), 2.46(m, 3H) 。

實例 **272'** : 6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪

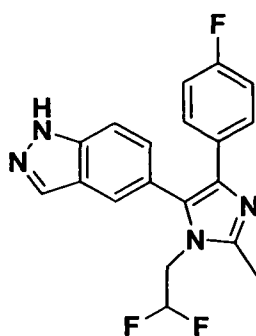
唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

將中間體**272A'** (0.1 g, 0.262 mmol)於H₂SO₄ (0.063 ml, 1.180 mmol)及TFA (0.263 mL, 3.41 mmol)中之溶液在85℃下加熱2 h。用水稀釋反應混合物並用DCM萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥並蒸發，從而得到粗製化合物，藉由製備型HPLC (條件P)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**272'** (2 mg, 2 % 產率)。LCMS: $m/z = 400.1$ (M+H)⁺; HPLC滯留時間1.35 min (HPLC方法H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.0(bs, 1H), 7.84 (d, *J* = 12.00 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.31-6.04 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 2H) 2.45(m, 3H)。

方案27

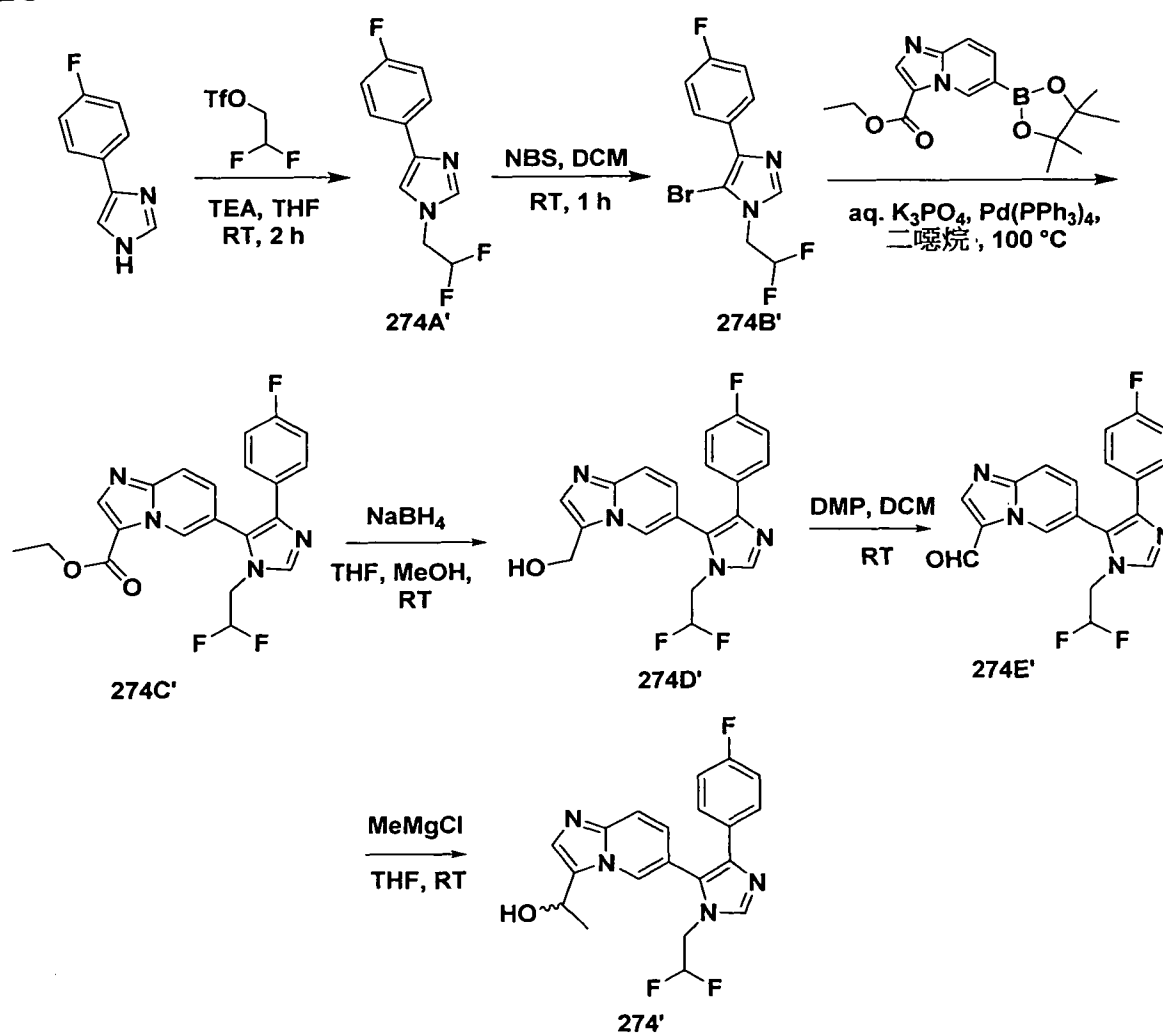


實例**273'**: 5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-呟唑

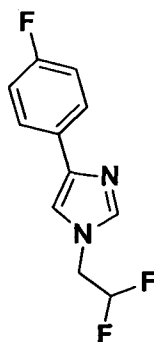


實例273'係藉由使中間體271B'與(1*H*-吡啶-5-基)酮酸(參考：WO 2012/078777 A1)反應且藉由採用在方案25中針對實例271'所闡述之實驗程序來合成。藉由製備型HPLC (條件P)純化粗製化合物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例273' (5.1 mg, 5 %產率)。LCMS: $m/z = 357.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.533 min (HPLC方法H)；¹H NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71-7.60 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 3H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.25-5.97 (m, 1H), 4.26-4.10 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)。

方案28

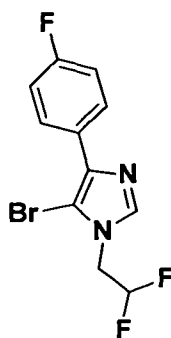


中間體274A'：1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑



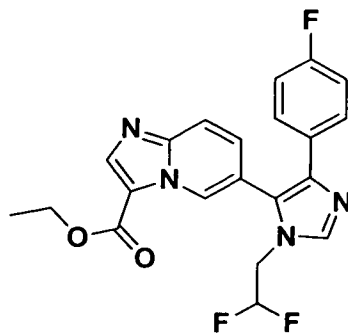
中間體**274A'**係藉由使4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑與三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙基酯反應且藉由採用在方案**25**中針對中間體**271A'**所闡述之實驗程序來合成。藉由矽膠層析(40 g CombiFlash[®]管柱，用3 % MeOH於CHCl₃中之梯度溶析)純化粗製產物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到褐色油狀中間體**274A'** (3.0 g, 71.7 %產率)。LCMS: m/z = 227.0 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.89 min (HPLC方法J)。

中間體**274B'**：5-溴-1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑



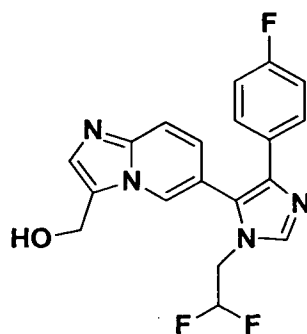
中間體**274B'**係藉由使中間體**274A'**與NBS反應且藉由採用在方案**25**中針對中間體**271B'**所闡述之實驗程序來合成。褐色油狀中間體**274B'** (3.5 g, 86 %產率)。LCMS: m/z = 307.0 [M+H]⁺；HPLC滯留時間2.395 min (HPLC方法J)。

中間體**274C'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲酸乙酯



向6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲酸酯(參考：WO 2013033203 A1) (1.554 g, 4.92 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加中間體**274B'** (1 g, 3.28 mmol)及K₂CO₃ (4.92 mL, 9.83 mmol)。用氫將混合物脫氣5分鐘並添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加成物(0.268 g, 0.328 mmol)。將反應混合物在100℃下加熱4 h，用水稀釋並用DCM萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液，從而得到粗製化合物，藉由製備型HPLC (條件P)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到中間體**274C'** (815 mg, 60 %產率)。LCMS: *m/z* = 415.1 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.72 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.21 - 9.15 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.40 - 6.07 (m, 1H), 4.48 - 4.29 (m, 4H), 1.30 (s, 3H)。

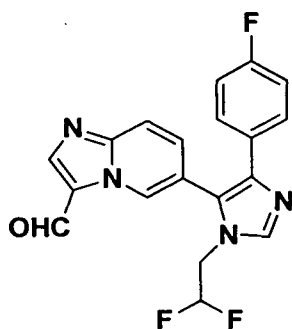
中間體**274D'**：(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)甲醇



在0℃下向中間體**274C'** (0.1 g, 0.241 mmol)於MeOH (1.5 mL)及THF (2.5 mL)中之溶液中添加NaBH₄ (10.96 mg, 0.290 mmol)。將反應

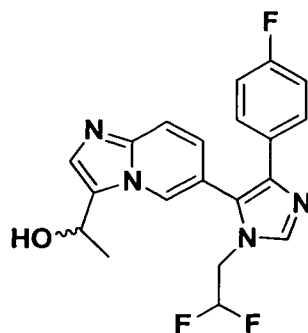
混合物在RT下攪拌1 h，用水稀釋並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液，從而得到粗製化合物，藉由製備型HPLC (條件P)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到中間體**274D'** (6.4 mg, 7.12 %產率)。LCMS: *m/z* = 373.1 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.19 min (HPLC方法H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.52 - 8.49 (m, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.16 - 7.04 (m, 3H), 6.37 - 6.05 (m, 1H), 5.23 - 5.16 (m, 1H), 4.82 - 4.77 (m, 2H), 4.47 - 4.34 (m, 2H)。

中間體274E'：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醛



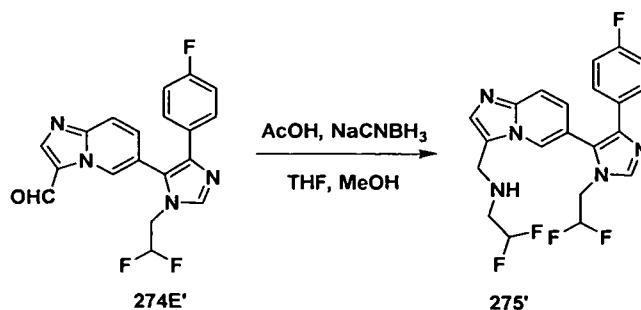
在0℃下向中間體**274D'** (0.2 g, 0.537 mmol)於DCM (1 mL)中之溶液中添加DMP (0.342 g, 0.806 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌1 h，用水稀釋並用DCM萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液，從而得到中間體**274E'** (0.2 g, 粗製物)。LCMS: $m/z = 371.4$ (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.97 min (HPLC方法G)。

實例**274'**：1-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)乙醇

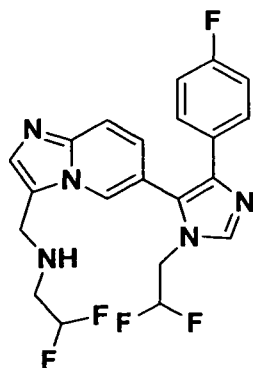


在0℃下向中間體**274E'** (0.1 g, 0.270 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加甲基氯化鎂(0.900 mL, 2.70 mmol, 於THF中之3M溶液)。將反應混合物在RT下攪拌2 h, 用NH₄Cl水溶液淬滅並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾並在減壓下濃縮濾液, 從而得到粗製產物, 經由製備型HPLC (條件P)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發, 從而得到實例**274'** (5.2 mg, 4.98 %產率)。LCMS: $m/z = 387.1$ (M+H)⁺; HPLC滯留時間1.33 min (HPLC方法H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.52 - 1.59 (m, 3 H) 4.33 - 4.46 (m, 2 H) 5.08 - 5.16 (m, 1 H) 5.32 - 5.37 (m, 1 H) 6.05 - 6.38 (m, 1 H) 7.03 - 7.19 (m, 3 H) 7.43 - 7.50 (m, 2 H) 7.56 - 7.63 (m, 1 H) 7.67 - 7.72 (m, 1 H) 7.92 - 7.96 (m, 1 H) 8.51 - 8.56 (m, 1 H)。

方案29



實例**275'**: N-((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)甲基)-2,2-二氟乙胺



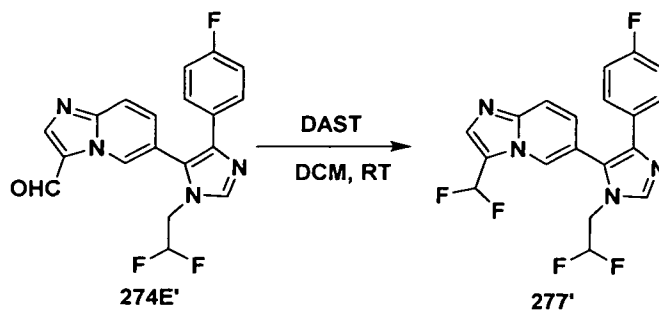
向中間體**274E'** (0.1 g, 0.270 mmol)於THF (1 mL)及MeOH (1 mL)中之溶液中添加2,2-二氟乙胺(0.024 g, 0.297 mmol)及乙酸(0.015 mL, 0.270 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌16 h。此後使反應物冷卻至0 °C，添加NaCNBH₃ (0.051 g, 0.810 mmol)並將混合物在RT下攪拌5 h。用NaHCO₃水溶液淬滅反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液，從而得到粗製產物，藉由製備型HPLC (條件P)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**275'** (6.0 mg, 5.10 %產率)。LCMS: m/z = 436.2 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.59 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.8 - 2.9 (m, 2 H) 4.18 (s, 2 H) 4.38 - 4.46 (m, 2H) 5.77 - 6.36 (m, 2 H) 7.08 (t, J = 8.83 Hz, 2 H) 7.17 (d, J = 9.17 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J = 8.56, 5.75 Hz, 2 H) 7.65 (s, 1 H) 7.71 (d, J = 9.23 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H)。

表19中所顯示之化合物係以類似於實例**275'**之方式使用中間體**274E'**、胺及NaCNBH₃來製備。

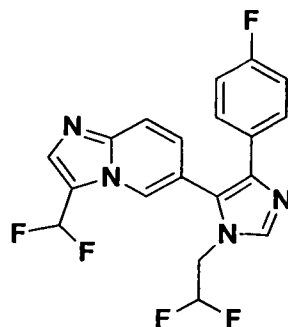
表19

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC方法
276'	The chemical structure of compound 276' is a complex molecule. It features a central 1H-imidazo[1,2-a]pyridine core. At the 5-position of the imidazole ring, there is a (4-fluorophenyl) group. At the 3-position of the pyridine ring, there is a (2,2,2-trifluoroethyl) group. The nitrogen at the 1-position of the imidazole ring is substituted with a (2,2,2-trifluoroethyl) group. The nitrogen at the 4-position of the pyridine ring is substituted with a (2,2,2-trifluoroethyl) group.	<i>N</i> -((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-基)甲基)-3,3-二氟環丁胺	462.1	1.716 0.935	H I

方案30

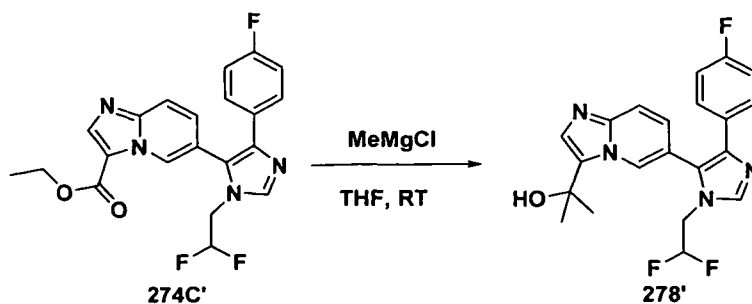


實例277'：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-3-(二氟甲基)咪唑并 [1,2-*a*]吡啶

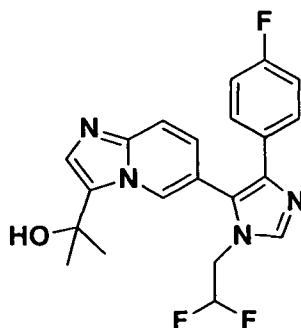


在0℃下向中間體**274E'** (0.1 g, 0.270 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加DAST (0.071 mL, 0.540 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌2 h，用NaHCO₃水溶液淬滅並用DCM萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液，從而得到粗製產物，藉由製備型HPLC (條件L)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**277'** (0.026 g, 24.54 %產率)。LCMS m/z = 393.1 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.65 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.64 - 8.68 (m, 1 H) 8.04 - 8.11 (m, 2 H) 7.83 - 7.88 (m, 1 H) 7.39 - 7.49 (m, 2 H) 6.92 - 7.23 (m, 4 H) 6.07 - 6.39 (m, 1 H) 4.36 - 4.50 (m, 2 H)。

方案31

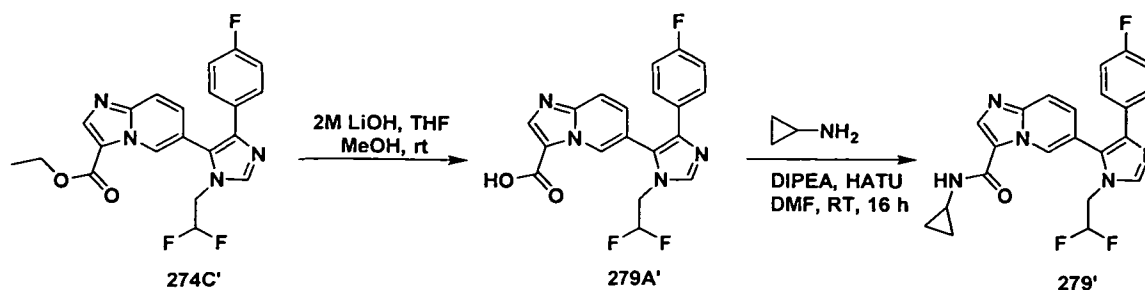


實例278'：1-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)乙醇

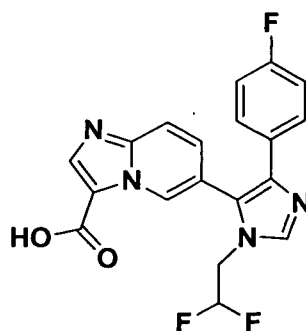


在0℃下向中間體**274C'** (0.1 g, 0.241 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加甲基氯化鎂(0.804 mL, 2.413 mmol；於THF中之3M溶液)。使反應物升溫至RT，攪拌2 h，用NH₄Cl水溶液淬滅並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液，從而得到粗製產物，藉由製備型HPLC (條件N)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**278'** (4.2 mg, 4.35 %產率)。LCMS: $m/z = 401.1$ (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.35 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.07 - 9.01 (m, 1H), 8.10 - 7.99 (m, 3H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.43 - 6.09 (m, 1H), 5.7 (s, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 2H), 1.64 - 1.59 (m, 6H)。

方案32

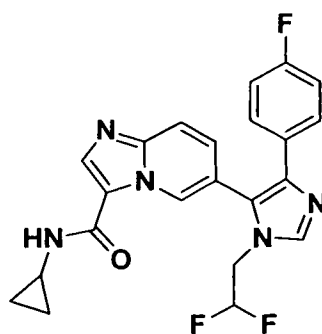


中間體 **279A'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲酸



向中間體 **274C'** (0.2 g, 0.483 mmol) 於 THF (4 mL) 及 MeOH (2 mL) 中之溶液中添加 2M LiOH 水溶液 (0.724 mL, 1.448 mmol)。將反應混合物在 RT 下攪拌 16 h，濃縮至乾燥，並將所得殘餘物懸浮於水中並用 1.5 N HCl 水溶液酸化。過濾所沈澱處之固體並乾燥，從而得到淺黃色固體狀中間體 **279A'** (0.15 g, 80 % 產率)。LCMS: $m/z = 387.2$ ($M+H$)⁺；HPLC 滯留時間 1.87 min (HPLC 方法 J)。

實例 **279'**：N-環丙基-6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

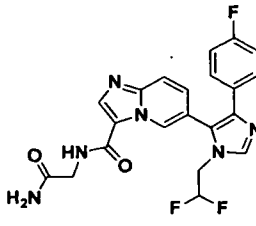


向中間體 **279A'** (0.05 g, 0.129 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之溶液中添加環丙胺 (0.011 g, 0.194 mmol)、DIPEA (0.068 mL, 0.388 mmol) 及 HATU (0.098 g, 0.259 mmol)。將反應混合物在 RT 下攪拌 16 h，用水稀

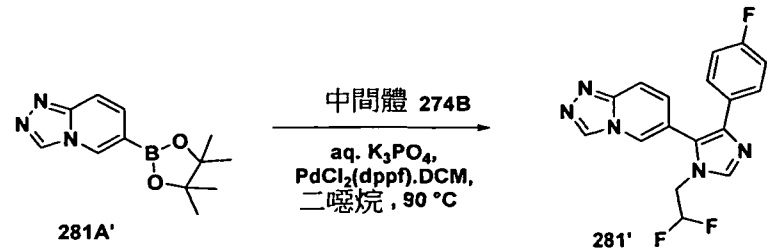
釋並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液，從而得到粗製產物，藉由製備型HPLC (條件L)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**279'** (0.015 g, 27.2 %產率)。LCMS: *m/z* = 426.2 (M+H)⁺；HPLC滯留時間 1.29 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.53 (d, *J* = 0.79 Hz, 1 H) 8.6 - 8.61 (m, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H) 7.42 - 7.48 (m, 3 H) 7.08 - 7.15 (m, 2 H) 6.09 - 6.41 (m, 1 H) 4.39 - 4.52 (m, 2 H) 2.76 - 2.87 (m, 1 H) 0.71 - 0.77 (m, 2 H) 0.53 - 0.60 (m, 2 H)。

表**20**中所顯示之化合物係以類似於實例**279'**之方式藉由中間體**279A'**與胺間之醯胺鍵偶合來製備。

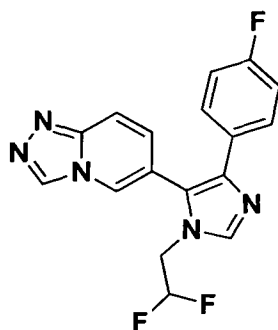
表**20**

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
280'		<i>N</i> -(2-胺基-2-側氧基乙基)-6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	443.2	0.989 0.597	H I

方案**33**

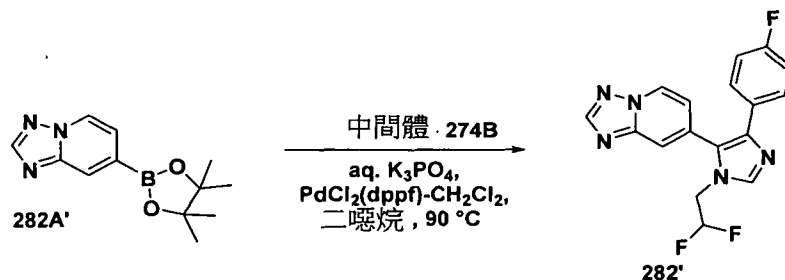


實例**281'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶

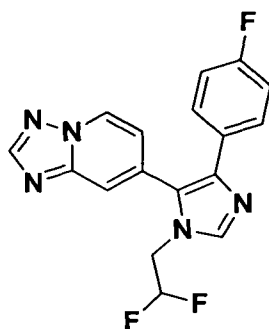


實例**281'**係藉由使中間體**281A'** (參考：WO2013086397 A1)與中間體**274B'**反應且藉由採用在方案**25**中針對實例**271'**所闡述之實驗程序來合成。藉由製備型HPLC (條件O)純化粗製化合物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**281'** (0.02 g, 0.058 mmol, 17.77 %產率)。LCMS $m/z = 344.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.13 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.38 - 6.05 (m, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 2H)。

方案34



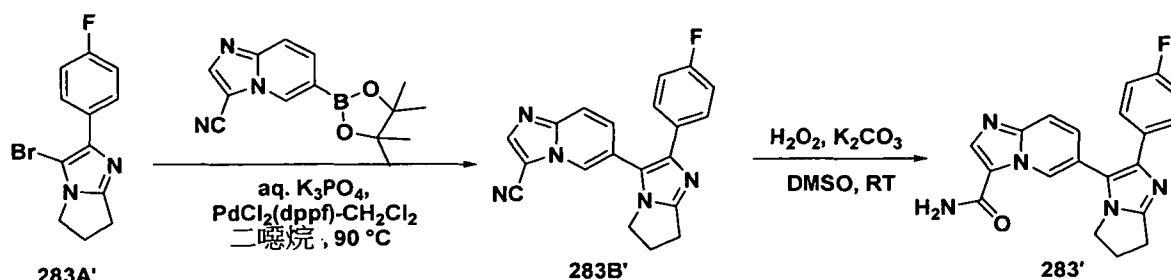
實例**282'**：7-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶



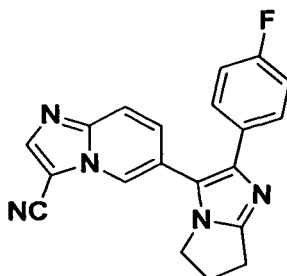
實例**282'**係藉由使中間體**282A'** (參考：WO 2013086397 A1)與中間體**274B'**反應且藉由採用在方案**25**中針對實例**271'**所闡述之實驗程

序來合成。藉由製備型HPLC (條件O)純化粗製化合物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**282'** (0.023 g, 20.44 %產率)。LCMS: $m/z = 344.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.31 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J = 8.9$ Hz, 3H), 6.38 - 6.05 (m, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 2H)。

方案35



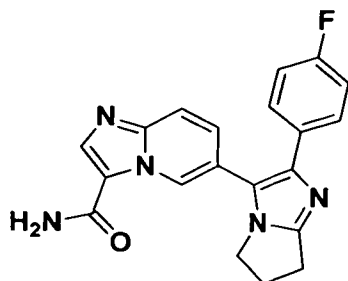
中間體**283B'**：6-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-吡咯並[1,2-*a*]咪唑-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈



化合物**283'**係藉由使6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(參考：WO 2014/055955 A1)與中間體**283A'**(參考：WO 2014100533 A1)反應藉由採用在方案**25**中針對實例**271'**所闡述之實驗程序來合成。藉由製備型HPLC (條件P)純化粗製化合物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到中間體**283B'** (156 mg, 64.57 %產率)。LCMS $m/z = 344.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.139 min (HPLC方法H)；¹H NMR 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.10 (t, $J = 16.00$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 12.00$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 16.00$ Hz,

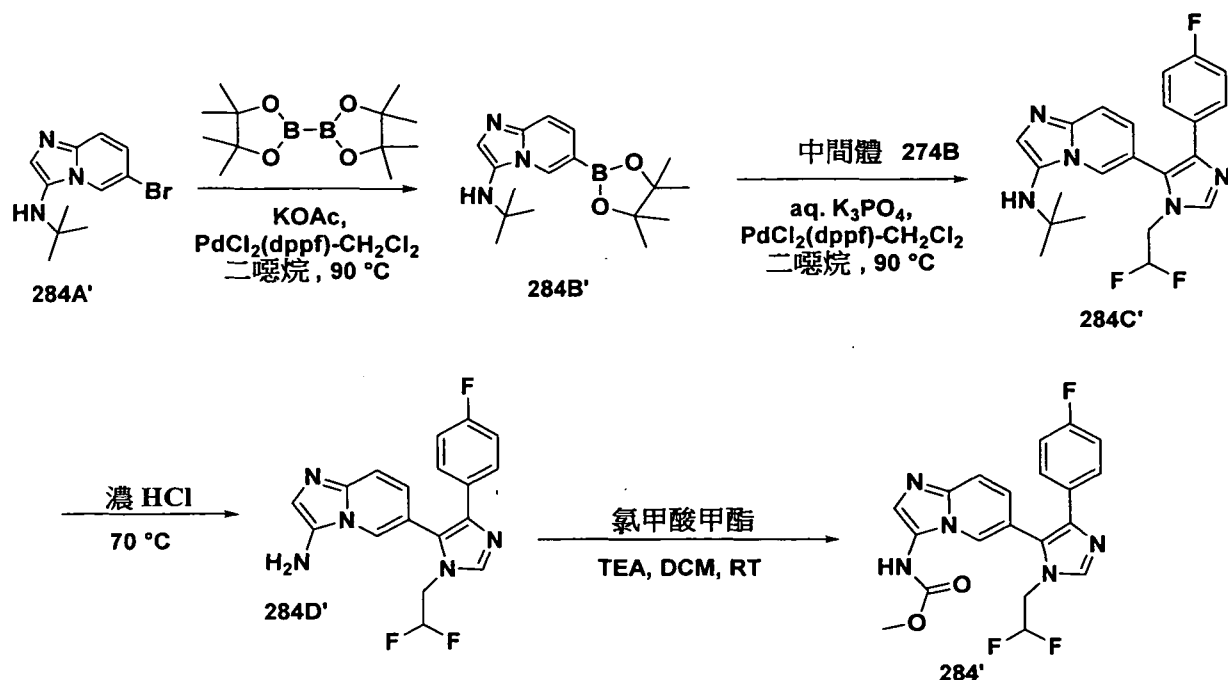
2H), 2.55-2.61 (m, 2H)。

化合物**283'**：6-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-吡咯並[1,2-*a*]咪唑-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

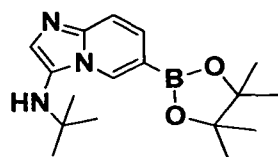


向中間體**283B'** (0.2 g, 0.582 mmol)於DMSO (1 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (0.282 g, 2.039 mmol)。使混合物冷卻至0℃並添加30 %H₂O₂水溶液(0.535 mL, 17.47 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌2 h。然後用水稀釋將其稀釋並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液，從而得到粗製產物，藉由製備型HPLC (條件N)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**283'** (9 mg, 4.28 %產率)。LCMS: *m/z* = 362.1 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.256 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.53 - 9.57 (m, 1 H) 8.35 - 8.39 (m, 1 H) 8.0 (bs, 1H) 7.73 - 7.80 (m, 1 H) 7.45 - 7.52 (m, 2 H) 7.36 - 7.41 (m, 2 H) 7.04 - 7.12 (m, 2 H) 3.92 - 3.99 (m, 2 H) 2.82 - 2.91 (m, 2 H) 2.54 - 2.60 (m, 2 H)。

方案36

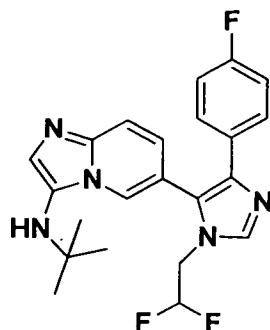


中間體 **284B'**：N-(第三丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺



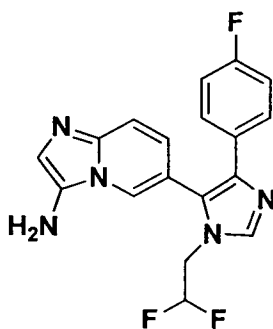
向中間體 **284A'** (參考：WO2013/64984 A1) (1.2 g, 4.48 mmol) 於二噁烷 (10 mL) 中之溶液中添加 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3-二氧戊環烷) (1.136 g, 4.48 mmol)、 K_3PO_4 (1.318 g, 13.43 mmol) 及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 加成物 (0.110 g, 0.134 mmol)。在用氫脫氣後，將反應混合物在 90°C 下加熱 16 h。經由矽藻土墊[®]過濾反應混合物並用 DCM (500 mL) 洗滌該墊。將合併之濾液在減壓下濃縮，從而得到深褐色油狀 **284B'**，其未經進一步純化即用於下一步驟中。LCMS: $m/z = 316.1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺；HPLC 滯留時間 0.82 min (HPLC 方法 G)。

中間體 **284C'**：N-(第三丁基)-6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺



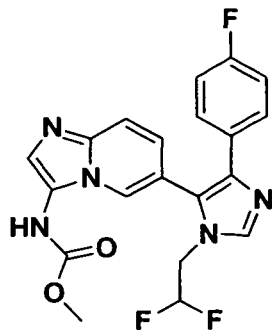
中間體**284C'**係藉由使中間體**284B'**與中間體**274B'**反應且藉由採用在方案**25**中針對實例**271'**所闡述之實驗程序來合成。藉由製備型HPLC (條件P)純化粗製化合物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到中間體**284C'** (305 mg, 45 %產率)。LCMS: m/z = 414.3 ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.60 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.35 - 8.41 (m, 1 H) 7.90 - 7.97 (m, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 2 H) 7.27 - 7.32 (m, 1 H) 7.02 - 7.16 (m, 3 H) 6.05 - 6.37 (m, 1 H) 4.57 - 4.60 (m, 1 H) 4.31 - 4.44 (m, 2 H) 1.06 - 1.10 (m, 9 H)。

中間體**284D'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-胺



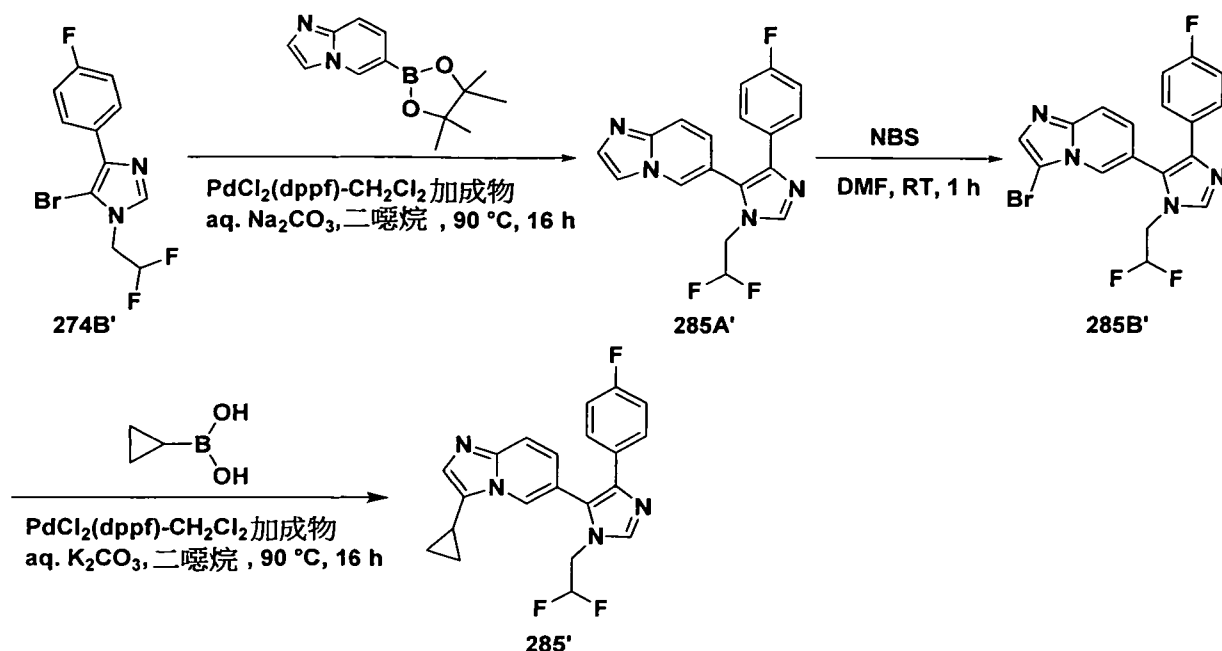
將實例**284C'** (0.2 g, 0.484 mmol)於濃HCl水溶液(1.2 mL, 4.84 mmol)中之溶液在70℃下攪拌1 h。使用10 % NaOH溶液鹼化反應混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液，從而得到紅色油狀中間體**284D'** (0.1 g, 57.9 %產率)。LCMS: m/z = 358.3 ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間0.87 min (HPLC方法G)。

實例 **284'** : (6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)胺基甲酸甲酯

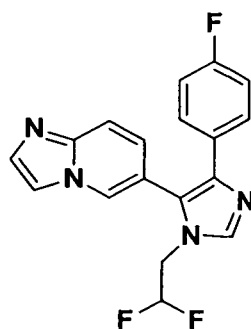


向中間體 **284D'** 於 DCM (1 mL) 中之溶液中添加 TEA (0.047 mL, 0.336 mmol)。使反應混合物冷卻至 0°C 並添加氯甲酸甲酯 (8.67 μ L, 0.112 mmol)。將反應混合物在 RT 下攪拌 1 h，用 NaHCO₃ 水溶液淬滅，並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液，從而得到粗製化合物，藉由製備型 HPLC (條件 P) 對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例 **284'** (6.0 mg, 13 % 產率)。LCMS: m/z = 416.3 (M+H)⁺；HPLC 滯留時間 1.26 min (HPLC 方法 H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.6 (bs, 1H), 8.31 - 8.36 (m, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.65 - 7.70 (m, 1 H) 7.52 (s, 3 H) 7.06 - 7.14 (m, 3 H) 6.06 - 6.39 (m, 1 H) 4.32 - 4.45 (m, 2 H) 3.64 - 3.70 (m, 3 H)。

方案 37

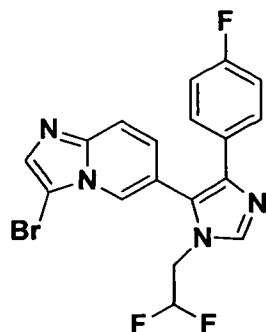


● 中間體 **285A'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶



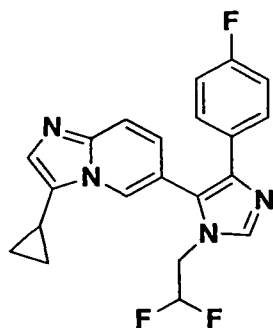
● 中間體 **285A'** 係藉由使 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶(參考：CN 103275112 A)與中間體 **274B'** 反應且藉由採用在方案 **25** 中針對實例 **271'** 所闡述之實驗程序來合成。藉由矽膠層析(40 g CombiFlash[®]管柱，用 4 % MeOH 於 CHCl_3 中之梯度溶析)純化粗製產物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到淺黃色固體狀中間體 **285A'** (0.4 g, 35.7 % 產率)。LCMS: $m/z = 343.0$ [$\text{M}+\text{H}^+$ ；HPLC 滯留時間 1.345 min (HPLC 方法 J)。

● 中間體 **285B'**：3-溴-6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶



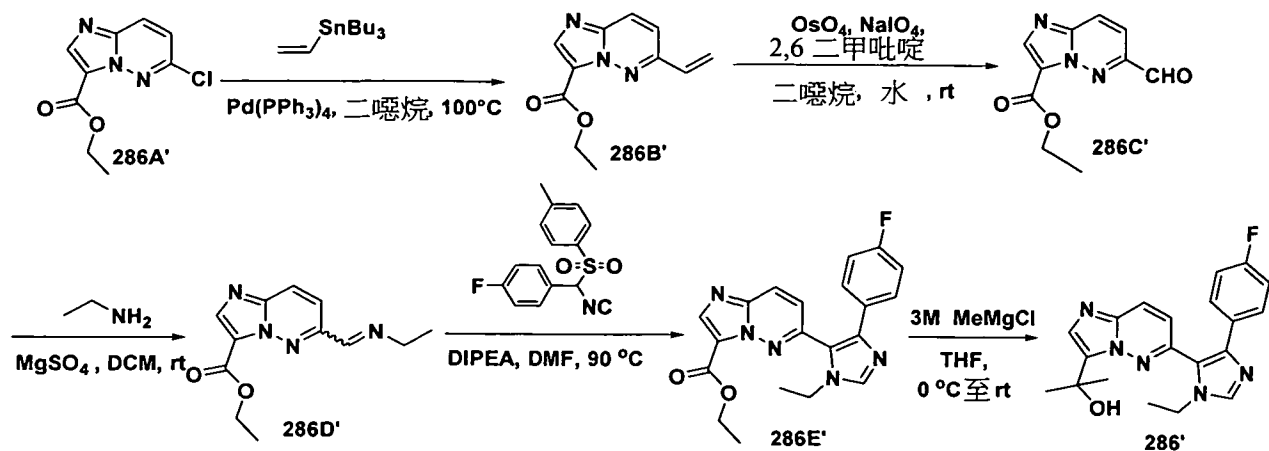
中間體**285B'**係藉由反應使實例**285A'**與NBS且藉由採用在方案**22**中針對中間體**236C'**所闡述之實驗程序來合成。獲得褐色油狀中間體**285B'**。LCMS: $m/z = 423.2$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.08 min (HPLC方法G)。

實例**285'**：3-環丙基-6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶

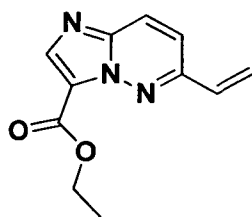


實例**285'**係藉由中間體**285B'**與環丙基酮酸之間之鈴木偶合反應且藉由採用在方案**25**中針對實例**271'**所闡述之實驗程序來合成。藉由製備型HPLC (條件N)純化粗製化合物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**285'** (5 mg, 3.67 %產率)。LCMS: $m/z = 383.2$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.49 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.54 (dd, $J = 1.51, 1.00$ Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.66 (dd, $J = 9.22, 0.88$ Hz, 1 H) 7.50 (dd, $J = 9.00, 5.62$ Hz, 2 H) 7.42 (d, $J = 0.88$ Hz, 1 H) 7.05 - 7.17 (m, 3 H) 6.08 - 6.41 (m, 1 H) 4.37 - 4.49 (m, 2 H) 1.95 - 2.04 (m, 1 H) 0.96 (dd, $J = 8.16, 2.13$ Hz, 2 H) 0.66 (dd, $J = 5.05, 2.10$ Hz, 2 H)。

方案**38**

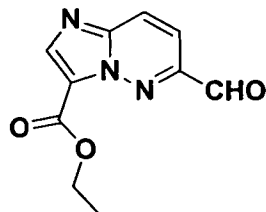


中間體**286B'**：6-乙基咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪-3-甲酸乙酯



向中間體**286A'** (參考：WO 2015026574 A1) (3.0 g, 13.30 mmol) 於1,4-二噁烷(10 mL)中之溶液中添加三丁基(乙基)錫(4.68 mL, 15.96 mmol)。用氬將混合物脫氣5分鐘並添加Pd(PPh₃)₄ (0.768 g, 0.665 mmol)。將反應混合物在100°C下加熱12 h並在減壓下濃縮，從而得到粗製殘餘物，藉由矽膠層析(80 g CombiFlash[®]管柱，用20-30 % EtOAc於石油醚中之梯度溶析)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到淺黃色固體狀中間體**286B'** (3.0 g, 8.98 mmol, 67.5 %產率)。LCMS: m/z = 218.0 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.528 min (HPLC方法J)。

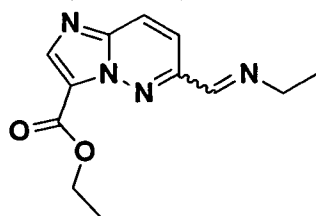
中間體**286C'**：6-甲醯基咪唑并[1,2-*b*]嗒嗪-3-甲酸乙酯



向中間體**286B'** (2.0g , 18.41 mmol)於二噁烷(60 mL)及水(17.4 mL)中之溶液中添加2,6-二甲吡啶(2.145 mL, 18.41 mmol)、過碘酸鈉(7.88 g, 36.8 mmol)及4 %四氧化鐵水溶液(2.312 mL, 0.184 mmol)。將

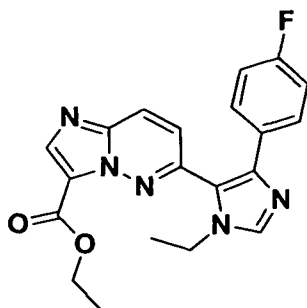
反應混合物在RT下攪拌4 h，用水及DCM稀釋。分離各層。用DCM萃取水層。用鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，並過濾。濃縮濾液並藉由矽膠層析(40 g RediSep[®]管柱，用40-50 % EtOAc於己烷中之梯度溶析)純化殘餘物。合併含有產物之流份並蒸發，從而得到**286C'** (1.2 g, 5.47 mmol, 59.5 %產率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.02 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (dd, *J* = 9.4, 0.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

中間體**286D'**：6-((乙基亞胺基)甲基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲酸乙酯



中間體**286D'**係藉由採用在方案1中針對中間體**1E**所闡述之實驗程序自中間體**286C'**及乙胺合成。獲得灰白色固體狀中間體**286D'** (0.2 g, 80 %產率)。LCMS: *m/z* = 247.0 (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.98 min (HPLC方法G)。

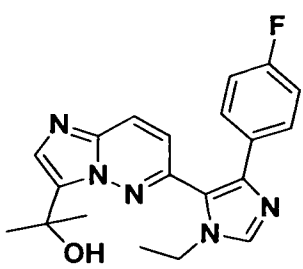
中間體**286E'**：6-(1-乙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲酸乙酯



中間體**286E'**係藉由使**286D'**與1-氟-4-(異氰基(甲苯磺醯基)甲基)苯反應且藉由採用在方案1中針對實例1'所闡述之實驗程序來合成。中間體**286E'** (154 mg, 33.0 %產率)。LCMS: *m/z* = 380.3 (M+H)⁺；

HPLC滯留時間1.10 min (HPLC方法G)。

實例286'：2-(6-(1-乙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)丙-2-醇



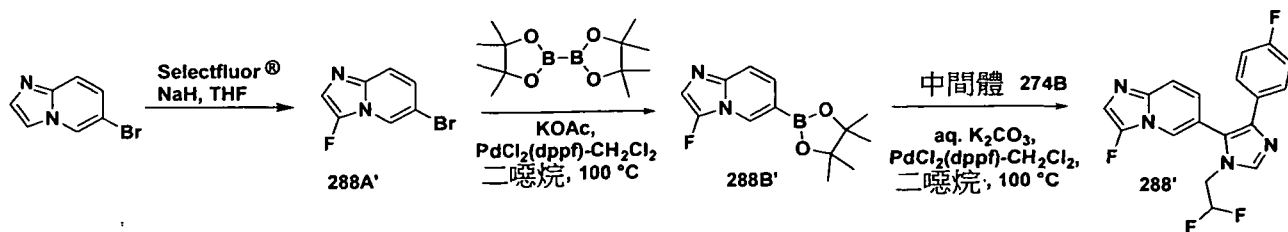
實例286'係藉由採用在方案31中針對實例278'所闡述之實驗程序自中間體286E'合成。藉由製備型HPLC (條件L)純化粗製殘餘物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例286' (48.8 mg, 38.6 % 產率)。LCMS: $m/z = 366.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.397 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.11 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

表21中所顯示之化合物係以類似於實例286'之方式使用中間體286C'、環丙胺、1-氟-4-(異氰基(甲苯磺醯基)甲基)苯且然後與MeMgBr反應來製備。

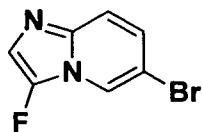
表21

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
287'	The chemical structure of Example 287' is similar to Example 286', but instead of an ethyl group on the imidazole ring, it has a cyclopropyl group. The rest of the molecule, including the 4-fluorophenyl group and the 2-hydroxy-2-propyl group, remains the same.	2-(6-(1-環丙基-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)咪唑并[1,2- <i>b</i>]噻嗪-3-基)丙-2-醇	378.1	1.462 0.935	H I

方案39

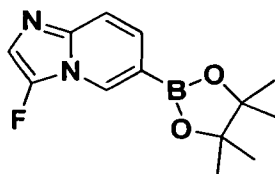


中間體**288A'**：6-溴-3-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶



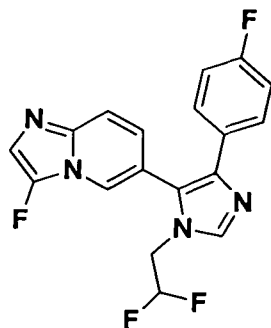
在0°C下向6-溴咪唑并[1,2-*a*]吡啶(0.1 g, 0.508 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加NaH (0.018 g, 0.750 mmol, 60 %於礦物油中)。將反應混合物在RT下攪拌30 min且向其中添加於乙腈(5 mL)中之Selectfluor® (0.387 g, 1.092 mmol)。將反應混合物在RT下攪拌18 h，用飽和NH₄Cl水溶液淬滅並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液，從而得到中間體**288A'** (110 mg, 40.3 %產率)。LCMS: m/z = 215.3 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.06 min (HPLC方法G)。

中間體**288B'**：3-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶



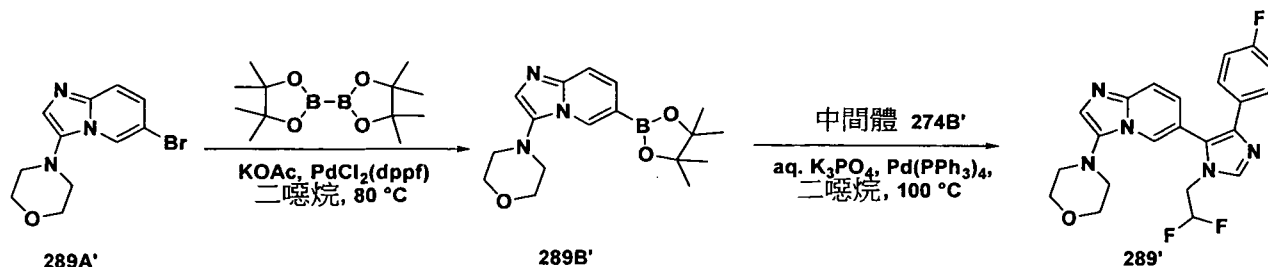
中間體**288B'**係藉由反應使中間體**288A'** with 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3-二氧戊環烷)且藉由採用在方案36中針對中間體**284B'**所闡述之實驗程序來合成。中間體**288B'** (230 mg, 75 %產率)。LCMS: m/z = 263.4 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.28 min (HPLC方法G)。

實例**288'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-3-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶

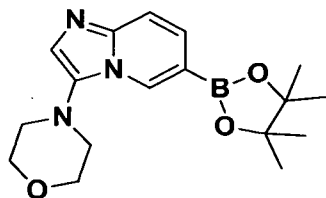


實例**288'**係藉由使中間體**288B'**與中間體**274B'**反應且藉由採用在方案**28**中針對中間體**274C'**所闡述之實驗程序來合成。藉由製備型HPLC (條件O)純化粗製殘餘物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**288'**。LCMS: $m/z = 361.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.55 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.45 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.13 - 7.01 (m, 3H), 6.38 - 6.01 (m, 1H), 4.43 (dd, $J = 16.0, 3.1$ Hz, 1H)。

方案40

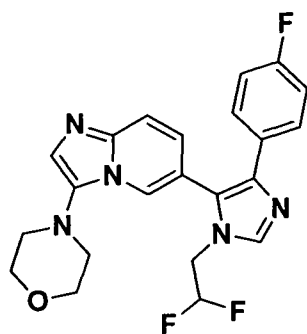


中間體**289B'**：4-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)嗎啉



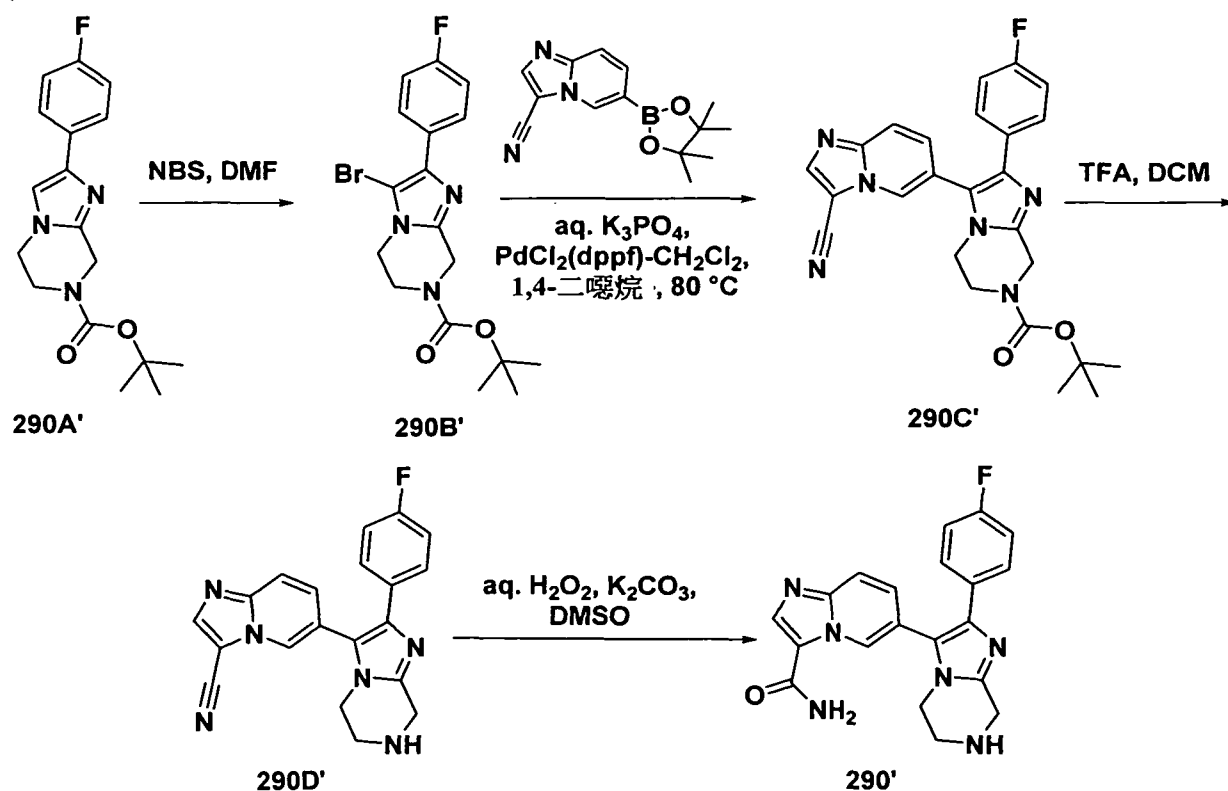
中間體**289B'**係藉由使中間體**289A'** (參考：*J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2455–2466)與4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3-二氧戊環烷)反應且藉由採用在方案**36**中針對中間體**284B'**所闡述之實驗程序來合成。LCMS: $m/z = 330.5$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.13 min (HPLC方法G)。

實例289'：4-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)嗎啉

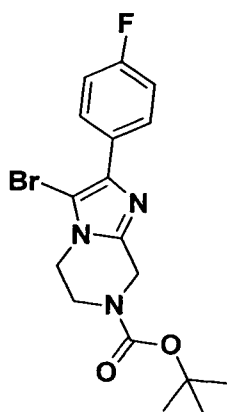


實例289'係藉由使中間體299B'與中間體274B'反應且藉由採用在方案25中針對實例271'所闡述之實驗程序來合成。藉由製備型HPLC (條件P)純化粗製化合物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例289'。LCMS: $m/z = 428.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.586 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 5.62, 8.80$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.00-7.15 (m, 3H), 6.03-6.42 (m, 1H), 4.32-4.45 (m, 2H), 3.69-3.77 (m, 4H), 2.90-3.01 (m, 4H)。

方案41

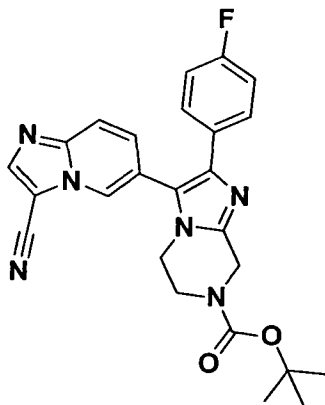


中間體**290B'**：3-溴-2-(4-氟苯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-7(8*H*)-甲酸第三丁基酯



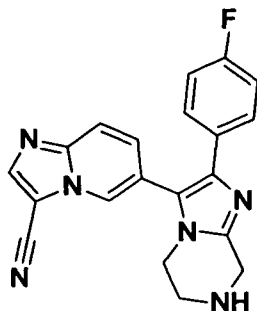
中間體**290B'**係藉由採用在方案**22**中針對中間體**236C'**所闡述之實驗程序使中間體**290A'** (參考：WO 2014100533 A1)與NBS反應從而得到黃色固體狀中間體**290B'**來合成。LCMS: $m/z = 398.2$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間3.21 min (HPLC方法J)。

中間體**290C'**：3-(3-氰基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-2-(4-氟苯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-7(8*H*)-甲酸第三丁基酯



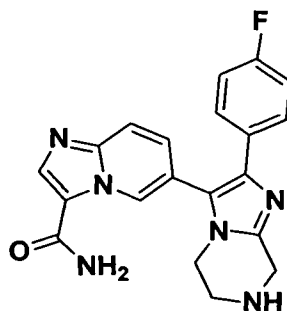
中間體**290C'**係藉由採用在方案**25**中針對實例**271'**所闡述之實驗程序使6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(參考：WO 2014/055955 A1)與中間體**290B'**反應來合成。藉由矽膠層析(24 g CombiFlash[®]管柱，用60-100 % EtOAc於石油醚中之梯度溶析)純化粗製殘餘物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到褐色固體狀實例**290C'**。LCMS: $m/z = 459.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.25 min (HPLC方法G)。

中間體**290D'**：6-(2-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈



向中間體**290C'** (30 mg, 0.065 mmol)於DCM (2 mL)中之溶液中添加TFA (0.1 mL, 1.298 mmol)並將反應混合物在RT下攪拌15 h且然後濃縮，從而得到粗製殘餘物。藉由製備型HPLC (條件P)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**290D'**。LCMS: m/z = 359.1 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.37 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.73 - 8.75 (m, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 7.92 (dd, J = 9.29, 0.98 Hz, 1 H) 7.43 - 7.49 (m, 3 H) 7.02 - 7.09 (m, 2 H) 3.97 (s, 2 H) 3.73 (t, J = 5.26 Hz, 2 H) 3.06 (t, J = 5.26 Hz, 2 H)。

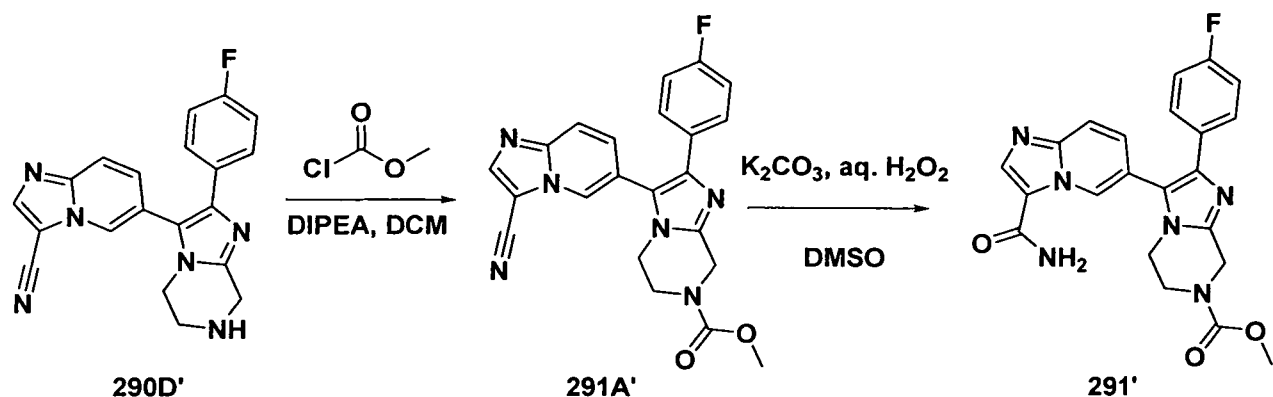
實例**290'**：6-(2-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺



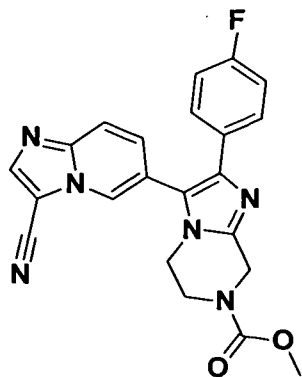
實例**290'**係藉由採用在方案35中針對實例**283'**所闡述之實驗程序使中間體**290D'**與K₂CO₃/ H₂O₂反應來合成。藉由製備型HPLC (條件P)純化粗製殘餘物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**290'**。LCMS: m/z = 377.1 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.049 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.49 (dd, J = 1.71, 0.98

Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.02 (br. s., 1 H) 7.82 (dd, $J = 9.29, 0.98$ Hz, 1 H) 7.39 - 7.47 (m, 3 H) 7.02 - 7.08 (m, 2 H) 3.95 (s, 2 H) 3.65 (t, $J = 5.26$ Hz, 2 H) 3.05 (t, $J = 5.26$ Hz, 2 H)。

方案42

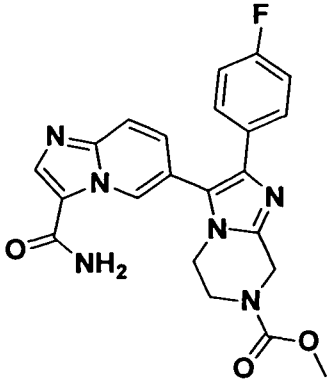


中間體**291A'**：3-(3-氰基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-2-(4-氟苯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-7(8*H*)-甲酸甲酯



中間體**291A'**係藉由採用在方案36中針對實例**284'**所闡述之實驗程序自中間體**290D'**合成。藉由製備型HPLC (條件P)純化粗製化合物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到中間體**291A'**。LCMS: $m/z = 417.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.539 min (HPLC方法H)。

實例**291'**：3-(3-胺甲醯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-2-(4-氟苯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-7(8*H*)-甲酸甲酯



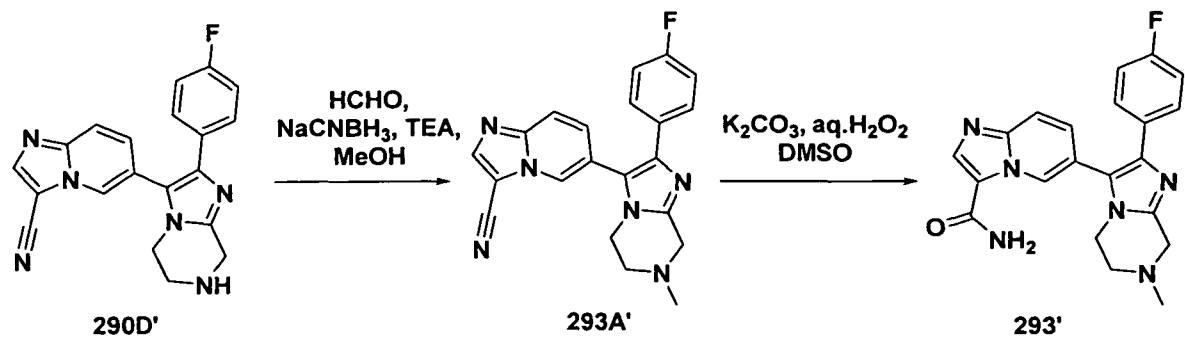
實例**291'**係藉由採用在方案**35**中針對實例**283'**所闡述之實驗程序自中間體**291A'**合成。藉由製備型HPLC (條件P)純化粗製化合物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**291'**。LCMS: m/z = 435.1 ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.280 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.49 (dd, J = 1.71, 0.98 Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.01 (br. s., 1 H) 7.84 (dd, J = 9.29, 0.98 Hz, 1 H) 7.42 - 7.48 (m, 3 H) 7.04 - 7.10 (m, 2 H) 4.71 (s, 2 H) 3.80 (br. s., 4 H) 3.69 (s, 3 H)。

表**22**中所顯示之化合物係類似於實例**291'**使用中間體**291A'**、乙醯氯且然後利用K₂CO₃/H₂O₂氧化氰基來製備。

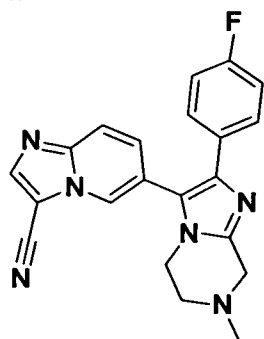
表**22**

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間(min)	HPLC方法
292'		6-(7-乙醯基-2-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-甲醯胺	419.2	0.935 0.600	H I

方案**43**

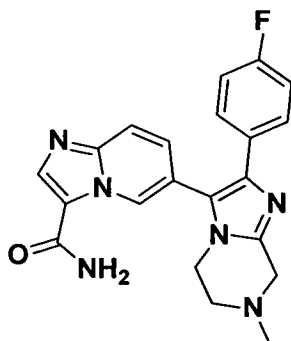


中間體**293A'**：6-(2-(4-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈



在0°C下向中間體**290D'** (50 mg, 0.140 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加甲醛(0.021 mL, 0.279 mmol, 37 % 水溶液)、TEA (0.039 mL, 0.279 mmol)及氰基硼氫化鈉(17.54 mg, 0.279 mmol)。將反應混合物於RT下攪拌1 h，且然後分配在水與DCM之間。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮濾液，從而得到粗製殘餘物。藉由製備型HPLC (條件P)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到中間體**293A'** (2.1 mg, 5.6 μmol, 3.1 %產率)。LCMS: *m/z* = 373.2 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.213 min (HPLC方法I)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.05 Hz, 1H), 7.68-7.78 (m, 3H), 6.95-7.20 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 4.02 (br. s., 4H), 2.91-2.95 (m, 2H), 2.26 (s, 3H)。

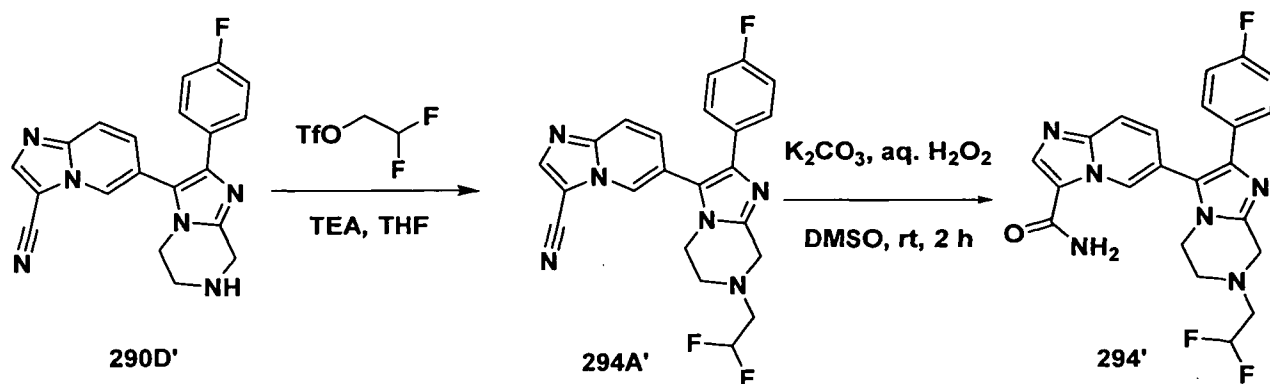
實例**293'**：6-(2-(4-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺



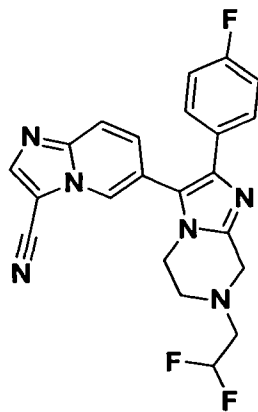
實例**293'**係藉由採用在方案35中針對實例**283'**所闡述之實驗程序使中間體**293A'**及H₂O₂/K₂CO₃反應來合成。藉由製備型HPLC (條件Q)E

純化粗製化合物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例 **293'**。LCMS: $m/z = 391.2$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間0.982 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.85 (d, $J = 9.54$ Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 3H), 7.07 (t, $J = 9.05$ Hz, 2H), 3.78 (br. s., 4H), 2.86 (br. s., 2H), 2.6 (s, 3H)。

方案44



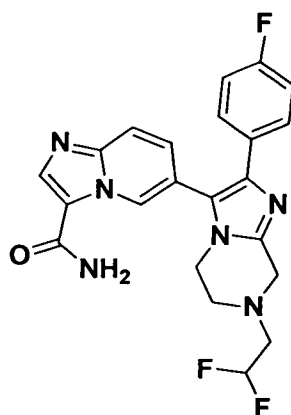
中間體 **294A'**：6-(7-(2,2-二氟乙基)-2-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈



中間體 **294A'**係藉由採用在方案25中針對中間體**271A'**所闡述之實驗程序使中間體**290D'**及三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙基酯反應來合成。藉由製備型HPLC (條件P)純化粗製殘餘物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到中間體**294A'**。LCMS: $m/z = 423.1$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.731 min；(HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.84 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 3H), 7.06 (t, $J = 8.93$ Hz, 2H), 6.12-6.39 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.85

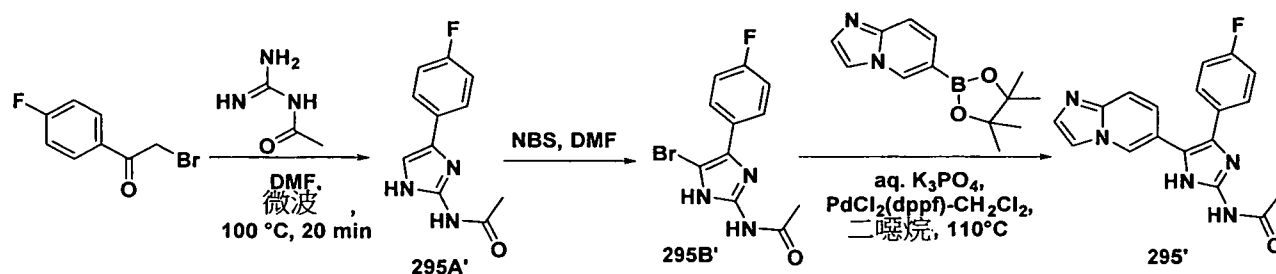
(t, $J = 5.26$ Hz, 2H), 2.99-3.08 (m, 4H)。

實例294'：6-(7-(2,2-二氟乙基)-2-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

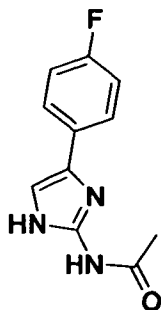


實例294'係藉由採用在方案35中針對實例283'所闡述之實驗程序使中間體294A'及H₂O₂/K₂CO₃反應來合成。藉由製備型HPLC (條件Q) 純化粗製化合物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例294'。LCMS: $m/z = 441.3$ (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.160 min (HPLC方法I)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.49 (dd, $J = 1.71, 0.98$ Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.01 (br. s., 1 H) 7.83 (dd, $J = 9.17, 0.86$ Hz, 1 H) 7.42 - 7.50 (m, 3 H) 7.03 - 7.10 (m, 2 H) 6.09 - 6.41 (m, 1 H) 3.92 (s, 2 H) 3.77 (t, $J = 5.38$ Hz, 2 H) 2.98 - 3.09 (m, 4 H)。

方案45

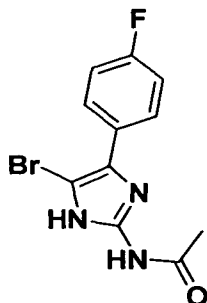


中間體295A'：N-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-2-基)乙醯胺



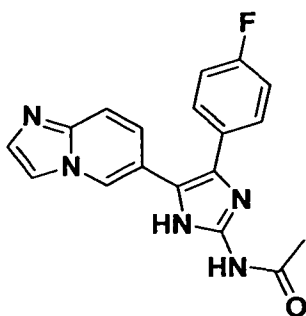
向2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮(5.0 g, 23.04 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加*N*-甲脒基乙醯胺(6.99 g, 69.1 mmol)。將反應混合物在微波烘箱中在100℃下輻照20 min。濃縮反應混合物並將水添加至殘餘物中。因此，過濾所獲得固體並在抽吸下乾燥，從而得到中間體**295A'** (4.0 g, 79 %產率)。LCMS: $m/z = 220.2$ ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.396 min (HPLC方法J)。

中間體**295B'**：N-(5-溴-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-2-基)乙醯胺



中間體**295B'**係藉由使中間體**295A'**與NBS反應且藉由採用在方案22中針對中間體**236C'**所闡述之實驗程序來合成。LCMS: $m/z = 300.0$ [$M+2H$]⁺；HPLC滯留時間0.99 min (HPLC方法G)。

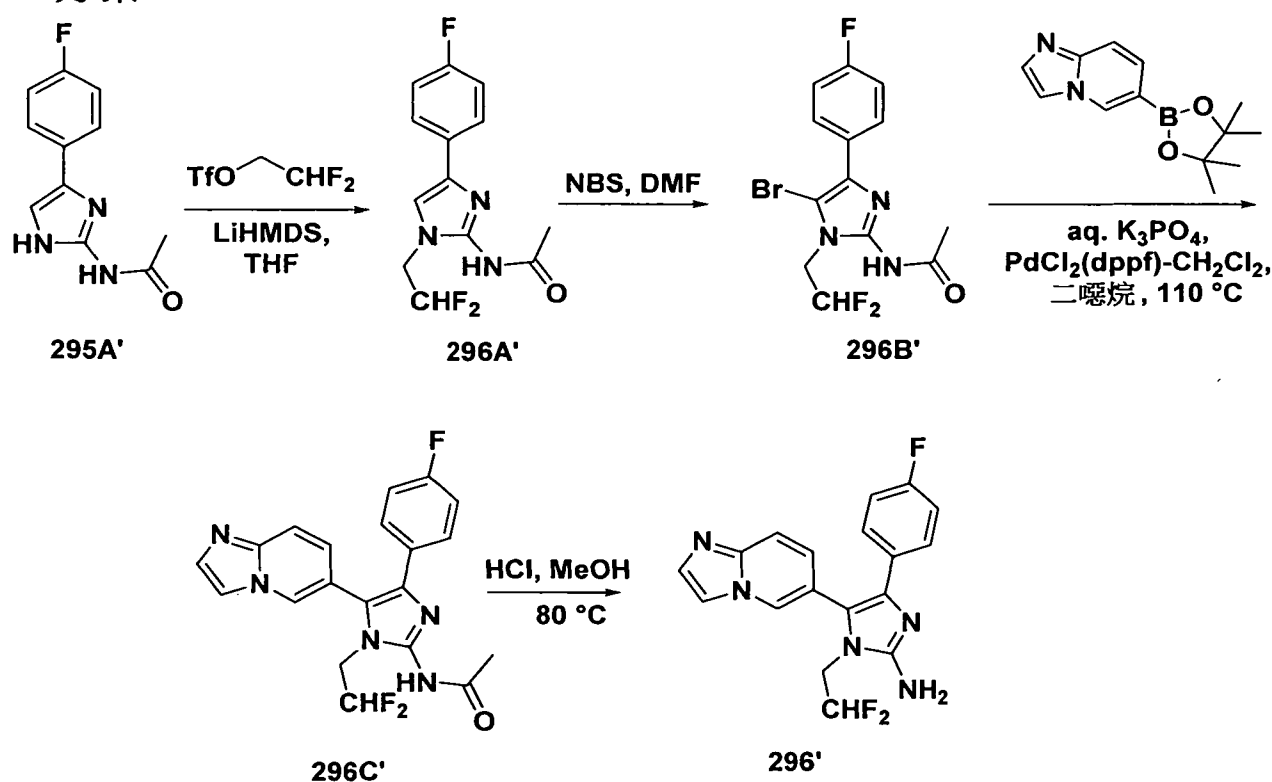
實例**295'**：N-(4-(4-氟苯基)-5-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-1*H*-咪唑-2-基)乙醯胺



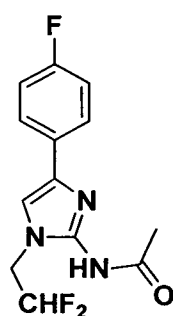
實例**295'**係藉由使中間體**295B'**與6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜

硼烷-2-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶(參考：CN 103275112 A)反應且藉由採用在方案25中針對實例271'所闡述之實驗程序來合成。藉由製備型HPLC (條件R)純化粗製殘餘物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例295' (2.2 mg, 1.88 %產率)。LCMS: m/z = 336.1 ($M+H$)⁺；HPLC滯留時間1.345 min；(HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.63 (br. s., 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.23 - 7.09 (m, 3H), 2.10 (s, 3H)。

方案46



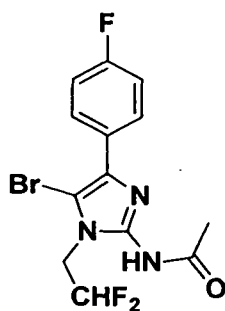
中間體296A'：N-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-2-基)乙醯胺



在0°C下向中間體296A' (800 mg, 3.65 mmol)於無水THF (20 mL)

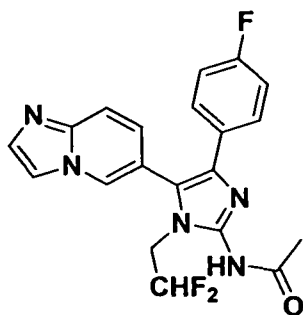
中之溶液中逐滴添加LiHMDS (7.30 mL, 7.30 mmol, 於THF中之1M溶液)。將反應混合物在0°C下攪拌15 min並添加三氟甲烷磺酸2,2-二氟乙基酯(0.485 mL, 3.65 mmol)。將混合物在0°C下再攪拌2 h, 用飽和NH₄Cl水溶液淬滅並用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層, 經Na₂SO₄乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液, 從而得到粗製殘餘物, 藉由矽膠層析(24 g CombiFlash[®]管柱, 用30-50 % EtOAc於石油醚中之梯度溶析)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發, 從而得到中間體**296A'** (600 mg, 58.0 %產率)。LCMS: m/z = 282.0 [M-H]⁺; HPLC滯留時間1.410 min (HPLC方法J)。

中間體**296B'**: N-(5-溴-1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-2-基)乙醯胺



中間體**296B'**係藉由使中間體**296A'**與NBS反應且藉由採用在方案22中針對中間體**236C'**所闡述之實驗程序來合成。LCMS: m/z = 362.0 (M+H)⁺; HPLC滯留時間1.988 min (HPLC方法J)。

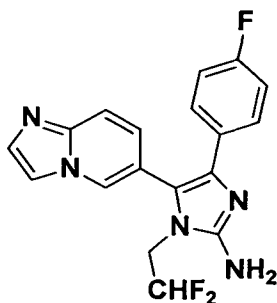
中間體**296C'**: N-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-1*H*-咪唑-2-基)乙醯胺



中間體**296C'**係藉由使6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)

咪唑并[1,2-*a*]吡啶(參考：CN 103275112 A)與中間體**296B'**反應且藉由採用在方案**22**中針對實例**236'**所闡述之實驗程序來合成。藉由製備型HPLC (條件R)純化粗製化合物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到中間體**296C'** (20 mg, 18.14 %產率)。LCMS: m/z = 400.1 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.257 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 3H), 5.98-6.26 (m, 1H), 4.24 (t, J = 14.7 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)。

實例**296'**：1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-1*H*-咪唑-2-胺，2 HCl



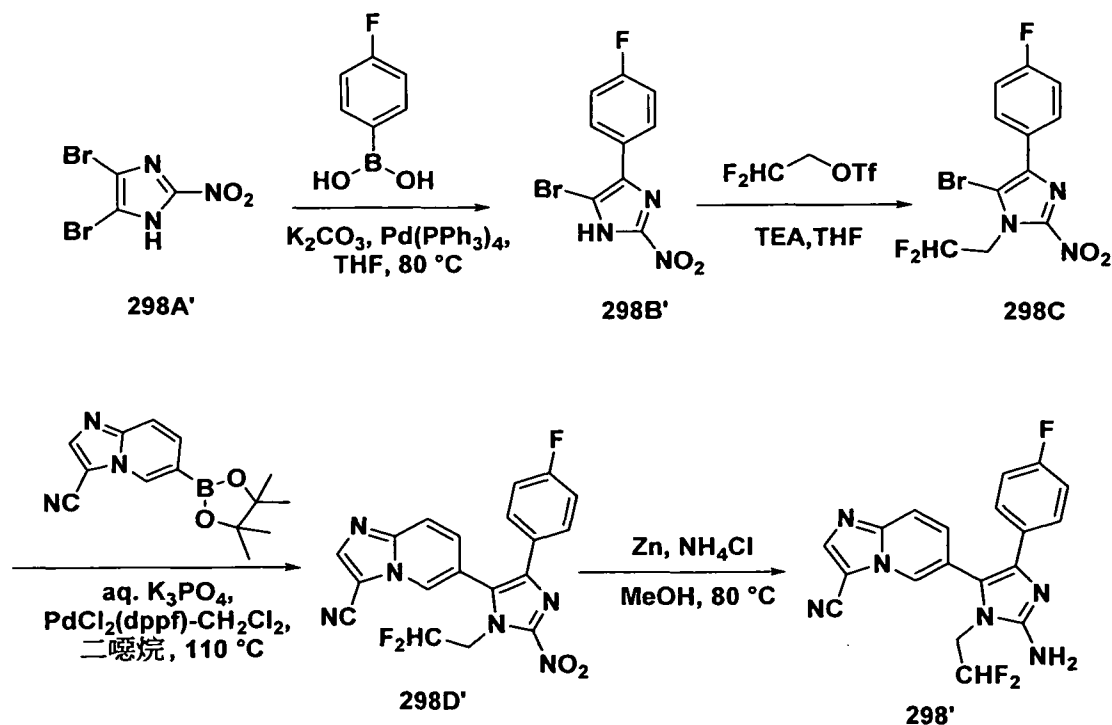
將中間體**296C'** (45 mg, 0.113 mmol)及HCl (0.2 mL, 6.58 mmol)於MeOH (10 mL)中之溶液在80°C下加熱5 h。濃縮反應混合物，從而得到粗製殘餘物，藉由製備型HPLC (HPLC方法O)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**296'** (15.4 mg, 31.8 %產率)。(實例**296'**之HCl鹽之製備：將2 mL 1M HCl添加至中間體**296C'**中並藉由Genevac濃縮且分析數據報告為雙HCl鹽)。LCMS: m/z = 358.1 (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.092 min；(HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.08 (s, 1 H) 8.34 (d, J = 2.01 Hz, 1 H) 8.15 - 8.22 (m, 1 H) 8.04 (d, J = 9.04 Hz, 1 H) 7.75 (d, J = 10.04 Hz, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 2 H) 7.34 (s, 1 H) 7.17 - 7.23 (m, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 6.03 - 6.33 (m, 1 H) 4.36 - 4.47 (m, 2 H)。

表23中所顯示之化合物係以類似於中間體**296C'**之方式使用中間體**296B'**及6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈來製備。

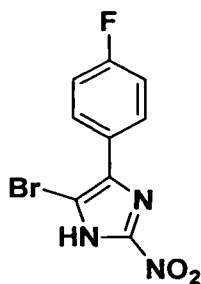
表23

實例	結構	名稱	(M+H) ⁺	滯留時間 (min)	HPLC 方法
297'		<i>N</i> -(5-(3-氟基咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)乙醯胺	425.1	1.403 1.339	H I

方案47



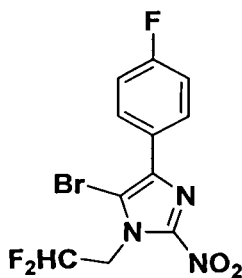
中間體**298B'**：5-溴-4-(4-氟苯基)-2-硝基-1*H*-咪唑



向中間體**298A'** (參考：*Organic and Bio-Organic Chemistry*

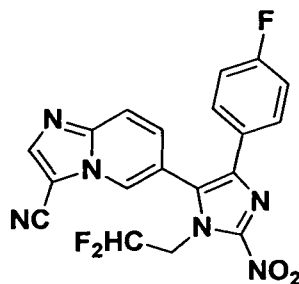
(1972-1999), 1989, 95-99) (1.0 g, 3.69 mmol)於THF (150 mL)中之溶液中添加(4-氟苯基)硼酸(1.033 g, 7.38 mmol)及K₂CO₃ (0.510 g, 3.69 mmol於10 mL水中)。用氬將反應混合物脫氣5分鐘並添加Pd(PPh₃)₄ (0.213 g, 0.185 mmol)。將反應混合物在80°C下加熱15 h。然後蒸發溶劑並將殘餘物分配在水與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥並過濾。在減壓下濃縮濾液，從而得到粗製殘餘物，藉由反相二氧化矽層析(移動相A：10 mM NH₄OAc:乙腈(95:5)，移動相B：10 mM NH₄OAc:乙腈(5:95)，用20-90% B之梯度溶析)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到中間體**298B'** (500 mg, 23.67 %產率)。LCMS: m/z = 286.1 [M-H]⁺；HPLC滯留時間0.86 min (HPLC方法G)。

中間體**298C'**：5-溴-1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-2-硝基-1*H*-咪唑



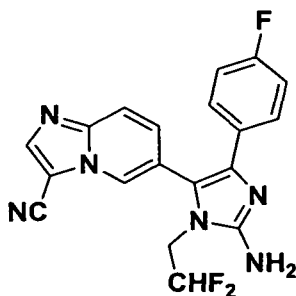
中間體**298C'**係藉由使中間體**298B'**與NBS反應且藉由採用在方案22中針對中間體**236C'**所闡述之實驗程序來合成。藉由矽膠層析(12 g CombiFlash[®]管柱，用25-50 % EtOAc於石油醚中之梯度溶析)純化粗製殘餘物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到中間體**298C'**。LCMS: m/z = 352.0 [M+2H]⁺；HPLC滯留時間2.520 min (HPLC方法J)。

中間體**298D'**：6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-2-硝基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈



中間體**298D'**係藉由使6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈(參考：WO 2014/055955 A1)與中間體**298C'**反應且藉由採用在方案**25**中針對實例**271'**所闡述之實驗程序來合成。藉由矽膠層析(12 g CombiFlash[®]管柱，用5-10 % MeOH於CHCl₃中之梯度溶析)純化粗製化合物。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到中間體**298D'** (60 mg, 25.5 %產率)。LCMS: $m/z = 413.1$ (M+H)⁺；HPLC滯留時間0.91 min (HPLC方法F)。

實例298'：6-(2-胺基-1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈



向中間體**298D'** (25 mg, 0.061 mmol)於甲醇(2.5 mL)中之溶液中添加氯化銨(6.49 mg, 0.121 mmol)及鋅(39.6 mg, 0.606 mmol)。將反應混合物在80℃下攪拌1 h，經由Celite[®]墊過濾，並用DCM洗滌該墊。合蒸發併之濾液，從而得到粗製殘餘物，藉由製備型HPLC (HPLC方法M)對其進行純化。合併含有期望產物之流份並蒸發，從而得到實例**298'** (4.8 mg, 20.71 %產率)。LCMS: $m/z = 383.1$ (M+H)⁺；HPLC滯留時間1.451 min (HPLC方法H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 9.05$ Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.00 (t, $J = 8.93$ Hz, 2H), 5.86-6.28 (m, 3H), 4.12-4.27 (m, 2H)。

實例4：生物分析

在1536孔板中執行針對下文所報告化合物之分析，且自在分析緩衝液(20 mM HEPES (pH 7.4)、10 mM MgCl_2 、0.015% Brij35、4 mM DTT及0.05 mg/ml BSA)中添加HIS-TGF- β R1 T204D或HIS-TGF- β R2 WT、抗HIS檢測抗體、經標記小分子探針($K_d = <100$ nM； $k_{\text{off}} = <0.001$ s $^{-1}$)及測試化合物製備2 mL反應物。將反應物在室溫下培育1小時，並在Envision板讀取器(Ex：340nm；Em：520 nm / 495 nm)上量測HTRF信號。藉由與無酶對照反應物(100%抑制)及僅媒劑反應物(0%抑制)相比較來計算抑制數據。該分析中試劑之最終濃度為1 nM HIS-TGF- β R1 T204D或HIS-TGF- β R2 WT、0.2 nM抗HIS檢測抗體、經標記小分子探針(在 K_d 下)及0.5% DMSO。生成劑量反應曲線以確定抑制50%激酶活性所需要之濃度(IC_{50})。將化合物以10 mM溶解於二甲亞砜(DMSO)中並在11個濃度下進行評估。藉由非線性回歸分析導出 IC_{50} 值。

編號	TGFb r1 IC50 (μ M)	TGFBr 2 IC50 (μ M)
1'	0.0016	
2'	0.0023	2.2201
3'	0.0142	>15>15
4'	0.0068	-
5'	0.0055	-
6'	0.0050	10.2377
7'	0.0024	6.3338
8'	0.0179	>15
9'	0.0019	11.1563
10'	0.0025	7.1720
11'	0.0030	3.1990
12'	0.0021	-
13'	0.0170	>15
14'	0.0053	-
15'	0.0020	7.3009
16'	0.0023	>15
17'	0.0035	>15
18'	0.0105	0.1289
19'	0.0099	>15
20'	0.0022	4.8708
21'	0.0019	4.4252
22'	0.0012	3.1110
23'	0.0019	9.4813
24'	0.0004	2.1937
25'	0.0026	3.7219

編號	TGFb r1 IC50 (μ M)	TGFBr 2 IC50 (μ M)
26'	0.0926	>15
27'	0.0006	2.2513
28'	0.0010	>15
29'	0.0064	>15
30'	0.0092	>15
31'	0.0019	3.7101
32'	0.0018	-
33'	0.0010	-
34'	0.0009	7.7063
35'	0.0026	11.0508
36'	0.0013	5.7988
37'	0.0025	10.7414
38'	0.0010	>15
39'	0.0009	4.4730
40'	0.0006	3.0319
41'	0.0009	0.8753
42'	0.0018	11.5255
43'	0.0027	11.5430
44'	0.0012	5.0893
45'	0.0023	8.8598
46'	0.0015	17.2311
47'	0.0015	6.7145
48'	0.0031	>15
49'	0.0014	2.3019
50'	0.0023	>15

編號	TGFb r1 IC50 (μ M)	TGFBr 2 IC50 (μ M)
51'	0.0006	1.9862
52'	0.0009	6.8860
53'	0.0021	5.4685
54'	0.0008	5.9937
55'	0.0067	>15
56'	0.0008	6.8237
57'	0.0015	9.3393
58'	0.0008	3.5799
59'	0.0011	7.5544
60'	0.0009	5.5574
61'	0.0008	6.4575
62'	0.0016	8.9964
63'	0.0009	8.7715
64'	0.0051	>15
65	0.0632	>15
66'	0.4185	>15
67'	0.0558	>15
68'	0.3007	>15
69'	0.1512	>15
70'	0.1226	>15
71'	0.1697	>15
72'	0.0678	>15
73'	0.0362	>15
74'	0.1519	>15
75'	0.1995	>15

編號	TGFb r1 IC50 (μ M)	TGFBr 2 IC50 (μ M)
76'	0.9993	>15
77'	0.0198	>15
78'	0.5684	>15
79'	0.0553	>15
80'	0.0310	>15
81'	0.0885	>15
82'	0.0716	>15
83'	0.1888	>15
84'	0.1212	>15
85'	0.1443	>15
86'	0.0947	>15
87'	0.0403	>15
88'	0.0193	>15
89'	0.1269	>15
90'	0.1072	>15
91'	0.0188	>15
92'	0.2659	>15
93'	0.5763	>15
94'	0.0131	>15
95'	0.0768	>15
96'	0.0944	>15
97'	0.1396	>15
98'	0.0173	>15
99'	0.0657	>15
100'	0.0116	>15
101'	0.0232	>15
102	0.0024	0.5854

編號	TGFb r1 IC50 (μ M)	TGFBr 2 IC50 (μ M)
103'	0.0018	>15
104'	0.0005	3.9544
105	0.0009	2.9308
106'	0.0061	>15
107'	0.0019	7.6130
108'	0.0021	>15
109'	0.0025	2.2749
110'	0.0205	>15
111'	0.0008	3.3244
112'	0.0007	9.7831
113'	0.0009	3.3656
114'	0.0013	3.1522
115'	0.0046	>15
116'	0.0009	1.8896
117'	0.0006	9.8046
118'	0.0014	>15
119'	0.0004	5.8633
120'	0.0065	>15
121'	0.0011	>15
122'	0.0018	>15
123'	0.0042	1.8551
124'	0.0025	1.5908
125'	0.0026	>15
126'	0.0074	>15
127'	0.0049	1.1498
128'	0.0015	8.4646
129'	0.0051	>15

編號	TGFb r1 IC50 (μ M)	TGFBr 2 IC50 (μ M)
130'	0.0021	>15
131'	0.0281	>15
132'	0.0047	>15
133'	0.0031	14.3697
134'	0.0039	7.3702
135'	0.0007	3.2657
136'	0.0124	>15
137'	0.0006	6.5998
138'	0.0007	5.9843
139'	0.0052	>15
140'	0.0028	9.7851
141'	0.0008	4.6352
142'	0.0016	>15
143'	0.0091	>15
144'	0.0041	>15
145'	0.0022	2.2237
146'	0.0017	7.1990
147'	0.0013	1.5180
148'	0.0011	2.6284
149'	0.0017	3.6157
150'	0.0012	1.1117
151'	0.0006	3.8554
152'	0.0011	>15
153'	0.0063	>15
154'	0.0023	>15
155'	0.0055	>15
156'	0.0043	9.2537

編號	TGFb r1 IC50 (μ M)	TGFBr 2 IC50 (μ M)
157'	0.0008	6.5893
158'	0.0027	>15
159'	0.0008	>15
160'	0.0008	7.0201
161'	0.0067	>15
162'	0.0019	11.2231
163'	0.0319	>15
164'	0.0057	>15
165'	0.0049	>15
166'	0.0091	>15
167'	0.0006	4.6700
168'	0.0011	13.2538
169'	0.0213	>15
170'	0.0005	4.2962
171'	0.0084	>15
172'	0.0005	1.7386
173'	0.0066	>15
174'	0.0006	5.5480
175'	0.0020	>15
176'	0.0052	>15
177'	0.0011	9.0826
178'	0.0019	5.0774
179'	0.0022	>15
180'	0.0037	>15
181'	0.0060	>15
182'	0.0508	>15
183'	0.0216	>15

編號	TGFb r1 IC50 (μ M)	TGFBr 2 IC50 (μ M)
184'	0.0545	>15
185'	0.0301	>15
186'	0.2277	>15
187'	0.0033	>15
188'	0.0020	1.4660
189'	0.0016	3.5554
190'	0.0527	>15
191'	0.0727	>15
192'	0.2289	>15
193'	0.2269	>15
194'	0.0102	7.0868
195'	0.4358	>15
196'	0.0238	>15
197'	0.0119	>15
198'	0.0053	>15
199'	0.0095	>15
200'	0.0120	>15
201'	0.0050	>15
202'	0.0438	>15
203'	0.0011	6.2222
204'	0.0012	>15
205'	0.0018	>15
206'	0.0009	>15
207'	0.0030	>15
208'	0.0012	>15
209'	0.0007	2.6841
210'	0.0022	7.7798

編號	TGFb r1 IC50 (μ M)	TGFBr 2 IC50 (μ M)
211'	0.0045	>15
212'	0.0093	>15
213'	0.0023	>15
214'	0.0011	>15
215'	0.0008	7.1973
216'	0.0009	7.0527
217'	0.0032	>15
218'	0.0627	>15
219'	0.0099	>15
220'	0.0414	>15
221'	0.0068	>15
222'	0.0029	>15
223'	0.0022	>15
224'	0.0667	>15
225'	0.0100	>15
226'	0.0732	>15
227'	0.0081	>15
228'	0.0037	>15
229'	0.0086	>15
230'	0.0017	5.9767
231'	0.0006	6.3016
232'	0.0018	5.1875
233'	0.0010	>15
234'	0.0011	7.9394
235'	0.0010	>15
236	0.0021	>15
237'	0.0029	>15

編號	TGFb r1 IC50 (μ M)	TGFBr 2 IC50 (μ M)
238'	0.0397	>15
239'	0.5213	>15
240'	0.0143	>15
241'	0.1734	>15
242'	0.0050	>15
243'	0.0018	>15
244'	0.5459	>15
245'	0.0491	>15
246'	0.1435	>15
247'	0.0143	>15
248'	0.0007	0.1444
249'	0.0022	>15
250'	0.1359	>15
251'	0.0735	>15
252'	0.0077	>15
253'	0.0070	4.5788
254'	0.7517	>15
255'	0.8668	>15
256'	0.0050	>15
257'	0.0642	>15
258'	0.3560	>15
259'	0.0010	>15
260'	0.0088	>15
261'	0.0894	>15

編號	TGFb r1 IC50 (μ M)	TGFBr 2 IC50 (μ M)
262'	0.0052	>15
263'	0.1710	>15
264'	0.5161	>15
265'	0.0098	>15
266'	0.0079	>15
267'	0.0003	1.7536
268'	0.0190	>15
269'	1.2000	>15
270'	0.0992	>15
271'	0.1723	>15
272'	0.0104	>15
273'	0.0296	>15
274'	0.1374	>15
275'	0.1208	>15
276'	0.9878	>15
277'	0.0209	>15
278'	0.1835	>15
279'	0.0095	>15
280'	0.0032	>15
281'	0.5219	>15
282'	0.0129	>15
283'	0.0009	2.9356
284'	0.4262	>15
285'	0.0388	>15

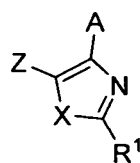
編號	TGFb r1 IC50 (μ M)	TGFBr 2 IC50 (μ M)
286'	-	-
287'	-	-
288'	0.0567	>15
289'	0.3764	>15
290'	0.0216	>15
291'	0.0305	>15
292'	0.0408	>15
293'	0.0433	>15
294'	0.0272	>15
295'	0.0550	>15
296'	0.1088	>15
297'	0.5418	>15
298'	0.0448	>15
190C'	0.0862	>15
195A'	0.2443	>15
195B'	0.0454	>15
196A'	0.0201	>15
213E'	0.0016	4.6759
272A'	0.2506	>15
274C'	0.0070	>15
274D'	0.0926	>15
283B'	0.0138	3.9581
284D'	0.0012	>15

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種化合物，其具有式(I°)結構：



(I°)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物，

其中

X係-S-或-N(R')-；

R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基、-(C₀-C₁₂烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、-OR^{S0}、C₁-C₆烷基-OR^{S0'}、-C(O)OR^{S0}、-C(O)R^{S0}、-C(O)NR^{S0}₂、-R^{S0}或氰基；

其中每一R^{S0}獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

R¹係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基、-OR^{S1}、-NR^{S1}₂、-SR^{S1}或-N(R^{S1})C(O)R^{S1}，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

其中每一R^{S1}均獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情

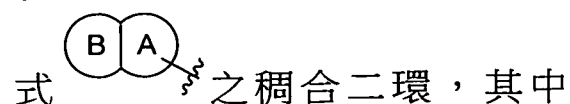
況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；
或R'及R¹與其所附接之原子組合以形成5員至8員環；

A係視情況經1至5個R²基團取代之苯基，其中

每一R²均獨立地為鹵素、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵烷基、-C₁-C₆烷氧基、-C₁-C₆鹵代烷氧基、-NO₂、-N(R^{S2})C(O)R^{S2}、-OR^{S2}、-C(O)NR^{S2}₂、-N(R^{S2})S(O)₂R^{S2}、-S(O)₂R^{S2}、-(C₀-C₆烷基)-Ar或-CN，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經1個、2個、3個或4個各自獨立地為以下各項之基團取代：鹵素、氰基、硝基、-OR^{S2}、-SR^{S2}、-NR^{S2}₂、-C(O)OR^{S2}、-C(O)NR^{S2}₂、-C(O)R^{S2}、-S(O)R^{S2}、-S(O)₂R^{S2}、-S(O)OR^{S2}、-S(O)₂OR^{S2}、-S(O)NR^{S2}₂、-S(O)₂NR^{S2}₂、-OC(O)R^{S2}、-OC(O)OR^{S2}、-OC(O)NR^{S2}₂、-N(R^{S2})C(O)R^{S2}、-N(R^{S2})C(O)OR^{S2}、-N(R^{S2})C(O)NR^{S2}₂、-N(R^{S2})S(O)R^{S2}、-N(R^{S2})S(O)₂R^{S2}、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基；

其中每一R^{S2}獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

Z為



環A係Ar或5員或6員Het，

環B係5員或6員Het，

其中

Z視情況經一或兩個各自獨立地為以下各項之-R^Z基團取

代：鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Hca}$ 、 $-\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{SR}^{S3}$ 、 $-\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{C(O)}\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{C(NR}^{S3})\text{NR}^{S3}\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{N(R}^{S3})\text{C(O)}\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{N(R}^{S3})\text{C(O)}\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{N(R}^{S3})\text{C(O)}\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{N(R}^{S3f})\text{S(O)}_2\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{OP(O)}(\text{OR}^{S3})_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{OP(O)}(\text{OR}^{S3})$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個 $-\text{R}^{Z2}$ 基團取代；

其中每一 R^{S3} 獨立地為氫、 $-\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{OR}^{S3}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Cak}$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Hca}$ ，其中 Ar 、 Het 、 Cak 、 Hca 、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{S4}_2$ 或氰基；且

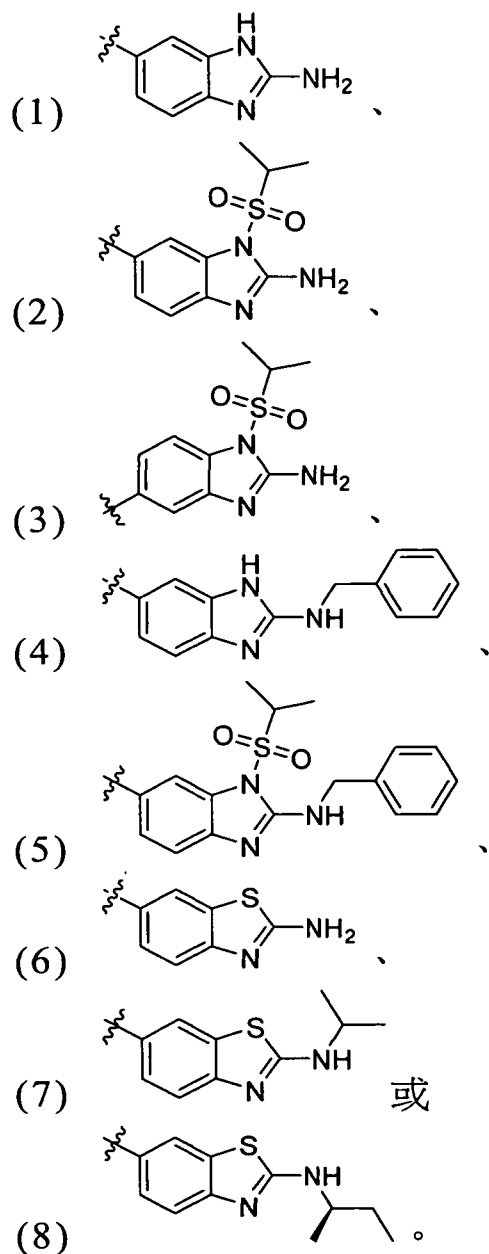
每一 $-\text{R}^{Z2}$ 獨立地係鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{OR}^{S4}$ 、 $-\text{SR}^{S4}$ 、 $-\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{C(O)}\text{OR}^{S4}$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{N(R}^{S4})\text{C(O)}\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{OR}^{S4}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{N(R}^{S4})\text{C(O)}\text{OR}^{S4}$ 、 $-\text{N(R}^{S4})\text{C(O)}\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{N(R}^{S4})\text{S(O)}_2\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{OP(O)}(\text{OR}^{S4})_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{OP(O)}(\text{OR}^{S4})$ ；且

其中每一 R^{S4} 獨立地係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Cak}$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Hca}$ ，其中 Ar 、 Het 、 Cak 、 Hca 、烷基及鹵烷基視情況經一或兩個 C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基或氰基取代；

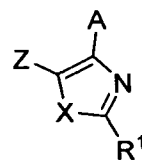
前提係

(a) 當環A係 Ar 時，環B不為三唑基或咪唑啉-2-酮基；且 5

(b) Z不為



2. 一種化合物，其具有式(I)結構：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物，

其中

X係-S-或-N(R')-

R' 係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷基氧基，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代： C_1 - C_6 烷基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基或氰基；

R^1 係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷基氧基、 $-OR^{S1}$ 、 $-NR^{S1}_2$ 、 $-SR^{S1}$ ，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代： C_1 - C_6 烷基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基或氰基；

其中每一 R^{S1} 均獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Ar、 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Het、 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Cak或 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_1 - C_6 烷基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基或氰基；
A係視情況經1至5個 R^2 基團取代之苯基，其中

每一 R^2 均獨立地為鹵素、 $-C_1$ - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 鹵烷基、 $-C_1$ - C_6 烷基氧基、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷基氧基視情況經1個、2個、3個或4個各自獨立地為以下各項之基團取代：鹵素、氰基、硝基、 $-OR^{S2}$ 、 $-SR^{S2}$ 、 $-NR^{S2}_2$ 、 $-C(O)OR^{S2}$ 、 $-C(O)NR^{S2}_2$ 、 $-C(O)R^{S2}$ 、 $-S(O)R^{S2}$ 、 $-S(O)_2R^{S2}$ 、 $-S(O)OR^{S2}$ 、 $-S(O)_2OR^{S2}$ 、 $-S(O)NR^{S2}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S2}_2$ 、 $-OC(O)R^{S2}$ 、 $-OC(O)OR^{S2}$ 、 $-OC(O)NR^{S2}_2$ 、 $-N(R^{S2})C(O)R^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})C(O)OR^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})C(O)NR^{S2}_2$ 、 $-N(R^{S2})S(O)R^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；

其中每一 R^{S2} 獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Ar、 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Het、 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Cak或 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_1 - C_6 烷基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基或氰基；

Z為

式  之稠合二環，其中

環A係Ar或5員或6員Het，

環B係5員或6員Het，

其中

Z視情況經一或兩個各自獨立地為以下各項之 $-R^Z$ 基團取代：鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-OR^{S3}$ 、 $-SR^{S3}$ 、 $-NR^{S3}_2$ 、 $-C(O)R^{S3}$ 、 $-C(O)OR^{S3}$ 、 $-C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S3}_2$ 、 $-S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OC(O)R^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$ 、 $-OC(O)OR^{S3}$ 、 $-OC(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3})S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OP(O)(OR^{S3})_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(OR^{S3})$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個 $-R^{Z2}$ 基團取代；

其中每一 R^{S3} 獨立地為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Cak$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Hca$ ，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基或氰基；且

每一 $-R^{Z2}$ 獨立地係鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-OR^{S4}$ 、 $-SR^{S4}$ 、 $-NR^{S4}_2$ 、 $-C(O)R^{S4}$ 、 $-C(O)OR^{S4}$ 、 $-C(O)NR^{S4}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S4}_2$ 、 $-S(O)_2R^{S4}$ 、 $-OC(O)R^{S4}$ 、 $-N(R^{S4})C(O)R^{S4}$ 、 $-OC(O)OR^{S4}$ 、 $-OC(O)NR^{S4}_2$ 、 $-N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$ 、 $-N(R^{S4})C(O)NR^{S4}_2$ 、 $-N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$ 、 $-OP(O)(OR^{S4})_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(OR^{S4})$ ；且

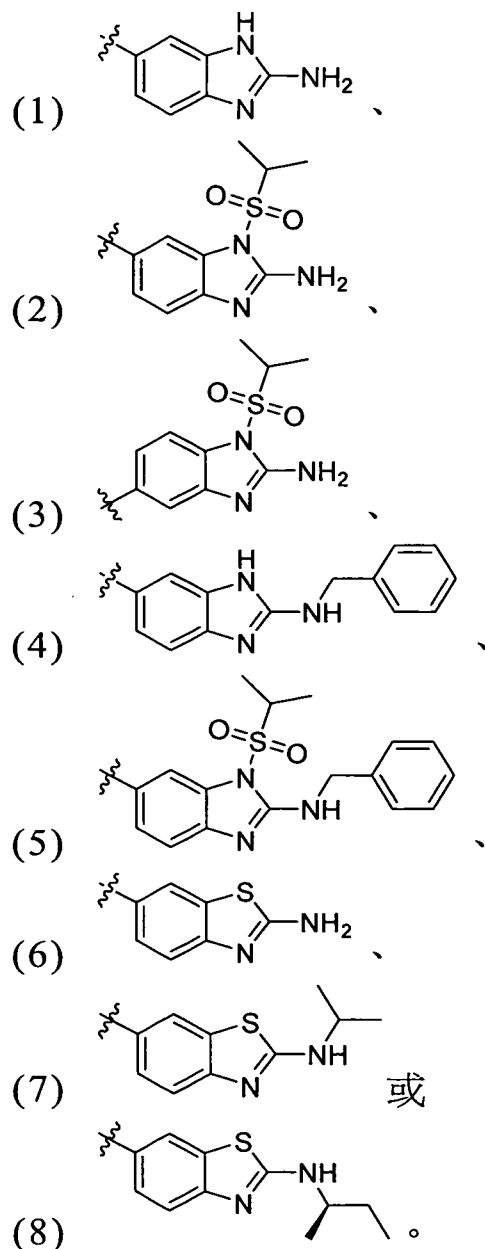
其中每一 R^{S4} 獨立地係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Cak$ 或

(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

前提係

(a) 當環A係Ar時，環B不為三唑基或咪唑啉-2-酮基；且

(b) Z不為



3. 如請求項1之化合物，其中

Z為

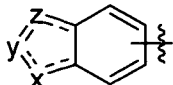
(a) 式  之稠合二環，其中

(1) 環A係-Ar，且

環B係6員Het；或

(2) 環A係6員Het，且

環B係5員Het；或

(b) 

其中

z係CH、O、S或N；

y係CH、CH₂或N；且

x係CH、O、S、N(R^a)；

前提係當z係N且x係N(R^a)時，y不為N；

其中R^a係氫、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵烷基、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)R、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)OR、-S(O)₂OR、-S(O)NR₂、-S(O)₂NR₂、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)NR₂；

其中每一R獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

其中Z視情況經一或兩個-R^z基團取代。

4. 如請求項2之化合物，其中

Z為

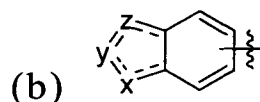
(a) 式  之稠合二環，其中

(1) 環A係-Ar，且

環B係6員Het；或

(2) 環A係6員Het，且

環B係5員Het；或



其中

z係CH、O、S或N；

y係CH、CH₂或N；且

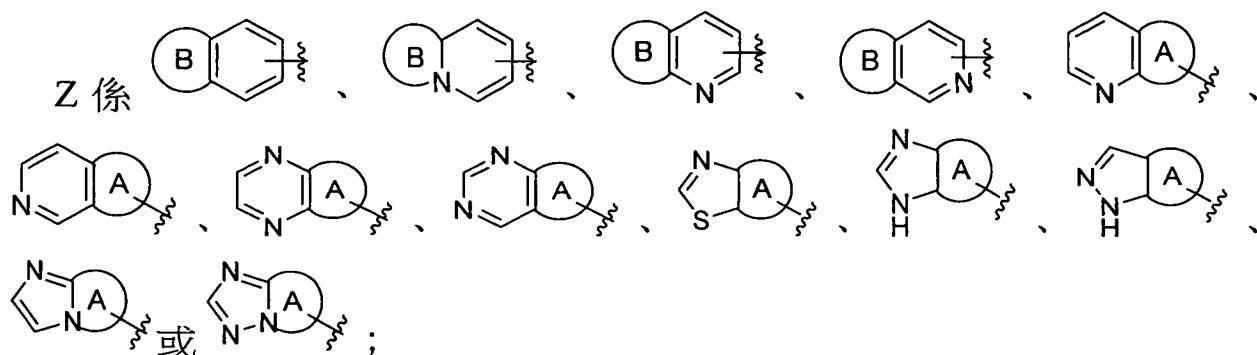
x係CH、O、S、N(R^a)；

前提係當z係N且x係N(R^a)時，y不為N；

其中

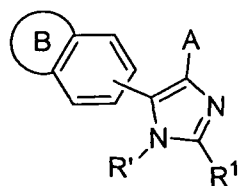
Z視情況經一或兩個各自獨立地為以下各項之-R^Z基團取代：鹵素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-C₁₋₆烷氧基、-OR^{S3}、-SR^{S3}、-C(O)R^{S3}、-C(O)OR^{S3}、-C(O)NR^{S3}₂、-S(O)₂NR^{S3}₂、-OC(O)R^{S3}、-N(R^{S3})C(O)R^{S3}、-OC(O)OR^{S3}、-OC(O)NR^{S3}₂、-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}、-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}₂、-N(R^{S3})S(O)₂R^{S3}、-OP(O)(OR^{S3})₂或-CH₂-OP(O)(OR^{S3})，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個-R^{Z2}基團取代。

5. 如請求項4之化合物，其中



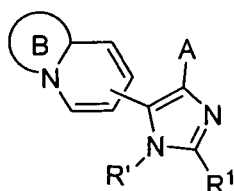
其中Z視情況經一或兩個-R^Z基團取代。

6. 如請求項4之化合物，其中該化合物具有式(Ia)結構：



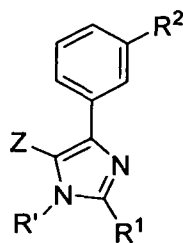
(Ia)。

7. 如請求項4之化合物，其中該化合物具有式(Ib)結構：



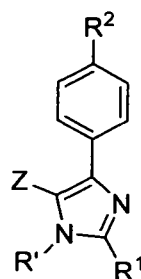
(Ib)。

8. 如請求項4之化合物，其中該化合物具有式(Ie)結構：



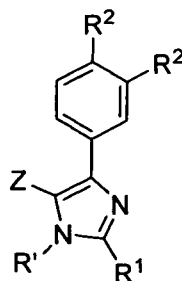
(Ie)。

9. 如請求項4之化合物，其中該化合物具有式(If)結構：



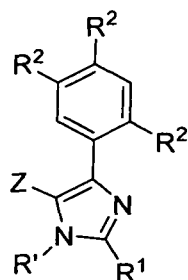
(If)。

10. 如請求項4之化合物，其中該化合物具有式(Ig)結構：



(Ig)。

11. 如請求項4之化合物，其中該化合物具有式(Ii)結構：



(Ii)。

12. 一種化合物，其係：

5-(4-苯基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-苯基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

5-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

5-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[d]噻唑；

5-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑；

6-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[d]噻唑；

6-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；

5-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

1-甲基-6-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-苯并[d]咪唑；

6-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[d]噻唑；

6-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；
 6-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 5-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑；
 6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；
 5-(4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑；
 6-(4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 5-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 6-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 6-(4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉酮；
 5-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 1-甲基-6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-苯并[*d*]咪
 唑；

6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；
 6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 -(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑；
 6-(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 5-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑；
 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 5-(1,2-二甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(1,2-二甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(1,2-二甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑；
 6-(1,2-二甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 5-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑；
 6-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 5-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑；

6-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 5-(4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑；
 6-(4-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑；
 5-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑；
 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑；
 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；
 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 5-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑；
 6-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑；
 6-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑；
 6-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 6-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；
 6-(4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 5-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 5-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡唑；

- 6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
- 6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶；
- 6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
- 6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；
- 6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
- 6-(2-甲基-4-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
- 5-(2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
- 6-(2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶；
- 6-(2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
- 6-(2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
- 5-(4-(3-氯苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
- 6-(4-(3-氯苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
- 6-(4-(3-氯苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶；
- 6-(4-(3-氯苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；
- 6-(4-(3-氯苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
- 5-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
- 6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
- 6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶；
- 6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
- 6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；
- 6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；

6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 5-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶；
 6-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 6-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；
 6-(2-乙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 5-(2-乙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(2-乙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(2-乙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶；
 6-(2-乙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 6-(2-乙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；
 5-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶；
 6-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 6-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；
 6-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 6-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；
 5-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；

6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；

6-(4-(3,4-二氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；

6-(2-乙基-4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶；

6-(2-乙基-4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；

6-(2-乙基-4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；

5-(4-(3-氯-5-氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(3-氯-5-氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；

6-(4-(3-氯-5-氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；

5-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶；

6-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；

6-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；

6-(2-乙基-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)喹啉；

5-(4-(3,5-二氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(3,5-二氟苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；

6-(4-(3-氯苯基)-2-(三氟甲基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶；

6-(4-(4-氟苯基)-2-(三氟甲基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶；

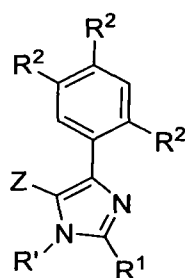
6-(2-異丙基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶；

5-(1*H*-吡啶-6-基)-4-(間-甲苯基)噻唑；

5-(1H-吡啶-5-基)-4-(間-甲苯基)噻唑；
4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-胺；
4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(1H-吡啶-5-基)噻唑；
5-(1H-吡啶-5-基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-胺；
4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(噻喹啉-6-基)噻唑-2-胺；
4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(1H-吡啶-6-基)噻唑；
4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(1H-吡啶-5-基)噻唑-2-胺；
6-(4-(間-甲苯基)噻唑-5-基)苯并[d]噻唑；
5-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)噻唑-2-胺；
5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-胺；
4-(3-氯苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-胺；
6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)噻唑-5-基)苯并[d]噻唑；
6-(4-(3-氯苯基)噻唑-5-基)苯并[d]噻唑；
4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑；
4-(3-氯苯基)-5-(1H-吡啶-5-基)噻唑-2-胺；
4-(3-氯苯基)-5-(噻喹啉-6-基)噻唑-2-胺；
4-(4-氟苯基)-5-(噻喹啉-6-基)噻唑-2-胺；
5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺；
4-(3-氯苯基)-5-(1H-吡啶-6-基)噻唑-2-胺；
5-(1H-吡啶-6-基)-4-(4-甲氧基苯基)噻唑-2-胺；
4-(4-氟-3-甲基苯基)-5-(1H-吡啶-6-基)噻唑-2-胺；
5-(1H-吡啶-5-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺；
5-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺；
5-(1H-吡啶-5-基)-4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-胺；
5-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(3-氟苯基)噻唑-2-胺；
4-(3-氟苯基)-5-(1H-吡啶-5-基)噻唑-2-胺；

5-(喹啉-6-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺；
 6-(4-(4-氟苯基)噻唑-5-基)苯并[d]噻唑；
 4-(4-甲氧基苯基)-5-(喹啉-6-基)噻唑-2-胺；
 4-(3-氟苯基)-5-(喹啉-6-基)噻唑-2-胺；
 5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-胺；
 5-(1H-吡唑-6-基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺；
 5-(苯并[d]噻唑-6-基)-4-(3-甲氧基苯基)噻唑-2-胺；
 4-(3-氟苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-胺；
 4-(4-氟苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-N-甲基噻唑-2-胺；
 或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物。

13. 一種化合物，其具有式(II)結構：



(II)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物，

其中

R'係氫或C₁-C₆烷基；

R¹係氫或C₁-C₆烷基；

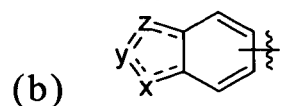
每一R²均獨立地為氫、鹵素或-C₁-C₆烷基；

Z為

(a) 式 之稠合二環，其中

環A係6員Het，且

環B係5員Het；或



其中

z係CH、O、S或N；

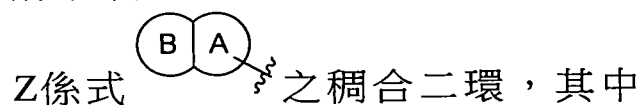
y係CH、CH₂或N；且

x係CH、O、S、N(R^a)；

前提係當z係N且x係N(R^a)時，y不為N；

其中R^a係氫或-C₁-C₆烷基。

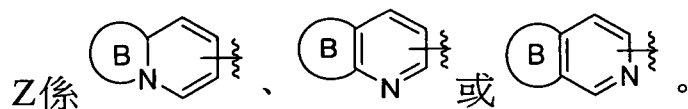
14. 如請求項13之化合物，其中



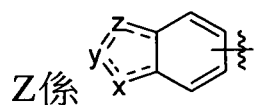
環A係6員Het，且

環B係5員Het。

15. 如請求項14之化合物，其中



16. 如請求項13之化合物，其中



其中

z係CH、O、S或N；

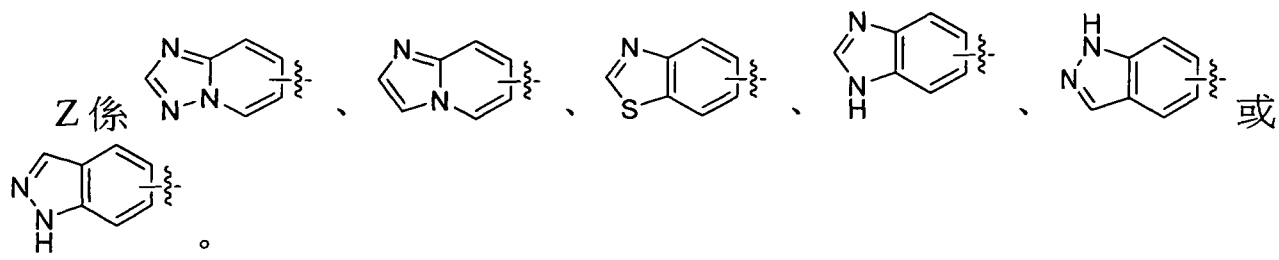
y係CH、CH₂或N；且

x係CH、O、S、N(R^a)；

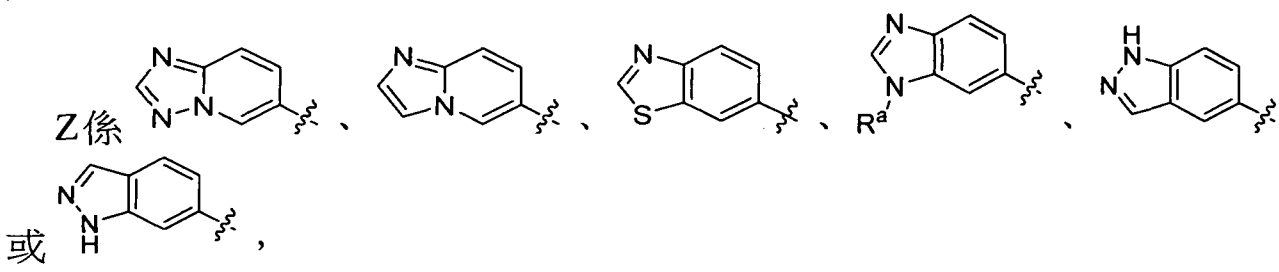
其中R^a係氫或-C₁-C₆烷基；

前提係當z係N且x係N(R^a)時，y不為N。

17. 如請求項13之化合物，其中

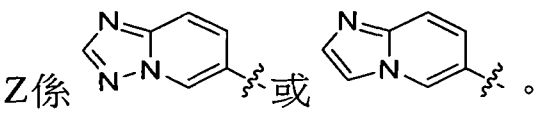


18. 如請求項13之化合物，其中

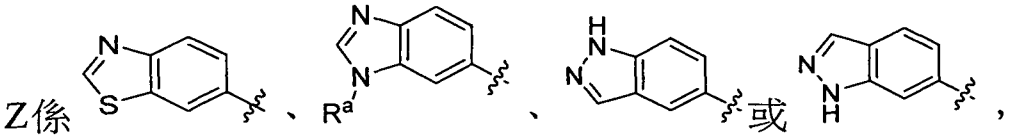


其中每一R^a獨立地係氫或-C₁-C₆烷基。

19. 如請求項14之化合物，其中

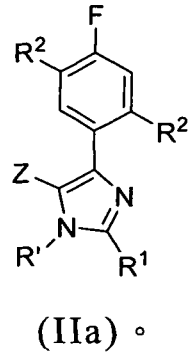


20. 如請求項16之化合物，其中

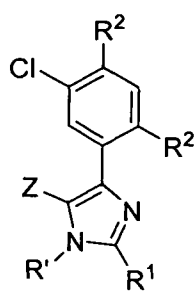


其中每一R^a獨立地係氫或-C₁-C₆烷基。

21. 如請求項13之化合物，其中該化合物具有式(IIa)結構：

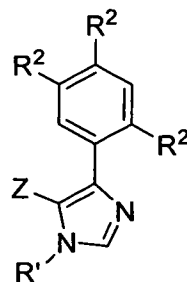


22. 如請求項13之化合物，其中該化合物具有式(IIc)結構：



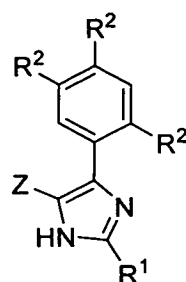
(IIc)。

23. 如請求項13之化合物，其中該化合物具有式(IIId)結構：



(IIId)。

24. 如請求項13之化合物，其中該化合物具有式(IIe)結構：



(IIe)。

25. 如請求項13之化合物，其中該化合物係：

5-(4-苯基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-苯基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

5-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

5-(4-(4-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[d]噻唑；

5-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

5-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 1-甲基-6-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑；
 6-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 5-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑；
 6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 5-(4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 5-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑；
 6-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 5-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 -(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 5-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑；
 6-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
 5-(4-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 5-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
 6-(2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶；
 6-(2-甲基-4-(2,4,5-三氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；

6-(4-(3-氯苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-呋|唑；

6-(4-(3-氯苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶；

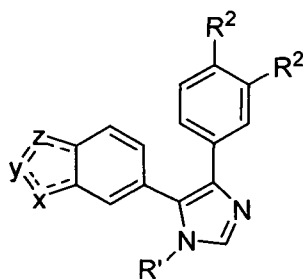
6-(2-乙基-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶；

6-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶；

6-(4-(3-氯苯基)-2-乙基-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物。

26. 一種化合物，其具有式(III)結構：



(III)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物，

其中

R' 係氫或 C_1 - C_6 烷基；

每一 R^2 均獨立地為氫、鹵素或 $-C_1$ - C_6 烷基；

z 係CH、O、S或N；

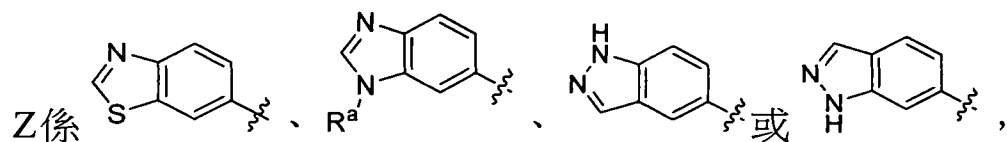
y 係CH、 CH_2 或N；且

x 係CH、O、S、 $N(R^a)$ ；

其中 R^a 係氫或 $-C_1$ - C_6 烷基，

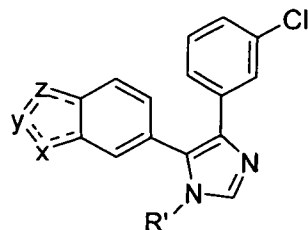
前提係當 z 係N且 x 係 $N(R^a)$ 時， y 不為N。

27. 如請求項26之化合物，其中



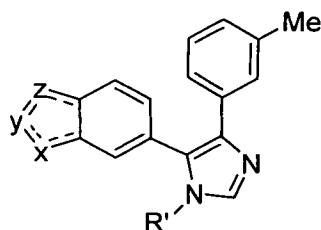
其中每一 R^a 獨立地係氫或 $-C_1-C_6$ 烷基。

28. 如請求項26之化合物，其中該化合物具有式(IIIe)結構：



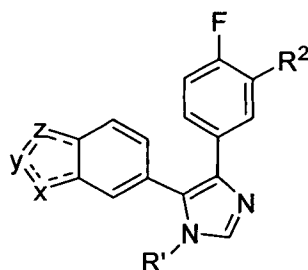
(IIIe)。

29. 如請求項26之化合物，其中該化合物具有式(IIIf)結構：



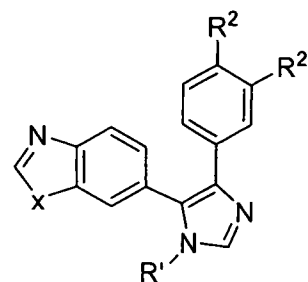
(IIIf)。

30. 如請求項26之化合物，其中該化合物具有式(IIIg)結構：



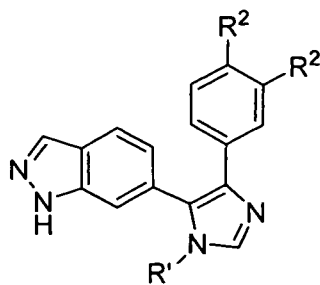
(IIIg)。

31. 如請求項26之化合物，其中該化合物具有式(IIIh)結構：



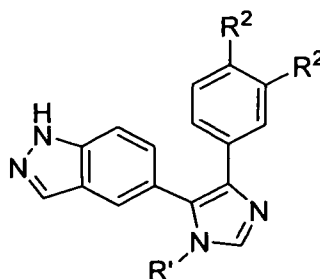
(IIIh)。

32. 如請求項26之化合物，其中該化合物具有式(IIIi)結構：



(IIIi)。

33. 如請求項26之化合物，其中該化合物具有式(IIIj)結構：



(IIIj)。

34. 如請求項25之化合物，其中該化合物係：

- 5-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
- 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
- 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
- 6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
- 5-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
- 6-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
- 5-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
- 6-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
- 6-(4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
- 5-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
- 6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；
- 6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑；
- 6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)苯并[*d*]噻唑；
- 5-(4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(3-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

5-(4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

5-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(1-甲基-4-(間-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

5-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物。

35. 如請求項25之化合物，其中該化合物係：

5-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

5-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

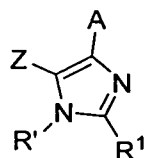
6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶；

6-(4-(3-氯苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑；

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物。

36. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之稀釋劑、載劑或賦形劑及如請求項2至35中任一項之化合物。

37. 一種化合物之用途，其用於製造用以治療有需要之個體之疾病或病況之藥劑，其中該化合物具有式(I)結構：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合

物，

其中

R' 係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷基氧基，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代： C_1 - C_6 烷基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基或氰基；

R^1 係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷基氧基、 $-OR^{S1}$ 、 $-NR^{S1}_2$ 、 $-SR^{S1}$ ，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代： C_1 - C_6 烷基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基或氰基；

其中每一 R^{S1} 均獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Cak$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Hca$ ，其中 Ar 、 Het 、 Cak 、 Hca 、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_1 - C_6 烷基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基或氰基；

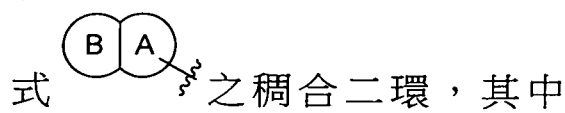
A 係視情況經1至5個 R^2 基團取代之苯基，其中

每一 R^2 均獨立地為鹵素、 $-C_1$ - C_6 烷基、 $-C_1$ - C_6 鹵烷基、 $-C_1$ - C_6 烷氧基、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經1個、2個、3個或4個各自獨立地為以下各項之基團取代：鹵素、氰基、硝基、 $-OR^{S2}$ 、 $-SR^{S2}$ 、 $-NR^{S2}_2$ 、 $-C(O)OR^{S2}$ 、 $-C(O)NR^{S2}_2$ 、 $-C(O)R^{S2}$ 、 $-S(O)R^{S2}$ 、 $-S(O)_2R^{S2}$ 、 $-S(O)OR^{S2}$ 、 $-S(O)_2OR^{S2}$ 、 $-S(O)NR^{S2}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S2}_2$ 、 $-OC(O)R^{S2}$ 、 $-OC(O)OR^{S2}$ 、 $-OC(O)NR^{S2}_2$ 、 $-N(R^{S2})C(O)R^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})C(O)OR^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})C(O)NR^{S2}_2$ 、 $-N(R^{S2})S(O)R^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基；

其中每一 R^{S2} 獨立地為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Cak$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Hca$ ，其中 Ar 、 Het 、 Cak 、 Hca 、烷基及鹵烷基

視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或
 氰基；

Z為



環A係Ar或5員或6員Het，

環B係5員或6員Het，

其中

Z視情況經一或兩個各自獨立地為以下各項之-R^Z基團取代：鹵素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-C₁-C₆烷氧基、-OR^{S3}、-SR^{S3}、-NR^{S3}₂、-C(O)R^{S3}、-C(O)OR^{S3}、-C(O)NR^{S3}₂、-S(O)₂NR^{S3}₂、-S(O)₂R^{S3}、-OC(O)R^{S3}、-N(R^{S3})C(O)R^{S3}、-OC(O)OR^{S3}、-OC(O)NR^{S3}₂、-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}、-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}₂、-N(R^{S3})S(O)₂R^{S3}、-OP(O)(OR^{S3})₂或-CH₂-OP(O)(OR^{S3})，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個-R^{Z2}基團取代；

其中每一R^{S3}獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或
 氰基；且

每一-R^{Z2}獨立地係鹵素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-C₁-C₆烷氧基、-OR^{S4}、-SR^{S4}、-NR^{S4}₂、-C(O)R^{S4}、-C(O)OR^{S4}、-C(O)NR^{S4}₂、-S(O)₂NR^{S4}₂、-S(O)₂R^{S4}、-OC(O)R^{S4}、-N(R^{S4})C(O)R^{S4}、-OC(O)OR^{S4}、-OC(O)NR^{S4}₂、-N(R^{S4})C(O)OR^{S4}、-N(R^{S4})C(O)NR^{S4}₂、-N(R^{S4})S(O)₂R^{S4}、-

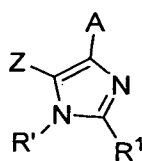
OP(O)(OR^{S4})₂或-CH₂-OP(O)(OR^{S4})；且

其中每一R^{S4}獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基。

38. 如請求項37之用途，其中該化合物係如請求項2至35中任一項之化合物或如請求項36之組合物。
39. 如請求項37或38之用途，其中該疾病或病況係藉由GDF-8介導或涉及GDF-8。
40. 如請求項37或38之用途，其中該疾病或病況係藉由TGF-β介導或涉及TGF-β。
41. 如請求項37或38之用途，其中該疾病或病況係肺高血壓、慢性腎病、急性腎病、創傷癒合、關節炎、骨質疏鬆症、腎病、鬱血性心臟衰竭、潰瘍、眼部病症、角膜創傷、糖尿病性腎病變、神經功能受損、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、動脈粥樣硬化、腹膜或真皮下黏著、腎纖維化、肺纖維化、特發性肺纖維化、肝纖維化、B型肝炎、C型肝炎、酒精誘導之肝炎、癌症、血色素沈積症、原發性膽汁性肝硬化、再狹窄、腹膜後纖維化、腸系膜纖維化、子宮內膜異位症、癥瘕、癌症、骨功能異常、發炎病症、皮膚結癥或光老化。
42. 如請求項37或38之用途，其中該疾病或病況係良性或惡性腫瘤、腦癌、腎癌、肝癌、腎上腺癌、膀胱癌、乳房癌、胃癌、胃腫瘤、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、陰道癌或甲狀腺癌、肉瘤、神經膠母細胞瘤、多發性骨髓瘤或胃腸癌症、結腸癌或結腸直腸腺瘤、頭頸腫瘤、表皮增

殖、黑色素瘤、牛皮癬、前列腺增生、贅瘤形成、上皮特徵之贅瘤形成、白血病、淋巴瘤、乳癌或白血病。

43. 如請求項37或38之用途，其中該疾病或病況係考登症候群 (Cowden syndrome)、萊爾米特-杜伯斯病 (Lhermitte-Dudos disease)、班-佐症候群 (Bannayan-Zonana syndrome) 或其中 PI3K/PKB路徑異常活化之其他疾病。
44. 一種化合物之用途，其用於製造用以治療有需要之個體之癌症之藥劑，其中該化合物具有式(I)結構：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物，

其中

R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

R¹係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基、-OR^{S1}、-NR^{S1}₂、-SR^{S1}，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

其中每一R^{S1}均獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

A係視情況經1至5個R²基團取代之苯基，其中

每一 R^2 均獨立地為鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-NO_2$ 或 $-CN$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經1個、2個、3個或4個各自獨立地為以下各項之基團取代：鹵素、氰基、硝基、 $-OR^{S2}$ 、 $-SR^{S2}$ 、 $-NR^{S2}_2$ 、 $-C(O)OR^{S2}$ 、 $-C(O)NR^{S2}_2$ 、 $-C(O)R^{S2}$ 、 $-S(O)R^{S2}$ 、 $-S(O)_2R^{S2}$ 、 $-S(O)OR^{S2}$ 、 $-S(O)_2OR^{S2}$ 、 $-S(O)NR^{S2}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S2}_2$ 、 $-OC(O)R^{S2}$ 、 $-OC(O)OR^{S2}$ 、 $-OC(O)NR^{S2}_2$ 、 $-N(R^{S2})C(O)R^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})C(O)OR^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})C(O)NR^{S2}_2$ 、 $-N(R^{S2})S(O)R^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；

其中每一 R^{S2} 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Ar、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Het、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Cak或 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_1-C_6 烷基、鹵素、 C_1-C_6 鹵烷基或氰基；

Z為

式  之稠合二環，其中

環A係Ar或5員或6員Het，

環B係5員或6員Het，

其中

Z視情況經一或兩個各自獨立地為以下各項之 $-R^Z$ 基團取代：鹵素、氰基、 C_1-6 烷基、 C_1-6 鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-OR^{S3}$ 、 $-SR^{S3}$ 、 $-NR^{S3}_2$ 、 $-C(O)R^{S3}$ 、 $-C(O)OR^{S3}$ 、 $-C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S3}_2$ 、 $-S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OC(O)R^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$ 、 $-OC(O)OR^{S3}$ 、 $-OC(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3})S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OP(O)(OR^{S3})_2$ 或 $-CH_2-$

OP(O)(OR^{S3})，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個-R^{Z2}基團取代；

其中每一R^{S3}獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；且

每一-R^{Z2}獨立地係鹵素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、-C₁-C₆烷氧基、-OR^{S4}、-SR^{S4}、-NR^{S4}₂、-C(O)R^{S4}、-C(O)OR^{S4}、-C(O)NR^{S4}₂、-S(O)₂NR^{S4}₂、-S(O)₂R^{S4}、-OC(O)R^{S4}、-N(R^{S4})C(O)R^{S4}、-OC(O)OR^{S4}、-OC(O)NR^{S4}₂、-N(R^{S4})C(O)OR^{S4}、-N(R^{S4})C(O)NR^{S4}₂、-N(R^{S4})S(O)₂R^{S4}、-OP(O)(OR^{S4})₂或-CH₂-OP(O)(OR^{S4})；且

其中每一R^{S4}獨立地係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

其與治療有效量之一或多種化學治療劑組合投與。

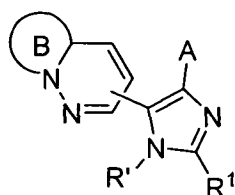
45. 如請求項44之用途，其中該一或多種化學治療劑獨立地選自由以下各項組成之群：抗代謝物、烷基化劑、配位化合物、鉑複合體、DNA交聯化合物、轉錄酶之抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、蛋白激酶抑制劑、拓樸異構酶抑制劑(topoisomerase inhibitor)、DNA小溝結合化合物、長春花生物鹼(vinca alkylid)、紫杉烷(taxane)、抗腫瘤抗生素、激素、芳香酶抑制劑、酶、生長因子受體抗體、細胞介素、細胞表面標記物拮

體、HDAC抑制劑、HSP 90抑制劑、BCL-2抑制劑、B-raf抑制劑、MEK抑制劑、mTOR抑制劑、蛋白酶體抑制劑及單株抗體。

46. 如請求項45之用途，其中該BCL-2抑制劑係ABT-199。
47. 如請求項45之用途，其中該一或多種化學治療劑獨立地選自由以下各項組成之群：二氯甲二乙胺(mechlorothamine)、環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法侖(melphalan)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、次乙亞胺、甲基三聚氰胺、丙卡巴肼(procarbazine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、胺甲喋呤(methotrexate)、氟尿嘧啶(flourouracil)、卡培他濱(capecitabine)、阿糖胞苷、吉西他濱(gemcitabine)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、巯嘌呤、氟達拉濱(fludarabine)、克拉屈濱(cladribine)、硫鳥嘌呤、硫唑嘌呤、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、歐洲紫杉醇(docetaxel)、秋水仙鹼(colchicine)、放線菌素D(actinomycin D)、道諾黴素(daunorubicin)、博來黴素(bleomycin)、L-天冬醯胺酶、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、普賴松(prednisone)、地塞米松(dexamethasone)、胺魯米特(amino glutethimide)、福美坦(formestane)、阿那曲唑(anastrozole)、羥助孕酮己酯(hydroxyprogesterone caproate)、甲羥助孕酮(medroxyprogesterone)、他莫昔芬(tamoxifen)、安吖啶(amsacrine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、托泊替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、喜樹鹼(camptothecin)、阿法替尼(afatinib)、阿西替尼(axitinib)、伯舒替尼(bosutinib)、硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、卡博替尼(cabozantinib)、

西地尼布(cediranib)、克唑替尼(crizotinib)、達沙替尼(dasatinib)、達拉菲尼(dabrafenib)、伊羅莫司(regorafenib)、依魯替尼(ibrutinib)、LDK378、LGX818、MEK162、瑞格菲尼(regorafenib)、魯索替尼(ruxolitinib)、司美替尼(selumetinib)、索拉菲尼(sorafenib)、曲美替尼(trametinib)、威羅菲尼(vemurafenib)、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊馬替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、來他替尼(lestaurtinib)、尼羅替尼(nilotinib)、帕博西尼(palbociclib)、帕唑帕尼(pazopanib)、潑馬替尼(pomatinib)、西馬夏尼(semaxanib)、西羅莫司(sirolimus)、舒尼替尼(sunitinib)、替西羅莫司(temsirolimus)、瓦拉他尼(vatalanib)、凡德他尼(vandetanib)、抗Her2抗體、干擾素- α 、干擾素- γ 、介白素2、GM-CSF、抗CTLA-4抗體、利妥昔單抗(rituximab)、抗CD33抗體、MGCD0103、伏立諾他(vorinostat)、17-AAG、沙利竇邁(thalidomide)、雷利竇邁(lenalidomide)、雷帕黴素(rapamycin)、CCI-779、多柔比星(doxorubicine)、吉西他濱、美法侖、NPI052、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、阿倫單抗(alemtuzumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、托西莫單抗(tositumomab)、碘-131托西莫單抗、曲妥珠單抗(trastuzumab)、阿多-曲妥珠單抗艾坦辛(ado-trastuzumab emtansine)、奧比妥珠單抗(obinutuzumab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、利妥昔單抗(rituximab)及抗TRAIL死亡受體抗體。

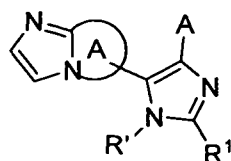
48. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(Iw)結構：



S

(Iw)。

49. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有式(Ix)結構：



(Ix)。

50. 一種化合物，其係：

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-順式-3-羥基環丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(1-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-
b]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-
b]噻嗪-3-甲腈

6-(1-(3,3-二氟環戊基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-
b]噻嗪-3-甲腈

(*S*)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羥基丁-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(1-環丙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-
甲腈

6-(1-(4,4-二氟環己基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-
b]噻嗪-3-甲腈

6-(1-(2-氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪
-3-甲腈

6-(1-乙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-異丙氧基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(1-(1-環丙基-2-甲氧基乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基環己基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(1-(3,3-二氟丙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-氟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟丙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(1-(2-氟-2-甲基丙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-異丙基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(1-(二環[1.1.1]戊-1-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-(羥基甲基)環丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

(*R*)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(4,4,4-三氟-1-羥基丁-2-基)-1*H*-咪唑-5-
基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

(*S*)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(4,4,4-三氟-1-羥基丁-2-基)-1*H*-咪唑-5-
基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(第三戊基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪
-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-((四氫呋喃-2-基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑
并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-
b]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丙基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻
嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪
唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-((顺式)-3-羟基环丁基)-1*H*-咪唑-5-基)
咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-环丁基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1-甲基环丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

(*S*)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1*H*-咪唑-5-
基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)
咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氯丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-
b]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-((3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基)-1*H*-咪唑-
5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(四氢呋喃-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪
唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-异戊基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻
嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-
3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻
 嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻
 嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
 [1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-
b]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟-2-羥基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)
 咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
 [1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氟-2-甲基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑
 并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-環丁基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻
 嗪-3-甲腈

6-(1-(二環[1.1.1]戊-1-基)-4-(3-氯-4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪
 唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氯乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-
b]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-環丙基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
 [1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1-甲基環丙基)甲基)-1*H*-咪唑-5-基)咪
 唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

(*R*)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環戊基)-1*H*-咪唑-5-基)咪
 唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

(*S*)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環戊基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(1-環丁基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(1-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(1-(第二丁基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

(*R*)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

(*R*)-6-(1-(2,3-二羥基丙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(1-(環丁基甲基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(1-乙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(戊-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-甲基丁-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(1-環丙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-異丙基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(4-羥基丁-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羥基丙-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-異丁基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羥基丁-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-氟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(1-(1,3-二羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(1-環戊基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-丙基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(1-(1-環丙基乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

(*S*)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(1-(2-乙氧基乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]
吡啶-3-甲腈

(*S*)-6-(1-(2,3-二羟基丙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑
并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-
3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-吗啉基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(氧杂环丁-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-
3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟环丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羟基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-
a]吡啶-3-甲腈

6-(1-(3-氟环丁基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻
吩-3-甲腈

(S)-6-(1-(1-氟丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脒

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氟環丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脒

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脒胺

6-(1-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脒胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脒胺

6-(1-(3,3-二氟環戊基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脒胺

6-(1-環丙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脒胺

6-(1-(4,4-二氟環己基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脒胺

6-(1-(2-氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脒胺

6-(1-乙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脒胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脒胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脒胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脒胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-異丙基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-乙基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(1,3-二羥基丙-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-順式-3-羥基環丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-異丙氧基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

(*S*)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羥基丁-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

6-(1-(3-氟環丁基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

(*S*)-6-(1-(1-氟丁-2-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

6-(1-(1,3-二羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

6-(1-(1-環丙基-2-甲氧基乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪
唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻
嗪-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻
嗪-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲
醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-異丙基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-
甲醯胺

6-(1-(二環[1.1.1]戊-1-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

6-(1-(2,2-二氟丙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]
噻嗪-3-甲醯胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-羥基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪
唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-((1*s*,3*s*)-3-羥基環丁基)-1*H*-咪唑-5-基)
咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氟環丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-羟基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲酰胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-(吡咯啉-1-基)乙基)-1*H*-咪唑-5-基)
咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲酰胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪
唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲酰胺

(*S*)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1*H*-咪唑-5-
基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲酰胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(四氢呋喃-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲酰胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲酰胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-异戊基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻
嗪-3-甲酰胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氯丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-
b]噻嗪-3-甲酰胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-环丁基乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲酰胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*b*]噻嗪-3-甲酰胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羟基丙-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-
a]吡啶-3-甲酰胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羟基丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡
啶-3-甲酰胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(4-羟基丁-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-
a]吡啶-3-甲酰胺

(*R*)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(1-(環丁基甲基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

(*S*)-6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(1-環戊基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(1-乙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

(*S*)-6-(1-(2,3-二羥基丙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-氟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(1-(3-(二甲基胺基)丙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

(*R*)-6-(1-(2,3-二羥基丙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(1-(1-環丙基乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-異丁基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟-2-羥基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-異丙基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(1-(1,3-二羥基丙-2-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(1-環丁基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(氧雜環丁-3-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(1-(第二丁基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羥基丙-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(2-羥基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-丙基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(1-(2-乙氧基乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(4-(4-氟苯基)-1-(1-羥基丁-2-基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(1-(3,3-二氟環丁基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氟丙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環丁基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶

(*R*)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環戊基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶

(*S*)-6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3,3-二氟環戊基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶

1-(4-(4-氟苯基)-5-(咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基)-1*H*-咪唑-1-基)環丙烷甲脞

6-(1-(1-(二氟甲基)環丙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪

3-(5-(3-氰基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸甲酯

6-(1-(1-乙醯基氮雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脞

6-(1-(1-(環丙烷羰基)氮雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脞

N-(第三丁基)-3-(5-(3-氰基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲醯胺

6-(1-(1-(氰基甲基)氮雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)

咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脞

6-(1-(1-(第三丁基胺甲酰基)氮雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲酰胺

(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)甲胺

N-((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)甲基)乙酰胺

N-((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)甲基)環丙烷甲酰胺

1-(第三丁基)-3-((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)甲基)脲

((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)甲基)胺基甲酸甲酯

((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)甲基)胺基甲酸異丙基酯

N-((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)甲基)新戊酰胺

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-*N*-羥基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脞

2-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)丙-2-醇

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-卡肼

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-*N*-甲基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲酰胺

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-*N,N*-二甲基

咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

N-環丙基-6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪

唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-*N*-甲氧基咪

唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]

噻嗪-3-基)甲醇

(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]

噻嗪-3-基)胺基甲酸甲酯

N-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并

[1,2-*b*]噻嗪-3-基)乙醯胺

1-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-

b]噻嗪-3-基)-2,2,2-三氟乙醇

1-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-

b]噻嗪-3-基)乙醇

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-3-(二氟甲基)

咪唑并[1,2-*b*]噻嗪

5-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-

b]噻嗪-3-基)噁唑

2-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-

b]噻嗪-3-基)乙醇

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]

吡啶

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并

[1,2-*a*]吡啶

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并

[1,2-*a*]吡啶

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*a*]吡啶

6-(4-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*a*]吡啶

6-(4-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑
并[1,2-*a*]吡啶

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]
吡啶-3-甲腈

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(4-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑
并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]
吡啶-3-甲酰胺

6-(4-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*a*]吡啶-3-甲酰胺

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并
[1,2-*a*]吡啶-3-甲酰胺

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并 5

[1,2-*a*]吡啶-3-甲酰胺

6-(4-(5-氯-2-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并

[1,2-*a*]吡啶-3-甲酰胺

6-(4-(5-氯-2,4-二氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑

并[1,2-*a*]吡啶-3-甲酰胺

6-(4-(3-氰基苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-

b]噻嗪-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-苯基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-

3-甲腈

6-(4-(3,5-二氯苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并

[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

N-(2-(5-(3-氰基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-

咪唑-4-基)苯基)甲烷磺酰胺

6-(4-(3-胺基苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-

b]噻嗪-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(*p*-甲苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]

噻嗪-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-甲氧基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并

[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑

并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑

并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

N-(3-(5-(3-氰基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-

咪唑-4-基)苯基)乙酰胺

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑

并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2-羥基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-羥基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-羥基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

2-(5-(3-氰基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醯胺

N-(3-(5-(3-氰基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)苯基)甲烷磺醯胺

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(2-(羥基甲基)苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-(甲基磺醯基)苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

3-(5-(3-氰基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-4-基)苯甲醯胺

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-(羥基甲基)苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-([1,1'-聯苯]-3-基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(4-(4-氰基苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪 5

唑并[1,2-*b*]嗒嗒-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1*H*-咪唑-5-基)

咪唑并[1,2-*b*]嗒嗒-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-咪唑-5-基)

咪唑并[1,2-*b*]嗒嗒-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑

并[1,2-*b*]嗒嗒-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-異丙氧基苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并

[1,2-*b*]嗒嗒-3-甲腈

6-(4-(4-胺基苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-

b]嗒嗒-3-甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(3-(2-羥基丙-2-基)苯基)-1*H*-咪唑-5-基)

咪唑并[1,2-*b*]嗒嗒-3-甲腈

6-(4-(3-氰基-4-氟苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并

[1,2-*b*]嗒嗒-3-甲腈

6-(1-(1-氰基環丙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]

嗒嗒-3-甲腈

6-(1-(2-氰基乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒

嗒-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-((1*r*,3*s*,5*R*,7*S*)-3-羥基金剛烷-1-基)-1*H*-咪唑-

5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗒-3-甲腈

6-(4-(4-氟苯基)-1-新戊基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]嗒嗒-3-

甲腈

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并

[1,2-*a*]吡啶

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并

[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

5-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1*H*-吡啶

1-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)乙醇

N-((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)甲基)-2,2-二氟乙胺

N-((6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)甲基)-3,3-二氟環丁胺

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-3-(二氟甲基)咪唑并 [1,2-*a*]吡啶

1-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)乙醇

N-環丙基-6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

N-(2-胺基-2-側氧基乙基)-6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡啶

7-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶

6-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-吡咯並[1,2-*a*]咪唑-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)胺基甲酸甲酯

3-環丙基-6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶

2-(6-(1-乙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)丙-2-醇

2-(6-(1-環丙基-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)丙-2-醇

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-3-氟咪唑并[1,2-*a*]吡啶

4-(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)嗎啉

6-(2-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

3-(3-胺甲醯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-2-(4-氟苯基)-5,6-二氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-7(8*H*)-甲酸甲酯

6-(7-乙醯基-2-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(2-(4-氟苯基)-7-甲基-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

6-(7-(2,2-二氟乙基)-2-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-*a*]吡嗪-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲醯胺

N-(4-(4-氟苯基)-5-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-1*H*-咪唑-2-基)乙醯胺

1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-5-(咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-1*H*-咪唑-2-胺

N-(5-(3-氰基咪唑并[1,2-*a*]吡啶-6-基)-1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-2-基)乙醯胺

6-(2-胺基-1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲腈

6-(1-(氮雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲脞

3-(5-(3-胺甲醯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-6-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-1-基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁基酯

6-(1-(氮雜環丁-3-基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-甲醯胺

(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-3-基)甲胺

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)-3-乙烯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲脞

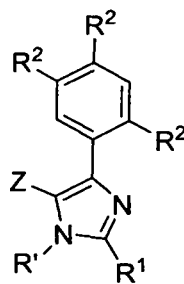
6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲酸乙酯

(6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-基)甲醇

6-(2-(4-氟苯基)-6,7-二氫-5*H*-吡咯並[1,2-*a*]咪唑-3-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-甲脞

6-(1-(2,2-二氟乙基)-4-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-3-胺。

51. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之稀釋劑、載劑或賦形劑及如請求項1及48至50中任一項之化合物。
52. 一種化合物，其具有式(II°)結構：



(II°)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物，

其中

R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₁₂烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基-OR^{S0}、-OR^{S0}、-R^{S0}或氰基；

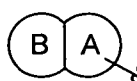
其中每一R^{S0}獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

R¹係氫或C₁-C₆烷基；

或R'及R¹與其所附接之原子組合以形成5員至8員Hca；

每一R²均獨立地為氫、鹵素、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-OR^{S2}或-OR^{S2}；

Z為

式  之稠合二環，其中

環A係6員Het，且

環B係5員Het；且

Z視情況經一或兩個各自獨立地為以下各項之-R^Z基團取

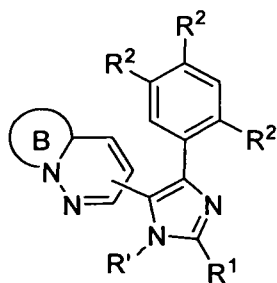
代：鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Hca}$ 、 $-\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{SR}^{S3}$ 、 $-\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{C(O)}\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{C(NR}^{S3})\text{NR}^{S3}\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{N(R}^{S3})\text{C(O)}\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{N(R}^{S3})\text{C(O)}\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{N(R}^{S3})\text{C(O)}\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{N(R}^{S3f})\text{S(O)}_2\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{OP(O)}(\text{OR}^{S3})_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{OP(O)}(\text{OR}^{S3})$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個 $-\text{R}^{Z2}$ 基團取代；

其中每一 R^{S3} 獨立地為氫、 $-\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{OR}^{S3}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Cak}$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Hca}$ ，其中 Ar 、 Het 、 Cak 、 Hca 、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{S4}_2$ 或氰基；且

每一 $-\text{R}^{Z2}$ 獨立地係鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-\text{OR}^{S4}$ 、 $-\text{SR}^{S4}$ 、 $-\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{C(O)}\text{OR}^{S4}$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{N(R}^{S4})\text{C(O)}\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{OR}^{S4}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{N(R}^{S4})\text{C(O)}\text{OR}^{S4}$ 、 $-\text{N(R}^{S4})\text{C(O)}\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{N(R}^{S4})\text{S(O)}_2\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{OP(O)}(\text{OR}^{S4})_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{OP(O)}(\text{OR}^{S4})$ ；且

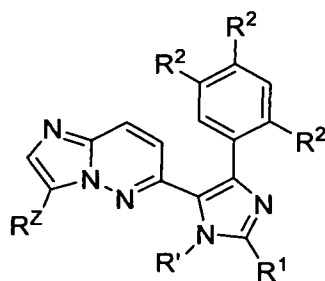
其中每一 R^{S4} 獨立地係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Cak}$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Hca}$ ，其中 Ar 、 Het 、 Cak 、 Hca 、烷基及鹵烷基視情況經一或兩個 C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基或氰基取代。

53. 如請求項52之化合物，其中該化合物具有式(IIj)結構：



(IIj)。

54. 一種化合物，其具有式(III°)結構：



(III°)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物，

其中

R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₁₂烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基-OR^{S0}、-OR^{S0}、-R^{S0}或氰基；

其中每一R^{S0}獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

R¹係氫或C₁-C₆烷基；

或R'及R¹與其所附接之原子組合以形成5員至8員Hca；

每一R²均獨立地為氫、鹵素、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-OR^{S2}或-OR^{S2}；且

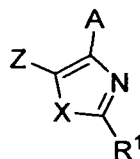
R^Z 係鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Hca}$ 、 $-\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{SR}^{S3}$ 、 $-\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{C(O)}\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{C(NR}^{S3})\text{NR}^{S3}\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{N(R}^{S3})\text{C(O)}\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{N(R}^{S3})\text{C(O)}\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{N(R}^{S3})\text{C(O)}\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{N(R}^{S3f})\text{S(O)}_2\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{OP(O)}(\text{OR}^{S3})_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{OP(O)}(\text{OR}^{S3})$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個 $-R^{Z2}$ 基團取代；

其中每一 R^{S3} 獨立地為氫、 $-\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{OR}^{S3}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Cak}$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Hca}$ ，其中 Ar 、 Het 、 Cak 、 Hca 、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{S4}_2$ 或氰基；且

每一 $-R^{Z2}$ 獨立地係鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-\text{OR}^{S4}$ 、 $-\text{SR}^{S4}$ 、 $-\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{C(O)}\text{OR}^{S4}$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{N(R}^{S4})\text{C(O)}\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{OR}^{S4}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{N(R}^{S4})\text{C(O)}\text{OR}^{S4}$ 、 $-\text{N(R}^{S4})\text{C(O)}\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{N(R}^{S4})\text{S(O)}_2\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{OP(O)}(\text{OR}^{S4})_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{OP(O)}(\text{OR}^{S4})$ ；且

其中每一 R^{S4} 獨立地係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Cak}$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Hca}$ ，其中 Ar 、 Het 、 Cak 、 Hca 、烷基及鹵烷基視情況經一或兩個 C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基或氰基取代。

55. 一種化合物之用途，其用於製造用以治療有需要之個體之疾病或病況之藥劑，其中該化合物具有式(I°)結構：



(I°)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物，

其中

X係-S-或-N(R')-

R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基、-(C₀-C₁₂烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、-OR^{S0}、C₁-C₆烷基-OR^{S0'}、-C(O)OR^{S0}、-C(O)R^{S0}、-C(O)NR^{S0}₂、-R^{S0}或氰基；

其中每一R^{S0}獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

R¹係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基、-OR^{S1}、-NR^{S1}₂、-SR^{S1}或-N(R^{S1})C(O)R^{S1}，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

其中每一R^{S1}均獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；或R'及R¹與其所附接之原子組合以形成5員至8員環；

A係視情況經1至5個 R^2 基團取代之苯基，其中

每一 R^2 均獨立地為鹵素、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 鹵代烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{S2})C(O)R^{S2}$ 、 $-OR^{S2}$ 、 $-C(O)NR^{S2}_2$ 、 $-N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$ 、 $-S(O)_2R^{S2}$ 、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Ar或-CN，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經1個、2個、3個或4個各自獨立地為以下各項之基團取代：鹵素、氰基、硝基、 $-OR^{S2}$ 、 $-SR^{S2}$ 、 $-NR^{S2}_2$ 、 $-C(O)OR^{S2}$ 、 $-C(O)NR^{S2}_2$ 、 $-C(O)R^{S2}$ 、 $-S(O)R^{S2}$ 、 $-S(O)_2R^{S2}$ 、 $-S(O)OR^{S2}$ 、 $-S(O)_2OR^{S2}$ 、 $-S(O)NR^{S2}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S2}_2$ 、 $-OC(O)R^{S2}$ 、 $-OC(O)OR^{S2}$ 、 $-OC(O)NR^{S2}_2$ 、 $-N(R^{S2})C(O)R^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})C(O)OR^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})C(O)NR^{S2}_2$ 、 $-N(R^{S2})S(O)R^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 鹵烷基；

其中每一 R^{S2} 獨立地為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Ar、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Het、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Cak或 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_1-C_6 烷基、鹵素、 C_1-C_6 鹵烷基或氰基；

Z為

式  之稠合二環，其中

環A係Ar或5員或6員Het，

環B係5員或6員Het，

其中

Z視情況經一或兩個各自獨立地為以下各項之 $-R^Z$ 基團取代：鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Het、 $-(C_0-C_6$ 烷基)-Hca、 $-OR^{S3}$ 、 $-SR^{S3}$ 、-

$\text{NR}^{\text{S}3}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{S}3}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{S}3}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}3}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{\text{S}3})\text{NR}^{\text{S}3}\text{OR}^{\text{S}3}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{S}3}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{S}3}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{S}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{S}3})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{S}3}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{\text{S}3}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}3}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{S}3})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{S}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{S}3})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}3}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{S}3\text{f}})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{S}3}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{S}3})_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{S}3})$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個 $-\text{R}^{\text{Z}2}$ 基團取代；

其中每一 $\text{R}^{\text{S}3}$ 獨立地為氫、 $-\text{NR}^{\text{S}3}_2$ 、 $-\text{OR}^{\text{S}3}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{-Ar}$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{-Het}$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{-Cak}$ 或 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{-Hca}$ ，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}4}_2$ 或氰基；且

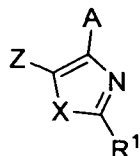
每一 $-\text{R}^{\text{Z}2}$ 獨立地係鹵素、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $-\text{OR}^{\text{S}4}$ 、 $-\text{SR}^{\text{S}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{S}4}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{S}4}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{S}4}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}4}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{S}4}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{S}4}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{S}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{S}4})\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{S}4}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{\text{S}4}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}4}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{S}4})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{S}4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{S}4})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{S}4}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{S}4})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{S}4}$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{S}4})_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{S}4})$ ；且

其中每一 $\text{R}^{\text{S}4}$ 獨立地係氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{-Ar}$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{-Het}$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{-Cak}$ 或 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{-Hca}$ ，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經一或兩個 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷基或氰基取代。

56. 如請求項55之用途，其中該化合物係如請求項1或50之化合物或如請求項51之組合物。

57. 如請求項55或56之用途，其中該疾病或病況係由GDF-8介導或涉及GDF-8。

58. 如請求項55或56之用途，其中該疾病或病況係由TGF- β 介導或涉及TGF- β 。
59. 如請求項55或56之用途，其中該疾病或病況係肺高血壓、慢性腎病、急性腎病、創傷癒合、關節炎、骨質疏鬆症、腎病、鬱血性心臟衰竭、潰瘍、眼部病症、角膜創傷、糖尿病性腎病變、神經功能受損、阿茲海默氏病、動脈粥樣硬化、腹膜或真皮下黏著、腎纖維化、肺纖維化、特發性肺纖維化、肝纖維化、B型肝炎、C型肝炎、酒精誘導之肝炎、癌症、血色素沈積症、原發性膽汁性肝硬化、再狹窄、腹膜後纖維化、腸系膜纖維化、子宮內膜異位症、癥瘕、癌症、骨功能異常、發炎病症、皮膚結癥或光老化。
60. 如請求項55或56之用途，其中該疾病或病況係良性或惡性腫瘤、腦癌、腎癌、肝癌、腎上腺癌、膀胱癌、乳房癌、胃癌、胃腫瘤、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、前列腺癌、胰臟癌、肺癌、陰道癌或甲狀腺癌、肉瘤、神經膠母細胞瘤、多發性骨髓瘤或胃腸癌症、結腸癌或結腸直腸腺瘤、頭頸腫瘤、表皮增殖、黑色素瘤、牛皮癬、前列腺增生、贅瘤形成、上皮特徵之贅瘤形成、白血病、淋巴瘤、乳癌或白血病。
61. 如請求項55或56之用途，其中該疾病或病況係考登症候群、萊爾米特-杜伯斯病、班-佐症候群或其中PI3K/PKB路徑異常活化之其他疾病。
62. 一種化合物之用途，其用於製造用以治療有需要之個體之癌症之藥劑，其中該化合物具有式(I°)結構：



(I°)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物，

其中

X係-S-或-N(R')-

R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基、-(C₀-C₁₂烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、-OR^{S0}、C₁-C₆烷基-OR^{S0'}、-C(O)OR^{S0}、-C(O)R^{S0}、-C(O)NR^{S0}₂、-R^{S0}或氰基；

其中每一R^{S0}獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

R¹係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基、-OR^{S1}、-NR^{S1}₂、-SR^{S1}或-N(R^{S1})C(O)R^{S1}，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

其中每一R^{S1}均獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；或R'及R¹與其所附接之原子組合以形成5員至8員環；

A係視情況經1至5個R²基團取代之苯基，其中

每一R²均獨立地為鹵素、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵烷基、-C₁-C₆烷基氧基、-C₁-C₆鹵代烷基氧基、-NO₂、-N(R^{S2})C(O)R^{S2}、-

OR^{S2} 、 $-C(O)NR^{S2}_2$ 、 $-N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$ 、 $-S(O)_2R^{S2}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Ar$ 或 $-CN$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經1個、2個、3個或4個各自獨立地為以下各項之基團取代：鹵素、氰基、硝基、 $-OR^{S2}$ 、 $-SR^{S2}$ 、 $-NR^{S2}_2$ 、 $-C(O)OR^{S2}$ 、 $-C(O)NR^{S2}_2$ 、 $-C(O)R^{S2}$ 、 $-S(O)R^{S2}$ 、 $-S(O)_2R^{S2}$ 、 $-S(O)OR^{S2}$ 、 $-S(O)_2OR^{S2}$ 、 $-S(O)NR^{S2}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S2}_2$ 、 $-OC(O)R^{S2}$ 、 $-OC(O)OR^{S2}$ 、 $-OC(O)NR^{S2}_2$ 、 $-N(R^{S2})C(O)R^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})C(O)OR^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})C(O)NR^{S2}_2$ 、 $-N(R^{S2})S(O)R^{S2}$ 、 $-N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$ 、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 或 $C_1-C_6\text{鹵烷基}$ ；

其中每一 R^{S2} 獨立地為氫、 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $C_1-C_6\text{鹵烷基}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Ar$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Cak$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Hca$ ，其中 Ar 、 Het 、 Cak 、 Hca 、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： $C_1-C_6\text{烷基}$ 、鹵素、 $C_1-C_6\text{鹵烷基}$ 或氰基；

Z 為

式  之稠合二環，其中

環A係 Ar 或5員或6員 Het ，

環B係5員或6員 Het ，

其中

Z 視情況經一或兩個各自獨立地為以下各項之 $-R^Z$ 基團取代：鹵素、氰基、 $C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $C_{1-6}\text{烯基}$ 、 $C_{1-6}\text{鹵烷基}$ 、 $-C_1-C_6\text{烷氧基}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Het$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-Hca$ 、 $-OR^{S3}$ 、 $-SR^{S3}$ 、 $-NR^{S3}_2$ 、 $-C(O)R^{S3}$ 、 $-C(O)OR^{S3}$ 、 $-C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-C(NR^{S3})NR^{S3}OR^{S3}$ 、 $-S(O)_2NR^{S3}_2$ 、 $-S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OC(O)R^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$ 、 $-OC(O)OR^{S3}$ 、 $-OC(O)NR^{S3}_2$ 、

5

$N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$ 、 $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}_2$ 、 $-N(R^{S3f})S(O)_2R^{S3}$ 、 $-OP(O)(OR^{S3})_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(OR^{S3})$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個 $-R^{Z2}$ 基團取代；

其中每一 R^{S3} 獨立地為氫、 $-NR^{S3}_2$ 、 $-OR^{S3}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Ar、 $-(C_0$ - C_6 烷基)-Het、 $-(C_0$ - C_6 鹵烷基)-Cak或 $-(C_0$ - C_6 鹵烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、鹵烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_1 - C_6 烷基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-C(O)NR^{S4}_2$ 或氰基；且

每一 $-R^{Z2}$ 獨立地係鹵素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-OR^{S4}$ 、 $-SR^{S4}$ 、 $-NR^{S4}_2$ 、 $-C(O)R^{S4}$ 、 $-C(O)OR^{S4}$ 、 $-C(O)NR^{S4}_2$ 、 $-S(O)_2NR^{S4}_2$ 、 $-S(O)_2R^{S4}$ 、 $-OC(O)R^{S4}$ 、 $-N(R^{S4})C(O)R^{S4}$ 、 $-OC(O)OR^{S4}$ 、 $-OC(O)NR^{S4}_2$ 、 $-N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$ 、 $-N(R^{S4})C(O)NR^{S4}_2$ 、 $-N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$ 、 $-OP(O)(OR^{S4})_2$ 或 $-CH_2-OP(O)(OR^{S4})$ ；且

其中每一 R^{S4} 獨立地係氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 $-(C_0$ - C_6 鹵烷基)-Ar、 $-(C_0$ - C_6 鹵烷基)-Het、 $-(C_0$ - C_6 鹵烷基)-Cak或 $-(C_0$ - C_6 鹵烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、鹵烷基及鹵烷基視情況經一或兩個 C_1 - C_6 鹵烷基、鹵素、 C_1 - C_6 鹵烷基或氰基取代；

其與治療有效量之一或多種化學治療劑組合投與。

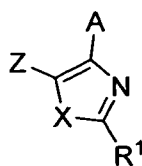
63. 如請求項62之用途，其中該一或多種化學治療劑獨立地選自由以下各項組成之群：抗代謝物、烷基化劑、配位化合物、鉑複合體、DNA交聯化合物、轉錄酶之抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、蛋白激酶抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、DNA小溝結合化合物、長春花生物鹼、紫杉烷、抗腫瘤抗生素、激素、芳香酶抑制劑、酶、生長因子受體抗體、細胞介素、細胞表面標記物抗

體、HDAC抑制劑、HSP 90抑制劑、BCL-2抑制劑、B-raf抑制劑、MEK抑制劑、mTOR抑制劑、蛋白酶體抑制劑及單株抗體。

64. 如請求項63之用途，其中該BCL-2抑制劑係ABT-199。
65. 如請求項63之用途，其中該一或多種化學治療劑獨立地選自由以下各項組成之群：二氯甲二乙胺、環磷醯胺、異環磷醯胺、美法侖、氮芥苯丁酸、次乙亞胺、甲基三聚氰胺、丙卡巴肼、達卡巴嗪、替莫唑胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、胺甲喋呤、氟尿嘧啶、卡培他濱、阿糖胞苷、吉西他濱、胞嘧啶阿拉伯糖苷、巯嘌呤、氟達拉濱、克拉屈濱、硫鳥嘌呤、硫唑嘌呤、長春鹼、長春新鹼、太平洋紫杉醇、歐洲紫杉醇、秋水仙鹼、放線菌素D、道諾黴素、博來黴素、L-天冬醯胺酶、順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、普賴松、地塞米松、胺魯米特、福美坦、阿那曲唑、經助孕酮己酯、甲經助孕酮、他莫昔芬、安吖啶、米托蒽醌、托泊替康、伊立替康、喜樹鹼、阿法替尼、阿西替尼、伯舒替尼、硼替佐米、卡非佐米、卡博替尼、西地尼布、克唑替尼、達沙替尼、達拉菲尼、伊羅莫司、依魯替尼、LDK378、LGX818、MEK162、瑞格菲尼、魯索替尼、司美替尼、索拉菲尼、曲美替尼、威羅菲尼、厄洛替尼、吉非替尼、伊馬替尼、拉帕替尼、來他替尼、尼羅替尼、帕博西尼、帕唑帕尼、潑馬替尼、西馬夏尼、西羅莫司、舒尼替尼、替西羅莫司、瓦拉他尼、凡德他尼、抗Her2抗體、干擾素- α 、干擾素- γ 、介白素2、GM-CSF、抗CTLA-4抗體、利妥昔單抗、抗CD33抗體、MGCD0103、伏立諾他、17-AAG、沙利竇邁、雷利竇邁、雷帕黴素、CCI-779、多柔比星、吉西他濱、美法侖、NPI052、吉妥珠單抗、阿倫單抗、西妥昔單抗、替伊莫單抗、托西莫單抗、碘-131托西莫單抗、曲妥珠單抗、阿多-曲妥珠單抗艾坦

辛、奧比妥珠單抗、貝伐珠單抗、利妥昔單抗、及抗TRAIL死亡受體抗體。

66. 一種化合物之用途，其用於製造用以治療有需要之個體之癌症之藥劑，其中該化合物具有式(I°)結構：



(I°)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物，

其中

X係-S-或-N(R')-

R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基、-(C₀-C₁₂烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、-OR^{S0}、C₁-C₆烷基-OR^{S0'}、-C(O)OR^{S0}、-C(O)R^{S0}、-C(O)NR^{S0}₂、-R^{S0}或氰基；

其中每一R^{S0}獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

R¹係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基、-OR^{S1}、-NR^{S1}₂、-SR^{S1}或-N(R^{S1})C(O)R^{S1}，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

其中每一R^{S1}均獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-

(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；或R'¹及R¹與其所附接之原子組合以形成5員至8員環；

A係視情況經1至5個R²基團取代之苯基，其中

每一R²均獨立地為鹵素、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵烷基、-C₁-C₆烷氧基、-C₁-C₆鹵代烷氧基、-NO₂、-N(R^{S2})C(O)R^{S2}、-OR^{S2}、-C(O)NR^{S2}₂、-N(R^{S2})S(O)₂R^{S2}、-S(O)₂R^{S2}、-(C₀-C₆烷基)-Ar或-CN，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經1個、2個、3個或4個各自獨立地為以下各項之基團取代：鹵素、氰基、硝基、-OR^{S2}、-SR^{S2}、-NR^{S2}₂、-C(O)OR^{S2}、-C(O)NR^{S2}₂、-C(O)R^{S2}、-S(O)R^{S2}、-S(O)₂R^{S2}、-S(O)OR^{S2}、-S(O)₂OR^{S2}、-S(O)NR^{S2}₂、-S(O)₂NR^{S2}₂、-OC(O)R^{S2}、-OC(O)OR^{S2}、-OC(O)NR^{S2}₂、-N(R^{S2})C(O)R^{S2}、-N(R^{S2})C(O)OR^{S2}、-N(R^{S2})C(O)NR^{S2}₂、-N(R^{S2})S(O)R^{S2}、-N(R^{S2})S(O)₂R^{S2}、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基；

其中每一R^{S2}獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

Z為

式  之稠合二環，其中

環A係Ar或5員或6員Het，

環B係5員或6員Het，

其中

Z視情況經一或兩個各自獨立地為以下各項之 $-R^Z$ 基團取代：鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Hca}$ 、 $-\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{SR}^{S3}$ 、 $-\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{C(O)R}^{S3}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{S3}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{C(NR}^{S3})\text{NR}^{S3}\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{S3}$ 、 $-\text{N(R}^{S3})\text{C(O)R}^{S3}$ 、 $-\text{OC(O)OR}^{S3}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{N(R}^{S3})\text{C(O)OR}^{S3}$ 、 $-\text{N(R}^{S3})\text{C(O)NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{N(R}^{S3f})\text{S(O)}_2\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{OP(O)(OR}^{S3})_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{OP(O)(OR}^{S3})$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個 $-R^{Z2}$ 基團取代；

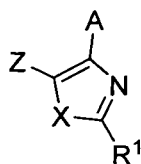
其中每一 R^{S3} 獨立地為氫、 $-\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{OR}^{S3}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Cak}$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Hca}$ ，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{C(O)NR}^{S4}_2$ 或氰基；且

每一 $-R^{Z2}$ 獨立地係鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-\text{OR}^{S4}$ 、 $-\text{SR}^{S4}$ 、 $-\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{C(O)R}^{S4}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{S4}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{S4}$ 、 $-\text{N(R}^{S4})\text{C(O)R}^{S4}$ 、 $-\text{OC(O)OR}^{S4}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{N(R}^{S4})\text{C(O)OR}^{S4}$ 、 $-\text{N(R}^{S4})\text{C(O)NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{N(R}^{S4})\text{S(O)}_2\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{OP(O)(OR}^{S4})_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{OP(O)(OR}^{S4})$ ；且

其中每一 R^{S4} 獨立地係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Cak}$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Hca}$ ，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經一或兩個 C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基或氰基取代；

其係與治療有效量之一或多種腫瘤免疫劑組合投與。

67. 一種化合物之用途，其用於製造用以治療患癌症之個體之藥劑，其中該化合物係具有式(I^o)結構之TGF-β抑制劑：



(I^o)

或其醫藥上可接受之鹽、前藥或N氧化物或其溶劑合物或水合物，

其中

X係-S-或-N(R')-

R'係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基、-(C₀-C₁₂烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基、-OR^{S0}、C₁-C₆烷基-OR^{S0'}、-C(O)OR^{S0}、-C(O)R^{S0}、-C(O)NR^{S0}₂、-R^{S0}或氰基；

其中每一R^{S0}獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

R¹係氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷基氧基、-OR^{S1}、-NR^{S1}₂、-SR^{S1}或-N(R^{S1})C(O)R^{S1}，其各自視情況經1至3個各自獨立地為以下各項之部分取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

其中每一R^{S1}均獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-

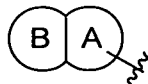
C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；或R'及R¹與其所附接之原子組合以形成5員至8員環；

A係視情況經1至5個R²基團取代之苯基，其中

每一R²均獨立地為鹵素、-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆鹵烷基、-C₁-C₆烷氧基、-C₁-C₆鹵代烷氧基、-NO₂、-N(R^{S2})C(O)R^{S2}、-OR^{S2}、-C(O)NR^{S2}₂、-N(R^{S2})S(O)₂R^{S2}、-S(O)₂R^{S2}、-(C₀-C₆烷基)-Ar或-CN，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經1個、2個、3個或4個各自獨立地為以下各項之基團取代：鹵素、氰基、硝基、-OR^{S2}、-SR^{S2}、-NR^{S2}₂、-C(O)OR^{S2}、-C(O)NR^{S2}₂、-C(O)R^{S2}、-S(O)R^{S2}、-S(O)₂R^{S2}、-S(O)OR^{S2}、-S(O)₂OR^{S2}、-S(O)NR^{S2}₂、-S(O)₂NR^{S2}₂、-OC(O)R^{S2}、-OC(O)OR^{S2}、-OC(O)NR^{S2}₂、-N(R^{S2})C(O)R^{S2}、-N(R^{S2})C(O)OR^{S2}、-N(R^{S2})C(O)NR^{S2}₂、-N(R^{S2})S(O)R^{S2}、-N(R^{S2})S(O)₂R^{S2}、C₁-C₆烷基或C₁-C₆鹵烷基；

其中每一R^{S2}獨立地為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、-(C₀-C₆烷基)-Ar、-(C₀-C₆烷基)-Het、-(C₀-C₆烷基)-Cak或-(C₀-C₆烷基)-Hca，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代：C₁-C₆烷基、鹵素、C₁-C₆鹵烷基或氰基；

Z為

式  之稠合二環，其中

環A係Ar或5員或6員Het，

環B係5員或6員Het，

其中

Z視情況經一或兩個各自獨立地為以下各項之 $-R^Z$ 基團取代：鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Hca}$ 、 $-\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{SR}^{S3}$ 、 $-\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{C(O)}\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{S3})\text{NR}^{S3}\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{S3})\text{C(O)}\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{S3})\text{C(O)}\text{OR}^{S3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{S3})\text{C(O)}\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{S3f})\text{S(O)}_2\text{R}^{S3}$ 、 $-\text{OP(O)}(\text{OR}^{S3})_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{OP(O)}(\text{OR}^{S3})$ ，其中每一烷基、鹵烷基及烷氧基視情況經一或兩個 $-R^{Z2}$ 基團取代；

其中每一 R^{S3} 獨立地為氫、 $-\text{NR}^{S3}_2$ 、 $-\text{OR}^{S3}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Cak}$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Hca}$ ，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經以下各項取代： C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{S4}_2$ 或氰基；且

每一 $-R^{Z2}$ 獨立地係鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-\text{OR}^{S4}$ 、 $-\text{SR}^{S4}$ 、 $-\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{C(O)}\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{C(O)}\text{OR}^{S4}$ 、 $-\text{C(O)}\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{S4})\text{C(O)}\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{OR}^{S4}$ 、 $-\text{OC(O)}\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{S4})\text{C(O)}\text{OR}^{S4}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{S4})\text{C(O)}\text{NR}^{S4}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{S4})\text{S(O)}_2\text{R}^{S4}$ 、 $-\text{OP(O)}(\text{OR}^{S4})_2$ 或 $-\text{CH}_2-\text{OP(O)}(\text{OR}^{S4})$ ；且

其中每一 R^{S4} 獨立地係氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Ar}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Het}$ 、 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Cak}$ 或 $-(C_0-C_6\text{烷基})-\text{Hca}$ ，其中Ar、Het、Cak、Hca、烷基及鹵烷基視情況經一或兩個 C_{1-6} 烷基、鹵素、 C_{1-6} 鹵烷基或氰基取代；且

且該藥劑進一步包含抗癌劑，該抗癌劑為特異地結合至程式5

化死亡-1 (PD-1)受體且抑制PD-1活性之抗體或其抗原-結合部分。

68. 如請求項67之用途，其中該PD-1抑制劑係藉由輸注投與。
69. 如請求項67或68之用途，其中該抗PD-1抗體係尼沃魯單抗(nivolumab)。