201726657

(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 201726657 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：105141702 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 12 月 16 日

(51)Int. Cl.： *C07D401/14 (2006.01)* *C07D413/14 (2006.01)*
A61K31/496 (2006.01) *A61K31/506 (2006.01)*

(30)優先權：2015/12/18 歐洲專利局 15201230.8
2016/03/17 歐洲專利局 16160885.6
2016/10/12 歐洲專利局 16193418.7

(71)申請人：拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國

(72)發明人：史古茲 渥克 SCHULZE, VOLKER (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 1321 頁

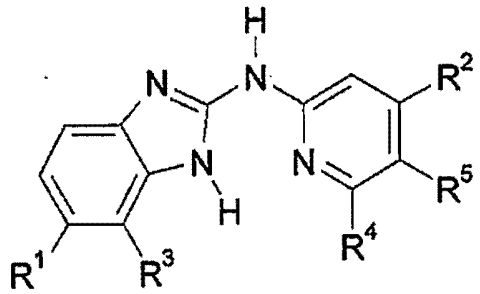
(54)名稱

雜芳基苯并咪唑化合物

HETEROARYLBENZIMIDAZOLE COMPOUNDS

(57)摘要

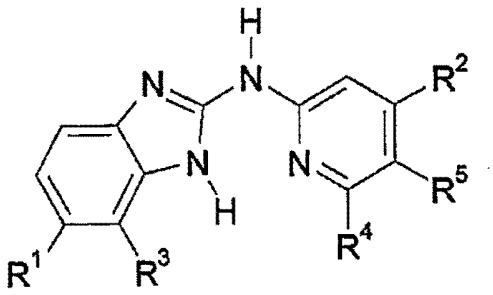
本發明涵蓋通式(I)之雜芳基苯并咪唑化合物：



(I)，

其中 R^1、R^2、R^3、R^4 及 R^5 如本文所定義；製備該等化合物之方法；適用於製備該等化合物之中間化合物；包含該等化合物之醫藥組合物及組合；及該等化合物以單獨藥劑形式或與其他活性成分組合用於製造用於治療或預防疾病，尤指過度增殖性及/或發炎性病症的醫藥組合物之用途。

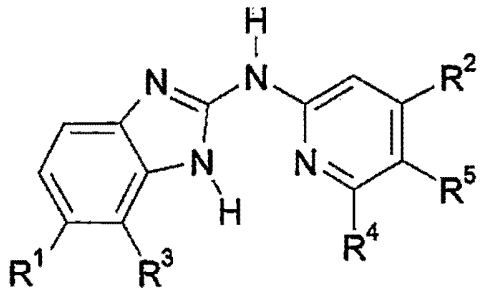
The present invention covers heteroarylbenzimidazole compounds of general formula (I):



(I),

in which R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined herein, methods of preparing said compounds, intermediate compounds useful for preparing said compounds, pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds and the use of said compounds for manufacturing pharmaceutical compositions for the treatment or prophylaxis of diseases, in particular of hyperproliferative and/or inflammatory disorders, as a sole agent or in combination with other active ingredients.

特徵化學式：



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

雜芳基苯并咪唑化合物

【英文發明名稱】

HETEROARYLBENZIMIDAZOLE COMPOUNDS

【技術領域】

本發明涵蓋如本文所描述及定義的通式(I)之雜芳基苯并咪唑化合物；製備該等化合物之方法；適用於製備該等化合物之中間化合物；包含該等化合物之醫藥組合物及組合；及該等化合物以單獨藥劑形式或與其他活性成分組合用於製造用於治療或預防疾病，尤指過度增殖性及/或發炎性病症的醫藥組合物之用途。

【先前技術】

本發明涵蓋抑制Tank結合激酶1 (TBK1)及/或IκB激酶ε (IKKε)的通式(I)之雜芳基苯并咪唑化合物。

Tank結合激酶1 (TBK1)及IκB激酶ε (IKKε)為兩種非典型IκB激酶(IKK)。其在干擾素調節因子(IRF)及核因子κB (NF-κB)信號級聯中起關鍵作用。TBK1及IKKε彼此共有49%一致性及65%相似性且激酶結構域與IKKα及IKKβ 27%一致(Shen RR及Hahn WC (2011) Emerging roles for the non-canonical IKKs in cancer. *Oncogene* 30(6):631-641)。IKKε及TBK1兩者由N末端激酶結構域、泛素樣結構域、C末端LZ及HLH基元組成(Larabi A等人 (2013) Crystal structure and mechanism of activation of TANK-binding kinase 1. *Cell reports* 3(3):734-746)。儘管其在結構方面有相似性，但TBK1及IKKε展現差異表現模式。如同IKKα及IKKβ，TBK1

遍在地表現。相比之下，IKKε表現限於特定組織室，於淋巴組織、周邊血液淋巴細胞及胰臟中偵測到最高水準。各種上皮來源之細胞株亦展現IKKε表現(綜述於Shen RR及Hahn WC (2011) Emerging roles for the non-canonical IKKs in cancer. *Oncogene* 30(6):631-641中)。

TBK1最初鑑別為IKK相關絲胺酸/蘇胺酸激酶，其與IKKε複合誘導IFN-I基因轉錄作為抗病毒先天性免疫反應之一部分。在此路徑內，TBK1存在於Toll樣受體之下游且具有轉錄因子IRF3及IRF7作為天然受質，該等轉錄因子在由TBK1磷酸化後易位至細胞核且觸發IFN-I基因轉錄(Han KJ等人 (2004) Mechanisms of the TRIF-induced interferon-stimulated response element and NF-kappaB activation and apoptosis pathways. *The Journal of biological chemistry* 279(15):15652-15661)。

儘管TBK1及IKKε不為典型IKKα/β/γ信號傳導複合物之一部分，但此等激酶最初表徵為NF-κB之活化劑且靶向多種NF-κB成員及效應子。兩種IKK相關激酶均在典型地靶向於IκBα上的兩個絲胺酸殘基之一處使IκBα磷酸化(Shen RR及Hahn WC (2011) Emerging roles for the non-canonical IKKs in cancer. *Oncogene* 30(6):631-641)。

TBK1及IKKε與若干疾病之病理生理學有關且如學術界及醫藥工業兩者之若干藥物發現項目所展現代表藥物開發之有前景的潛在標靶，如最近由Yu及同事所綜述(Yu T等人 (2015) TBK1 inhibitors: a review of patent literature (2011 - 2014). *Expert opinion on therapeutic patents*:1-12)。

關於TBK1及IKKε於癌症生物學中之作用，最近的文獻資料已提供明確且堅實的證據。

發現IKKε於乳癌株及乳癌瘤中擴增。後續實驗將IKKε鑑別為乳癌致癌基因(Boehm JS等人 (2007) Integrative genomic approaches identify IKBKE as a breast cancer oncogene. *Cell* 129(6):1065-1079)。其他群體之研究進一步證實IKKε(及TBK1)於乳癌中之作用(例如Barbie TU等人 (2014) Targeting an IKBKE cytokine network impairs triple-negative breast cancer growth. *The Journal of clinical investigation* 124(12):5411-5423，Jiang Z, Liu JC, Chung PE, Egan SE及Zacksenhaus E (2014) Targeting HER2(+) breast cancer: the TBK1/IKKepsilon axis. *Oncoscience* 1(2):180-182)，且展現於神經膠質瘤中之作用(Guan H等人 (2011) IKBKE is over-expressed in glioma and contributes to resistance of glioma cells to apoptosis via activating NF-kappaB. *The Journal of pathology* 223(3):436-445)。

TBK1在低氧條件下上調且經展示表現為促血管生成因子(Korherr C等人 (2006) Identification of proangiogenic genes and pathways by high-throughput functional genomics: TBK1 and the IRF3 pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103(11):4240-4245)。此外，TBK1於HUVEC細胞中之過度表現經由IRF3之活化誘導促血管生成因子之分泌(Korherr C等人 (2006) Identification of proangiogenic genes and pathways by high-throughput functional genomics: TBK1 and the IRF3 pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103(11):4240-4245)。另外，TBK1已經鑑別為經由小GTP酶及Ras效應子RalB使先天性免疫信號傳導與腫瘤細胞存活相關之關鍵因子(Chien Y等人

(2006) RalB GTPase-mediated activation of the IkappaB family kinase TBK1 couples innate immune signaling to tumor cell survival. *Cell* 127(1):157-170)。

顯然，Ras轉型之癌細胞對TBK1誘導之存活信號成癮，且TBK1激酶抑制因此可構成癌症治療之腫瘤細胞特異性方法。與此一致，TBK1經展示為具有活化KRas之細胞株所必需。此使TBK1的RalB介導之活化與致癌KRas下游的特異性NF-κB調節之存活信號之產生相關(Barbie DA等人(2009) Systematic RNA interference reveals that oncogenic KRAS-driven cancers require TBK1. *Nature* 462(7269):108-112)。此外，據展示，KRAs之間經由TBK1/IKKε至CCL5及IL-6分泌的自分泌迴路可引起腫瘤細胞之自刺激性生長刺激。關於肺腺癌，尤指關於非小細胞肺癌(NSCLC)展示此(Zhu Z等人 (2014) Inhibition of KRAS-driven tumorigenicity by interruption of an autocrine cytokine circuit. *Cancer discovery* 4(4):452-465)。

除其於癌症中之作用以外，TBK1已經提出為治療自體免疫疾病、發炎及其他疾病之標靶。TBK1參與調節類風濕性滑膜炎且亦充當神經發炎、微血管發炎及胃炎中之關鍵調節因子。其他潛在適應症包括肥胖及2型糖尿病。TBK1信號傳導亦已經展示參與介導正常眼壓青光眼、家族性肌肉萎縮性側索硬化(ALS)及額顳葉型癡呆病。在癌症領域中，有增加數目之報導展現，TBK1介導癌細胞株，尤指視致癌KRAS表現而定的彼等中細胞之細胞凋亡及增殖。另外，據展示，TBK1藉由與雷帕黴素(rapamycin)之哺乳動物標靶相互作用且抑制其功能而在維持前列腺癌(PCa)細胞中之藥物抗性方面起關鍵作用，此可誘導PCa細胞中之細胞週期停滯。此外，若干報

導已表明，TBK1參與乳癌調節，尤指於人類HER2陽性乳癌細胞中。TBK1靜默減少ERα(雌激素受體)陽性乳癌細胞中上皮標記之表現且增加間葉細胞標記之表現。此外，TBK1在輻射誘導之上皮-間葉細胞轉化中起顯著作用。另外，NF-κB信號傳導路徑之TBK1依賴性機制促成K-Ras驅動之非小細胞肺癌細胞中的自體吞噬成癮(綜述於Yu T等人 (2015) TBK1 inhibitors: a review of patent literature (2011 - 2014). *Expert opinion on therapeutic patents*:1-12中)。

不同於本發明化合物的衍生自化學型之TBK1及/或IKKε之各種抑制劑已描述於如列於以下之專利申請案及科學出版物中：

WO 2010127754揭示3-([1,2,3]-三唑-4-基-吡咯并[2.3-b]吡啶衍生物作為PDK1、IKKε及TBK 1之抑制劑。

WO 2011046970揭示胺基-嘧啶化合物作為TBK1及/或IKKε之抑制劑。

WO 2012010826揭示嘧啶化合物作為TBK1及/或IKKε之抑制劑。

WO 2012104007揭示7-氮雜吲哚衍生物作為PDK1、IKKε、TBK 1及TGF-β之抑制劑。

WO 2012161877揭示吡啶及吡嗪衍生物作為TBK1及IKKε之抑制劑。

WO 2012161879揭示噻唑衍生物作為TBK1及IKKε之抑制劑。

E. G. McIver等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7169-7173揭示嘧啶衍生物作為TBK1及IKKε之抑制劑。

T. Wang等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2063-2069揭示氮雜苯并咪唑衍生物作為TBK1及IKKε之抑制劑。

CN 103251600尤其揭示2-胺基-4-(3'-氰基-4'-吡咯啶基)苯基嘧啶化

合物作為TBK-1之抑制劑。

WO 2013024282揭示TBK1及IKKε中之一或兩者之抑制劑，或TBK1及IKKε一或兩者之表現之下調因子，其用於視PI3激酶路徑而定的治療癌症之方法中；且引用揭示TBK1及IKKε之其他抑制劑的多個其他專利申請案及科學出版物。

WO 2013034238揭示苯甲腈衍生物作為TBK1及IKKε之抑制劑。

WO 2013075785揭示3-氰基芳基-1H-吡唑并[2.3-b]吡啶衍生物作為TBK1及IKKε之抑制劑。

WO 2013117285揭示呋喃并[3,2b]及噻吩并[3.2-b]吡啶衍生物作為TBK1及IKKε之抑制劑。

WO 2014004863揭示雜芳族化合物作為TBK1及/或IKKε之抑制劑。

J. W. Johannes等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1138-1143揭示6-芳基-氮雜苯并咪唑衍生物作為TBK1及IKKε之抑制劑。

US 20150344473揭示稠合雜芳族化合物作為TBK1及IKKε之抑制劑。

US 20160289196揭示吡唑衍生物作為TNIK、TBK1及/或IKKε之抑制劑。

US 20160297815揭示7-氮雜吲哚及4,7-二氮雜吲哚衍生物作為TBK1及/或IKKε之抑制劑。

該目標亦由近期的綜述文章解決，參見T. Yu, Y. Yang, D. Q. Yin, S. Hong, Y.-J. Son, J.-H. Kim及J. Y, Cho, TBK1 inhibitors: a review of patent literature (2011-2014), *Expert Opin. Ther. Patents* 2015, 25(11), 1385-1396。

多個公開之專利申請案揭示與本發明化合物相比展示一定結構相似

性、然而針對不同生物活性機制及/或不同技術領域之化學結構：

WO 1998056376揭示用於調節蛋白質酪胺酸激酶相關信號轉導之雜芳基化合物。

WO 2002076438揭示Flt-1受體之配位體。

WO 2004058762揭示有絲分裂原活化蛋白激酶活化的蛋白激酶-2(MK-2)之抑制劑。

WO 2004085425揭示稠合唑衍生物作為激酶抑制劑。

WO 2005020921揭示c-Kit調節劑及使用方法。

US 2005038023揭示吡唑化合物作為蛋白激酶抑制劑。

WO 2006099379揭示苯并唑衍生物作為β-分泌酶抑制劑。

WO 2007084390揭示有機化合物作為HDAC抑制劑。

WO 2007089512揭示雜環化合物作為葡糖激酶之活化劑。

WO 2007100646揭示多環化合物作為各種蛋白激酶受體酶(諸如Tie-2及Aurora激酶)之調節劑。

WO 2008057280揭示多環化合物作為各種蛋白激酶受體(諸如Tie-2及Aurora激酶)之調節劑。

WO 2010034797揭示1H-苯并咪唑-5-甲醯胺作為抗發炎劑。

WO 2010115736揭示雜環化合物作為二氫乳清酸脫氫酶之抑制劑。

WO 2011161159揭示雜環化合物作為激酶抑制劑。

WO 2012068546揭示雜環胺作為IRAK-1及IRAK-4之抑制劑。

WO 2015031564揭示經取代之1H-苯并[d]咪唑系列化合物作為離胺酸特異性去甲基酶(LSD-1)抑制劑。

然而，目前先進技術未描述如所描述及本文所定義的本發明之通式(I)

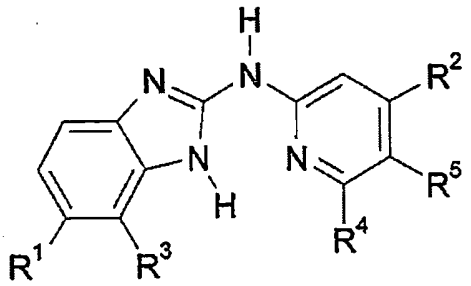
之雜芳基苯并咪唑化合物。

現已發現本發明化合物具有驚人的有利特性，且此構成本發明之基礎。

詳言之，已令人驚訝地發現本發明化合物可有效抑制TBK1及/或IKKε且因此可用於治療或預防例如過度增殖性及/或發炎性病症(諸如癌症)。

【發明內容】

根據第一態樣，本發明涵蓋通式(I)化合物：



(I)，

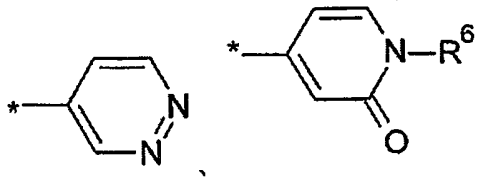
其中：

R^1 表示選自以下之基團：

吡唑基、咪唑基、噁二唑基、三唑基、異噁唑基、噻吩基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、嘧啶基、三嗪基及吡嗪基，該基團視情況經一個R^6基團取代，且該基團另外視情況經不同或相同之R^7基團取代一次或兩次，

或

R^1 表示選自以下之基團：



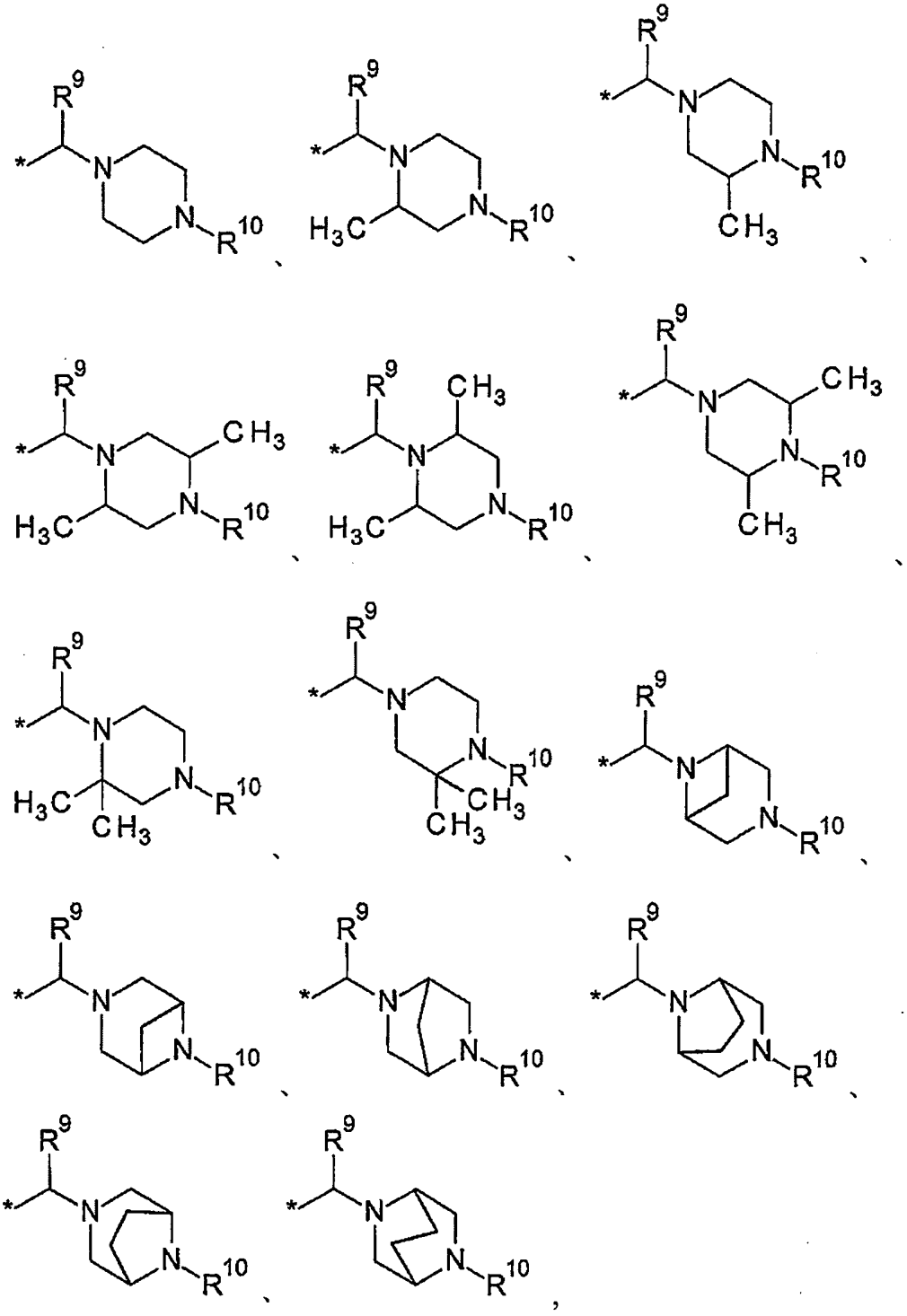
除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

或

R^1　表示選自以下之基團：吡啶-3-基或噠嗪-3-基，其視情況經一個R^8基團取代；

R^2　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基及C_1-C_6烷氧基；

R^4 表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4鹵烷氧基；

R^5 表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基及C_3-C_6環烷基；

R^6 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_6環烷基及(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-，

該C_3-C_6環烷基及該(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-視情況經氟原子、氯原子或選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^7 表示鹵素原子或選自以下之基團：羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_3鹵烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8環烷基、C_4-C_8環烯基、(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、(苯基)-C_1-C_3烷基-、4至7員雜環烷基、5至7員雜環烯基、雜螺環烷基、苯基、雜芳基、-CN、-$(CH_2)_x$-$N(R^{11})R^{11a}$、-$C(=O)R^{13}$、-$C(=O)$-OR^{13}、-$C(=O)$-$N(R^{11})R^{11a}$、-$N(R^{11})R^{11a}$、-$N(R^{16})$-$C(=O)$-R^{13}、-$N(R^{16})$-$S(=O)_2$-R^{13}、-$N(R^{16})$-$C(=O)$-$N(R^{11})R^{11a}$、-$N(R^{16})$-$C(=O)$-OR^{13}、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_3-C_8環烷氧基、(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷氧基)-、苯氧基-、雜芳氧基-、-O-$(CH_2)_x$-苯基、-O-$(CH_2)_x$-雜芳基、-O-$C(=O)$-R^{13}、-O-$C(=O)$-$N(R^{11})R^{11a}$、C_1-C_6烷硫基、C_1-C_6鹵烷硫基、

$-S(=O)-R^{13}$、$-S(=O)_2-R^{13}$、$-S(=O)_2-N(R^{11})R^{11a}$及$-S(=O)(=NR^{17})R^{13}$，

該C_3-C_8環烷基、該(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷基)-及該(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷氧基)-視情況經氟原子、氯原子或選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該4至7員雜環烷基、該5至7員雜環烯基及該雜螺環烷基視情況經氟原子、氯原子或選自側氧基、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，且

該雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、三氟甲基、C_1-C_3烷氧基及三氟甲氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

$-(O-CH_2-O)-$、$-(O-(CH_2)_2-O)-$、$-(O-(CH_2)_2)-$、$-(CH_2-O-CH_2)-$、$-(NR^{16}-(CH_2)_2-O)-$、$-(NR^{16}-(CH_2)_3-O)-$、$-(S-(CH_2)_2)-$、$-(O-(CH_2)_3)-$、$-((CH_2)_3)-$、$-((CH_2)_4)-$、$-(O-CH=CH)-$、$-(S-CH=CH)-$；

R^8　表示氫原子或選自以下之基團：甲基、乙基、甲氧基、乙氧基及二甲胺基；

R^9　表示氫原子或-CN或C_1-C_3烷基；

R^{10}　表示選自以下之基團：$-C(=O)R^{12}$、$-C(=O)OR^{13}$、$-C(=O)N(R^{14})R^{14a}$、$-S(=O)_2R^{15}$、$-S(=O)_2N(R^{14})R^{14a}$、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基之相同或不同基團取代一

次、兩次或三次；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-及苯甲基，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經鹵素原子或選自羥基、側氧基、-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、$-C(=O)R^{18}$、$-C(=O)OR^{18}$及$-S(=O)_2R^{18}$之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{12} 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、4至7員雜環烷基、5至7員雜環烯基、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該C_3-C_6環烷基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^{13} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基及苯甲基；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_3-C_6環烷基及苯甲基，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情

況經鹵素原子或選自羥基、-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{15} 表示選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_6烷基)-、(C_1-C_3烷氧基)-(C_2-C_3烷氧基)-(C_1-C_6烷基)-、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、4至7員雜環烷基、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^{16} 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基及苯甲基；

R^{17} 表示氫原子或選自以下之基團：-CN、-C(=O)OR^{13}、C_1-C_4烷基及苯甲基；

R^{18} 表示C_1-C_3烷基；

x 表示選自1、2、3及4之整數，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

定義

術語「經取代」意謂指定原子或基團上之一或多個氫原子經來自指定基團之選擇置換，其限制條件為不超過現有情形下指定原子之正常原子價。容許取代基及/或變數之組合。

術語「視情況經取代」意謂取代基之數目可等於或不同於零。除非另外指示，否則視情況經取代之基團有可能經可藉由於任何可用碳或氮或硫

原子上用非氫取代基置換氫原子而容納的許多視情況存在之取代基取代。通常且若不另外陳述，則視情況存在之取代基當存在時之數目有可能為1、2、3、4或5，尤其1、2或3。

如本文所用，例如在本發明之通式(I)化合物之取代基的定義中術語「一或多個」意謂「1、2、3、4或5個，特定言之1、2、3或4個，更特定言之1、2或3個，甚至更特定言之1或2個」。

若複合取代基由多於一個部分組成，例如(C_1-C_4烷氧基)-(C_1-C_4烷基)-，則既定部分之位置有可能在該複合取代基之任何適合位置處，亦即C_1-C_4烷氧基部分可連接至該(C_1-C_4烷氧基)-(C_1-C_4烷基)-的C_1-C_4烷基部分之任何碳原子。該種複合取代基之開頭或末尾處之連字符指示該複合取代基與分子之其餘部分之連接點。若包含碳原子及視情況一或多個雜原子(諸如氮、氧或硫原子)之環經取代基取代，則有可能的為：該取代基在該環之任何適合位置處鍵結，其鍵結至適合碳原子及/或適合雜原子。

術語「包含(comprising)」當用於本說明書中時包括「由……組成(consisting of)」。

若在本發明文本內任何項目稱為在本說明書內「見上文(*supra*)」，則其參考前面頁面中任一者中或同一頁面上方的說明書內進行之各別揭示內容中的任一者。

若在本發明文本內任何項目稱為在本說明書內「見下文(*infra*)」，則其參考後續頁面中任一者中或同一頁面下方的說明書內進行之各別揭示內容中的任一者。

若在本發明文本內任何項目稱為「如本文所提及」，則其意謂其可在本發明文本中之任何位置提及。

如本發明文本中所提及之術語具有以下含義：

術語「鹵素原子」意謂氟、氯、溴或碘原子，特定言之氟、氯或溴原子。

如本文所用，側氧基取代基表示經由雙鍵鍵結至碳原子或硫原子之氧原子。

術語「C_1-C_6烷基」意謂具有1、2、3、4、5或6個碳原子之直鏈或分支鏈的飽和單價烴基，例如為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基或1,3-二甲基丁基，或其異構體。特定言之，該基團具有1、2、3或4個碳原子(「C_1-C_4烷基」)，例如為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、異丁基或第三丁基，更特定言之具有1、2或3個碳原子(「C_1-C_3烷基」)，例如為甲基、乙基、正丙基或異丙基。

術語「C_2-C_6伸烷基」意謂具有2、3、4、5或6個碳原子之直鏈或分支鏈的飽和二價烴鏈(或「繫鏈」)，例如為-CH_2-CH_2-(「伸乙基」或「C_2伸烷基」)；-CH_2-CH_2-CH_2-、-C(H)(CH_3)-CH_2-或-C(CH_3)$_2$-(「伸丙基」或「C_3伸烷基」)；或例如-CH_2-C(H)(CH_3)-CH_2-、-CH_2-C(CH_3)$_2$-、-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-(「伸丁基」或「C_4伸烷基」)；「C_5伸烷基」，例如-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-(「伸正戊基」)；或「-C_6伸烷基-」，例如-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-(「伸正己基」)或-C(CH_3)$_2$-C(CH_3)$_2$-基團。特定言之，該伸烷基為-C(CH_3)$_2$-C(CH_3)$_2$-基團。

術語「C_1-C_6羥烷基」意謂直鏈或分支鏈的飽和單價烴基，其中術語「C_1-C_6烷基」如上文所定義，且其中1、2或3個氫原子經羥基置換，例如為羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、1,2-二羥乙基、3-羥丙基、2-羥丙基、1-羥丙基、1-羥基丙烷-2-基、2-羥基丙烷-2-基、2,3-二羥丙基、1,3-二羥基丙烷-2-基、3-羥基-2-甲基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙基、1-羥基-2-甲基-丙基。

術語「C_1-C_6烷硫基」意謂式(C_1-C_6烷基)-S-之直鏈或分支鏈的飽和單價基團，其中術語「C_1-C_6烷基」如上文所定義，例如為甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、異丙基硫基、丁基硫基、第二丁基硫基、異丁基硫基、第三丁基硫基、戊基硫基、異戊基硫基、己基硫基。

術語「C_1-C_6鹵烷基」意謂直鏈或分支鏈的飽和單價烴基，其中術語「C_1-C_6烷基」如上文所定義，且其中一或多個氫原子經相同或不同鹵素原子置換。特定言之，該鹵素原子為氟原子，以得到「C_1-C_6氟烷基」，特定言之「C_1-C_4氟烷基」，更特定言之「C_1-C_3氟烷基」。該C_1-C_6鹵烷基為例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基或1,3-二氟丙烷-2-基。

術語「C_1-C_6烷氧基」意謂式(C_1-C_6烷基)-O-之直鏈或分支鏈的飽和單價基團，其中術語「C_1-C_6烷基」如上文所定義，例如為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基或正己氧基，或其異構體。

術語「C_1-C_6鹵烷氧基」意謂如上文所定義之直鏈或分支鏈的飽和單價C_1-C_6烷氧基，其中一或多個氫原子經相同或不同鹵素原子置換。特定言之，該鹵素原子為氟原子，以得到「C_1-C_6氟烷氧基」，特定言之「C_1-C_4

氟烷氧基」，更特定言之「C_1-C_3氟烷氧基」。該C_1-C_6鹵烷氧基為例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基或五氟丙氧基。

術語「C_1-C_6鹵烷硫基」意謂如上文所定義之直鏈或分支鏈的飽和單價C_1-C_6烷硫基，其中一或多個氫原子經相同或不同鹵素原子置換。特定言之，該鹵素原子為氟原子，以得到「C_1-C_6氟烷硫基」，特定言之「C_1-C_4氟烷硫基」，更特定言之「C_1-C_3氟烷硫基」。該C_1-C_6鹵烷硫基為例如氟甲基硫基、二氟甲基硫基、三氟甲基硫基、2,2,2-三氟乙基硫基或五氟乙基硫基。

術語「C_2-C_6烯基」意謂含有一個雙鍵且具有2、3、4、5或6個碳原子、特定言之2或3個碳原子(「C_2-C_3烯基」)之直鏈或分支鏈的單價烴基。該烯基為例如乙烯基(ethenyl或「vinyl」)、丙-2-烯-1-基(或「烯丙基」)、丙-1-烯-1-基、丁-3-烯基、丁-2-烯基、丁-1-烯基、戊-4-烯基、戊-3-烯基、戊-2-烯基、戊-1-烯基、己-5-烯基、己-4-烯基、己-3-烯基、己-2-烯基、己-1-烯基、丙-1-烯-2-基(或「異丙烯基」)、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、1-甲基丙-1-烯基、3-甲基丁-3-烯基、2-甲基丁-3-烯基、1-甲基丁-3-烯基、3-甲基丁-2-烯基、2-甲基丁-2-烯基、1-甲基丁-2-烯基、3-甲基丁-1-烯基、2-甲基丁-1-烯基、1-甲基丁-1-烯基、1,1-二甲基丙-2-烯基、1-乙基丙-1-烯基、1-丙基乙烯基、1-異丙基乙烯基、4-甲基戊-4-烯基、3-甲基戊-4-烯基、2-甲基戊-4-烯基、1-甲基戊-4-烯基、4-甲基戊-3-烯基、3-甲基戊-3-烯基、2-甲基戊-3-烯基、1-甲基戊-3-烯基、4-甲基戊-2-烯基、3-甲基戊-2-烯基、2-甲基戊-2-烯基、1-甲基戊-2-烯基、4-甲基戊-1-烯基、3-甲基戊-1-烯基、2-甲基戊-1-烯基、1-甲基戊-1-烯基、

3-乙基丁-3-烯基、2-乙基丁-3-烯基、1-乙基丁-3-烯基、3-乙基丁-2-烯基、2-乙基丁-2-烯基、1-乙基丁-2-烯基、3-乙基丁-1-烯基、2-乙基丁-1-烯基、1-乙基丁-1-烯基、2-丙基丙-2-烯基、1-丙基丙-2-烯基、2-異丙基丙-2-烯基、1-異丙基丙-2-烯基、2-丙基丙-1-烯基、1-丙基丙-1-烯基、2-異丙基丙-1-烯基、1-異丙基丙-1-烯基、3,3-二甲基丙-1-烯基、1-(1,1-二甲基乙基)乙烯基。特定言之，該基團為乙烯基或烯丙基。

術語「C_2-C_6炔基」意謂含有一個參鍵且含有2、3、4、5或6個碳原子、特定言之2或3個碳原子(「C_2-C_3炔基」)之直鏈或分支鏈的單價烴基。該C_2-C_6炔基為例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基(或「炔丙基」)、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-異丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或3,3-二甲基丁-1-炔基。特定言之，該炔基為乙炔基、丙-1-炔基或丙-2-炔基。

術語「C_3-C_8環烷基」意謂含有3、4、5、6、7或8個碳原子(「C_3-C_8環烷基」)之飽和單價單或雙環烴環。特定言之，該基團為單環且具有3、4、5或6個碳原子(「C_3-C_6環烷基」)。該C_3-C_8環烷基為例如單環烴環，例如為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基；或雙環烴環，例如為雙環[4.2.0]辛基或八氫并環戊二烯基。

術語「C_4-C_8環烯基」意謂含有4、5、6、7或8個碳原子及一個雙鍵之單價單或雙環烴環。特定言之，該環含有4、5或6個碳原子(「C_4-C_6環烯基」)。該C_4-C_8環烯基為例如單環烴環，例如為環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基或環辛烯基；或雙環烴環，例如為雙環[2.2.1]庚-2-烯基或雙環[2.2.2]辛-2-烯基。

術語「C_3-C_8環烷氧基」意謂含有3、4、5、6、7或8個碳原子(「C_3-C_8環烷基氧基」)的式(C_3-C_8環烷基)-O-之飽和單價單或雙環基團，其中術語「C_3-C_8環烷基」如上文所定義，例如為環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基或環辛氧基。

術語「螺環烷基」意謂飽和單價雙環烴基，其中兩個環共有一個共同環碳原子，且其中該雙環烴基含有5、6、7、8、9、10或11個碳原子，該螺環烷基有可能經由除螺碳原子以外之任一碳原子連接至分子之其餘部分。該螺環烷基為例如螺[2.2]戊基、螺[2.3]己基、螺[2.4]庚基、螺[2.5]辛基、螺[2.6]壬基、螺[3.3]庚基、螺[3.4]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.6]癸基、螺[4.4]壬基、螺[4.5]癸基、螺[4.6]十一烷基或螺[5.5]十一烷基。

術語「4至7員雜環烷基」及「4至6員雜環烷基」意謂含有一或兩個來自組N、O及S之相同或不同環雜原子的總計分別具有4、5、6或7個或4、5或6個環原子之單環飽和雜環，該雜環烷基有可能經由任一碳原子或(若存在)氮原子連接至分子之其餘部分。

該雜環烷基(但不限於其)可為例如4員環，諸如氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基或硫雜環丁烷基；或例如5員環，諸如四氫呋喃基、1,3-二氧雜環戊烷基、硫雜環戊烷基、吡咯啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、1,2-噁唑啶基、1,3-噁唑啶基或1,3-噻唑啶基；或例如6員環，諸如四氫哌喃基、四氫硫代

哌喃基、哌啶基、嗎啉基、二噻烷基、硫代嗎啉基、哌嗪基、1,3-二氧雜環己烷基、1,4-二氧雜環己烷基或1,2-氧氮雜環己烷基；或例如7員環，諸如氮雜環庚烷基、1,4-二氮雜環庚烷基或1,4-氧氮雜環庚烷基。

特定言之，「4至6員雜環烷基」意謂含有一個環氮原子及視情況另一來自組N、O、S之環雜原子的如上文所定義之4至6員雜環烷基。更特定言之，「5或6員雜環烷基」意謂總計具有5或6個環原子、含有至少一個來自組N、O之雜原子的單環飽和雜環。

術語「5至7員雜環烯基」意謂含有一或兩個雙鍵及一或兩個來自組N、O、S之相同或不同環雜原子的總計具有5、6或7個環原子之單環不飽和非芳族雜環；該雜環烯基有可能經由任一碳原子或(若存在)氮原子連接至分子之其餘部分。

該雜環烯基為例如4*H*-哌喃基、2*H*-哌喃基、2,5-二氫-1*H*-吡咯基、[1,3]間二氧雜環戊烯基、4*H*-[1,3,4]噻二嗪基、2,5-二氫呋喃基、2,3-二氫呋喃基、2,5-二氫噻吩基、2,3-二氫噻吩基、4,5-二氫噁唑基或4*H*-[1,4]噻嗪基。

術語「雜螺環烷基」意謂總計具有6、7、8、9、10或11個環原子之雙環飽和雜環，其中兩個環共有一個共同環碳原子，該「雜螺環烷基」含有一或兩個來自組N、O、S之相同或不同環雜原子；該雜螺環烷基有可能經由除螺碳原子以外之任一碳原子或(若存在)氮原子連接至分子之其餘部分。

該雜螺環烷基為例如氮雜螺[2.3]己基、氮雜螺[3.3]庚基、氧雜氮雜螺[3.3]庚基、硫雜氮雜螺[3.3]庚基、氧雜螺[3.3]庚基、氧雜氮雜螺[5.3]壬基、氧雜氮雜螺[4.3]辛基、氮雜螺[4,5]癸基、氧雜氮雜螺[5.5]十一烷基、二氮雜螺[3.3]庚基、硫雜氮雜螺[3.3]庚基、硫雜氮雜螺[4.3]]辛基、氮雜螺[5.5]

十一烷基或諸如以下的其他同系架構之一：螺[3.4]-、螺[4.4]-、螺[2.4]-、螺[2.5]-、螺[2.6]-、螺[3.5]-、螺[3.6]-、螺[4.5]-及螺[4.6]-。

術語「稠合雜環烷基」意謂總計具有6、7、8、9或10個環原子之雙環飽和雜環，其中兩個環共有兩個相鄰環原子，該「稠合雜環烷基」含有一或兩個來自組N、O、S之相同或不同環雜原子；該稠合雜環烷基有可能經由任一碳原子或(若存在)氮原子連接至分子之其餘部分。

該稠合雜環烷基為例如氮雜雙環[3.3.0]辛基、氮雜雙環[4.3.0]壬基、二氮雜雙環[4.3.0]壬基、氧雜氮雜雙環[4.3.0]壬基、硫雜氮雜雙環[4.3.0]壬基或氮雜雙環[4.4.0]癸基。

術語「橋接雜環烷基」意謂總計具有7、8、9或10個環原子之雙環飽和雜環，其中兩個環共有兩個不相鄰之共同環原子，該「橋接雜環烷基」含有一或兩個來自組N、O、S之相同或不同環雜原子；該橋接雜環烷基有可能經由除螺碳原子以外之任一碳原子或(若存在)氮原子連接至分子之其餘部分。

該橋接雜環烷基為例如氮雜雙環[2.2.1]庚基、氧雜氮雜雙環[2.2.1]庚基、硫雜氮雜雙環[2.2.1]庚基、二氮雜雙環[2.2.1]庚基、氮雜雙環[2.2.2]辛基、二氮雜雙環[2.2.2]辛基、氧雜氮雜雙環[2.2.2]辛基、硫雜氮雜雙環[2.2.2]辛基、氮雜雙環[3.2.1]辛基、二氮雜雙環[3.2.1]辛基、氧雜氮雜雙環[3.2.1]辛基、硫雜氮雜雙環[3.2.1]辛基、氮雜雙環[3.3.1]壬基、二氮雜雙環[3.3.1]壬基、氧雜氮雜雙環[3.3.1]壬基、硫雜氮雜雙環[3.3.1]壬基、氮雜雙環[4.2.1]壬基、二氮雜雙環[4.2.1]壬基、氧雜氮雜雙環[4.2.1]壬基、硫雜氮雜雙環[4.2.1]壬基、氮雜雙環[3.3.2]癸基、二氮雜雙環[3.3.2]癸基、氧雜氮雜雙環[3.3.2]癸基、硫雜氮雜雙環[3.3.2]癸基或氮雜雙環[4.2.2]癸

基。

術語「雜芳基」意謂含有至少一個環雜原子及視情況一個、兩個或三個來自組N、O及/或S之其他環雜原子且經由環碳原子或視情況經由環氮原子(若原子價允許)鍵結的具有5、6、8、9、10、11、12、13或14個環原子(「5至14員雜芳基」),尤指5、6、9或10個環原子之單價單環、雙環或三環芳環。

該雜芳基可為5員雜芳基,諸如噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基或四唑基;或6員雜芳基,諸如吡啶基、噠嗪基、嘧啶基、吡嗪基或三嗪基;或三環雜芳基,諸如咔唑基、吖啶基或啡嗪基;或9員雜芳基,諸如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、吲唑基、吲哚基、異吲哚基、吲哚嗪基或嘌呤基;或10員雜芳基,諸如喹啉基、喹唑啉基、異喹啉基、吖啉基、酞嗪基、喹喏啉基或喋啶基。

一般而言且除非另外提及,否則雜芳基或伸雜芳基包括其所有可能的異構形式,例如:相對於與分子之其餘部分的鍵聯點之互變異構體及位置異構體。因此,對於一些說明性非限制性實例,術語吡啶基包括吡啶-2-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基;或術語噻吩基包括噻吩-2-基及噻吩-3-基。

特定言之,雜芳基為5或6員雜芳基。

術語「雜芳氧基」意謂式(雜芳基)-O-之單價單環、雙環或三環芳族基,其中術語「雜芳基」如上文所定義,例如為噻吩氧基、噻唑氧基、吡啶氧基、嘧啶氧基、苯并呋喃氧基。

術語「苯氧基」意謂式(苯基)-O之基團。

如在本發明文本中所用，例如在「C_1-C_6烷基」、「C_1-C_6鹵烷基」、「C_1-C_6羥烷基」、「C_1-C_6烷氧基」或「C_1-C_6鹵烷氧基」的定義之情形下，術語「C_1-C_6」意謂具有1至6之有限數目個碳原子、亦即1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基。

此外，如本文所用，如在本發明文本中所用，例如在「C_3-C_8環烷基」的定義之情形下，術語「C_3-C_8」意謂具有3至8之有限數目個碳原子、亦即3、4、5、6、7或8個碳原子之環烷基。

當給出值之範圍時，該範圍涵蓋該範圍內之各值及子範圍。

舉例而言：

「C_1-C_6」涵蓋C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5及C_5-C_6；

「C_1-C_4」涵蓋C_1、C_2、C_3、C_4、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_4、C_2-C_3及C_3-C_4；

「C_1-C_3」涵蓋C_1、C_2、C_3、C_1-C_3、C_1-C_2及C_2-C_3；

「C_2-C_6」涵蓋C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5及C_5-C_6；

「C_3-C_{10}」涵蓋C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_3-C_{10}、C_3-C_9、C_3-C_8、C_3-C_7、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_{10}、C_4-C_9、C_4-C_8、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_{10}、C_5-C_9、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_{10}、C_6-C_9、C_6-C_8、C_6-C_7、C_7-C_{10}、C_7-C_9、C_7-C_8、C_8-C_{10}、C_8-C_9及C_9-C_{10}；

「C_3-C_8」涵蓋C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_3-C_8、C_3-C_7、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_8、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_8、

C_6-C_7及C_7-C_8；

「C_3-C_6」涵蓋C_3、C_4、C_5、C_6、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5及C_5-C_6；

「C_4-C_8」涵蓋C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_4-C_8、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_8、C_6-C_7及C_7-C_8；

「C_4-C_7」涵蓋C_4、C_5、C_6、C_7、C_4-C_7、C_4-C_6、C_4-C_5、C_5-C_7、C_5-C_6及C_6-C_7；

「C_4-C_6」涵蓋C_4、C_5、C_6、C_4-C_6、C_4-C_5及C_5-C_6；

「C_5-C_{10}」涵蓋C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_5-C_{10}、C_5-C_9、C_5-C_8、C_5-C_7、C_5-C_6、C_6-C_{10}、C_6-C_9、C_6-C_8、C_6-C_7、C_7-C_{10}、C_7-C_9、C_7-C_8、C_8-C_{10}、C_8-C_9及C_9-C_{10}；

「C_6-C_{10}」涵蓋C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_6-C_{10}、C_6-C_9、C_6-C_8、C_6-C_7、C_7-C_{10}、C_7-C_9、C_7-C_8、C_8-C_{10}、C_8-C_9及C_9-C_{10}。

如本文所用，術語「離去基」意謂在化學反應中與鍵結之電子一起置換為穩定物質之原子或原子基團。詳言之，該種離去基選自包含以下之群：鹵化物(尤其氟化物、氯化物、溴化物或碘化物)、(甲磺醯基)氧基、[(三氟甲基)磺醯基]氧基、[(九氟丁基)磺醯基]氧基、(苯磺醯基)氧基、[(4-甲基苯基)磺醯基]氧基、[(4-溴苯基)磺醯基]氧基、[(4-硝基苯基)磺醯基]氧基、[(2-硝基苯基)磺醯基]氧基、[(4-異丙基苯基)磺醯基]氧基、[(2,4,6-三異丙基苯基)磺醯基]氧基、[(2,4,6-三甲基苯基)磺醯基]氧基、[(4-第三丁基苯基)磺醯基]氧基及[(4-甲氧基苯基)磺醯基]氧基。

如本文所用，術語「保護基」為在用於製備通式(I)化合物之中間物中連接至氧或氮原子之保護基。該等基團例如藉由各別羥基或胺基之化學改

質以獲得在後續化學反應中之化學選擇性來引入。羥基及胺基之保護基描述於例如T.W. Greene及P.G.M. Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley **2006**中；更特定言之，胺基之保護基可選自經取代之磺醯基，諸如甲磺醯基、甲苯磺醯基或苯磺醯基；醯基，諸如苯甲醯基、乙醯基或四氫哌喃醯基；或基於胺基甲酸酯之基團，諸如第三丁氧羰基(Boc)。羥基之保護基可選自醯基，諸如苯甲醯基、乙醯基、特戊醯基或四氫哌喃醯基，或可包括矽，如於例如第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、三乙基矽烷基或三異丙基矽烷基中。

通式(I)化合物有可能以同位素變體之形式存在。因此，本發明包括通式(I)化合物之一或多種同位素變體，特定言之含氘之通式(I)化合物。

術語化合物或試劑之「同位素變體」定義為如下化合物，其具有非天然比例的構成該種化合物之同位素中之一或多者。

術語「通式(I)化合物之同位素變體」定義為如下通式(I)化合物，其具有非天然比例的構成該種化合物之同位素中之一或多者。

表述「非天然比例」意謂該同位素的高於其天然豐度之比例。在此情形下，待應用之同位素之天然豐度描述於「Isotopic Compositions of the Elements 1997」, Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998中。

該等同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴及碘之穩定的放射性同位素，分別諸如^{2}H (氘)、^{3}H (氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{18}F、^{36}Cl、^{82}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I及^{131}I。

關於本文所規定病症之治療及/或預防，通式(I)化合物之同位素變體較佳含有氘(「含氘之通式(I)化合物」)。併有一或多種放射性同位素(諸如

^{3}H或^{14}C)的通式(I)化合物之同位素變體可用於例如藥物及/或受質組織分佈研究中。為方便同位素之併入及可偵測性，此等同位素為尤其較佳的。諸如^{18}F或^{11}C之正電子發射同位素可併入通式(I)化合物中。通式(I)化合物之此等同位素變體適用於活體內成像應用。含氘及含^{13}C之通式(I)化合物可在臨床前或臨床研究之情形下用於質譜分析中。

通式(I)化合物之同位素變體通常可藉由熟習此項技術者已知之方法製備，諸如本文流程及/或實例中所述之方法，藉由用一試劑之同位素變體、較佳含氘試劑取代該試劑。視所要氘化位點而定，在一些情況下，來自D_2O之氘可直接併入化合物中或併入適用於合成該等化合物之試劑中。氘氣亦為適用於將氘併入分子中之試劑。烯鍵及炔鍵之催化氘化為併入氘之快速途徑。在氘氣存在下金屬催化劑(亦即Pd、Pt及Rh)可用以直接將含有烴之官能基中的氫交換為氘。各種氘化試劑及合成構建塊可購自各公司，諸如C/D/N Isotopes, Quebec, Canada；Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA；及CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA。

術語「含氘之通式(I)化合物」定義為一或多個氫原子經一或多個氘原子置換且通式(I)化合物之各氘化位置之氘的豐度高於氘之天然豐度(其為約0.015%)的通式(I)化合物。特定言之，在含氘之通式(I)化合物中，通式(I)化合物之各氘化位置之氘的豐度高於10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%，較佳高於90%、95%、96%或97%，甚至更佳地，在該(等)位置高於98%或99%。應理解，各氘化位置處之氘豐度與其他氘化位置處之氘豐度無關。

一或多個氘原子選擇性併入通式(I)化合物中可改變分子之物理化學

特性(諸如酸性[C. L. Perrin等人, J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 4490]、鹼性[C. L. Perrin等人, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 9641]、親脂性[B. Testa等人, Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271])及/或代謝型態，且可導致母體化合物比代謝物之比率或所形成代謝物之量的改變。該等改變可產生某些治療優勢且因此在一些情況下可為較佳的。在代謝物之比率改變時，已報導降低之代謝速率及代謝轉換(A. E. Mutlib等人, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。在曝露於母體藥物及代謝物時此等改變可具有關於含氘之通式(I)化合物之藥效學、耐受性及功效的重要結果。在一些情況下，氘取代減少或消除非所要或毒性代謝物之形成且增進所要代謝物之形成(例如奈韋拉平(Nevirapine)：A. M. Sharma等人, Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410；依法韋侖(Efavirenz)：A. E. Mutlib等人, Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102)。在其他情況下，氘化之主要作用為降低全身清除率。因此，化合物之生物半衰期增加。潛在臨床益處將包括能夠在降低之峰值含量及增加之最低含量下維持類似的全身性曝露。此舉可視特定化合物之藥物動力學/藥效學關係而定，減少副作用及增強功效。ML-337 (C. J. Wenthur等人, J. Med. Chem., 2013, 56, 5208)及奧當卡替(Odanacatib) (K. Kassahun等人, WO2012/112363)為此氘作用之實例。另外報導有其他情況，其中代謝速率降低導致在不改變全身清除率之情況下藥物之曝露增加(例如，羅非昔布(Rofecoxib)：F. Schneider等人, Arzneim. Forsch./Drug. Res., 2006, 56, 295；特拉匹韋(Telaprevir)：F. Maltais等人, J. Med. Chem., 2009, 52, 7993)。展示此作用之氘化藥物可具有降低之給藥要求(例如，用以達成所要作用之劑量數目減少或劑量降低)及/或可產生較低之代謝物負載。

通式(I)化合物可具有多個潛在的代謝攻擊位點。為使上述對物理化學特性及代謝型態之影響最佳化，可選擇具有某種模式之一或多個氘-氫交換的含氘之通式(I)化合物。特定言之，含氘之通式(I)化合物之氘原子連接至碳原子及/或位於通式(I)化合物之彼等位置處，該等位置為用於代謝諸如細胞色素P_{450}之酶的攻擊位點。

在本文使用複數形式之措詞化合物、鹽、多晶型物、水合物、溶劑合物及其類似物時，係亦意謂單一化合物、鹽、多晶型物、異構體、水合物、溶劑合物或其類似物。

「穩定化合物」或「穩定結構」意謂化合物足夠穩固以經受住自反應混合物分離得到適用純度且調配為有效治療劑。

視各種所要取代基之位置及性質而定，本發明化合物視情況含有一或多個不對稱中心。一或多個不對稱碳原子有可能以(R)或(S)組態存在，此可在單一不對稱中心之情況下產生外消旋混合物且在多個不對稱中心之情況下產生非對映異構混合物。在某些情況下，不對稱性亦有可能由於圍繞既定鍵(例如與規定化合物之兩個經取代芳環鄰接之中心鍵)限制性旋轉而存在。

本發明化合物之經分離、純或部分純化異構體及立體異構體或外消旋或非對映異構混合物亦包括於本發明之範疇內。該等物質之純化及分離可藉由此項技術中已知之標準技術實現。

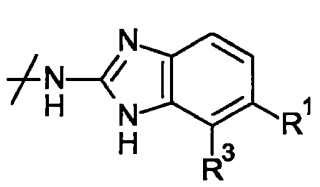
光學異構體可藉由根據習知製程解析外消旋混合物，例如藉由使用光活性酸或鹼形成非對映異構鹽，或形成共價非對映異構體來獲得。適當酸之實例為酒石酸、二乙醯基酒石酸、二甲苯醯基酒石酸及樟腦磺酸。非對映異構體之混合物可藉由此項技術中已知之方法(例如藉由層析或分步結

晶)基於其物理及/或化學差異分離成其個別非對映異構體。隨後自經分離之非對映異構鹽釋放光活性鹼或酸。分離光學異構體之不同製程涉及在進行或不進行習知衍生之情況下使用對掌性層析(例如，使用對掌相之HPLC管柱)，最佳選擇習知衍生以使對映異構體之分離最大化。適合的使用對掌相之HPLC管柱為可商購的，諸如由Daicel製造之管柱，例如Chiracel OD及Chiracel OJ，例如以及許多其他管柱，其均可常規地選擇。進行或不進行衍生之酶分離亦為適用的。光活性之本發明化合物同樣可藉由利用光活性起始物質對掌性合成獲得。

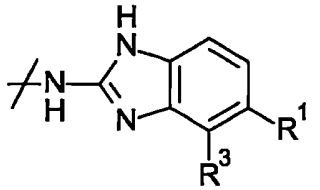
為了將不同類型之異構體彼此區分，參考IUPAC規則E章節(Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)。

本發明包括本發明化合物之所有可能立體異構體，其呈單一立體異構體形式或該等立體異構體(例如(R)-或(S)-異構體)呈任何比率之任何混合物形式。本發明化合物之單一立體異構體(例如單一對映異構體或單一非對映異構體)的分離藉由任何適合之目前先進技術方法(諸如層析，尤其例如對掌性層析)實現。

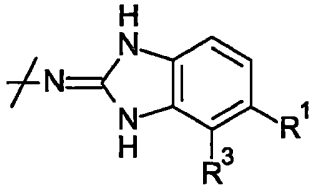
此外，本發明化合物有可能以互變異構體之形式存在。舉例而言，如下文所示，任何本發明化合物可以互變異構體1或互變異構體2或互變異構體3或甚至任何量之三種互變異構體之混合物的形式存在，亦即：



互變異構體1



互變異構體2



互變異構體3

本發明包括本發明化合物之所有可能互變異構體，其呈單一互變異構體形式或該等互變異構體呈任何比率之任何混合物形式。

此外，本發明化合物可以N-氧化物形式存在，其定義為本發明化合物之至少一個氮經氧化。本發明包括全部該等可能的N-氧化物。

本發明亦涵蓋本發明化合物之適用形式，諸如代謝物、水合物、溶劑合物、前藥、鹽(尤其醫藥學上可接受之鹽)及/或共沈物。

本發明化合物可以水合物或溶劑合物之形式存在，其中本發明化合物含有極性溶劑(尤其水、甲醇或乙醇)例如作為化合物之晶格的結構元件。極性溶劑，尤指水之量有可能以化學計量或非化學計量比率存在。在化學計量溶劑合物(例如水合物)之情況下，半- (hemi-/semi-)、單-、倍半-、二-、三-、四-、五-等溶劑合物或水合物分別為可能的。本發明包括所有該等水合物或溶劑合物。

此外，本發明化合物有可能以游離形式(例如游離鹼或游離酸形式)或兩性離子形式存在，或以鹽形式存在。該鹽可為慣用於藥劑學中或用於例如分離或純化本發明化合物之任何鹽，有機或無機加成鹽，尤其任何醫藥學上可接受之有機或無機加成鹽。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之無機或有機酸加成鹽。舉例而言，參見S. M. Berge等人「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。

本發明化合物之適合醫藥學上可接受之鹽可為例如本發明化合物之在鏈或環中攜帶氮原子且例如呈足夠鹼性的酸加成鹽，諸如與無機酸或「礦物酸」之酸加成鹽，該無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺磺酸、重硫酸、磷酸或硝酸，例如與有機酸之酸加成鹽，該有機酸諸如甲酸、乙酸、乙醯乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水楊酸、2-(4-羥基苯甲醯基)-苯甲酸、樟腦酸、肉桂酸、

環戊丙酸、二葡萄糖酸、3-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、雙羥萘酸、果膠酯酸、3-苯基丙酸、特戊酸、2-羥基乙磺酸、衣康酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟腦磺酸、檸檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、己二酸、海藻酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、D-葡萄糖酸、杏仁酸、抗壞血酸、葡糖庚酸、甘油磷酸、天冬胺酸、磺基水楊酸或硫氰酸。

此外，本發明化合物之足夠酸性的另一適合醫藥學上可接受之鹽為鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣、鎂或鋇鹽；或鋁或鋅鹽；或衍生自氨或具有1至20個碳原子的有機一級、二級或三級胺之銨鹽，該胺諸如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、二甲胺基乙醇、二乙胺基乙醇、參(羥甲基)胺基甲烷、普魯卡因(procaine)、二苯甲基胺、N-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、1,2-乙二胺、N-甲基哌啶、N-甲基-還原葡糖胺、N,N-二甲基-還原葡糖胺、*N*-乙基-還原葡糖胺、1,6-己二胺、葡糖胺、肌胺酸、絲胺醇、2-胺基-1,3-丙二醇、3-胺基-1,2-丙二醇、4-胺基-1,2,3-丁三醇；或與具有1至20個碳原子的四級銨離子之鹽，該銨離子諸如四甲銨、四乙銨、四(正丙基)銨、四(正丁基)銨、N-苯甲基-N,N,N-三甲銨、膽鹼或苯甲烴銨。

熟習此項技術者應進一步瞭解，所主張化合物之酸加成鹽有可能藉由使化合物與適當無機酸或有機酸經由許多已知方法中之任一者反應而製備。或者，酸性的本發明化合物之鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽藉由使本發明化合物與適當鹼經由多種已知方法反應而製備。

本發明包括本發明化合物之所有可能鹽，其呈單一鹽形式或該等鹽呈任何比率之任何混合物形式。

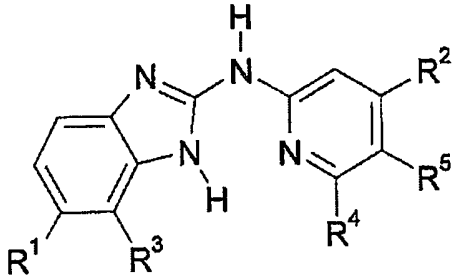
在關於合成本發明之化合物及實例的本發明文本中，尤指實驗章節中，當化合物以與相應鹼或酸之鹽形式提及時，如藉由各別製備及/或純化製程所獲得的該鹽形式之確切化學計量組成在大多數情況下為未知的。

除非另外規定，否則關於鹽(諸如「鹽酸鹽」、「三氟乙酸鹽」、「鈉鹽」或「x HCl」、「x CF_3COOH」、「x Na^+」)之化學名稱或結構式的後綴例如意謂鹽形式，並不規定該鹽形式之化學計量。

此類似地適用於如下情況，其中化合物或實例或其鹽已藉由所描述之製備及/或純化製程以溶劑合物(諸如水合物)形式獲得，具有(若定義)未知化學計量組成。

此外，本發明包括本發明化合物之所有可能的結晶形式或多晶型物，其呈單一多晶型物形式或多於一種多晶型物呈任何比率之混合物形式。

根據第一態樣之第二實施例，本發明涵蓋通式(I)化合物：



(I)，

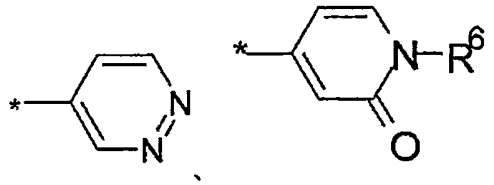
其中：

R^1　表示選自以下之基團：

吡唑基、咪唑基、噁二唑基、三唑基、異噁唑基、噻吩基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、嘧啶基、三嗪基及吡嗪基，該基團視情況經一個R^6基團取代，且該基團另外視情況經不同或相同之R^7基團取代一次或兩次，

或

R^1　表示選自以下之基團：



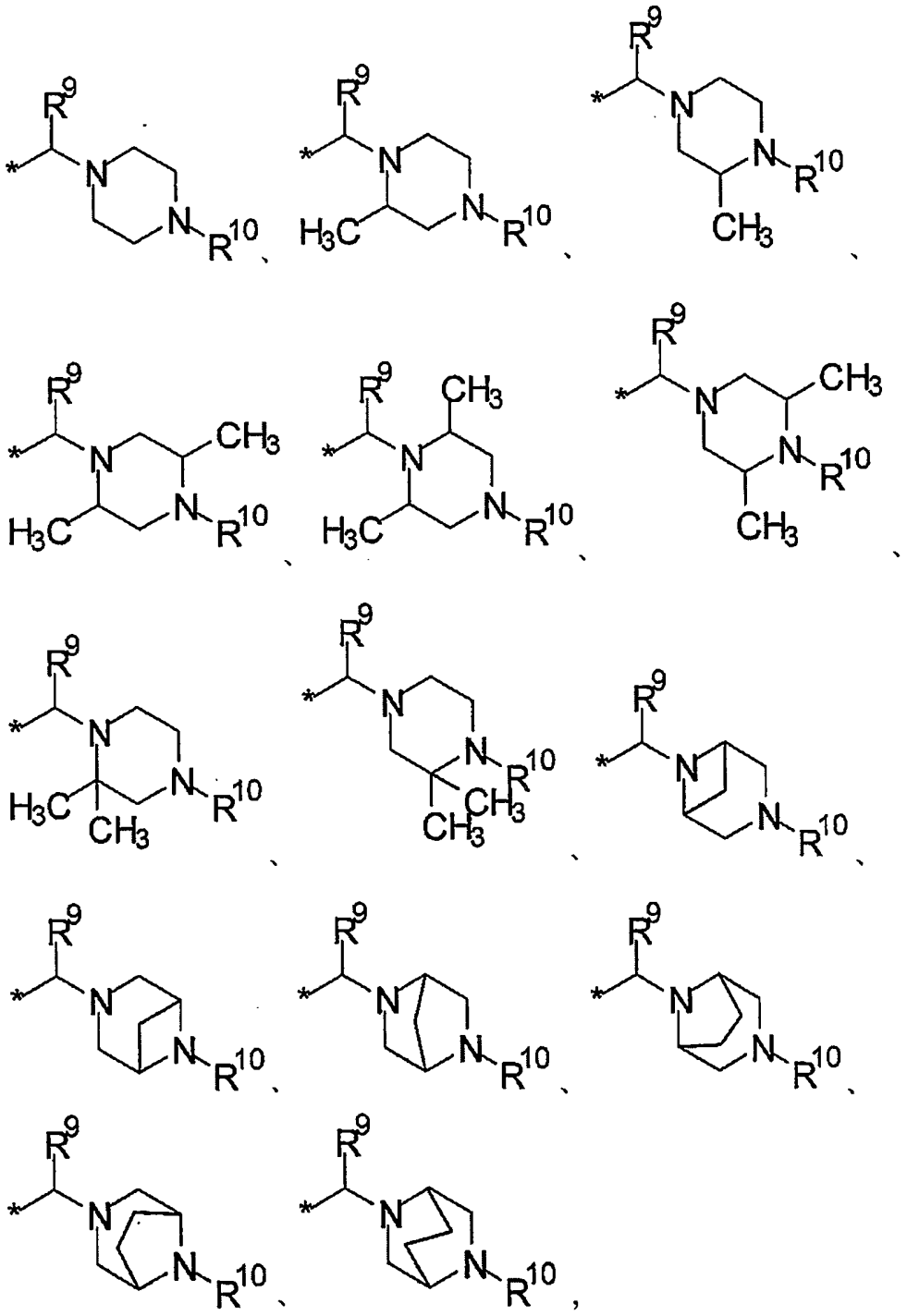
除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

或

R^1　表示選自以下之基團：吡啶-3-基或噠嗪-3-基，其視情況經一個R^8基團取代；

R^2　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基及C_1-C_6烷氧基；

R^4　表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4鹵烷氧基；

R^5 表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基及C_3-C_6環烷基；

R^6 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_6環烷基及(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-，

該C_3-C_6環烷基及該(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-視情況經氟原子、氯原子或選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^7 表示鹵素原子或選自以下之基團：羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_3鹵烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8環烷基、C_4-C_8環烯基、(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、(苯基)-C_1-C_3烷基-、4至7員雜環烷基、5至7員雜環烯基、雜螺環烷基、苯基、雜芳基、-CN、$-(CH_2)_x-N(R^{11})R^{11a}$、$-C(=O)R^{13}$、$-C(=O)-OR^{13}$、$-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}$、$-N(R^{11})R^{11a}$、$-N(R^{16})-C(=O)-R^{13}$、$-N(R^{16})-S(=O)_2-R^{13}$、$-N(R^{16})-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}$、$-N(R^{16})-C(=O)-OR^{13}$、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、$C_3$-$C_8$環烷氧基、($C_3$-$C_8$環烷基)-($C_1$-$C_3$烷氧基)-、苯氧基-、雜芳氧基-、$-O-(CH_2)_x-$苯基、$-O-(CH_2)_x-$雜芳基、$-O-C(=O)-R^{13}$、$-O-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}$、$C_1$-$C_6$烷硫基、$C_1$-$C_6$鹵烷硫基、$-S(=O)-R^{13}$、$-S(=O)_2-R^{13}$、$-S(=O)_2-N(R^{11})R^{11a}$及$-S(=O)(=NR^{17})R^{13}$，

該C_3-C_8環烷基、該(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷基)-及該(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷氧基)-視情況經氟原子、氯原子或選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該4至7員雜環烷基、該5至7員雜環烯基及該雜螺環烷基視情況經氟原

子、氯原子或選自側氧基、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，且

該雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、三氟甲基、C_1-C_3烷氧基及三氟甲氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

-(O-CH_2-O)-、-(O-$(CH_2)_2$-O)-、-(O-$(CH_2)_2$)-、-(CH_2-O-CH_2)-、-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-、-(NR^{16}-$(CH_2)_3$-O)-、-(S-$(CH_2)_2$)-、-(O-$(CH_2)_3$)-、-($(CH_2)_3$)-、-($(CH_2)_4$)-、-(O-CH=CH)-、-(S-CH=CH)-；

R^8　表示氫原子或選自以下之基團：甲基、乙基、甲氧基、乙氧基及二甲胺基；

R^9　表示氫原子或-CN或C_1-C_3烷基；

R^{10}　表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}、-C(=O)OR^{13}、-C(=O)N(R^{14})R^{14a}、-S(=O)$_2R^{15}$、-S(=O)$_2$N(R^{14})R^{14a}、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-及苯甲基，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經鹵素原子或選自羥基、側氧基、-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、$-C(=O)R^{18}$、$-C(=O)OR^{18}$及$-S(=O)_2R^{18}$之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{12} 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、4至7員雜環烷基、5至7員雜環烯基、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該C_3-C_6環烷基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^{13} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基及苯甲基；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_3-C_6環烷基及苯甲基，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經鹵素原子或選自羥基、-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{15} 表示選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_6烷基)-、(C_1-C_3烷氧基)-(C_2-C_3烷氧基)-(C_1-C_6烷基)-、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、4至7員雜環烷基、5至6

員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^{16}　表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基及苯甲基；

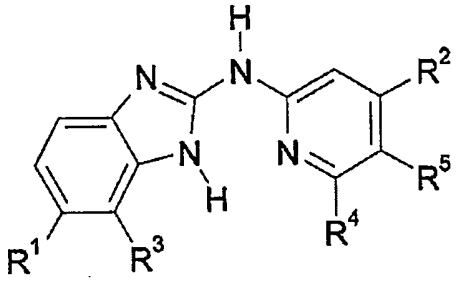
R^{17}　表示氫原子或選自以下之基團：-CN、-C(=O)OR^{13}、C_1-C_4烷基及苯甲基；

R^{18}　表示C_1-C_3烷基；

x　表示選自1、2、3及4之整數，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第三實施例，本發明涵蓋通式(I)化合物：



(I)，

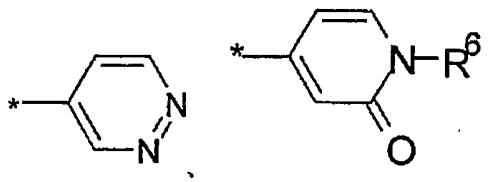
其中：

R^1　表示選自以下之基團：

吡唑基、咪唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、嘧啶基及吡嗪基，該基團視情況經一個R^6基團取代，且該基團另外視情況經不同或相同之R^7基團取代一次或兩次，

或

R^1　表示選自以下之基團：



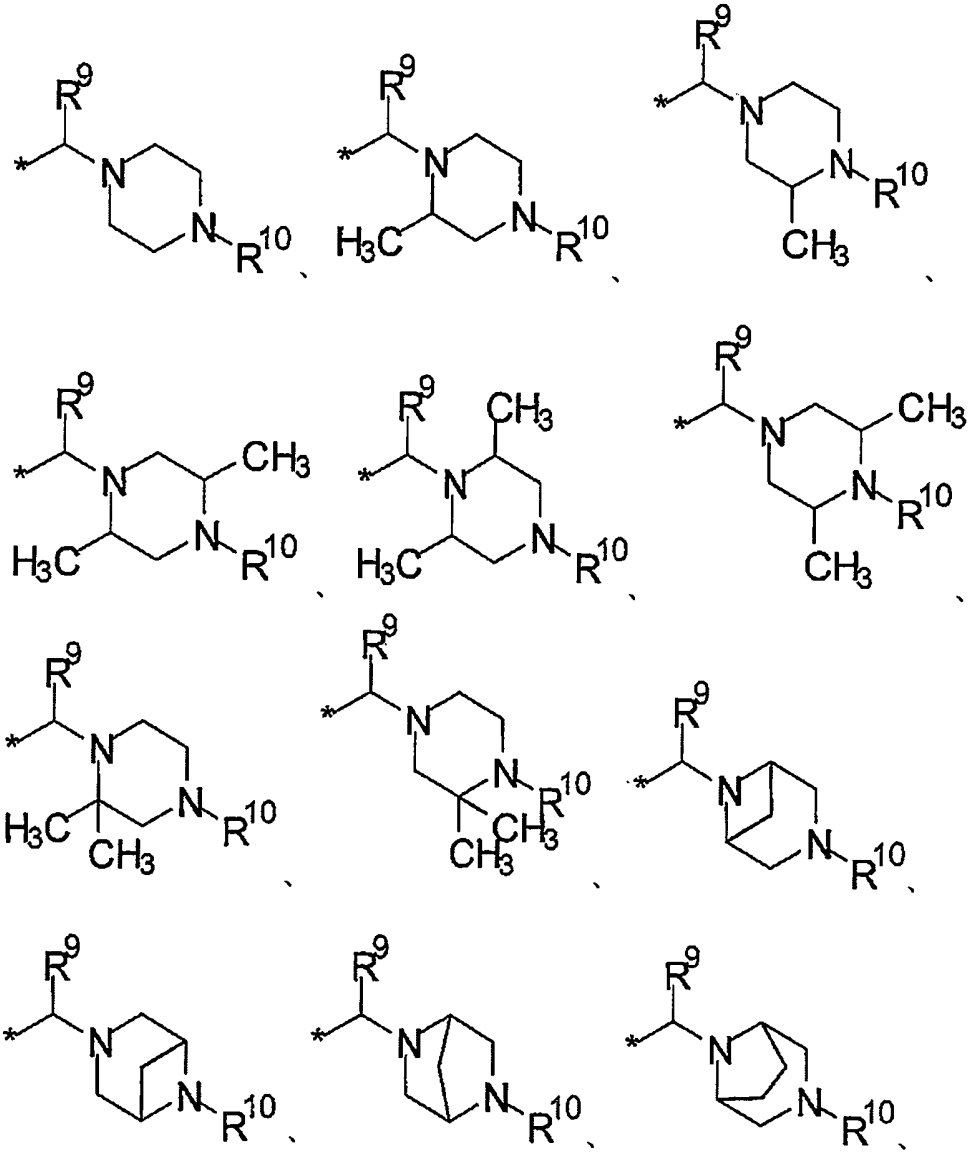
除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

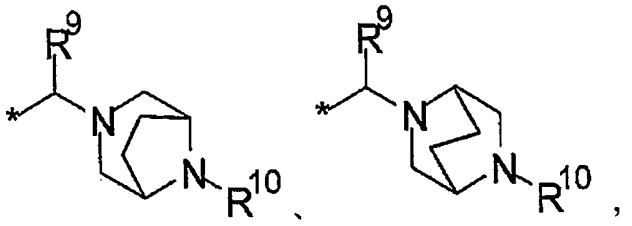
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

或

R^1　表示選自以下之基團：吡啶-3-基或噻嗪-3-基，其視情況經一個R^8基團取代；

R^2　表示選自以下之基團：





其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基及C_1-C_6烷氧基；

R^4 表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4鹵烷氧基；

R^5 表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基及C_3-C_6環烷基；

R^6 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基及(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-，

該C_3-C_6環烷基及該(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-視情況經氟原子、氯原子或C_1-C_3烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^7 表示鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8環烷基、C_4-C_8環烯基、(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、(苯基)-C_1-C_3烷基-、4至7員雜環烷基、5至7員雜環烯基、苯基、雜芳基、-CN、-C(=O)R^{13}、-C(=O)-OR^{13}、-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、-N(R^{11})R^{11a}、-N(R^{16})-C(=O)-R^{13}、-N(R^{16})-S(=O)$_2$-R^{13}、-N(R^{16})-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、-N(R^{16})-C(=O)-OR^{13}、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_3-C_8環烷氧基-、(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷氧基)-、苯氧基-、雜芳氧基-、-O-(CH_2)$_x$-苯基、-O-(CH_2)$_x$-雜芳基、-O-C(=O)-R^{13}、-O-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、C_1-C_6烷硫基、C_1-C_6鹵烷硫基、-S(=O)$_2$-R^{13}、

$-S(=O)_2-N(R^{11})R^{11a}$及$-S(=O)(=NR^{17})R^{13}$；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

$-(O-CH_2-O)-$、$-(O-(CH_2)_2-O)-$、$-(O-(CH_2)_2)-$、$-(S-(CH_2)_2)-$、$-(O-(CH_2)_3)-$、$-((CH_2)_3)-$、$-((CH_2)_4)-$、$-(O-CH=CH)-$、$-(S-CH=CH)$；

R^8 表示氫原子或選自以下之基團：甲基、乙基、甲氧基及乙氧基；

R^9 表示氫原子或C_1-C_3烷基；

R^{10} 表示選自以下之基團：$-C(=O)R^{12}$、$-C(=O)OR^{13}$、$-C(=O)N(R^{14})R^{14a}$、$-S(=O)_2R^{15}$、$-S(=O)_2N(R^{14})R^{14a}$、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_3-C_6環烷基及苯甲基，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經鹵素原子或選自羥基、側氧基、-CN、C_1-C_3烷基、$-C(=O)R^{18}$、$C(=O)OR^{18}$及$S(=O)_2R^{18}$之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、4至7員雜環烷基、5至7員雜環烯基、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^{13} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基及苯甲基；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_3-C_6環烷基及苯甲基，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經鹵素原子或選自羥基、-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{15} 表示選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_6烷基)-、(C_1-C_3烷氧基)-(C_2-C_3烷氧基)-(C_1-C_6烷基)-、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、4至7員雜環烷基、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^{16} 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基及苯甲基；

R^{17} 表示氫原子或選自以下之基團：-CN、-C(=O)OR^{13}、C_1-C_4烷基及苯甲基；

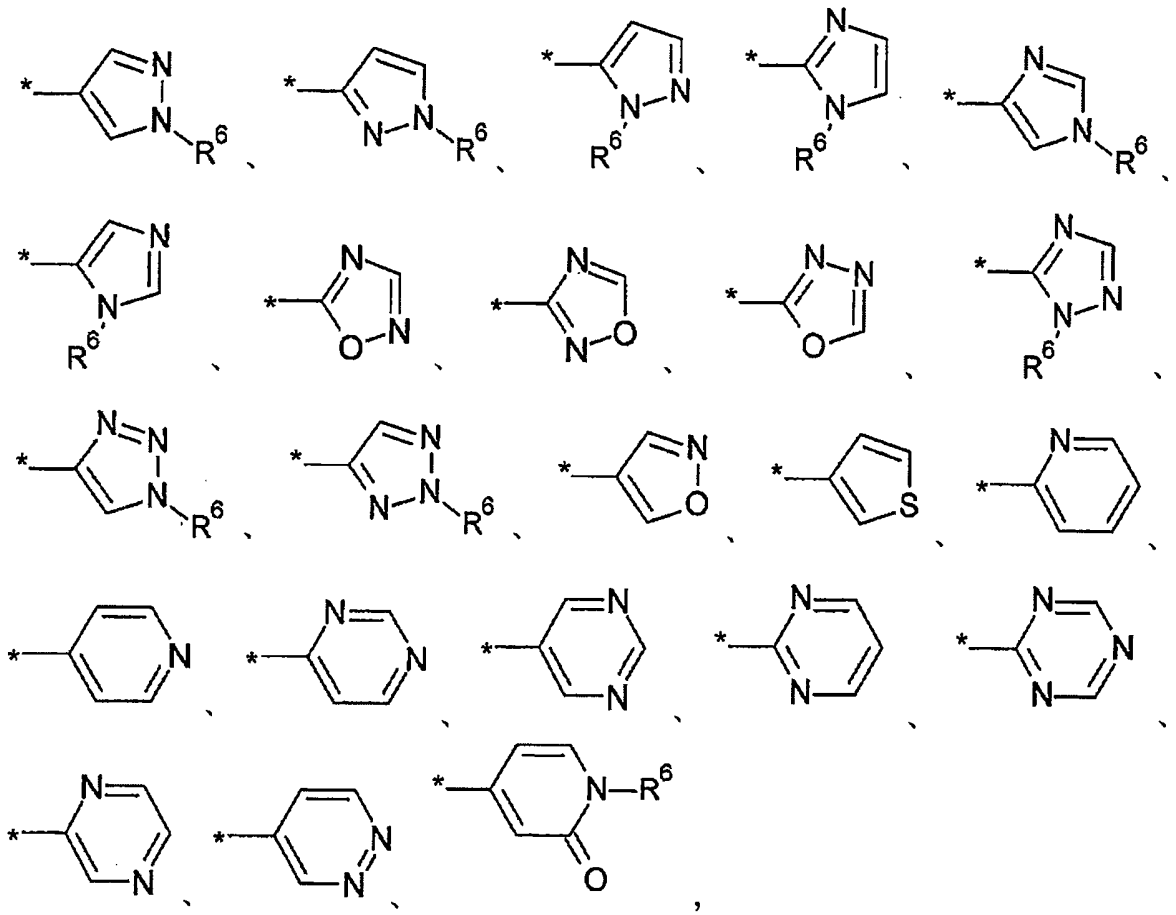
R^{18} 表示C_1-C_3烷基；

x 表示選自1、2、3及4之整數，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第四實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：

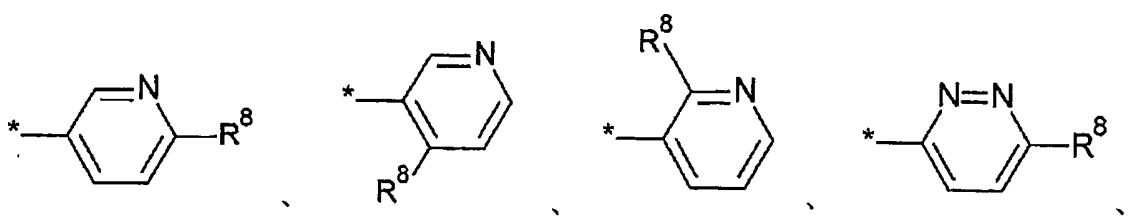


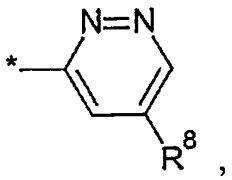
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

或

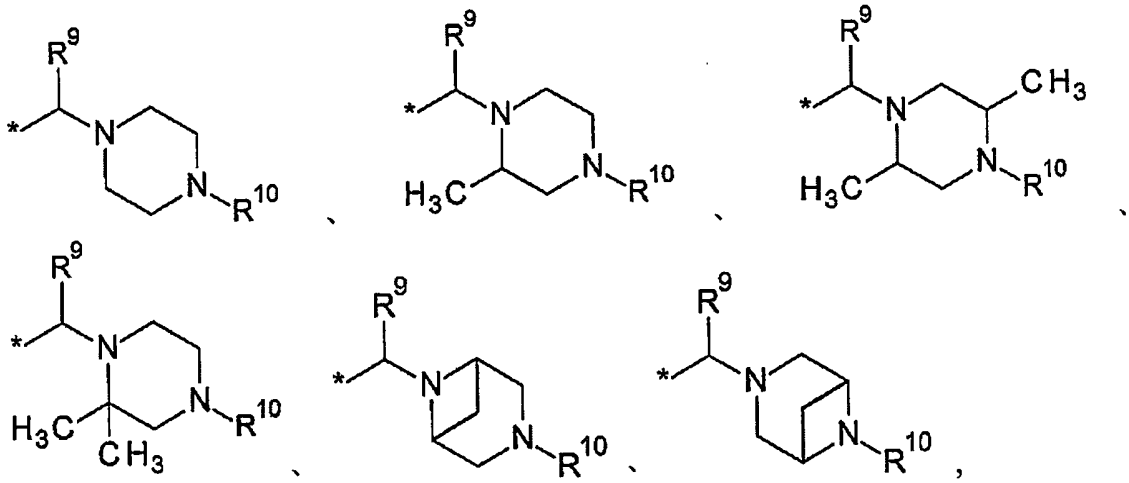
R^1 表示選自以下之基團：





其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^2 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基及C_1-C_4烷氧基；

R^4 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基及C_1-C_3氟烷基；

R^5 表示氫原子或溴原子；

R^6 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_5環烷基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該C_3-C_5環烷基及該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^7 表示鹵素原子或選自以下之基團：羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_2氟烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_4環烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、(苯基)-(C_1-C_3烷基)-、4至

7員雜環烷基、雜螺環烷基、5至6員雜芳基、-CN、$-(CH_2)_x-N(R^{11})R^{11a}$、$-C(=O)R^{13}$、$-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}$、$-N(R^{11})R^{11a}$、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、($C_3$-$C_4$環烷基)-(甲氧基)-、$C_1$-$C_4$烷硫基、$S(=O)-R^{13}$及$-S(=O)_2-R^{13}$，

該C_3-C_4環烷基、該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及該(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該4至7員雜環烷基及該雜螺環烷基視情況經氟原子或選自側氧基、甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，且

該5至6員雜芳基視情況經鹵素原子或選自甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

$-(O-CH_2-O)-$、$-(O-(CH_2)_2-O)-$、$-(O-(CH_2)_2)-$、$-(CH_2-O-CH_2)-$、$-(NR^{16}-(CH_2)_2-O)-$、$-((CH_2)_3)-$、$-((CH_2)_4)-$、$-(O-CH=CH)-$、$-(S-CH=CH)-$；

R^8　表示氫原子或選自以下之基團：甲氧基及乙氧基；

R^9　表示氫原子或甲基或乙基；

R^{10}　表示選自以下之基團：$-C(=O)R^{12}$、$-C(=O)OR^{13}$、$-C(=O)N(R^{14})R^{14a}$、$-S(=O)_2R^{15}$、$-S(=O)_2N(R^{14})R^{14a}$、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經氟原子、氯原子或溴原子或選自-CN、甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、

C_1-C_4氟烷基、C_3-C_4環烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及苯甲基，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或選自羥基、側氧基、-CN、甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{12} 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_2烷基)-、C_2-C_4烯基、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經氟原子、氯原子或選自甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該C_3-C_6環烷基視情況經氟原子、氯原子或選自-CN、甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^{13} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基及苯甲基；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、三氟甲基及環丙基，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經選自C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、C_1-C_3烷氧基、三氟甲氧基及(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_2烷基)-之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{15} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_2烷氧基)-(乙氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_2烷基)-及4至7員雜環烷基；

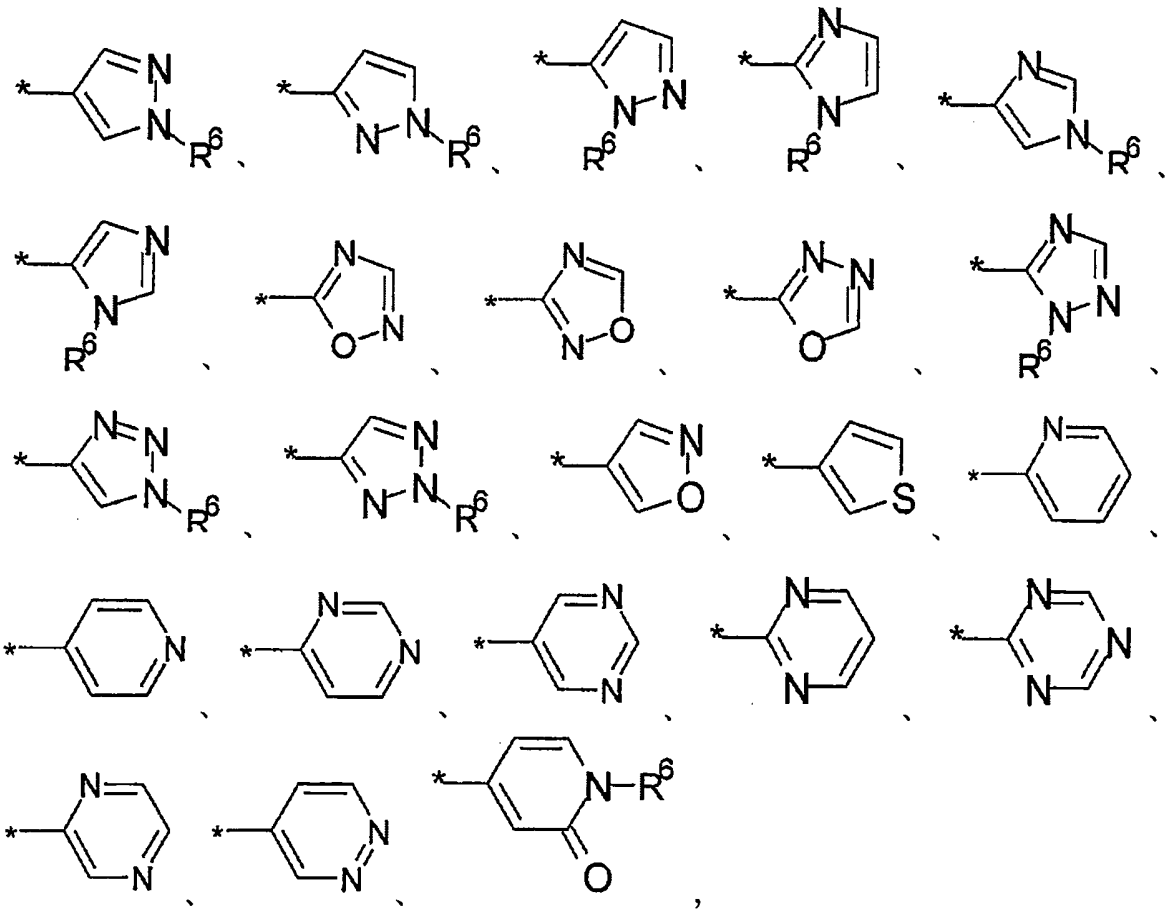
R^{16}　表示氫原子或C_1-C_3烷基；

x　表示選自1及2之整數，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第五實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：

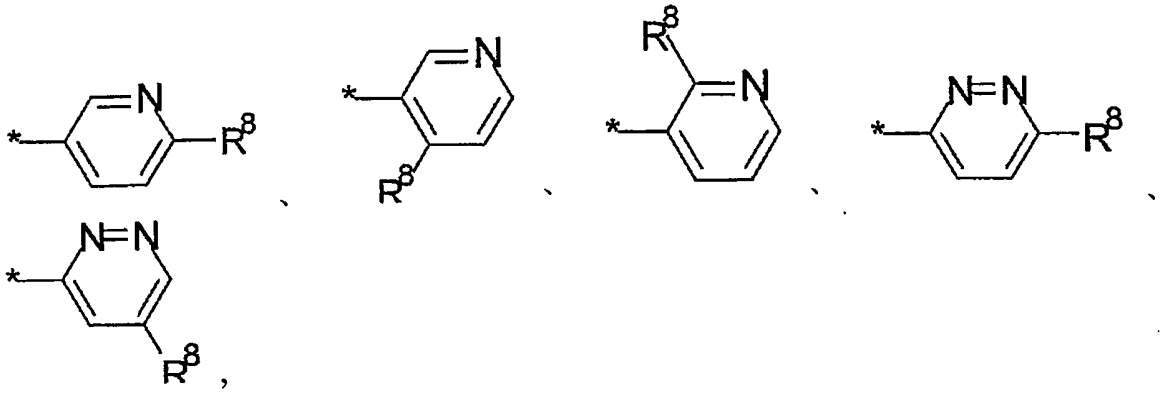


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

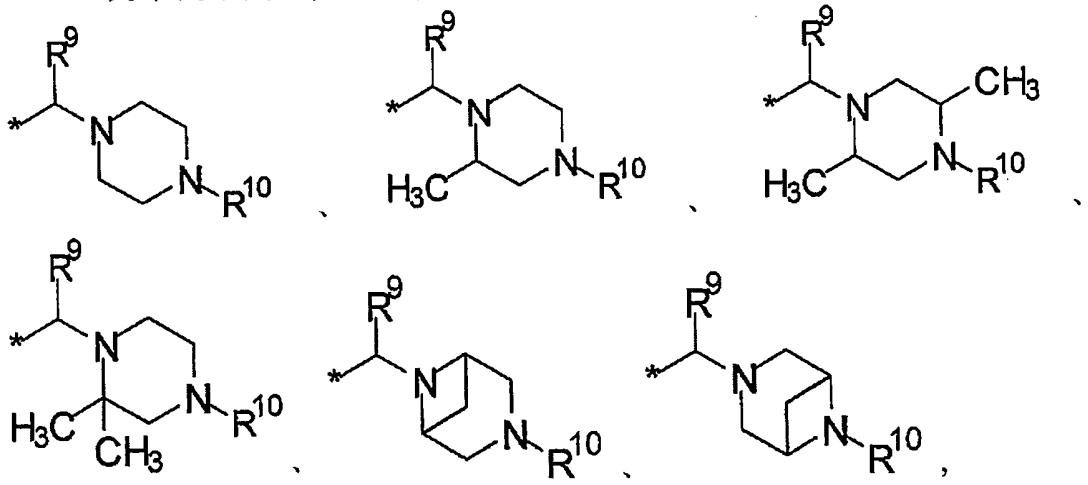
或

R^1　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^2　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基及C_1-C_4烷氧基；

R^4　表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基及C_1-C_3氟烷基；

R^5　表示氫原子或溴原子；

R^6　表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_5環烷基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該C_3-C_5環烷基及該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^7 表示鹵素原子或選自以下之基團：羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_2氟烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_4環烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、(苯基)-(C_1-C_3烷基)-、4至7員雜環烷基、雜螺環烷基、5至6員雜芳基、-CN、$-(CH_2)_x-N(R^{11})R^{11a}$、$-C(=O)R^{13}$、$-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}$、$-N(R^{11})R^{11a}$、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、($C_3$-$C_4$環烷基)-(甲氧基)-、$C_1$-$C_4$烷硫基、$S(=O)-R^{13}$及$-S(=O)_2-R^{13}$，

該C_3-C_4環烷基、該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及該(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該4至7員雜環烷基及該雜螺環烷基視情況經氟原子或選自側氧基、甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，且

該5至6員雜芳基視情況經鹵素原子或選自甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

$-(O-CH_2-O)-$、$-(O-(CH_2)_2-O)-$、$-(O-(CH_2)_2)-$、$-(CH_2-O-CH_2)-$、$-(NR^{16}-(CH_2)_2-O)-$、$-((CH_2)_3)-$、$-((CH_2)_4)-$、$-(O-CH=CH)-$、$-(S-CH=CH)-$；

R^8 表示氫原子或選自以下之基團：甲氧基及乙氧基；

R^9 表示氫原子或甲基或乙基；

R^{10} 表示選自以下之基團：$-C(=O)R^{12}$、$-C(=O)OR^{13}$、$-C(=O)N(R^{14})R^{14a}$、$-S(=O)_2R^{15}$、$-S(=O)_2N(R^{14})R^{14a}$、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經氟原子、氯原子或溴原子或選自-CN、甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、C_3-C_4環烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及苯甲基，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或選自羥基、側氧基、-CN、甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{12} 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_2烷基)-、C_2-C_4烯基、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經氟原子、氯原子或選自甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該C_3-C_6環烷基視情況經氟原子、氯原子或選自-CN、甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^{13} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基及苯甲基；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、三氟甲基及環丙基，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經選自C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、C_1-C_3烷氧基、三氟甲氧基及(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_2烷基)-之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{15} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、(C_1-C_2烷氧

基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_2烷氧基)-(乙氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_2烷基)-及4至7員雜環烷基；

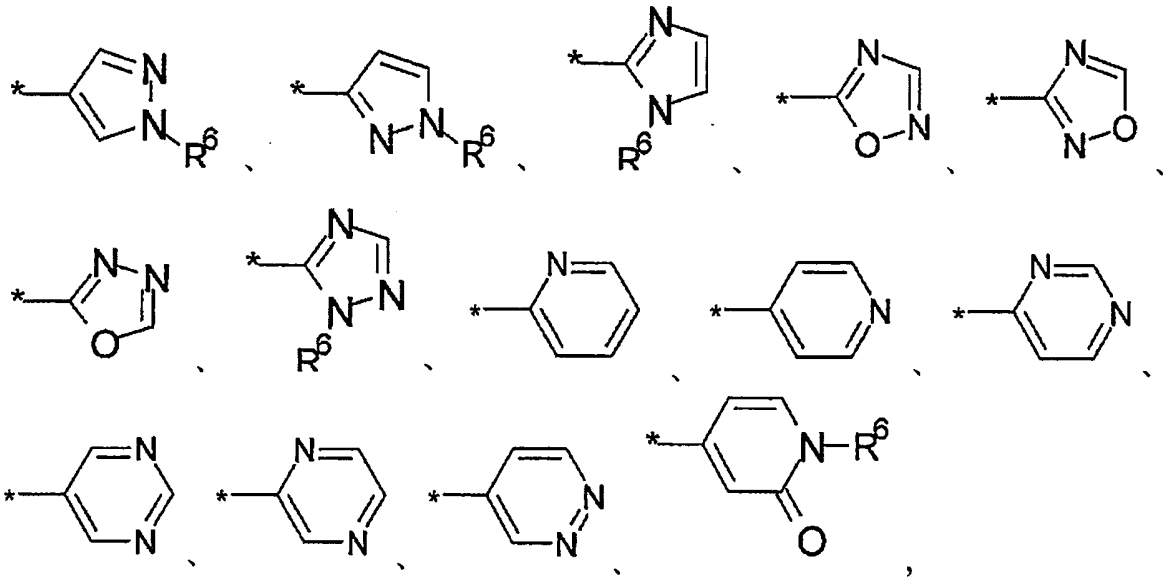
R^{16}　表示氫原子或C_1-C_3烷基；

x　表示選自1及2之整數，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第六實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：

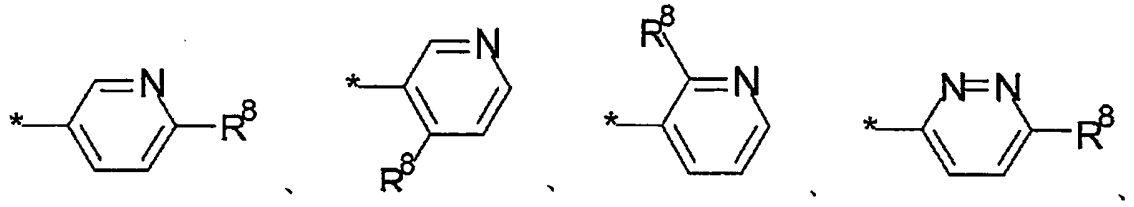


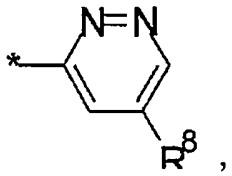
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

或

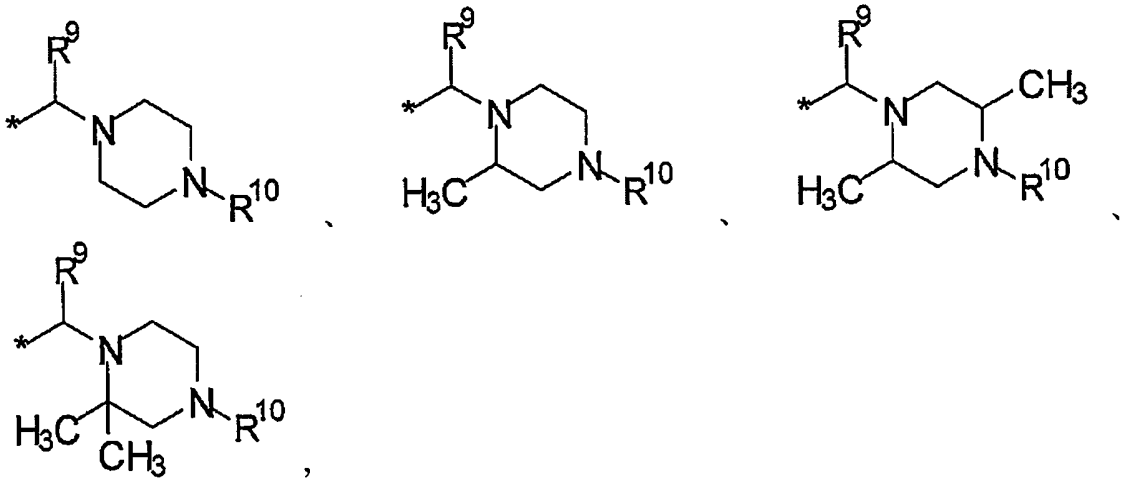
R^1　表示選自以下之基團：





其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^2　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基及C_1-C_4烷氧基；

R^4　表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基及C_1-C_3氟烷基；

R^5　表示氫原子；

R^6　表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_3-C_4環烷基及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

該C_3-C_4環烷基及該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^7　表示鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_3-C_4環烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、(苯基)-(C_1-C_3烷基)-、-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及C_1-C_4烷硫基；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

$-(O-CH_2-O)-$、$-(O-(CH_2)_2-O)-$、$-(O-(CH_2)_2)-$、$-((CH_2)_3)-$、$-((CH_2)_4)-$；

R^8　表示氫原子或選自以下之基團：甲氧基及乙氧基；

R^9　表示氫原子或甲基或乙基；

R^{10}　表示選自以下之基團：$-C(=O)R^{12}$、$-C(=O)OR^{13}$、$-C(=O)N(R^{14})R^{14a}$、$-S(=O)_2R^{15}$、$-S(=O)_2N(R^{14})R^{14a}$及苯基，

該苯基視情況經氟原子、氯原子或溴原子或選自-CN、甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自C_1-C_4烷基及苯甲基之基團，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示5至6員雜環烷基，該基團視情況經甲基取代一次；

R^{12}　表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_2烷基)-及C_2-C_4烯基；

R^{13}　表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基及苯甲基；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、三氟甲基及環丙基，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經選自C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、C_1-C_3烷氧基、三氟甲氧基及(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_2烷基)-之相同或不同基團取代一次或兩次；

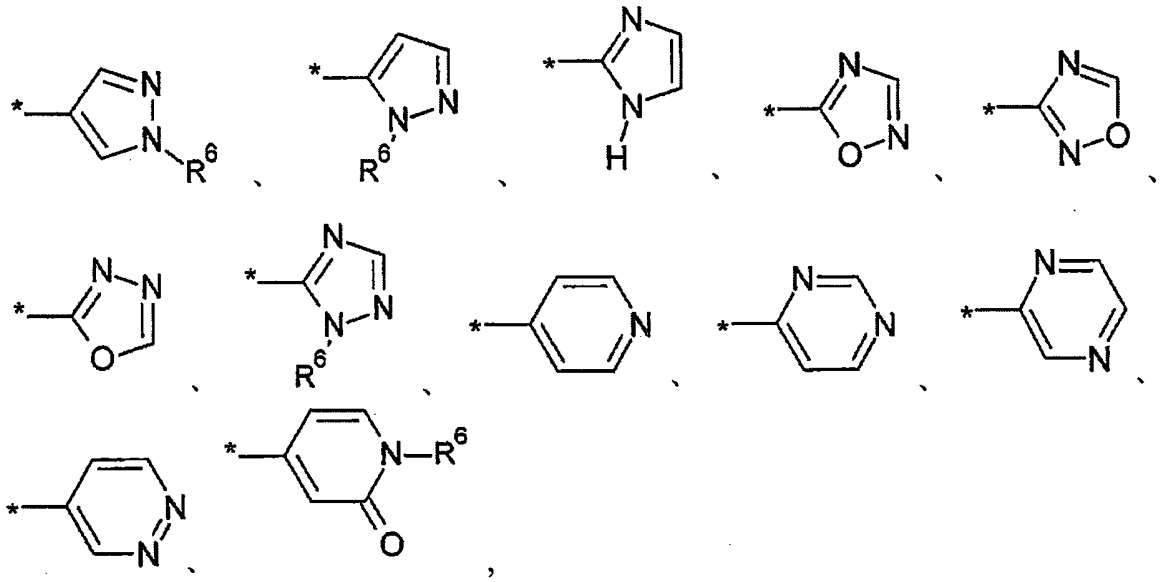
R^{15}　表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、(C_1-C_2烷氧

基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_2烷氧基)-(乙氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_2烷基)-及4至7員雜環烷基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第七實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：

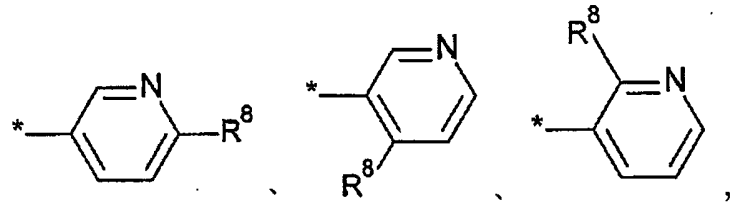


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

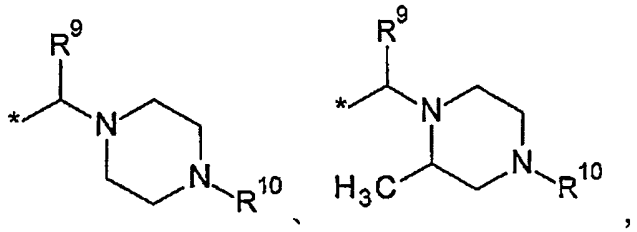
或

R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^2 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子、氟原子、氯原子、溴原子或選自甲基、乙氧基及異丁氧基之基團；

R^4　表示氫原子或選自以下之基團：甲基及三氟甲基；

R^5　表示氫原子；

R^6　表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(甲氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_5環烷基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該C_3-C_5環烷基及該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^7　表示鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_4環烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、(苯基)-(C_1-C_3烷基)-、4至7員雜環烷基、雜螺環烷基、-CN、$-(CH_2)_x-N(R^{11})R^{11a}$、$-C(=O)R^{13}$、$-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}$、$-N(R^{11})R^{11a}$、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基及($C_3$-$C_4$環烷基)-(甲氧基)-，

該C_3-C_4環烷基、該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及該(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，且

該4至7員雜環烷基及該雜螺環烷基視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：-(O-CH=CH)-及-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-；

R^8　表示氫原子或甲氧基；

R^9　表示氫原子或甲基；

R^{10}　表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}、-C(=O)N(R^{14})R^{14a}、-$S(=O)_2R^{15}$及-$S(=O)_2N(R^{14})R^{14a}$；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、C_3-C_4環烷基、C_1-C_3羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及苯甲基，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{12}　表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_3氟烷基、C_1-C_3羥烷基、(甲氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_4環烷基、(環丙基)-(甲基)-及烯丙基，

該C_3-C_4環烷基視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^{13}　表示C_1-C_3烷基；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自甲基及乙基之基團，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之5至6員雜環烷基：吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基，該基團視情況經選自甲基、甲氧基及(甲氧基)-(甲基)-之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{15}　表示選自以下之基團：乙基、3,3,3-三氟丙基、(3-甲氧基)-(丙

基)-、(2'-甲氧基)-(2-乙氧基)-(乙基)-、環丙基、環己基及四氫哌喃基；

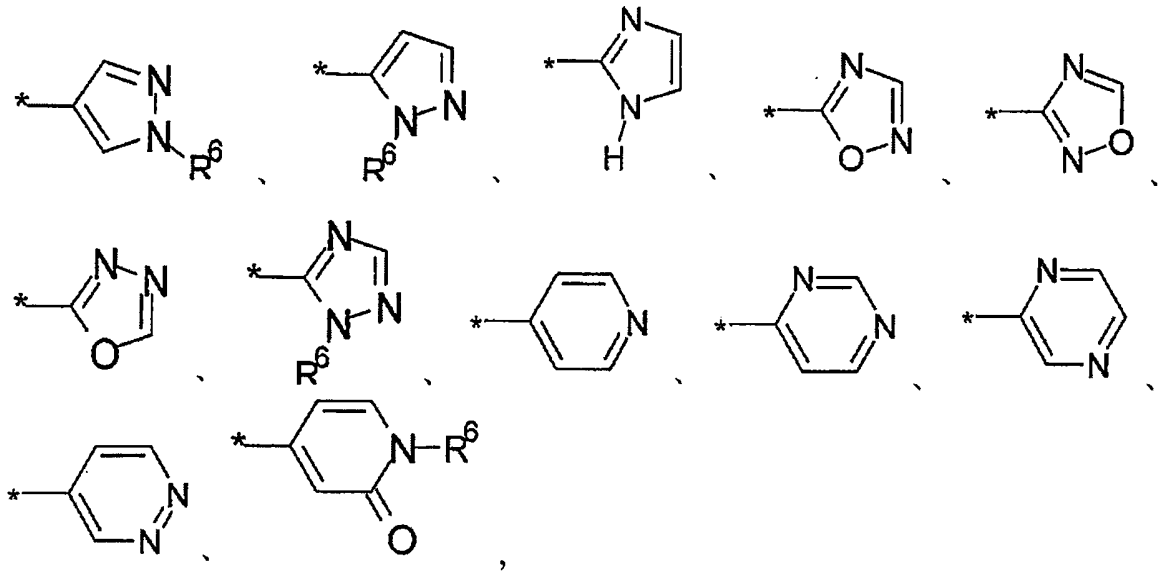
R^{16}　表示氫原子或C_1-C_2烷基；

x　表示整數1，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第八實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：

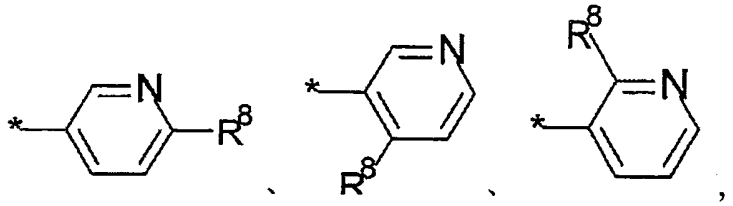


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

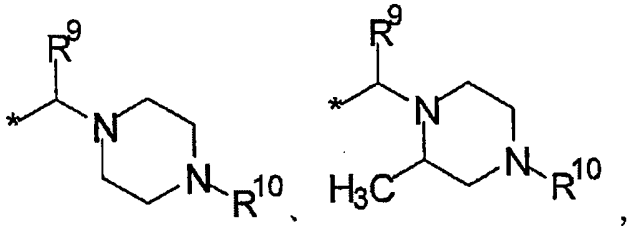
或

R^1　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^2 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子、氟原子、氯原子、溴原子或選自甲基、乙氧基及異丁氧基之基團；

R^4 表示氫原子或選自甲基及三氟甲基之基團；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(甲氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_5環烷基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該C_3-C_5環烷基及該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^7 表示鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_4環烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、(苯基)-(C_1-C_3烷基)-、4至7員雜環烷基、雜螺環烷基、-CN、$-(CH_2)_x-N(R^{11})R^{11a}$、$-C(=O)R^{13}$、$-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}$、$-N(R^{11})R^{11a}$、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基及($C_3$-$C_4$環烷基)-(甲氧基)-，

該C_3-C_4環烷基、該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及該(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，且

該4至7員雜環烷基及該雜螺環烷基視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：-(O-CH=CH)-及-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-；

R^8 表示氫原子或甲氧基；

R^9 表示氫原子或甲基；

R^{10} 表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}、-C(=O)N(R^{14})R^{14a}、-S(=O)$_2R^{15}$及-S(=O)$_2$N(R^{14})R^{14a}；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、C_3-C_4環烷基、C_1-C_3羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及苯甲基，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_3氟烷基、C_3-C_4環烷基、(環丙基)-(甲基)-及烯丙基，

該C_3-C_4環烷基視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^{13} 表示C_1-C_3烷基；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自甲基及乙基之基團，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之5至6員雜環烷基：吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基，該基團視情況經選自甲基、甲氧基及(甲氧基)-(甲基)-之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{15} 表示選自以下之基團：乙基、3,3,3-三氟丙基、(3-甲氧基)-(丙基)-、(2'-甲氧基)-(2-乙氧基)-(乙基)-、環丙基、環己基及四氫哌喃基；

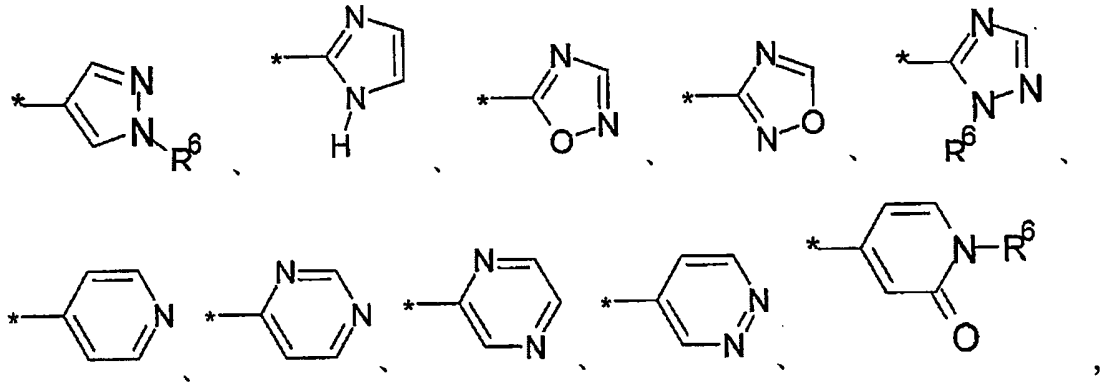
R^{16} 表示氫原子或C_1-C_2烷基；

x 表示整數1，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第九實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：

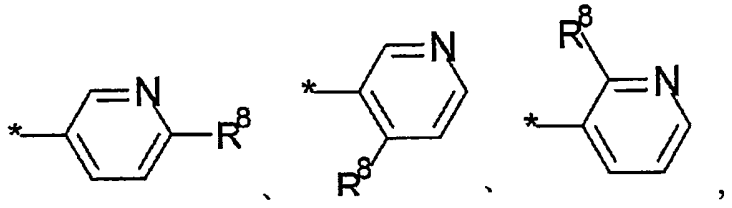


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

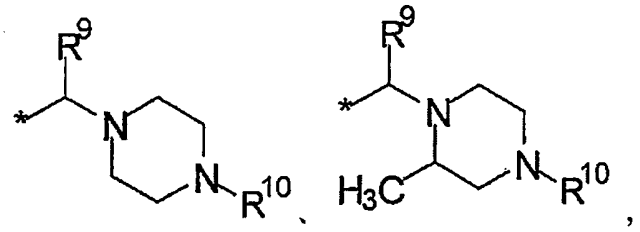
或

R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^2 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子或選自甲基、乙氧基及異丁氧基之基團；

R^4 表示氫原子或選自甲基及三氟甲基之基團；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、環丙基及(環丙基)-(甲基)-，

該環丙基及(環丙基)-(甲基)-視情況經氟原子取代一次或兩次；

R^7 表示氟原子或選自以下之基團：C_1-C_5烷基、C_1-C_2氟烷基、環丙基、苯甲基、-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_2氟烷氧基及(環丙基)-(甲氧基)-；

R^8 表示氫原子或甲氧基；

R^9 表示氫原子或甲基；

R^{10} 表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}、-C(=O)N(R^{14})R^{14a}、-S(=O)$_2$$R^{15}$、-S(=O)$_2$N($R^{14}$)$R^{14a}$及2-氯苯基；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自甲基及乙基之基團；

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_3氟烷基、C_3-C_4環烷基、(環丙基)-(甲基)-及烯丙基；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自甲基及乙基之基團，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之5至6員雜環烷

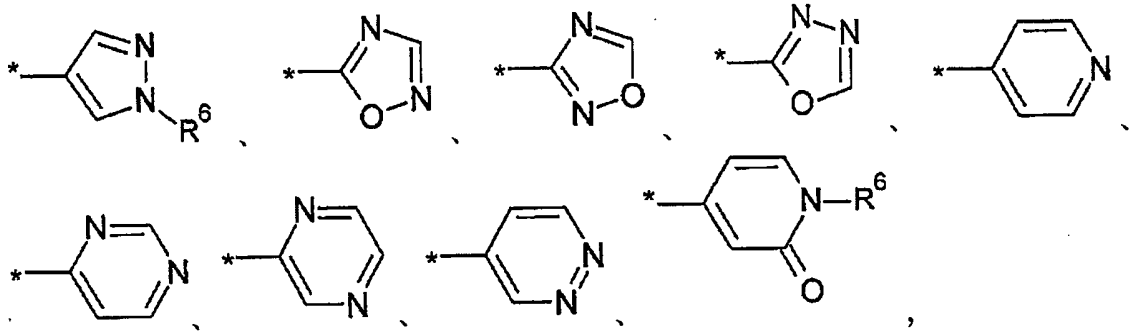
基：吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基，該基團視情況經選自甲基、甲氧基及(甲氧基)-(甲基)-之基團取代一次；

R^{15} 表示選自以下之基團：乙基、3,3,3-三氟丙基、(3-甲氧基)-(丙基)-、(2'-甲氧基)-(2-乙氧基)-(乙基)-、環丙基、環己基及四氫哌喃基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第十實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

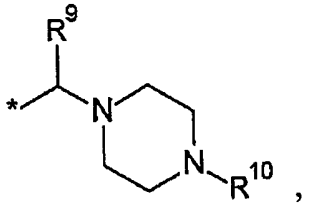
R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4 表示氫原子或甲基；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^7 表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、二氟甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、-$NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3氟烷氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及[1-(三氟甲基)環丙基]-(甲氧基)-；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：-(O-CH=CH)-及-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-；

R^9 表示氫原子或甲基；

R^{10} 表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}、-C(=O)N(R^{14})R^{14a}、-$S(=O)_2R^{15}$及-$S(=O)_2$N(R^{14})R^{14a}；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或三氟甲基取代一次或兩次；

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、2-羥基丙-2-基、(2-甲氧基)-(丙-2-基)-、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基、2,2-二氟-1-甲基環丙基及(環丙基)-(甲基)-；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示選自甲基及乙基之基團，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之5至6員雜環烷基：吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基，該基團視情況經選自甲基、甲氧基及(甲氧基)-(甲基)-之相同或不同基團取代一次或兩次；

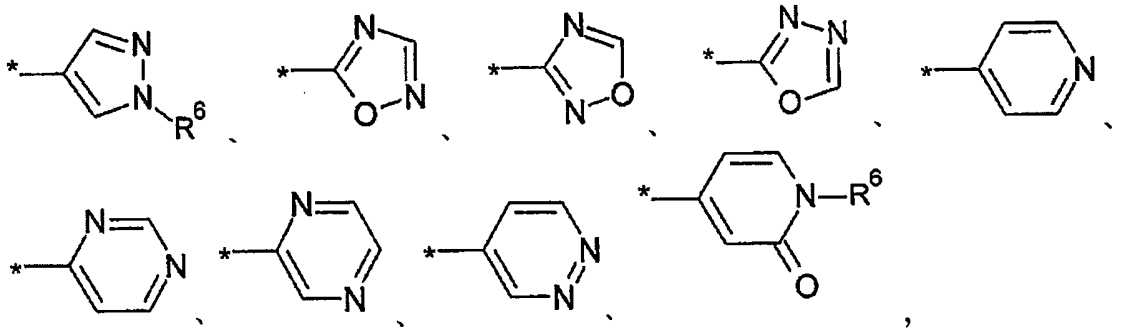
R^{15} 表示選自以下之基團：乙基、3,3,3-三氟丙基、(3-甲氧基)-(丙基)-、(2'-甲氧基)-(2-乙氧基)-(乙基)-、環丙基、環己基及四氫哌喃基；

R^{16} 表示氫原子或甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第十一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

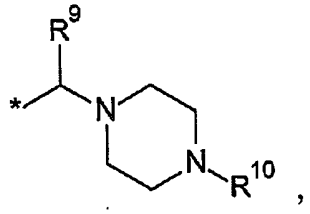
R^{1} 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^{2} 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4 表示氫原子或甲基；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^7 表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、二氟甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、-$NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3氟烷氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及[1-(三氟甲基)環丙基]-(甲氧基)-；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：-(O-CH=CH)-及-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-；

R^9 表示甲基；

R^{10} 表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}、-C(=O)N(R^{14})R^{14a}、-$S(=O)_2R^{15}$及-$S(=O)_2N(R^{14})R^{14a}$；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或三氟甲基取代一次或兩次；

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、2-羥基丙-2-

基、(2-甲氧基)-(丙-2-基)-、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基、2,2-二氟-1-甲基環丙基及(環丙基)-(甲基)-；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示選自甲基及乙基之基團，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之5至6員雜環烷基：吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基，該基團視情況經選自甲基、甲氧基及(甲氧基)-(甲基)-之相同或不同基團取代一次或兩次；

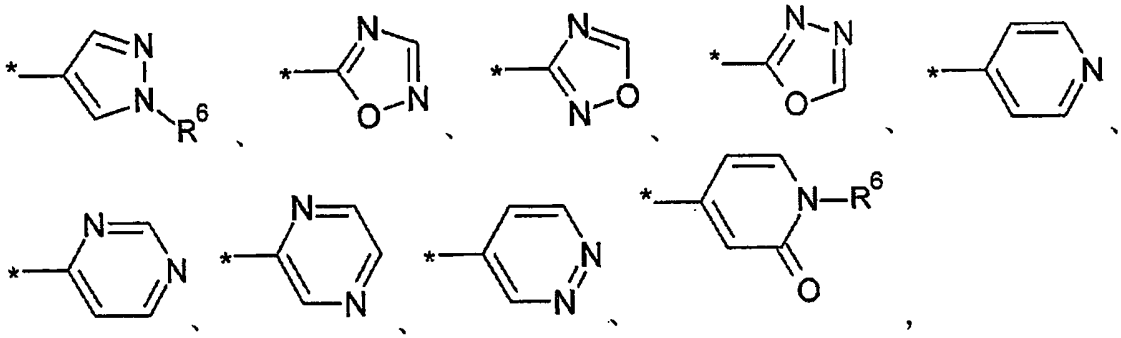
R^{15} 表示選自以下之基團：乙基、3,3,3-三氟丙基、(3-甲氧基)-(丙基)-、(2'-甲氧基)-(2-乙氧基)-(乙基)-、環丙基、環己基及四氫哌喃基；

R^{16} 表示氫原子或甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第十二實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

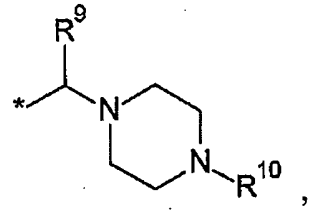
R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4　表示氫原子或甲基；

R^5　表示氫原子；

R^6　表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^7　表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、二氟甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、-$NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3氟烷氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及[1-(三氟甲基)環丙基]-(甲氧基)-；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：-(O-CH=CH)-及-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-；

R^9　表示氫原子或甲基；

R^{10}　表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}及-C(=O)N(R^{14})R^{14a}；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或三氟甲基取代一次或兩次；

R^{12}　表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、2-羥基丙-2-基、(2-甲氧基)-(丙-2-基)-、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基、2,2-二氟-1-甲基環丙基及(環丙基)-(甲基)-；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示選自甲基及乙基之基團，

或

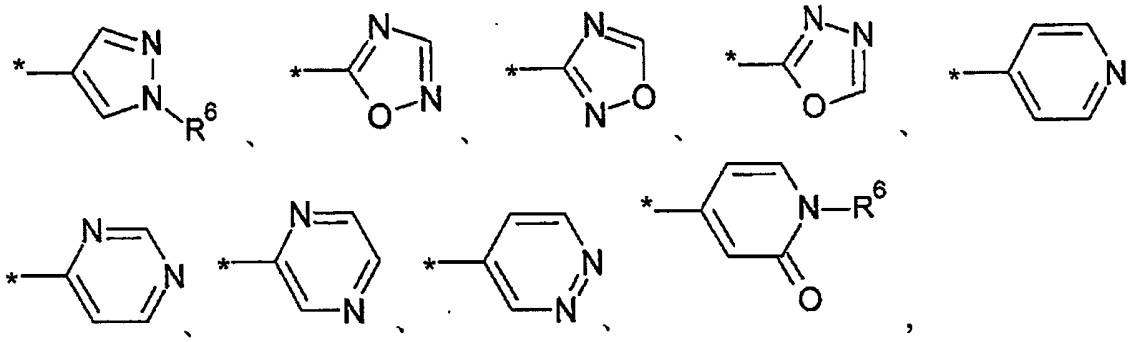
R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之5至6員雜環烷基：吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基，該基團視情況經選自甲基、甲氧基及(甲氧基)-(甲基)-之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{16}　表示氫原子或甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第十三實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

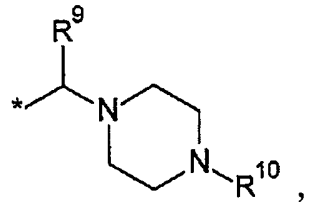
R^1　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4　表示氫原子或甲基；

R^5　表示氫原子；

R^6　表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^7　表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、二氟甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、-$NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3氟烷氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及[1-(三氟甲基)環丙基]-(甲氧基)-；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：-(O-CH=CH)-及-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-；

R^9　表示甲基；

R^{10}　表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}及-C(=O)N(R^{14})R^{14a}；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或三氟甲基取代一次或兩次；

R^{12}　表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、2-羥基丙-2-基、(2-甲氧基)-(丙-2-基)-、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基、2,2-二氟-1-甲基環丙基及(環丙基)-(甲基)-；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示選自甲基及乙基之基團，

或

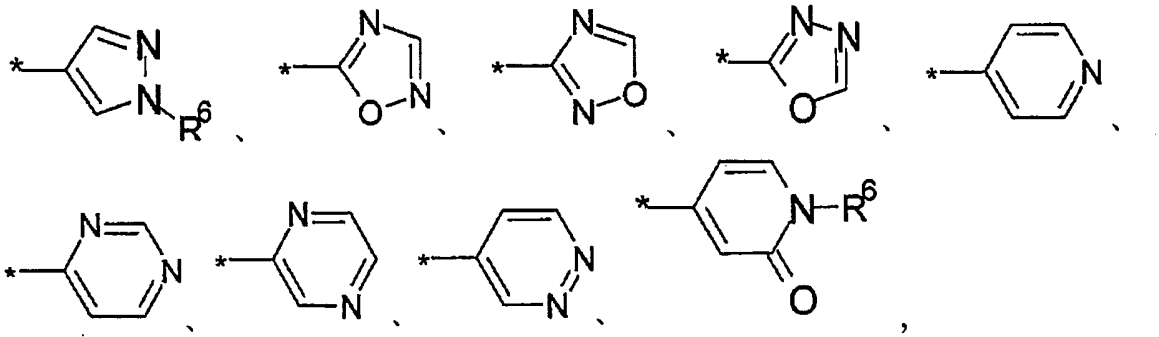
R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之5至6員雜環烷基：吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基，該基團視情況經選自甲基、甲氧基及(甲氧基)-(甲基)-之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{16}　表示氫原子或甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第十四實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

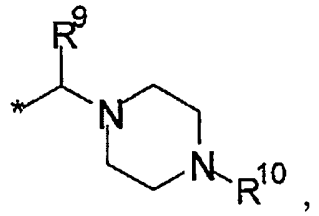
R^1　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4　表示氫原子或甲基；

R^5　表示氫原子；

R^6　表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^7　表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、二氟甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基-、$-NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及[1-(三氟甲基)環丙基]-(甲氧基)-；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：-(O-CH=CH)-及$-(NR^{16}-(CH_2)_2-O)-$；

R^9　表示氫原子或甲基；

R^{10}　表示選自以下之基團：$-C(=O)R^{12}$、$-C(=O)N(R^{14})R^{14a}$、$-S(=O)_2R^{15}$及$-S(=O)_2N(R^{14})R^{14a}$；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷

基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或三氟甲基取代一次或兩次；

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-及(環丙基)-(甲基)-；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示選自甲基及乙基之基團，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之5至6員雜環烷基：吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基，該基團視情況經選自甲基、甲氧基及(甲氧基)-(甲基)-之相同或不同基團取代一次或兩次；

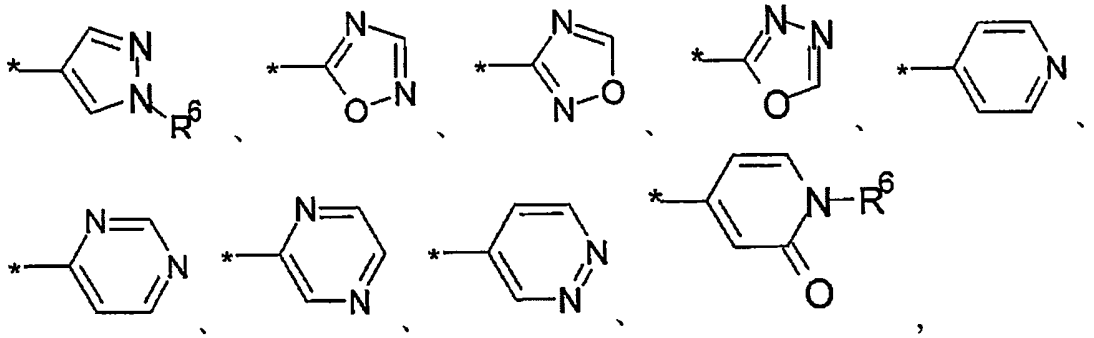
R^{15} 表示選自以下之基團：乙基、3,3,3-三氟丙基、(3-甲氧基)-(丙基)-、(2'-甲氧基)-(2-乙氧基)-(乙基)-、環丙基、環己基及四氫哌喃基；

R^{16} 表示氫原子或甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第十五實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

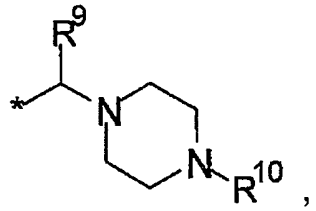
R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2 表示基團



，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4 表示氫原子或甲基；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^7 表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、二氟甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基-、$-NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及[1-(三氟甲基)環丙基]-(甲氧基)-；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：-(O-CH=CH)-及$-(NR^{16}-(CH_2)_2-O)-$；

R^9 表示甲基；

R^{10} 表示選自以下之基團：$-C(=O)R^{12}$、$-C(=O)N(R^{14})R^{14a}$、

$-S(=O)_2R^{15}$及$-S(=O)_2N(R^{14})R^{14a}$；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或三氟甲基取代一次或兩次；

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-及(環丙基)-(甲基)-；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示選自甲基及乙基之基團，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之5至6員雜環烷基：吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基，該基團視情況經選自甲基、甲氧基及(甲氧基)-(甲基)-之相同或不同基團取代一次或兩次；

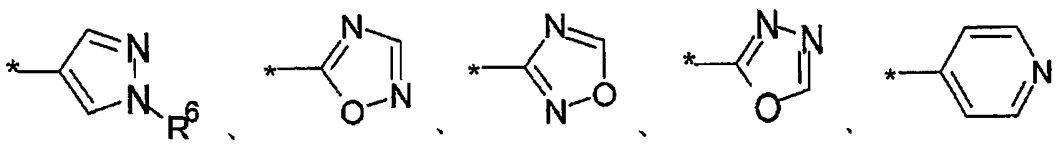
R^{15} 表示選自以下之基團：乙基、3,3,3-三氟丙基、(3-甲氧基)-(丙基)-、(2'-甲氧基)-(2-乙氧基)-(乙基)-、環丙基、環己基及四氫哌喃基；

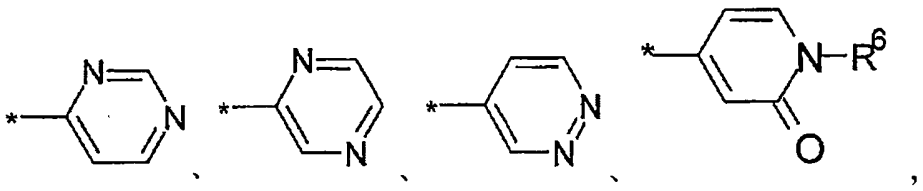
R^{16} 表示氫原子或甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第十六實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：

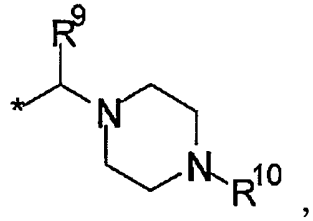




其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4　表示氫原子或甲基；

R^5　表示氫原子；

R^6　表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^7　表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、二氟甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基-、-$NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及[1-(三氟甲基)環丙基]-(甲氧基)-；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選

自以下之基團：-(O-CH=CH)-及-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-；

R^9　表示氫原子或甲基；

R^{10}　表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}及-C(=O)N(R^{14})R^{14a}；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或三氟甲基取代一次或兩次；

R^{12}　表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-及(環丙基)-(甲基)-；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示選自甲基及乙基之基團，

或

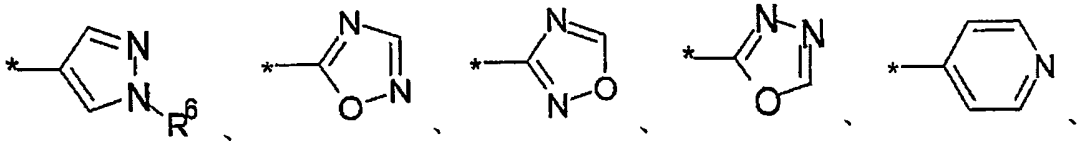
R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之5至6員雜環烷基：吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基；

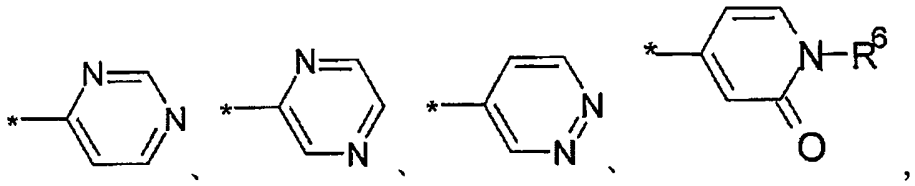
R^{16}　表示氫原子或甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第十七實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：

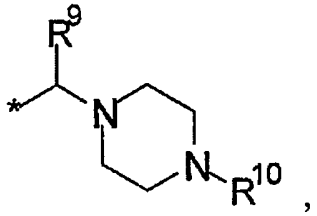




其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4　表示氫原子或甲基；

R^5　表示氫原子；

R^6　表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^7　表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、二氟甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基-、$-NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及[1-(三氟甲基)環丙基]-(甲氧基)-；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選

自以下之基團：-(O-CH=CH)-及-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-；

R^9　表示甲基；

R^{10}　表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}及-C(=O)N(R^{14})R^{14a}；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或三氟甲基取代一次或兩次；

R^{12}　表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-及(環丙基)-(甲基)-；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示選自甲基及乙基之基團，

或

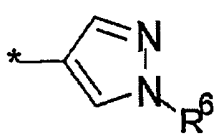
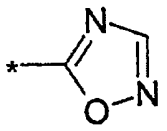
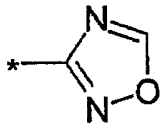
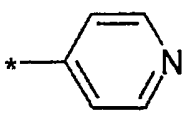
R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之5至6員雜環烷基：吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基；

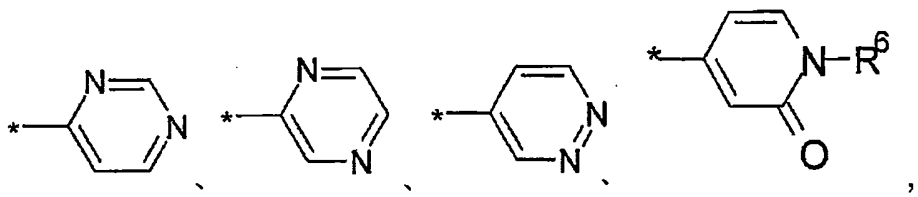
R^{16}　表示氫原子或甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第十八實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：

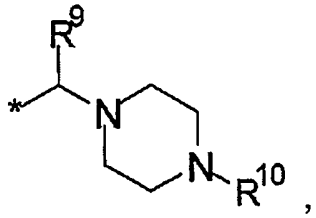

、

、

、

、



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代；

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子；

R^4　表示氫原子或甲基；

R^5　表示氫原子；

R^6　表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基及(環丙基)-(甲基)-，

該(環丙基)-(甲基)-視情況經氟原子取代一次或兩次；

R^7　表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、三氟甲基、環丙基、C_1-C_3烷氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-；

R^9　表示氫原子或甲基；

R^{10}　表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}、-C(=O)N(R^{14})R^{14a}、-S(=O)$_2$$R^{15}$及-S(=O)$_2$N($R^{14}$)$R^{14a}$；

R^{12}　表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基及(環丙基)-(甲基)-；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示選自甲基及乙基之基團，

或

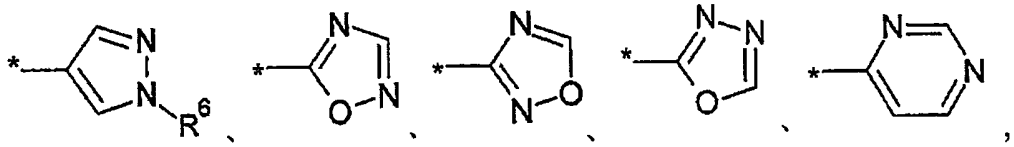
R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之5至6員雜環烷基：吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基，該基團視情況經選自甲基、甲氧基及(甲氧基)-(甲基)-之基團取代一次；

R^{15} 表示選自以下之基團：乙基、3,3,3-三氟丙基、(3-甲氧基)-(丙基)-、(2'-甲氧基)-(2-乙氧基)-(乙基)-、環丙基、環己基及四氫哌喃基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第十九實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

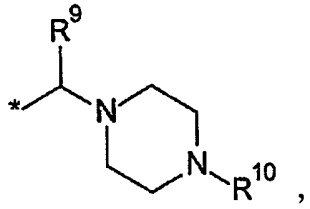
R^{1} 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^{6}以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^{7}基團再取代一次或兩次；

R^{2} 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^{3} 表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^{4} 表示氫原子；

R^{5} 表示氫原子；

R^{6} 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟

乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-；

R^7 表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、-$NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3氟烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-；

R^9 表示氫原子或甲基；

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

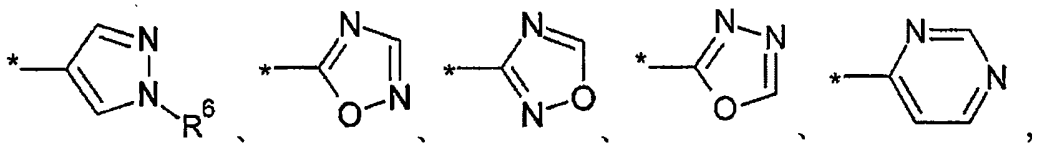
R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或三氟甲基取代一次或兩次；

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、2-羥基丙-2-基、(2-甲氧基)-(丙-2-基)-、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基、2,2-二氟-1-甲基環丙基及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第二十實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

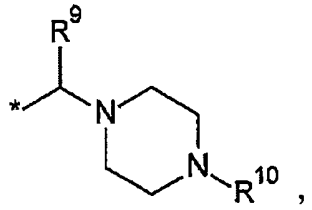
R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4　表示氫原子；

R^5　表示氫原子；

R^6　表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-；

R^7　表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、-$NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3氟烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-；

R^9　表示甲基；

R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

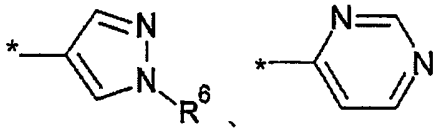
R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或三氟甲基取代一次或兩次；

R^{12}　表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、2-羥基丙-2-基、(2-甲氧基)-(丙-2-基)-、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基、2,2-二氟-1-甲基環丙基及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第二十一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

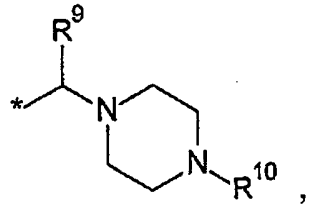
R^1　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4 表示氫原子；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-；

R^7 表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、-$NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3氟烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-；

R^9 表示氫原子或甲基；

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或三氟甲基取代一次或兩次；

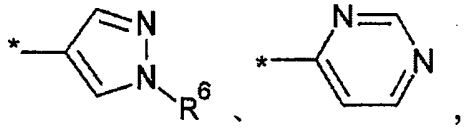
R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、2-羥基丙-2-基、(2-甲氧基)-(丙-2-基)-、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基、2,2-二氟-1-甲基環丙基及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，

及其混合物。

根據第一態樣之第二十二實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

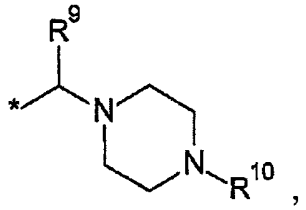
R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4 表示氫原子；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-；

R^7 表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、-$NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3氟烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧

基)-；

R^9　表示甲基；

R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

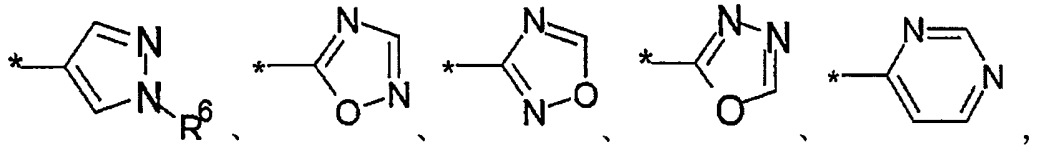
R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或三氟甲基取代一次或兩次；

R^{12}　表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、2-羥基丙-2-基、(2-甲氧基)-(丙-2-基)-、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基、2,2-二氟-1-甲基環丙基及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第二十三實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

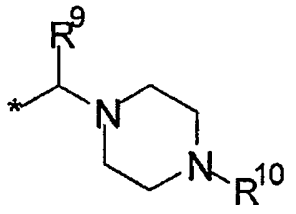
R^1　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4 表示氫原子；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-；

R^7 表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、$-NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-；

R^9 表示氫原子或甲基；

R^{10} 表示$-C(=O)R^{12}$基團；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子取代一次或兩次；

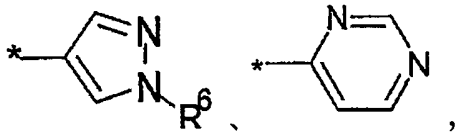
R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、(1-三氟甲

基)-(環丙基)-及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第二十四實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

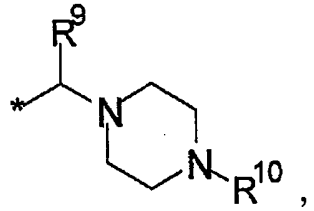
R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4 表示氫原子；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-；

R^7　表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、-$NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-；

R^9　表示氫原子或甲基；

R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

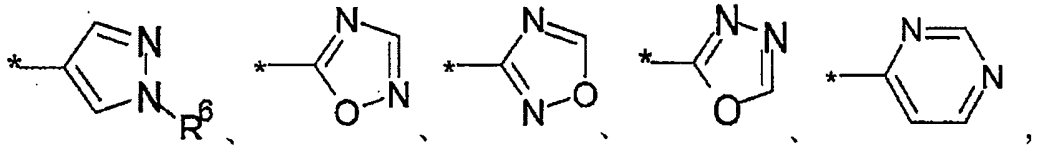
R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子取代一次或兩次；

R^{12}　表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第二十五實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

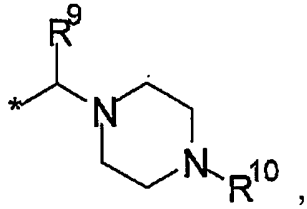
R^1　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4 表示氫原子；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-；

R^7 表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、$-NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-；

R^9 表示甲基；

R^{10} 表示$-C(=O)R^{12}$基團；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子取代一次或兩次；

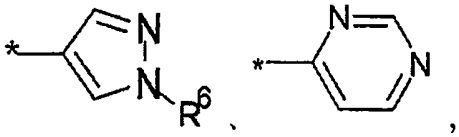
R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、(1-三氟甲

基)-(環丙基)-及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第二十六實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

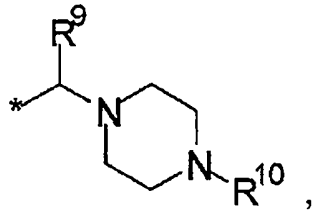
R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4 表示氫原子；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-；

R^7　表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、-$NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-；

R^9　表示甲基；

R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

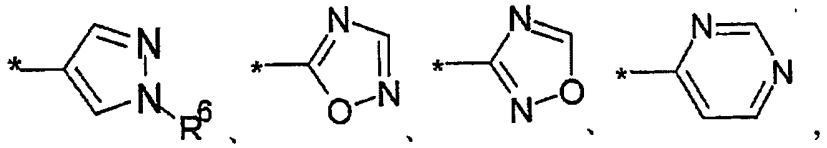
R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子取代一次或兩次；

R^{12}　表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第二十七實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

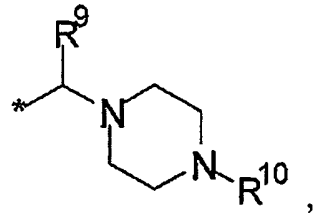
R^1　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代；

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子；

R^4 表示氫原子；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-及(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-；

R^7 表示選自以下之基團：甲基、三氟甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2,2,2-三氟乙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-；

R^9 表示氫原子或甲基；

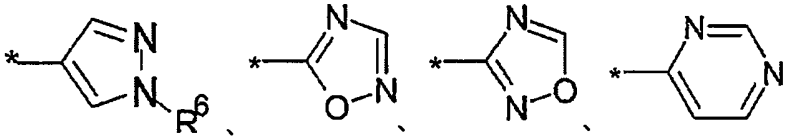
R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基及(環丙基)-(甲基)-；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第二十八實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

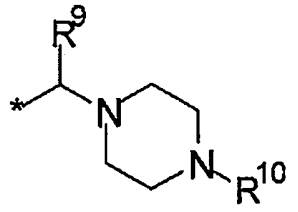
R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代；

R^2　表示基團



，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子；

R^4　表示氫原子；

R^5　表示氫原子；

R^6　表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-及(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-；

R^7　表示選自以下之基團：甲基、三氟甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2,2,2-三氟乙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-；

R^9　表示甲基；

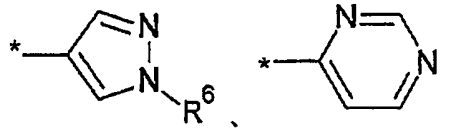
R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{12}　表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基及(環丙基)-(甲基)-；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第二十九實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：



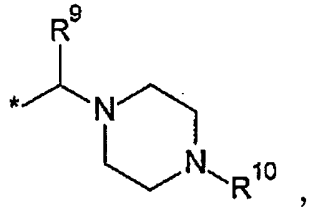
、

，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2　表示基團



，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子；

R^4　表示氫原子；

R^5　表示氫原子；

R^6　表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-；

R^7　表示選自以下之基團：甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、乙胺基、異丙胺基、(環丙基)-(甲基)-胺基-、環丙胺基、環丁胺基、二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、3-三氟甲基氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2-二氟丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-；

R^9　表示氫原子或甲基；

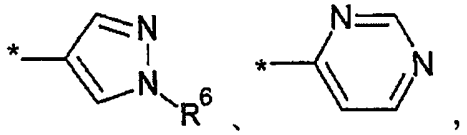
R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{12} 表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基及2,2-二氟-1-甲基環丙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第三十實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

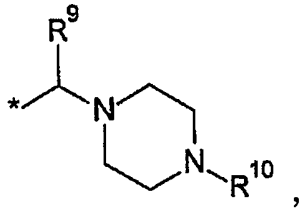
R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子；

R^4 表示氫原子；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-；

R^7　表示選自以下之基團：甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、乙胺基、異丙胺基、(環丙基)-(甲基)-胺基-、環丙胺基、環丁胺基、二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、3-三氟甲基氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2-二氟丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-；

R^9　表示甲基；

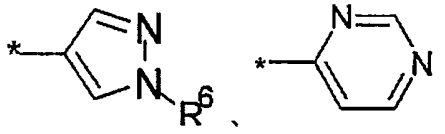
R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{12}　表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基及2,2-二氟-1-甲基環丙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第三十一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

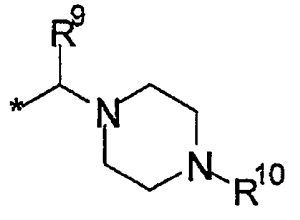
R^1　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子；

R^4 表示氫原子；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-；

R^7 表示選自以下之基團：甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、乙胺基、異丙胺基、(環丙基)-(甲基)-胺基-、環丙胺基、環丁胺基、二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-；

R^9 表示氫原子或甲基；

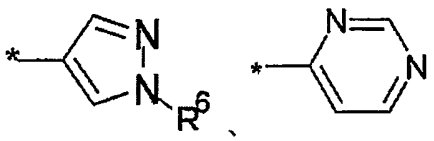
R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{12} 表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第三十二實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

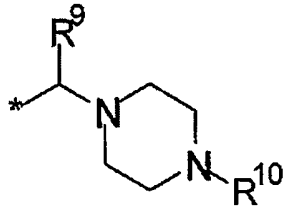
R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子；

R^4　表示氫原子；

R^5　表示氫原子；

R^6　表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-；

R^7　表示選自以下之基團：甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、乙胺基、異丙胺基、(環丙基)-(甲基)-胺基-、環丙胺基、環丁胺基、二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-；

R^9　表示甲基；

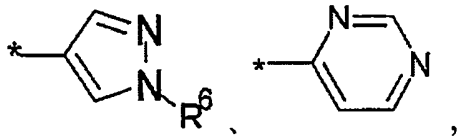
R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{12} 表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第三十三實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

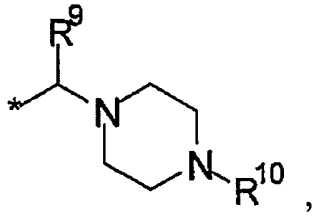
R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代；

R^2 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子；

R^4 表示氫原子；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-及(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-；

R^7 表示選自以下之基團：甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-；

乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，參見化合物99.03)為起始物質，實例99.01係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

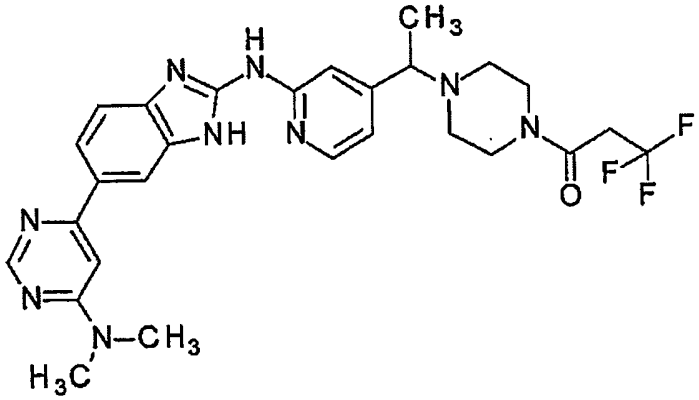
產量：22 mg之77%純標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 589 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.30 (br d, 3H), 2.25 - 2.46 (m, 4H), 3.38 - 3.55 (m, 8H), 3.62 (q, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.99 (br d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.21 (d, 1H), 11.10 (s, 1H), 12.51 (br s, 1H)。

實例100.01

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



以6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(105 mg，參見化合物100.02)為起始物質，實例100.01係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

產量：64 mg之90%純標題化合物。

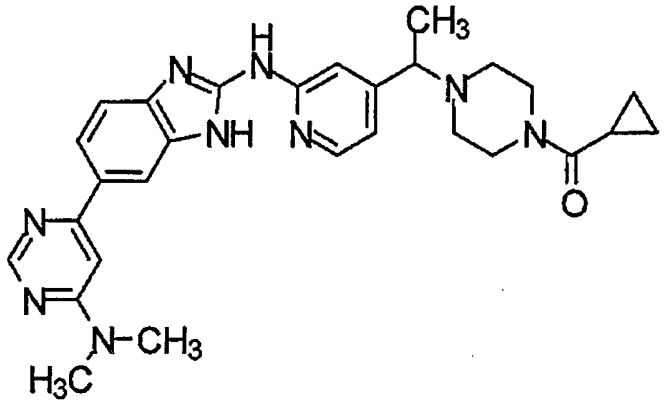
LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min；MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.30 (d, 3H), 2.28 - 2.47 (m, 4H), 3.15 (s, 6H), 3.39 - 3.53 (m, 5H), 3.56 - 3.69 (m, 2H), 6.95 (d, 1H),

7.00 - 7.14 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.34 - 7.59 (m, 1H), 7.89 (br s, 1H), 8.11 - 8.35 (m, 2H), 8.52 (d, 1H), 10.71 (br s, 1H), 12.23 (br d, 1H)。- 含有乙酸乙酯

實例100.03

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮



在室溫下將6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，參見化合物100.02)、環丙烷甲酸(32 µl)、$NaHCO_3$ (137 mg)及HATU (155 mg)於DMF (2.7 ml)中攪拌2小時。將反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取三次。將經合併之有機層用鹽水洗滌、乾燥(聚矽氧濾紙)且在減壓下蒸發。藉由矽膠急驟層析純化粗混合物，得到86.5 mg (100%純度)之標題化合物。

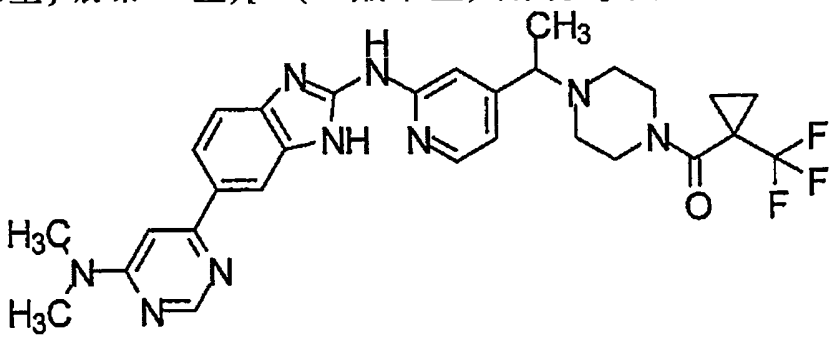
LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.64 - 0.73 (m, 4 H) 1.30 (d, J=6.84 Hz, 3 H) 1.90 - 1.97 (m, 1 H) 2.24 - 2.45 (m, 4 H) 3.15 (s, 6 H) 3.41 - 3.53 (m, 3 H) 3.67 (br s, 2 H) 6.96 (d, J=5.07 Hz, 1 H) 7.03 - 7.14 (m, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.35 - 7.57 (m, 1 H) 7.89 (br s, 1 H) 8.16 (br s, 0,5 H) 8.27 (d, J=5.32 Hz, 1 H) 8.31 (br s, 0,5 H) 8.52 (d, J=1.01 Hz, 1 H) 10.71 (br s,

1 H) 12.23 (br d, J=16.98 Hz, 1 H)

實例100.04

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮



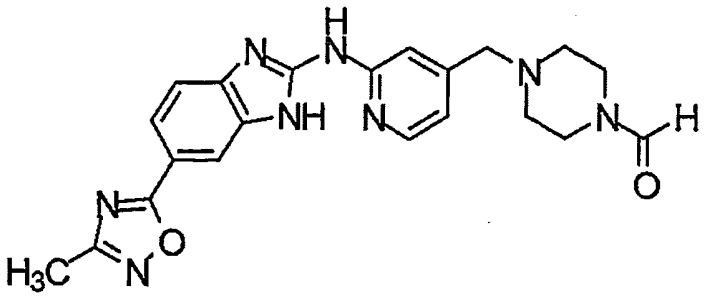
在室溫下將6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(190 mg，參見化合物100.02)、1-(三氟甲基)環丙烷甲酸(159 mg)、固體$NaHCO_3$ (173 mg)及HATU (392 mg)之混合物於DMF (2.1 ml)中攪拌隔夜。藉由矽膠急驟層析純化粗混合物，得到40.3 mg (95%純度)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.15 min；MS (ESIpos): m/z = 580 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.16 (br s, 2H), 1.21 - 1.35 (m, 5H), 2.26 - 2.48 (m, 4H), 3.06 - 3.20 (m, 6H), 3.45 (q, 1H), 3.56 (br s, 4H), 6.96 (dd, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.36 - 7.66 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H), 8.16 - 8.33 (m, 2H), 8.52 (d, 1H), 10.71 (br s, 1H), 12.23 (br s, 1H)。

實例101.01

4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲醛



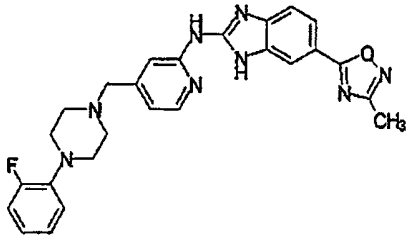
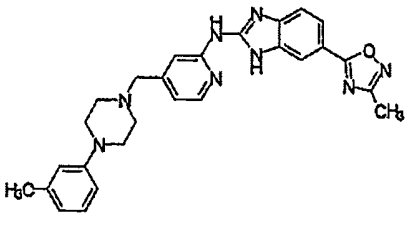
向哌嗪-1-甲醛(34 mg)於2 mL DMF中之混合物中添加於1 mL DMF中之N-[4-(氯甲基)吡啶-2-基]-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺(51 mg) (參見化合物16.30)。添加碳酸鉀(104 mg)，且將所得混合物加熱至40℃維持16小時。

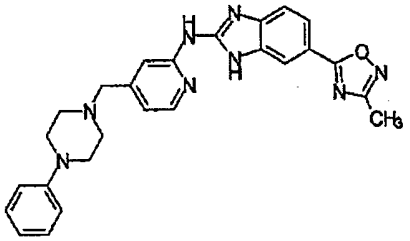
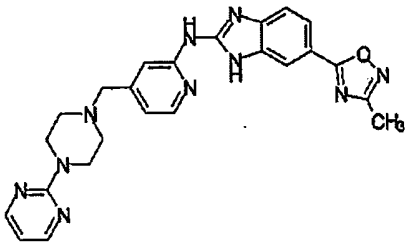
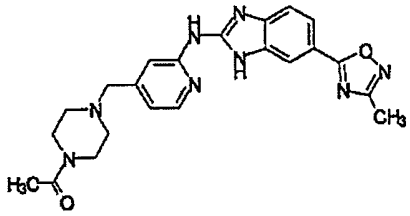
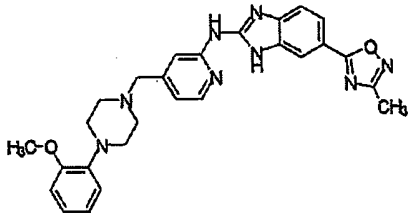
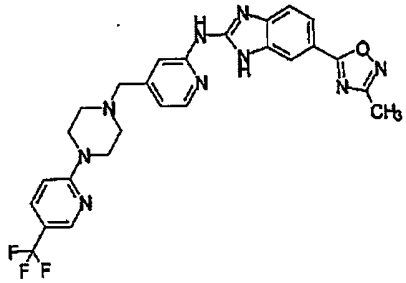
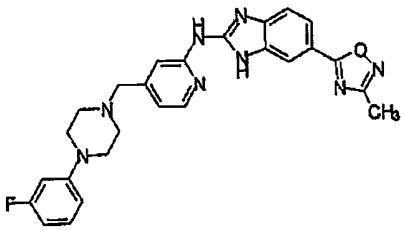
濾出沈澱物。使剩餘溶液經歷標準逆相製備型HPLC純化，得到4 mg之標題化合物。

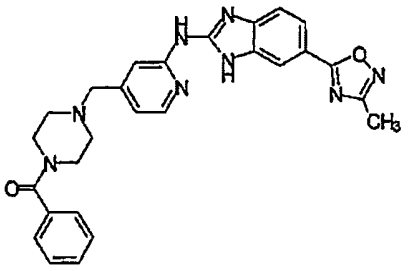
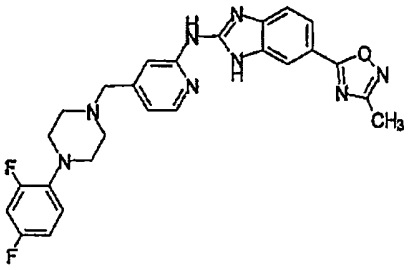
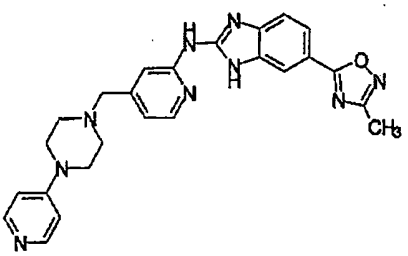
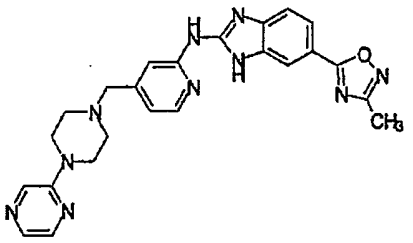
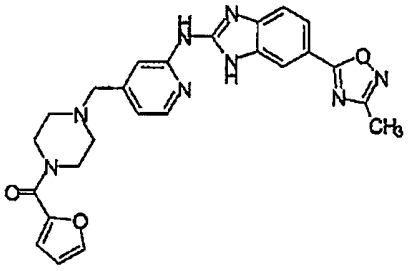
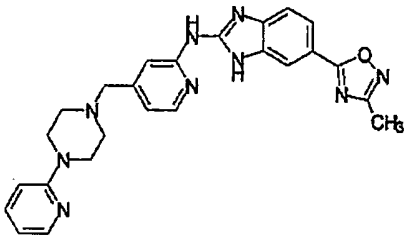
LC-MS (UPLC-MS方法7): R_t = 0.64 min；MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$

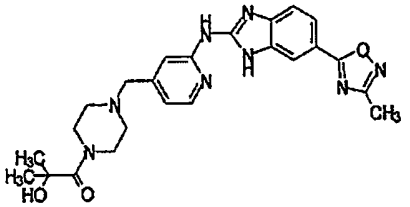
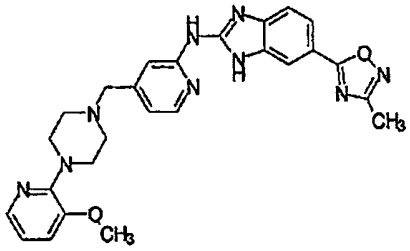
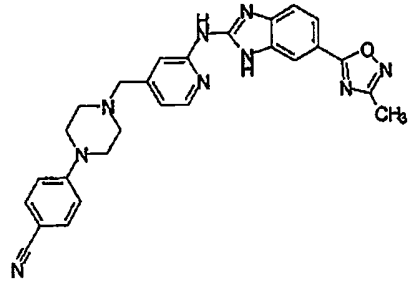
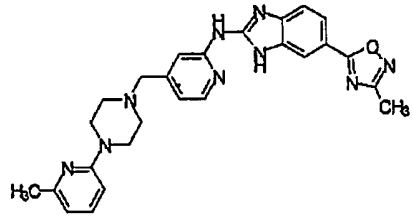
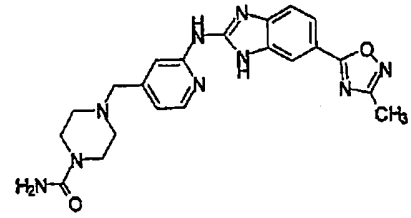
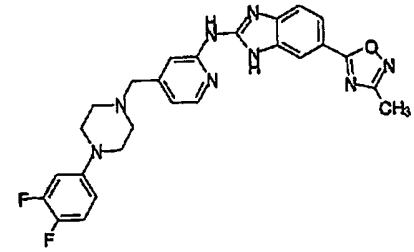
下表9中之實例係類似於實例101.01製備。UPLC-MS方法7用於測定滯留時間及LC-S m/z。

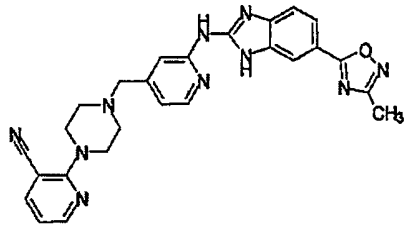
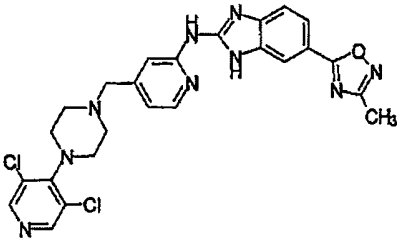
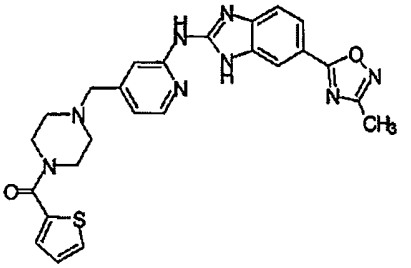
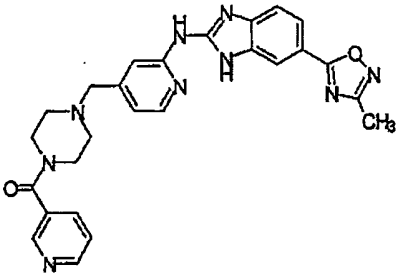
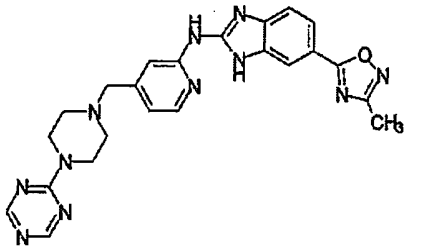
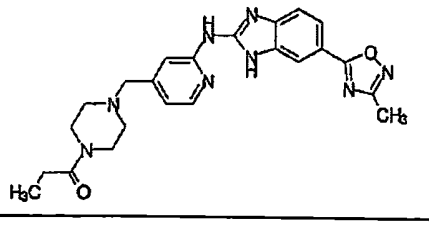
表9：

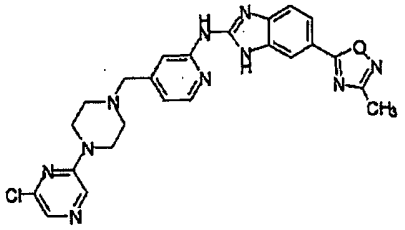
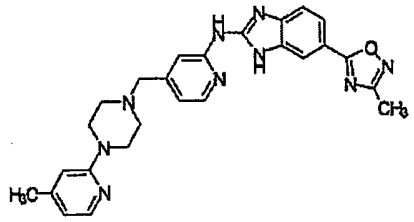
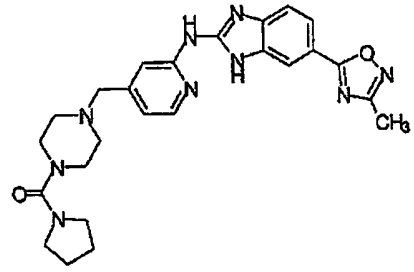
實例	結構	IUPAC名稱	滯留時間[min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
101.02		N-(4-{[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺	0.81	485
101.03		6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺	0.84	481

實例	結構	IUPAC名稱	滯留時間[min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
101.04		6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-{4-[(4-苯基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺	0.79	467
101.05		6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺	0.70	469
101.06		1-{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮	0.63	433
101.07		N-(4-{[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺	0.78	497
101.08		6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-[4-({4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺	0.92	536
101.09		N-(4-{[4-(3-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺	0.84	485

實例	結構	IUPAC名稱	滯留時間[min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
101.10		{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(苯基)甲酮	0.78	495
101.11		N-(4-{[4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺	0.85	503
101.12		6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺	0.62	468
101.13		6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[4-(吡嗪-2-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺	0.69	469
101.14		呋喃-2-基{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮	0.72	485
101.15		6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺	0.67	468

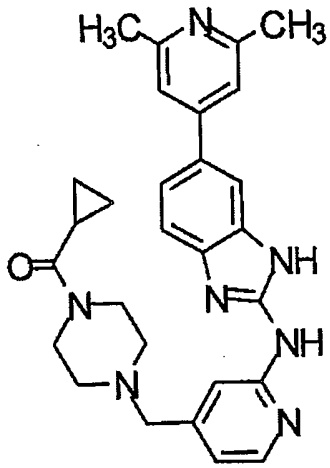
實例	結構	IUPAC名稱	滯留時間[min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
101.16		2-羥基-2-甲基-1-{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮	0.65	477
101.17		N-(4-{[4-(3-甲氧基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺	0.72	498
101.18		4-{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}苯甲腈	0.80	492
101.19		6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[4-(6-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺	0.70	482
101.20		4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲醯胺	0.60	434
101.21		N-(4-{[4-(3,4-二氟苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺	0.86	503

實例	結構	IUPAC名稱	滯留時間[min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
101.22		2-{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}吡啶-3-甲腈	0.76	493
101.23		N-(4-{[4-(3,5-二氯吡啶-4-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺	0.81	536
101.24		{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(噻吩-2-基)甲酮	0.76	501
101.26		{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(吡啶-3-基)甲酮	0.68	496
101.27		6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[4-(1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺	0.69	470
101.28		1-{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮	0.67	447

實例	結構	IUPAC名稱	滯留時間[min]	LC-MS m/z $[M+H]^+$
101.29		N-(4-{[4-(6-氯吡嗪-2-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺	0.82	503
101.30		6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[4-(4-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺	0.69	482
101.31		{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(吡咯啶-1-基)甲酮	0.70	488

實例102.01

環丙基{4-[(2-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



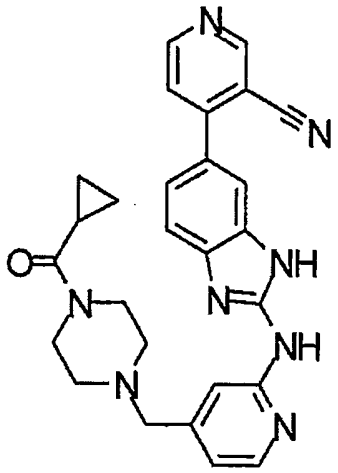
添加4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(參見化合物01.04)於二噁烷(800 µl，0.25 M)中之懸浮液至75 mg (2 eq) 4-溴-2,6-二甲基吡啶中。

添加600 µl碳酸鉀水溶液(1.0 M，3 eq)，且將混合物在室溫下震盪1小時。添加$Pd(dppf)Cl_2 \times CH_2Cl_2$之溶液(1.0 ml，0.040 M於二噁烷中，0.2 eq)，且將混合物在壓力反應器中在140℃下加熱隔夜。在冷卻之後，將混合物過濾、蒸發且在室溫下用2 mL TFA/DCM/水(2:1:0.1)處理3小時。在真空蒸發之後，將殘餘物用環丙烷甲酸(600 µl，1.0 M於NMP中，3 eq)、NMM (400 µl，3.0 M於NMP中，6 eq)及HATU (1.2 ml，0.50 M於NMP中，3 eq)處理，在室溫下震盪隔夜，過濾，且使其經歷標準逆相製備型HPLC，得到17.8 mg (18%)之標題化合物環丙基{4-[(2-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮。

LC-MS (方法4): R_t = 1.1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$

下表10中展示之以下實例係類似於實例102.01使用適當芳基溴化物及羧酸衍生物製備：

表10：

實例	結構 IUPAC名稱	LC-MS方法 滯留時間 質量實驗值
103.01	 **4-{2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}吡啶-3-甲腈**	方法4 1.01 480

R^9　表示氫原子或甲基；

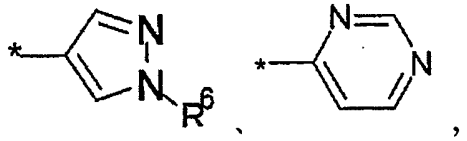
R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{12}　表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、環丁基及(環丙基)-(甲基)-；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第三十四實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

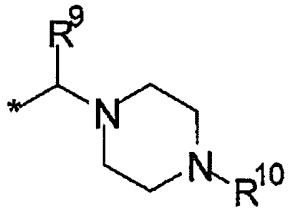
R^1　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代；

R^2　表示基團



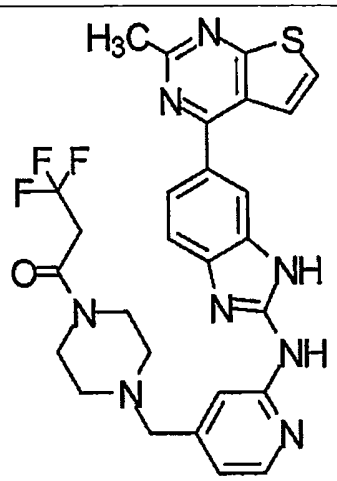
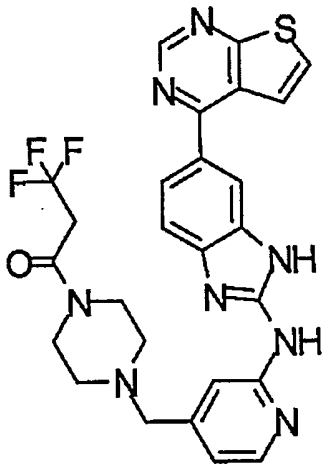
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

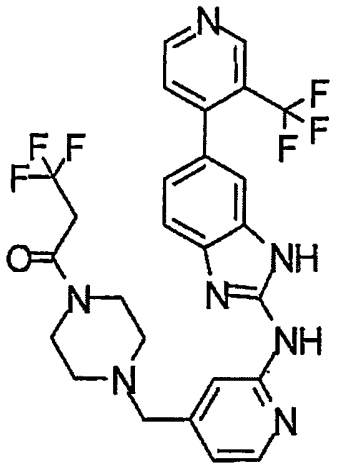
R^3　表示氫原子；

R^4　表示氫原子；

R^5　表示氫原子；

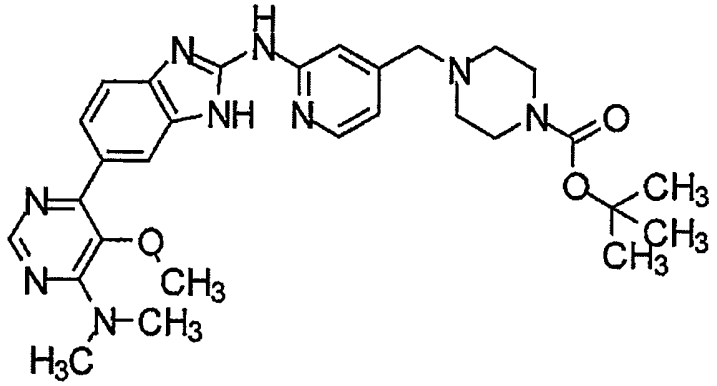
R^6　表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-及(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-；

實例	結構 IUPAC名稱	LC-MS方法 滯留時間 質量實驗值
104.01	 **3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮**	方法4 1.16 568
105.01	 **3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮**	方法4 1.11 554

實例	結構 IUPAC名稱	LC-MS方法 滯留時間 質量實驗值
106.01	 **3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮**	方法4 1.16 565

實例107.01.01

4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



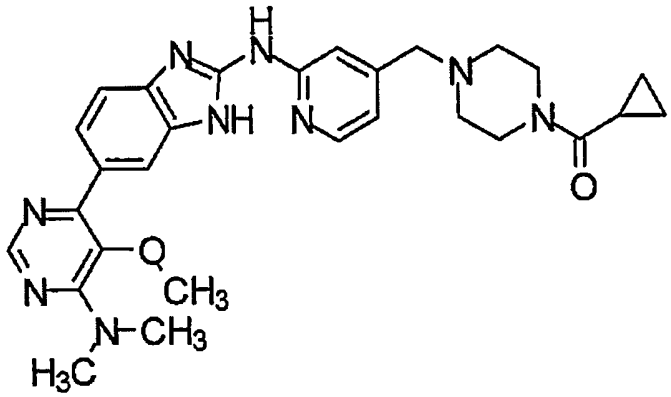
向微波管中4-[(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，參見化合物60.01)於2-丙醇(3.0 ml)中之攪拌溶液中添加N-甲基甲胺(1.4 ml，2.0 M於THF中)。將混合物在微波烘箱中在100℃下攪拌30分鐘。在真空中濃縮混合物。矽膠層析得到固體，其經溫乙醚濕磨，得到210 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.27 min；MS (ESIpos): m/z = 560 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.395 (16.00), 2.345 (0.91), 2.358 (1.35), 2.370 (0.94), 3.197 (10.86), 3.332 (8.15), 3.351 (1.20), 3.371 (1.69), 6.919 (0.52), 6.931 (0.53), 7.169 (0.57), 8.251 (0.74), 8.263 (0.69), 8.325 (3.02)。

實例107.01.02

環丙基(4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



向粗6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物107.01.01)於DMF (1.7 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(81.5 mg)、環丙烷甲酸(20 µl，95%純度)及HATU (98.4 mg)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加過量水，且將混合物攪拌15分鐘。固體沈澱且將其藉由過濾收集。胺基相矽膠層析得到固體，其經乙醚濕磨，得到60.0 mg之標題化合物。

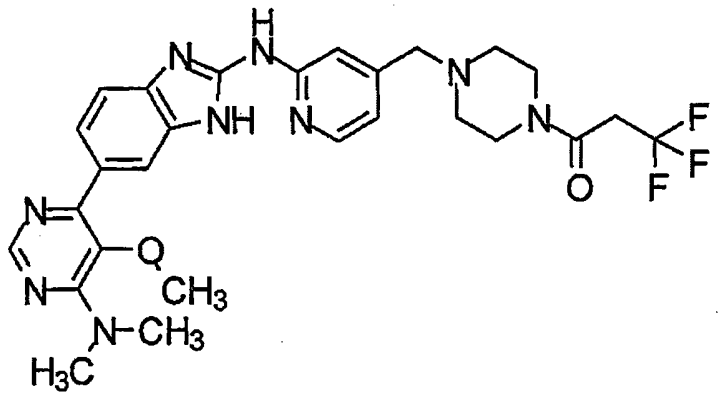
LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.676 (0.69), 0.683 (1.47), 0.697 (0.81), 0.703 (1.76), 0.708 (1.54), 0.713 (1.61), 0.721 (1.54), 0.725 (1.72), 0.732 (0.80), 1.952 (0.40), 1.964 (0.63), 2.364 (0.80), 2.446 (0.88), 2.523 (0.66), 3.198 (16.00), 3.331 (8.10), 3.521 (3.32), 3.705 (0.74), 6.936

(0.93), 6.948 (0.93), 7.188 (1.16), 8.260 (1.24), 8.273 (1.14), 8.325 (3.92), 10.704 (0.52)。

實例107.01.03

1-(4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



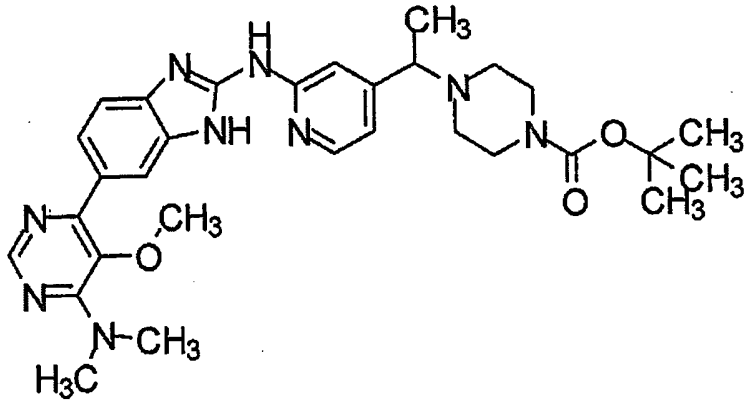
向粗6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物107.01.01)於DMF (2.7 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(109 mg)、3,3,3-三氟丙酸(21 µl)及HATU (98.4 mg)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加過量水，且將混合物攪拌15分鐘。固體沈澱且將其藉由過濾收集。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到45.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.369 (0.64), 2.382 (0.95), 2.394 (0.71), 2.411 (0.68), 2.423 (0.92), 2.434 (0.69), 2.518 (0.49), 3.197 (16.00), 3.372 (2.11), 3.459 (0.67), 3.472 (0.90), 3.483 (0.76), 3.496 (0.77), 3.521 (2.97), 3.609 (0.43), 3.636 (1.23), 3.664 (1.14), 6.926 (0.74), 6.939 (0.74), 7.183 (0.94), 8.258 (1.00), 8.271 (0.93), 8.325 (4.61)。

實例107.02.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



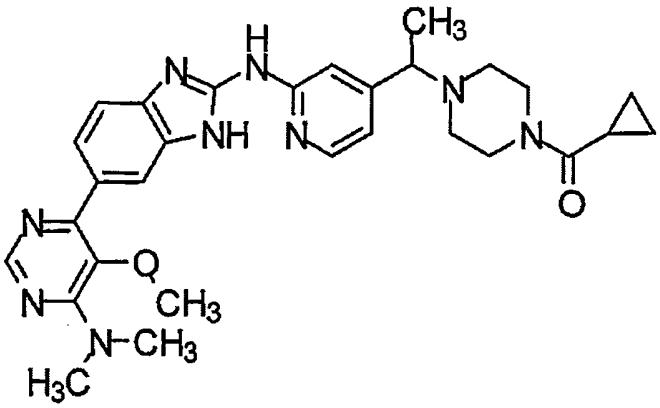
向微波管中4-[(1R或S)-1-(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(140 mg，參見實例83.01)於2-丙醇(5.0 ml)中之攪拌溶液中添加N-甲基甲胺(620 µl，2.0 M於THF中)。將混合物在微波烘箱中在100℃下攪拌30分鐘。在真空中濃縮混合物。胺基相矽膠層析得到135 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.31 min；MS (ESIpos): m/z = 574 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.278 (0.77), 1.295 (0.79), 1.376 (7.45), 1.394 (16.00), 2.518 (0.75), 2.522 (0.48), 3.197 (5.52), 3.377 (0.54), 8.324 (1.84)。

實例107.02.02

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮



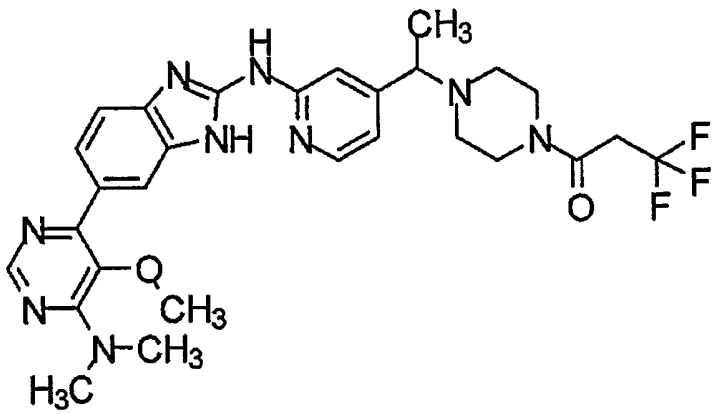
向6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(90.0 mg，參見化合物107.02.01)於DMF (0.84 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(77.8 mg)、環丙烷甲酸(19 µl，95%純度)及HATU (94 mg)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加水，將混合物攪拌15分鐘且過濾。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到50.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 542 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.656 (0.51), 0.663 (1.20), 0.667 (0.73), 0.676 (0.57), 0.682 (1.45), 0.686 (1.22), 0.691 (1.33), 0.698 (1.17), 0.703 (1.39), 0.710 (0.64), 1.298 (2.28), 1.315 (2.34), 1.935 (0.52), 2.327 (0.47), 2.518 (1.18), 2.523 (0.81), 3.197 (16.00), 3.371 (7.49), 3.450 (0.81), 3.466 (1.06), 3.676 (0.55), 6.941 (0.72), 6.954 (0.73), 8.251 (1.07), 8.264 (1.02), 8.322 (4.67)。

實例107.02.03

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



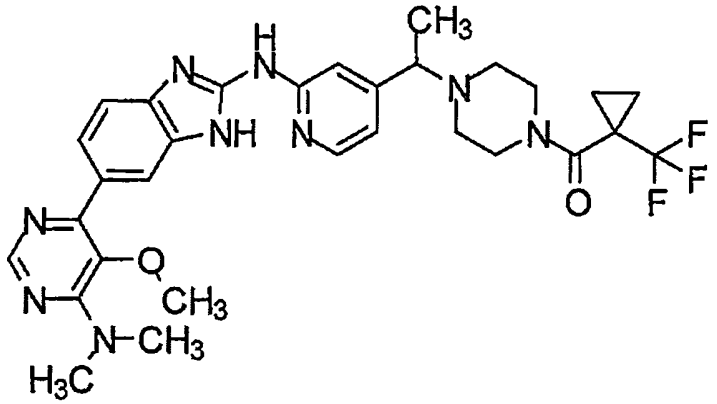
向6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物107.02.01)於DMF (2.9 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(115 mg)、3,3,3-三氟丙酸(23 μl)及HATU (104 mg)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加水，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到固體，其經二氯甲烷及環己烷之混合物濕磨，得到45 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 584 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.287 (2.69), 1.303 (2.69), 1.389 (12.44), 2.323 (0.69), 2.339 (0.68), 2.349 (0.63), 2.362 (0.55), 2.414 (0.75), 2.424 (0.80), 2.452 (0.50), 3.193 (16.00), 3.327 (7.92), 3.433 (1.44), 3.443 (1.12), 3.461 (1.39), 3.477 (1.87), 3.575 (0.51), 3.602 (1.44), 3.630 (1.36), 3.657 (0.44), 6.938 (0.87), 6.951 (0.89), 7.160 (0.99), 8.258 (1.14), 8.271 (1.11), 8.320 (3.88), 10.685 (0.49)。

實例107.02.04

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮



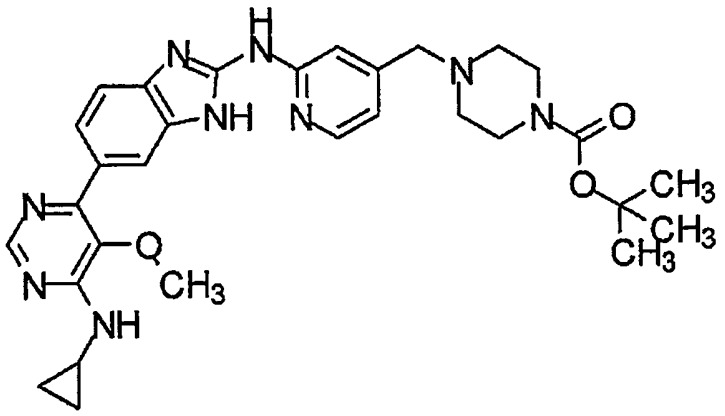
向6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(40.0 mg，參見化合物107.02.01)於DMF (0.4 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(46.1 mg)、1-(三氟甲基)環丙烷甲酸(15.9 mg)及HATU (41.7 mg)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加過量水，且將混合物攪拌15分鐘。固體沈澱且將其藉由過濾收集。胺基相矽膠層析得到20 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.161 (0.77), 1.255 (0.46), 1.266 (0.96), 1.288 (1.74), 1.305 (1.60), 1.395 (16.00), 2.327 (0.46), 2.332 (0.41), 2.518 (1.52), 2.522 (0.99), 3.198 (12.27), 3.380 (1.06), 3.449 (0.41), 3.466 (0.41), 3.570 (0.51), 5.758 (0.74), 6.946 (0.46), 6.960 (0.47), 8.261 (0.59), 8.274 (0.56), 8.324 (4.03)。

實例108.01

4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



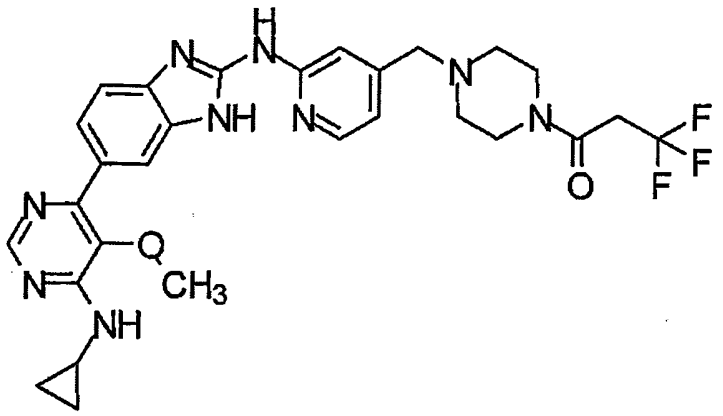
向微波管中4-[(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，參見化合物60.01)於2-丙醇(3.0 ml)中之攪拌溶液中添加環丙胺(190 µl)。將混合物在微波烘箱中在100℃下攪拌1小時。進一步添加環丙胺(95 µl)，且將混合物在100℃下攪拌16小時。在真空中濃縮混合物。胺基相矽膠層析得到285 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 572 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.609 (0.58), 0.615 (0.74), 0.624 (0.81), 0.712 (0.65), 0.719 (0.68), 0.730 (0.78), 1.394 (16.00), 2.346 (1.02), 2.358 (1.45), 2.369 (1.01), 2.518 (0.73), 2.522 (0.49), 3.428 (0.97), 3.498 (1.76), 5.758 (3.78), 6.916 (0.52), 6.929 (0.54), 7.170 (0.92), 7.310 (0.62), 7.320 (0.59), 8.256 (0.86), 8.268 (0.80), 8.307 (1.86)。

實例108.02

1-(4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



向粗6-[6-(環丙胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(140 mg，參見化合物108.01)於DMF (4.9 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(154 mg)、3,3,3-三氟丙酸(22 µl)及HATU (113 mg)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加水，將混合物攪拌16小時。添加飽和氯化鈉溶液，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到50.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 582 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.597 (1.37), 0.610 (4.04), 0.616 (5.07), 0.625 (6.22), 0.635 (2.09), 0.664 (0.71), 0.682 (0.40), 0.702 (2.02), 0.713 (4.64), 0.719 (4.92), 0.731 (5.70), 0.735 (3.85), 0.749 (1.50), 1.224 (0.54), 2.327 (0.45), 2.369 (3.03), 2.381 (4.59), 2.393 (3.47), 2.409 (3.01), 2.421 (4.29), 2.432 (3.42), 2.518 (1.60), 2.523 (1.14), 2.810 (0.51), 2.819 (1.38), 2.828 (1.72), 2.837 (2.92), 2.846 (2.89), 2.855 (1.83), 2.864 (1.34), 2.874 (0.47), 3.392 (1.18), 3.427 (9.18), 3.458 (3.28), 3.471 (4.16), 3.482 (3.71), 3.495 (3.80), 3.520 (14.20), 3.608 (1.98), 3.635 (5.49), 3.663 (5.16), 3.691 (1.63), 4.047 (2.97), 6.924 (3.48), 6.927 (3.34), 6.937 (3.49), 6.940 (3.40), 7.186 (6.01), 7.312 (4.55), 7.321 (4.43), 7.399 (0.62), 7.808

R^7　表示選自以下之基團：甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-；

R^9　表示甲基；

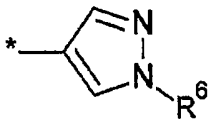
R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{12}　表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、環丁基及(環丙基)-(甲基)-；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第三十五實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

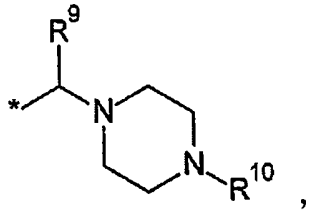
R^1　表示基團



，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^2　表示基團



，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4　表示氫原子；

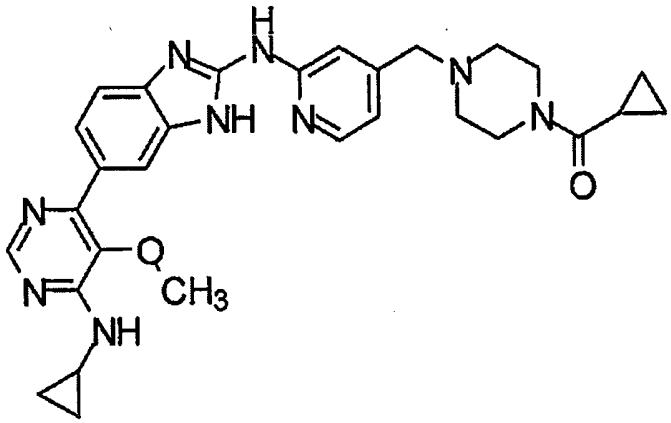
R^5　表示氫原子；

R^6　表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲

(0.69), 8.227 (0.72), 8.262 (5.77), 8.276 (5.37), 8.310 (16.00), 10.699 (0.58)。

實例108.03

環丙基(4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



向粗6-[6-(環丙胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(140 mg，參見化合物108.01)於DMF (1.2 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(154 mg)、環丙烷甲酸(21 µl，95%純度)及HATU (113 mg)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加水，將混合物攪拌24小時。添加飽和氯化鈉溶液，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到50.0 mg之標題化合物。

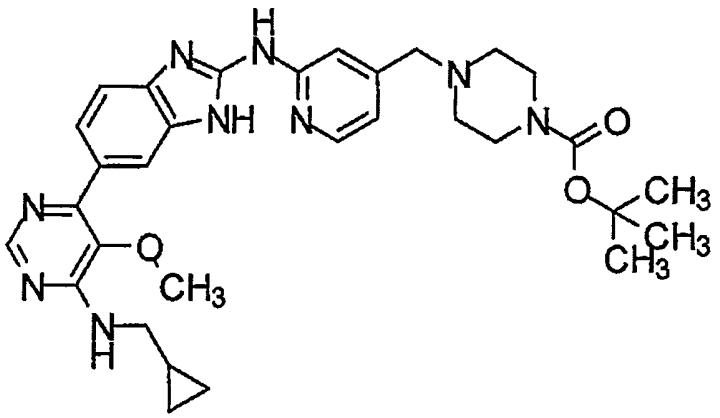
LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.597 (0.69), 0.607 (1.57), 0.610 (1.96), 0.615 (2.43), 0.625 (3.04), 0.635 (1.05), 0.658 (0.52), 0.663 (0.61), 0.670 (1.36), 0.677 (2.83), 0.682 (1.94), 0.689 (1.45), 0.697 (3.39), 0.701 (2.71), 0.705 (2.19), 0.711 (4.85), 0.718 (5.09), 0.722 (4.11), 0.730 (4.28), 0.733 (2.25), 0.742 (0.66), 0.748 (0.78), 1.932 (0.70), 1.940 (0.75),

1.952 (1.24), 1.964 (0.70), 1.971 (0.65), 2.359 (1.37), 2.436 (1.38), 2.518 (0.58), 2.523 (0.42), 2.819 (0.61), 2.828 (0.78), 2.837 (1.26), 2.846 (1.25), 2.855 (0.82), 2.864 (0.57), 3.427 (16.00), 3.513 (6.31), 3.696 (1.30), 6.925 (1.79), 6.928 (1.75), 6.939 (1.79), 6.941 (1.79), 7.224 (1.46), 7.311 (2.00), 7.320 (1.93), 7.440 (0.52), 7.459 (0.55), 7.772 (0.86), 7.792 (0.77), 8.260 (2.85), 8.273 (2.69), 8.311 (8.63)。

實例109.01.01

4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



向微波管中4-[(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(350 mg，參見化合物60.01)於2-丙醇(2.0 ml)中之攪拌溶液中添加1-環丙基甲胺(280 µl)。將混合物在微波烘箱中在100℃下攪拌1.5小時。添加半飽和氯化銨溶液，且將反應混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，其經戊烷濕磨，得到95 mg之標題化合物。

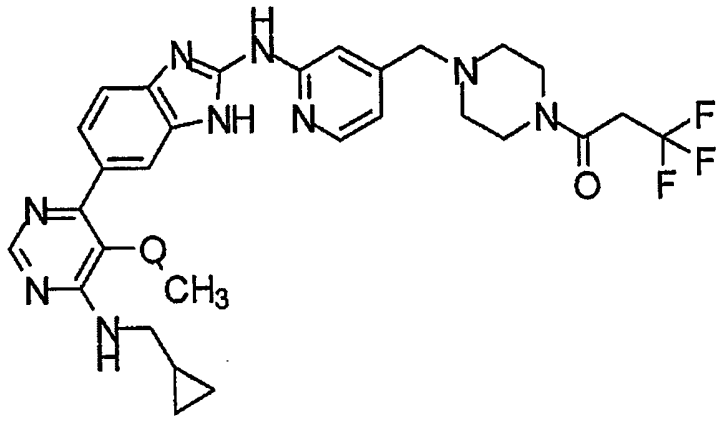
LC-MS (方法2): R_t = 1.28 min ; MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.266 (0.80), 0.270 (0.75), 0.279 (0.86), 0.416 (0.70), 0.421 (0.69), 0.436 (0.74), 0.440 (0.67), 0.830

(0.69), 0.836 (0.45), 0.839 (0.42), 0.852 (0.55), 0.857 (1.01), 0.935 (0.47), 0.953 (0.49), 1.237 (0.49), 1.396 (16.00), 2.349 (0.86), 2.361 (1.28), 2.373 (0.91), 2.518 (0.92), 2.523 (0.64), 3.271 (0.58), 3.287 (1.00), 3.302 (0.61), 3.331 (9.86), 3.352 (1.05), 3.500 (1.67), 6.920 (0.50), 6.933 (0.51), 7.172 (0.87), 7.328 (0.55), 8.241 (2.06), 8.259 (0.90), 8.272 (0.81)。

實例109.01.02

1-[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮



向6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(90.0 mg，參見化合物109.01.01)於DMF (3.3 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(102 mg)、3,3,3-三氟丙酸(20 µl)及HATU (92.0 mg)。將混合物在室溫下攪拌65小時。添加水，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，其經乙醇濕磨，得到30.0 mg之標題化合物。

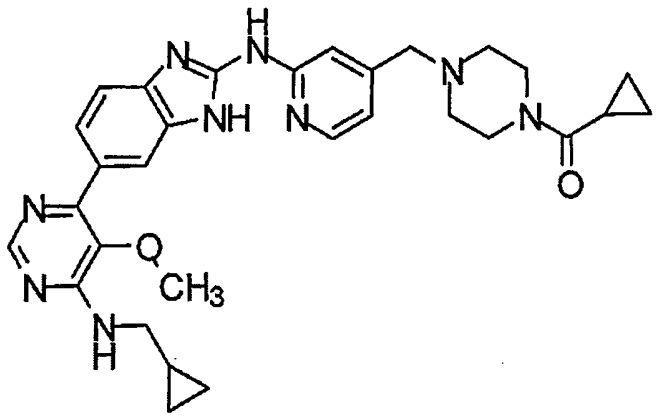
LC-MS (方法2): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.255 (1.57), 0.267 (6.27), 0.271 (5.81), 0.279 (6.68), 0.292 (2.26), 0.407 (2.14), 0.416 (5.54), 0.421

(5.36), 0.427 (2.96), 0.432 (2.80), 0.436 (5.88), 0.441 (5.33), 0.452 (1.80), 1.122 (0.66), 1.142 (1.46), 1.154 (2.05), 1.166 (1.21), 1.171 (1.25), 1.396 (0.59), 2.373 (3.33), 2.385 (5.04), 2.397 (3.85), 2.414 (3.69), 2.425 (4.95), 2.437 (3.69), 2.518 (7.27), 2.523 (4.92), 3.271 (4.38), 3.287 (7.52), 3.303 (4.49), 3.483 (10.46), 3.512 (5.45), 3.525 (15.13), 3.611 (2.32), 3.638 (6.77), 3.666 (6.40), 3.693 (2.01), 6.931 (3.85), 6.944 (3.92), 7.186 (6.50), 7.312 (2.10), 7.327 (4.44), 7.342 (2.05), 7.378 (0.91), 7.398 (1.05), 7.552 (0.52), 7.747 (0.55), 7.823 (1.00), 7.842 (0.89), 8.000 (0.80), 8.241 (16.00), 8.267 (6.66), 8.280 (6.13), 10.696 (1.64), 12.189 (1.30), 12.213 (2.14)。

實例109.01.03

環丙基[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]甲酮



向粗6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(170 mg，參見化合物109.01.01)於DMF (1.3 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(125 mg)、環丙烷甲酸(31 μl，95%純度)及HATU (151 mg)。將混合物在室溫下攪拌65小時。添加過量水，且將混合物攪拌15分鐘。固體沈澱且將其藉由過濾收集。將固體溶

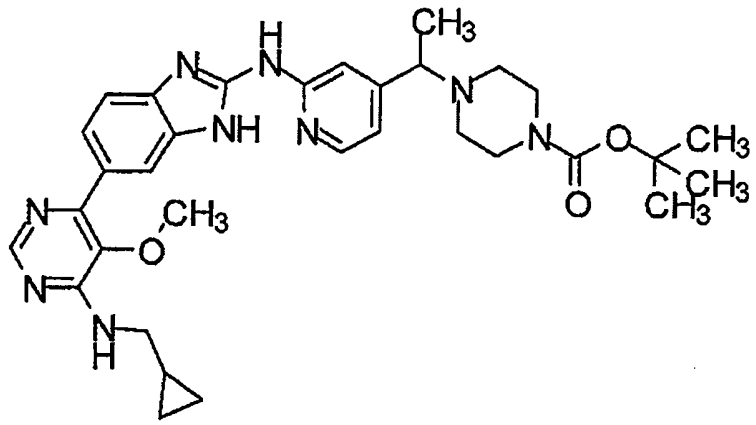
解於乙酸乙酯中，且將溶液過濾且在真空中濃縮。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到55.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min ; MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.249 (1.58), 0.260 (6.60), 0.264 (6.06), 0.273 (7.18), 0.286 (2.31), 0.399 (2.02), 0.409 (5.61), 0.413 (5.33), 0.419 (3.03), 0.429 (5.98), 0.433 (5.38), 0.444 (1.75), 0.651 (1.09), 0.662 (2.97), 0.670 (5.79), 0.674 (4.49), 0.683 (3.36), 0.690 (6.72), 0.707 (6.01), 0.714 (6.69), 0.718 (7.32), 0.725 (4.00), 0.737 (1.07), 1.112 (0.51), 1.117 (0.71), 1.129 (1.33), 1.132 (1.36), 1.137 (1.40), 1.141 (1.17), 1.149 (2.15), 1.157 (1.18), 1.161 (1.31), 1.166 (1.34), 1.178 (0.66), 1.186 (0.48), 1.909 (0.72), 1.922 (1.51), 1.929 (1.74), 1.942 (2.69), 1.953 (1.61), 1.960 (1.44), 1.972 (0.67), 2.352 (3.50), 2.428 (3.51), 2.518 (0.96), 3.268 (4.48), 3.283 (7.82), 3.299 (4.65), 3.347 (11.60), 3.505 (15.47), 3.687 (3.30), 6.923 (4.21), 6.936 (4.30), 7.195 (6.46), 7.306 (2.18), 7.322 (4.56), 7.336 (2.17), 7.437 (0.69), 7.797 (1.16), 8.229 (0.63), 8.243 (16.00), 8.260 (6.74), 8.273 (6.17), 10.726 (0.62), 12.227 (0.57)。

實例109.02.01

4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



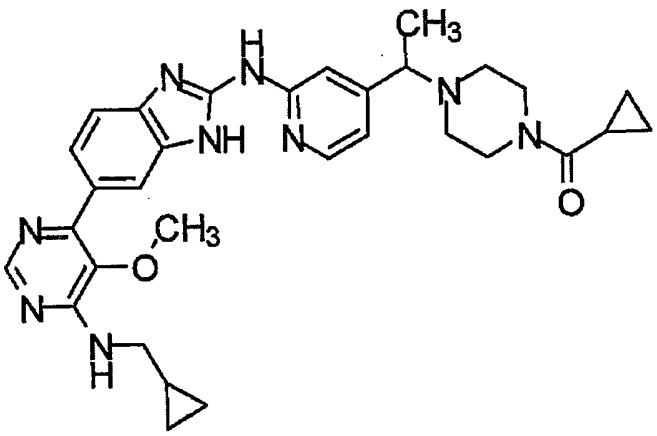
向微波管中4-[(1R或S)-1-(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(250 mg，參見實例83.01)於2-丙醇(10 ml)中之攪拌溶液中添加1-環丙基甲胺(190 µl)。將混合物在微波烘箱中在100℃下攪拌1.5小時。進一步添加1-環丙基甲胺(200 µl)，且將混合物在100℃下攪拌2.5小時。在真空中濃縮混合物。相繼進行矽膠層析及胺基相矽膠層析，得到200 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 600 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.266 (0.91), 0.270 (0.84), 0.279 (0.96), 0.415 (0.80), 0.420 (0.77), 0.426 (0.41), 0.436 (0.84), 0.440 (0.75), 1.278 (1.76), 1.295 (1.75), 1.376 (16.00), 2.311 (0.47), 2.384 (0.48), 2.518 (0.55), 3.271 (0.71), 3.287 (1.24), 3.303 (1.07), 3.435 (0.51), 3.452 (0.62), 3.475 (1.22), 6.930 (0.55), 6.932 (0.55), 6.946 (0.56), 7.157 (0.98), 7.325 (0.65), 8.241 (2.32), 8.262 (1.01), 8.275 (0.92)。

實例109.02.02

環丙基{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}甲酮



向粗6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(90.0 mg，參見化合物109.02.01)於DMF (0.75 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(68.5 mg)、環丙烷甲酸(17 µl，95%純度)及HATU (82.7 mg)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加過量水，且將混合物攪拌15分鐘。固體沈澱且將其藉由過濾收集。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到50.0 mg之標題化合物。

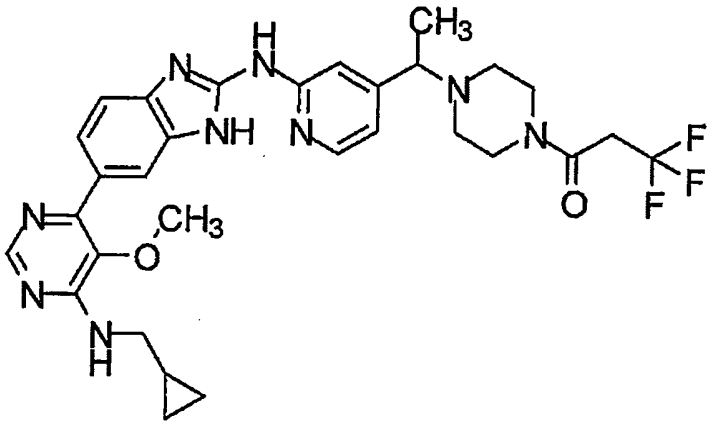
LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 568 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.255 (1.69), 0.267 (6.34), 0.270 (5.88), 0.279 (6.79), 0.282 (6.29), 0.292 (2.44), 0.407 (2.21), 0.416 (5.60), 0.421 (5.51), 0.426 (3.07), 0.431 (2.90), 0.436 (6.01), 0.441 (5.41), 0.452 (1.90), 0.645 (0.86), 0.657 (2.72), 0.664 (6.36), 0.669 (4.00), 0.677 (3.20), 0.684 (7.78), 0.688 (6.55), 0.692 (7.37), 0.699 (6.36), 0.704 (7.37), 0.711 (3.59), 0.724 (0.91), 1.122 (0.69), 1.137 (1.38), 1.142 (1.54), 1.154 (2.29), 1.166 (1.30), 1.171 (1.30), 1.183 (0.67), 1.296 (12.04), 1.312 (12.35), 1.405 (0.50), 1.422 (0.48), 1.904 (0.76), 1.917 (1.51), 1.924 (1.64), 1.936 (2.75), 1.948 (1.58), 1.955 (1.45), 1.967 (0.67), 2.322 (2.03), 2.327 (2.38), 2.331 (1.92), 2.400 (2.12), 2.518 (10.34), 2.523 (7.35), 2.539

(8.52), 2.616 (0.45), 2.665 (0.95), 2.669 (1.34), 2.673 (0.97), 3.271 (4.50), 3.287 (7.70), 3.302 (4.78), 3.434 (1.64), 3.450 (5.66), 3.468 (10.18), 3.479 (10.05), 3.675 (2.98), 6.951 (3.83), 6.965 (3.98), 7.174 (6.77), 7.312 (2.10), 7.327 (4.50), 7.341 (2.18), 7.399 (0.86), 7.533 (0.45), 7.746 (0.48), 7.821 (0.86), 8.003 (0.58), 8.241 (16.00), 8.271 (6.90), 8.285 (6.42), 10.685 (1.04), 12.229 (1.47)。

實例109.02.03

1-{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



向粗6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(90.0 mg，參見化合物109.02.01)於DMF (2.3 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(68.5 mg)、3,3,3-三氟丙酸(18 µl)及HATU (82.7 mg)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加過量水，且將混合物攪拌15分鐘。固體沈澱且將其藉由過濾收集。矽膠層析得到35.0 mg之標題化合物。

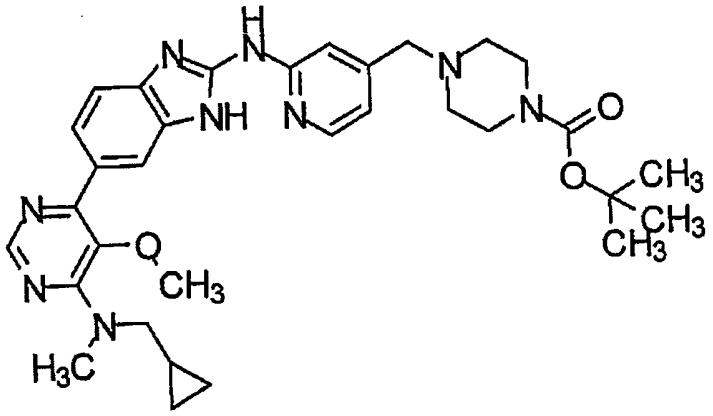
LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min ; MS (ESIpos): m/z = 610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.255 (1.68), 0.267 (6.53), 0.279 (7.04), 0.292 (2.26), 0.407 (2.09), 0.417 (5.47), 0.421 (5.36), 0.427

(3.10), 0.436 (5.86), 0.441 (5.36), 0.452 (1.70), 1.066 (0.45), 1.154 (3.55), 1.172 (4.05), 1.189 (1.87), 1.229 (0.59), 1.294 (12.03), 1.310 (12.01), 1.394 (1.93), 1.987 (5.33), 2.331 (3.63), 2.345 (3.04), 2.369 (2.40), 2.430 (3.55), 2.669 (1.70), 2.728 (1.03), 2.888 (1.12), 3.271 (4.58), 3.287 (8.01), 3.303 (5.11), 3.438 (6.81), 3.451 (5.98), 3.474 (16.00), 3.565 (2.99), 3.580 (2.29), 3.608 (6.31), 3.635 (6.03), 3.662 (1.98), 3.999 (0.42), 4.017 (1.23), 4.035 (1.23), 4.053 (0.42), 5.758 (3.91), 6.944 (4.02), 6.957 (4.08), 7.165 (6.65), 7.316 (1.93), 7.331 (3.94), 7.346 (2.07), 7.398 (0.75), 7.821 (0.87), 8.242 (14.27), 8.271 (6.39), 8.285 (5.84), 10.678 (2.21), 12.222 (1.73)。

實例110.01

4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



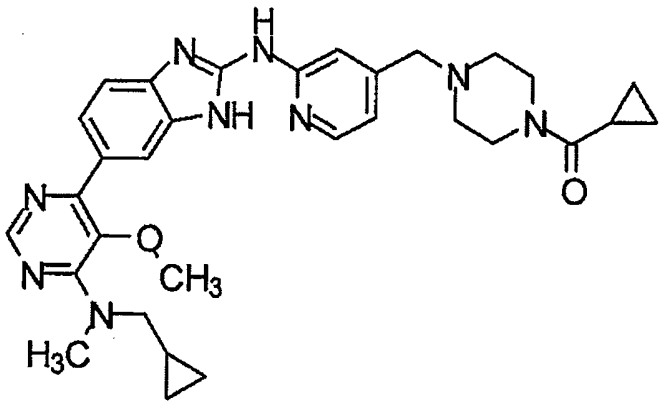
向微波管中4-[(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(350 mg，參見化合物60.01)於2-丙醇(2.0 ml)中之攪拌溶液中添加1-環丙基-N-甲基甲胺(270 mg)。將混合物在微波烘箱中在120℃下攪拌15分鐘。在真空中濃縮混合物。矽膠層析得到340 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.42 min；MS (ESIpos): m/z = 600 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.267 (0.75), 0.271 (0.69), 0.280 (0.78), 0.283 (0.71), 0.469 (0.66), 0.473 (0.65), 0.489 (0.68), 0.493 (0.64), 1.066 (0.61), 1.070 (0.99), 1.088 (2.14), 1.105 (1.13), 1.395 (16.00), 2.347 (0.84), 2.359 (1.20), 2.371 (0.83), 2.518 (0.86), 2.522 (0.63), 3.242 (4.19), 3.353 (2.21), 3.371 (1.33), 3.388 (1.00), 3.499 (1.51), 3.547 (0.90), 3.565 (0.88), 6.917 (0.46), 6.920 (0.45), 6.930 (0.45), 8.250 (0.72), 8.264 (0.63), 8.325 (4.23)。

實例110.02

環丙基[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]甲酮



向粗6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(130 mg，參見化合物110.01)於DMF (1.0 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(93.6 mg)、環丙烷甲酸(23 µl，95%純度)及HATU (113 mg)。將混合物在室溫下攪拌65小時。添加過量水，且將混合物攪拌15分鐘。固體沈澱且將其藉由過濾收集。將固體溶解於乙酸乙酯中，且將溶液過濾且在真空中濃縮。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到55.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.21 min；MS (ESIpos): m/z = 568 $[M+H]^+$

基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-；

R^9　表示甲基；

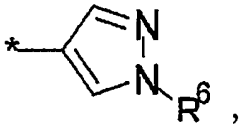
R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{12}　表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、環丁基及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第三十六實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

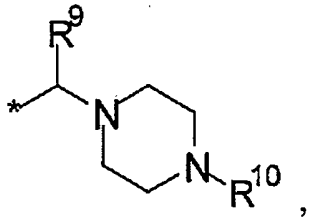
R^1　表示基團



，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^2　表示基團



，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4　表示氫原子；

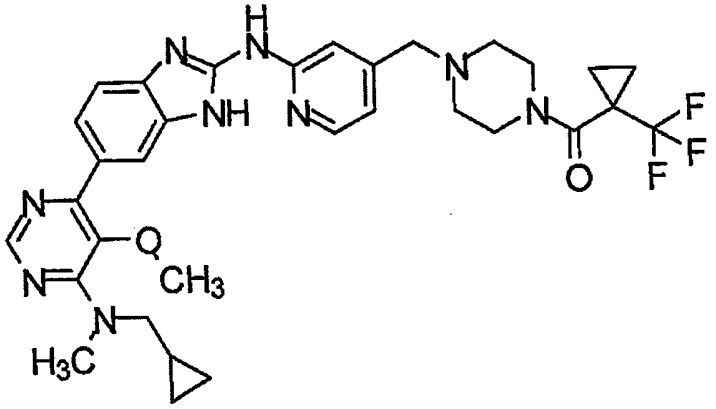
R^5　表示氫原子；

R^6　表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.266 (1.42), 0.269 (1.34), 0.278 (1.54), 0.292 (0.50), 0.458 (0.46), 0.468 (1.24), 0.472 (1.23), 0.478 (0.65), 0.483 (0.62), 0.488 (1.30), 0.492 (1.24), 0.503 (0.42), 0.675 (0.62), 0.682 (1.45), 0.687 (0.90), 0.695 (0.70), 0.702 (1.72), 0.707 (1.34), 0.712 (1.51), 0.720 (1.47), 0.724 (1.76), 0.731 (0.83), 1.121 (0.47), 1.962 (0.64), 2.364 (0.70), 2.444 (0.72), 2.518 (0.83), 2.523 (0.56), 3.337 (16.00), 3.355 (6.48), 3.519 (3.33), 3.546 (1.85), 3.563 (1.78), 3.704 (0.67), 6.933 (0.91), 6.936 (0.91), 6.946 (0.93), 6.949 (0.92), 7.203 (0.74), 8.259 (1.46), 8.272 (1.38), 8.326 (5.80)。

實例110.03

[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基][1-(三氟甲基)環丙基]甲酮



向粗6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(130 mg，參見化合物110.01)於DMF (1.0 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(125 mg)、1-(三氟甲基)環丙烷甲酸(42.9 mg)及HATU (113 mg)。將混合物在室溫下攪拌65小時。添加過量水，且將混合物攪拌15分鐘。固體沈澱且將其藉由過濾收集。將固體溶解於乙酸乙酯中，且將溶液過濾且在真空中濃縮。製備型逆

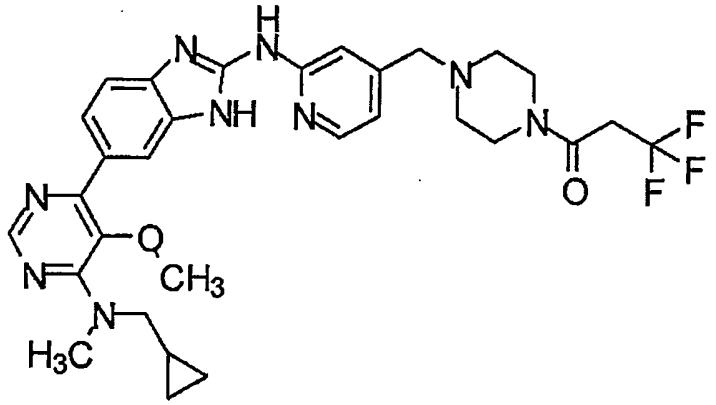
相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到75.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 636 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.256 (0.78), 0.267 (2.93), 0.271 (2.68), 0.280 (3.09), 0.293 (0.99), 0.459 (0.94), 0.469 (2.55), 0.473 (2.48), 0.479 (1.31), 0.484 (1.27), 0.489 (2.62), 0.493 (2.43), 0.504 (0.78), 1.105 (0.58), 1.110 (0.60), 1.122 (0.97), 1.135 (0.58), 1.142 (0.62), 1.182 (2.75), 1.237 (0.47), 1.275 (1.62), 1.287 (3.29), 1.307 (1.03), 2.423 (3.36), 2.518 (1.72), 2.523 (1.23), 2.539 (0.70), 3.242 (16.00), 3.358 (4.70), 3.522 (5.97), 3.547 (3.85), 3.565 (4.10), 3.596 (1.85), 6.929 (1.76), 6.945 (1.80), 7.181 (1.24), 7.392 (0.41), 7.744 (0.42), 8.193 (0.57), 8.259 (2.59), 8.272 (2.41), 8.326 (12.94), 10.708 (0.64), 12.253 (0.74)。

實例110.04

1-[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮



向粗6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(130 mg，參見化合物110.01)於DMF (4.0 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(125 mg)、3,3,3-三

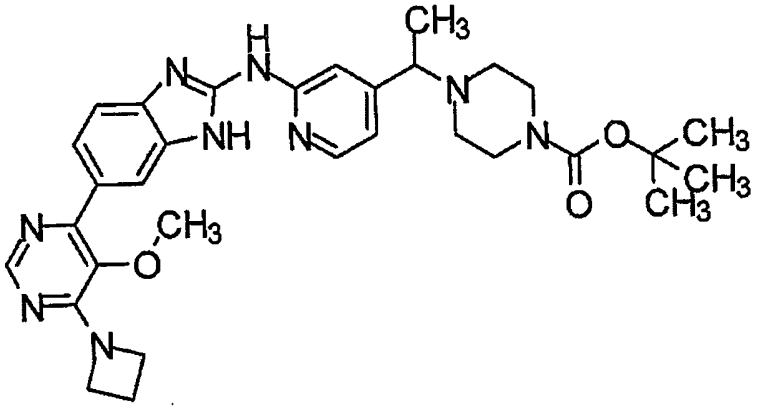
氟丙酸(25 µl)及HATU (113 mg)。將混合物在室溫下攪拌65小時。添加過量水，且將混合物攪拌15分鐘。固體沈澱且將其藉由過濾收集。將固體溶解於乙酸乙酯中，且將溶液過濾且在真空中濃縮。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到50.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.24 min；MS (ESIpos): m/z = 610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.250 (0.76), 0.262 (2.99), 0.265 (2.85), 0.274 (3.25), 0.287 (1.03), 0.454 (0.92), 0.464 (2.56), 0.468 (2.54), 0.474 (1.38), 0.479 (1.33), 0.484 (2.71), 0.488 (2.56), 0.499 (0.81), 1.099 (0.60), 1.104 (0.61), 1.117 (0.96), 1.125 (0.51), 1.129 (0.57), 1.134 (0.59), 2.368 (1.56), 2.380 (2.40), 2.392 (1.85), 2.407 (1.70), 2.420 (2.32), 2.431 (1.77), 2.518 (0.67), 2.523 (0.43), 3.237 (16.00), 3.458 (1.65), 3.470 (2.29), 3.481 (1.95), 3.497 (2.01), 3.516 (7.52), 3.542 (3.75), 3.559 (3.57), 3.608 (1.07), 3.635 (2.96), 3.662 (2.82), 3.690 (0.91), 4.046 (0.58), 6.924 (1.83), 6.925 (1.82), 6.939 (1.89), 7.187 (2.13), 8.258 (2.75), 8.271 (2.59), 8.328 (10.84), 10.725 (0.57)。

實例111.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



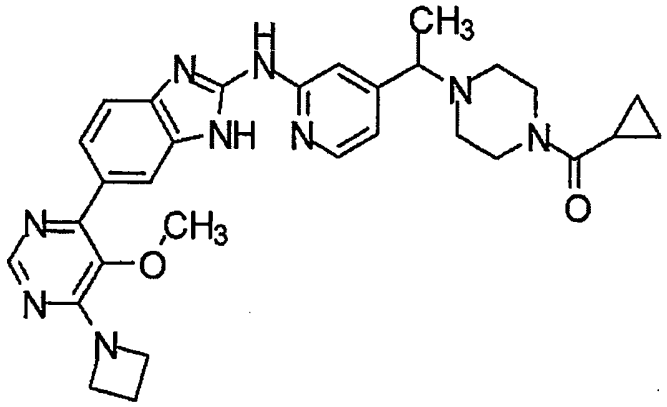
向微波管中4-[(1R或S)-1-(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(250 mg，參見實例83.01)於2-丙醇(3.0 ml)中之攪拌溶液中添加氮雜環丁烷(126 mg)。將混合物在100℃下攪拌30分鐘。在真空中濃縮混合物。矽膠層析得到180 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.277 (1.73), 1.294 (1.73), 1.376 (16.00), 2.296 (0.41), 2.311 (0.55), 2.323 (0.50), 2.331 (0.64), 2.351 (0.64), 2.371 (0.70), 2.383 (0.55), 2.518 (0.87), 2.523 (0.60), 3.409 (1.22), 3.433 (0.52), 3.450 (0.46), 4.208 (0.88), 4.227 (1.47), 4.245 (0.85), 5.759 (4.15), 6.932 (0.54), 6.946 (0.55), 7.149 (0.52), 8.252 (0.88), 8.265 (0.75), 8.277 (2.92)。

實例111.02

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮



向6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物111.01)於DMF (2.0 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(76.2

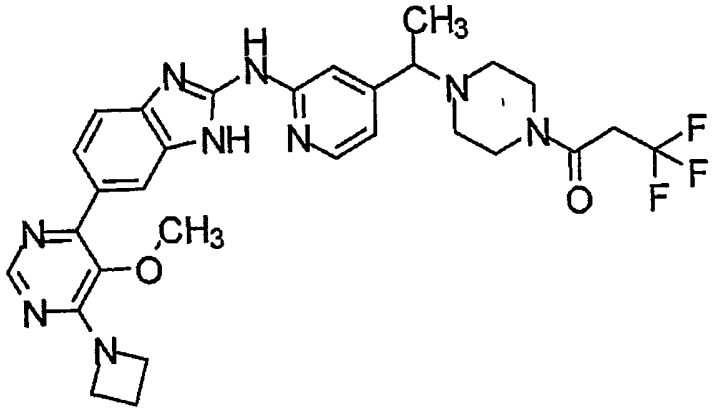
mg)、環丙烷甲酸(19 μl，95%純度)及HATU (92.0 mg)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加水，攪拌混合物15分鐘，且過濾混合物。將溶液直接用於製備型逆相HPLC純化。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到40 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min ; MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.641 (0.66), 0.653 (1.96), 0.660 (4.31), 0.665 (3.08), 0.673 (2.42), 0.679 (5.21), 0.684 (4.77), 0.689 (5.09), 0.696 (4.68), 0.701 (5.34), 0.708 (2.73), 0.720 (0.67), 1.288 (8.19), 1.305 (8.47), 1.895 (0.52), 1.908 (1.04), 1.914 (1.20), 1.927 (1.89), 1.939 (1.14), 1.946 (1.02), 1.958 (0.48), 2.309 (1.73), 2.327 (3.08), 2.347 (3.87), 2.367 (3.36), 2.385 (2.38), 2.444 (1.31), 2.611 (2.50), 3.402 (10.90), 3.425 (1.65), 3.442 (3.21), 3.459 (4.31), 3.668 (2.33), 4.205 (4.58), 4.224 (7.78), 4.242 (4.57), 6.947 (2.80), 6.960 (2.85), 7.166 (3.38), 7.388 (0.77), 7.397 (0.74), 7.685 (0.41), 7.792 (0.67), 8.247 (0.94), 8.260 (4.27), 8.276 (16.00), 8.281 (2.76), 10.709 (0.73), 12.263 (0.75)。

實例111.03

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



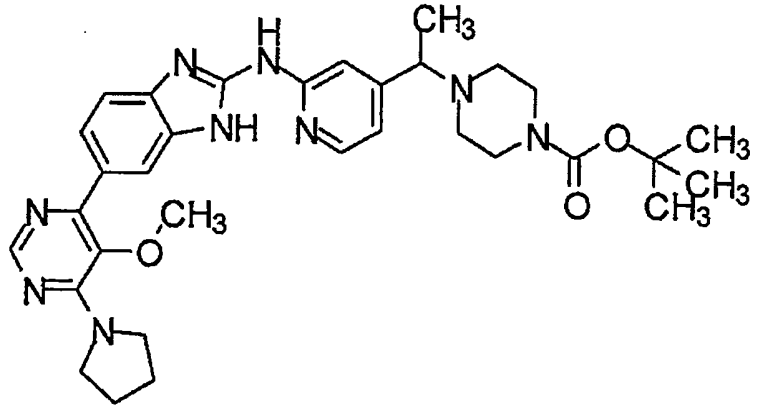
向6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物111.01)於DMF (2.0 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(76.2 mg)、3,3,3-三氟丙酸(20 μl)及HATU (92.0 mg)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加水，攪拌混合物15分鐘，且過濾混合物。將溶液直接用於製備型逆相HPLC純化。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到40 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.287 (5.08), 1.303 (5.19), 2.327 (2.64), 2.346 (3.39), 2.365 (2.69), 2.426 (1.69), 3.401 (16.00), 3.422 (2.80), 3.434 (3.50), 3.445 (2.77), 3.465 (3.33), 3.480 (3.91), 3.576 (1.00), 3.603 (2.63), 3.630 (2.49), 3.658 (0.86), 4.014 (0.64), 4.206 (2.96), 4.224 (4.97), 4.242 (2.95), 6.943 (1.83), 6.956 (1.86), 7.164 (3.03), 7.436 (0.76), 7.455 (0.85), 7.765 (1.22), 7.785 (1.12), 8.152 (0.55), 8.262 (2.62), 8.279 (7.81)。

實例112.01

4-{(1R或S)-1-[2-({6-[5-甲氧基-6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



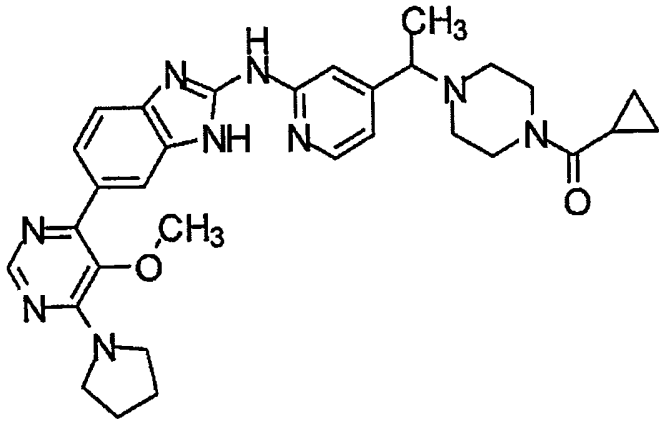
向微波管中4-[(1R或S)-1-(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(250 mg，參見實例83.01)於2-丙醇(10 ml)中之攪拌溶液中添加吡咯啶(180 µl)。將混合物在100℃下攪拌30分鐘。在真空中濃縮混合物。矽膠層析得到230 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.36 min；MS (ESIneg): m/z = 598 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.814 (1.19), 0.831 (2.77), 0.836 (1.15), 0.840 (1.22), 0.852 (1.59), 0.858 (3.23), 0.870 (0.77), 0.875 (0.98), 0.936 (1.14), 0.953 (1.19), 1.238 (1.71), 1.244 (1.64), 1.279 (2.08), 1.296 (1.91), 1.377 (16.00), 1.395 (1.40), 1.902 (0.69), 1.919 (1.86), 1.935 (0.71), 2.311 (0.48), 2.323 (0.51), 2.327 (0.54), 2.385 (0.46), 2.518 (1.25), 2.523 (0.86), 3.435 (0.45), 3.452 (0.43), 3.657 (0.70), 3.673 (1.69), 3.688 (0.67), 5.759 (0.74), 6.932 (0.54), 6.945 (0.55), 7.154 (0.50), 8.253 (0.68), 8.266 (0.65), 8.276 (3.34)。

實例112.02

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[5-甲氧基-6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮



向6-[5-甲氧基-6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪

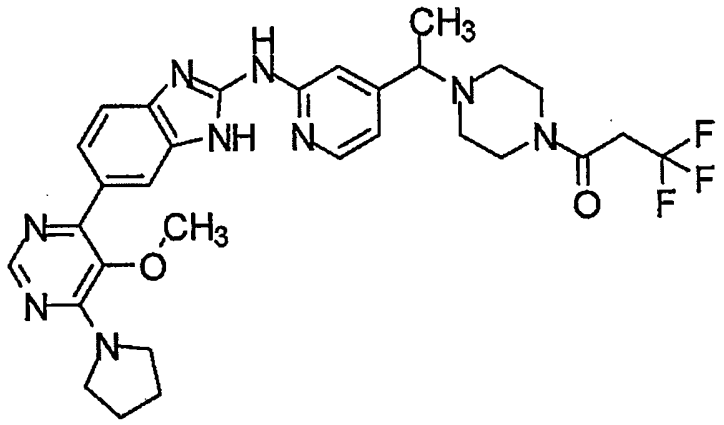
.-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(120 mg，參見化合物112.01)於DMF (2.0 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(89.4 mg)、環丙烷甲酸(22 µl，95%純度)及HATU (108 mg)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加水，攪拌混合物15分鐘，且過濾混合物。將溶液直接用於製備型逆相HPLC純化。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到40.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.19 min ; MS (ESIpos): m/z = 568 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.630 (0.84), 0.642 (2.34), 0.649 (4.48), 0.662 (2.73), 0.669 (5.28), 0.683 (4.84), 0.690 (5.07), 0.694 (5.71), 0.701 (3.07), 0.714 (0.79), 1.031 (1.03), 1.048 (2.18), 1.066 (1.09), 1.277 (9.35), 1.293 (9.47), 1.903 (11.77), 1.910 (8.24), 1.919 (5.46), 1.941 (0.90), 2.298 (1.16), 2.322 (0.96), 2.327 (0.93), 2.380 (1.82), 2.425 (1.57), 2.605 (0.92), 3.322 (13.30), 3.393 (0.53), 3.412 (1.24), 3.428 (3.32), 3.445 (4.32), 3.460 (3.33), 3.661 (11.85), 6.934 (3.27), 6.948 (3.32), 7.168 (4.01), 7.380 (0.60), 7.392 (0.65), 7.691 (0.50), 7.752 (0.71), 8.196 (0.61), 8.255 (4.53), 8.269 (5.17), 8.272 (16.00), 10.720 (1.21), 12.259 (0.77)。

實例112.03

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[5-甲氧基-6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



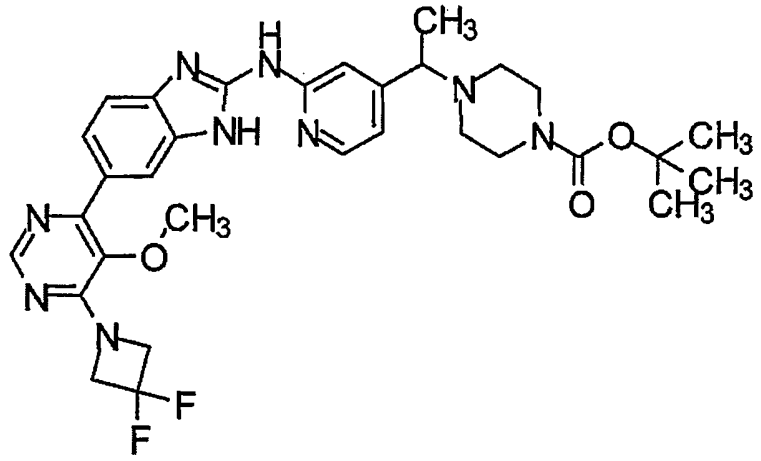
向6-[5-甲氧基-6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(120 mg，參見化合物112.01)於DMF (2.0 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(89.4 mg)、3,3,3-三氟丙酸(23 µl)及HATU (108 mg)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加水，攪拌混合物15分鐘，且過濾混合物。將溶液直接用於製備型逆相HPLC純化。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到40.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.22 min；MS (ESIpos): m/z = 610 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.035 (1.37), 1.052 (2.69), 1.070 (1.43), 1.280 (6.63), 1.297 (6.77), 1.890 (2.99), 1.907 (7.86), 1.922 (3.31), 2.307 (0.78), 2.321 (1.40), 2.333 (1.74), 2.345 (1.62), 2.359 (1.35), 2.414 (2.01), 2.423 (1.79), 2.442 (1.28), 3.326 (16.00), 3.418 (3.12), 3.430 (4.73), 3.450 (3.59), 3.468 (4.27), 3.573 (1.26), 3.601 (3.47), 3.628 (3.53), 3.666 (7.28), 4.012 (0.60), 6.933 (2.35), 6.946 (2.37), 7.167 (3.70), 7.442 (0.45), 7.734 (0.77), 8.260 (3.51), 8.278 (11.47)。

實例113.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



向微波管中4-[(1R或S)-1-(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(225 mg，參見實例83.01)於2-丙醇(9.0 ml)中之攪拌溶液中添加3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(516 mg)及N,N-二異丙基乙胺(690 µl)。將混合物在90℃下攪拌16小時。在真空中濃縮混合物。相繼進行矽膠層析及胺基相矽膠層析，得到160 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.35 min；MS (ESIpos): m/z = 622 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (2.34), 1.172 (4.64), 1.190 (2.35), 1.278 (1.75), 1.295 (1.79), 1.377 (16.00), 1.987 (9.19), 2.297 (0.41), 2.310 (0.48), 2.322 (0.44), 2.327 (0.43), 2.385 (0.48), 2.396 (0.41), 2.518 (1.76), 2.523 (1.25), 3.437 (0.76), 3.454 (0.99), 3.469 (1.20), 3.999 (0.68), 4.017 (2.08), 4.035 (2.07), 4.053 (0.68), 4.590 (1.02), 4.622 (2.14), 4.653 (0.97), 6.938 (0.52), 6.951 (0.53), 7.149 (0.46), 8.258 (0.86), 8.271 (0.89), 8.404 (2.42)。

實例113.02

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-

乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-；

R^9 表示甲基；

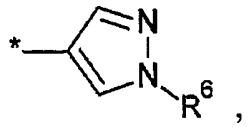
R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{12} 表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、環丁基及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第三十七實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

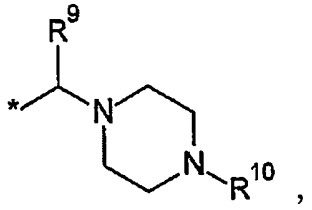
R^1 表示基團



，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^2 表示基團



，

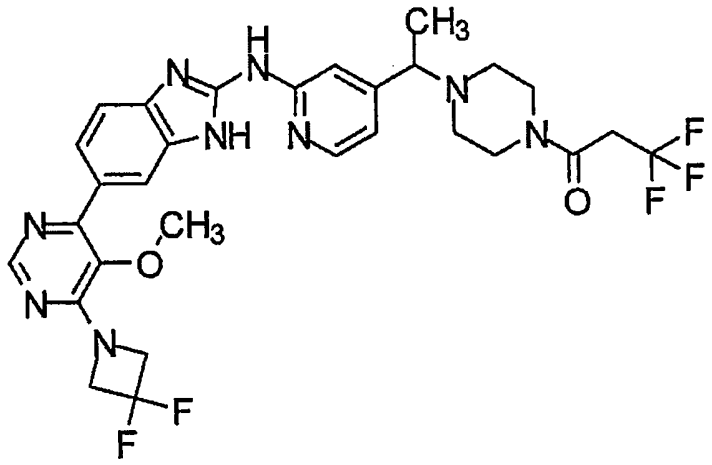
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子；

R^4 表示氫原子；

R^5 表示氫原子；

酮



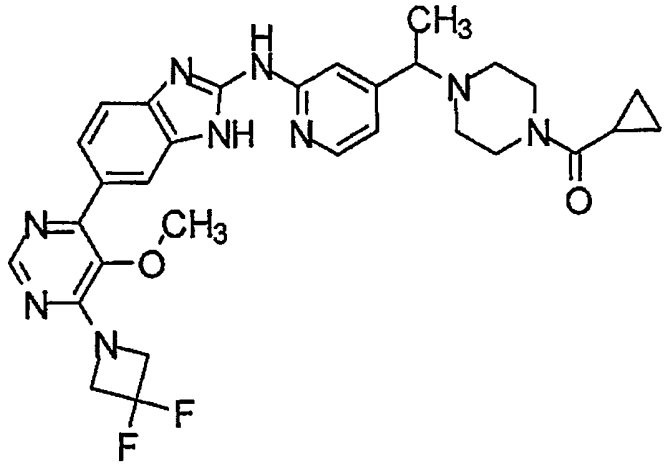
向6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(80.0 mg，參見化合物113.01)於DMF (1.5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(57.5 mg)、3,3,3-三氟丙酸(15 µl)及HATU (69.4 mg)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加過量水，且將混合物攪拌15分鐘。固體沈澱且將其藉由過濾收集。矽膠層析得到固體，其經戊烷濕磨，得到50.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.19 min；MS (ESIpos): m/z = 632 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.839 (5.09), 0.857 (11.22), 0.874 (4.50), 1.232 (3.09), 1.237 (3.03), 1.253 (2.75), 1.270 (2.91), 1.295 (9.28), 1.311 (9.09), 1.377 (2.53), 1.395 (10.84), 2.327 (3.09), 2.331 (3.03), 2.433 (2.75), 2.523 (5.81), 2.669 (1.84), 3.439 (6.00), 3.460 (16.00), 3.580 (1.97), 3.608 (5.41), 3.635 (5.19), 3.662 (1.66), 4.591 (6.28), 4.623 (12.75), 4.653 (5.75), 6.953 (3.25), 6.965 (3.22), 7.165 (4.31), 7.433 (0.53), 7.823 (0.75), 8.270 (5.28), 8.283 (5.00), 8.406 (15.00), 10.730 (1.37), 12.298 (0.78)。

實例113.03

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮



向6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(80.0 mg，參見化合物113.01)於DMF (1.5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(57.5 mg)、環丙烷甲酸(14 µl，95%純度)及HATU (69.4 mg)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加水，攪拌混合物15分鐘，且過濾混合物。將溶液直接用於製備型逆相HPLC純化。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到40.0 mg之標題化合物。

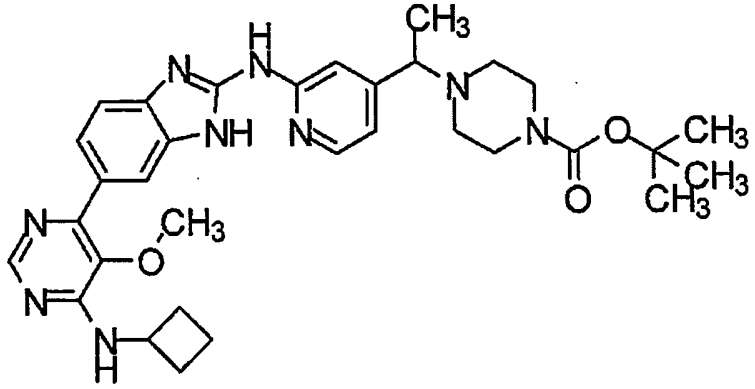
LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 590 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.653 (1.04), 0.660 (2.29), 0.665 (1.47), 0.672 (1.17), 0.679 (2.77), 0.684 (2.30), 0.689 (2.50), 0.697 (2.36), 0.701 (2.73), 0.708 (1.32), 1.292 (4.51), 1.309 (4.60), 1.909 (0.57), 1.916 (0.62), 1.928 (1.01), 1.940 (0.58), 1.947 (0.53), 2.318 (0.49), 2.322 (0.52), 2.326 (0.52), 2.331 (0.43), 2.394 (0.77), 2.450 (0.61), 2.518 (0.72), 2.523 (0.45), 3.429 (0.69), 3.446 (1.95), 3.458 (16.00), 3.493 (0.65), 3.668 (1.10), 4.589 (2.68), 4.620 (5.66), 4.651 (2.48), 6.942 (1.47), 6.944 (1.47),

6.955 (1.49), 6.958 (1.50), 7.247 (0.62), 7.449 (0.56), 7.468 (0.61), 7.787 (0.83), 7.807 (0.74), 8.257 (2.41), 8.271 (2.27), 8.402 (9.17)。

實例114.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(環丁胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



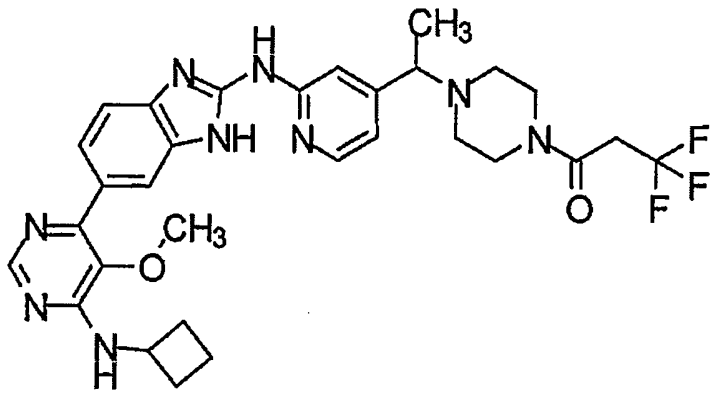
向微波管中4-[(1R或S)-1-(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，參見實例83.01)於2-丙醇(10 ml)中之攪拌溶液中添加環丁胺(227 mg)。將混合物在90℃下攪拌2小時。進一步添加環丁胺(115 mg)，且將混合物在90℃下攪拌5小時。在真空中濃縮混合物。矽膠層析得到320 mg之標題化合物，其未經進一步純化即使用。

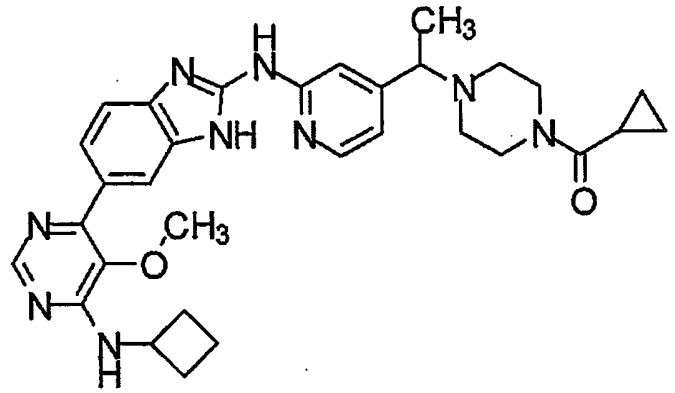
LC-MS (方法2): R_t = 1.37 min；MS (ESIpos): m/z = 600 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.989 (0.40), 1.005 (0.43), 1.278 (1.52), 1.295 (1.41), 1.370 (5.88), 1.376 (13.86), 2.248 (0.46), 2.269 (0.52), 2.277 (0.45), 2.282 (0.44), 2.295 (0.43), 2.311 (0.43), 2.322 (0.42), 2.326 (0.43), 2.385 (0.44), 2.518 (1.14), 2.522 (0.75), 3.436 (0.53), 3.452 (0.81), 3.468 (0.82), 5.758 (16.00), 6.932 (0.40), 6.946 (0.41), 7.154 (0.69), 7.378 (0.41), 8.237 (1.77), 8.260 (0.73), 8.274 (0.69)。

下表11中之實例化合物係類似於製備實例117.02而合成，隨後藉由製備型逆相HPLC或矽膠層析純化。

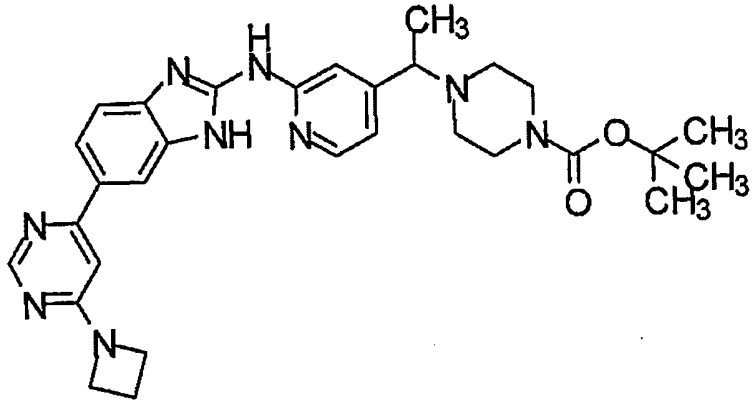
表11：

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例114.02	 **1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(環丁胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.19 min；MS (ESIpos): m/z = 609.7 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.292 (12.16), 1.309 (12.33), 1.624 (0.80), 1.643 (1.57), 1.651 (1.31), 1.662 (1.68), 1.669 (2.85), 1.676 (1.77), 1.686 (2.70), 1.706 (1.54), 1.714 (1.51), 2.084 (0.60), 2.112 (1.99), 2.135 (3.10), 2.160 (2.22), 2.183 (0.68), 2.223 (1.17), 2.229 (1.48), 2.249 (3.27), 2.255 (2.45), 2.269 (2.85), 2.288 (1.11), 2.296 (0.91), 2.318 (1.74), 2.323 (2.19), 2.327 (3.30), 2.332 (3.25), 2.345 (2.59), 2.353 (2.42), 2.368 (2.14), 2.419 (2.76), 2.428 (2.88), 2.456 (1.79), 2.469 (1.05), 2.518 (6.95), 2.523 (4.98), 2.533 (0.80), 2.539 (2.76), 2.665 (1.20), 2.669 (1.71), 2.673 (1.22), 2.678 (0.57), 3.345 (0.80), 3.438 (7.35), 3.449 (7.54), 3.468 (11.67), 3.483 (8.97), 3.579 (2.28), 3.607 (6.46), 3.634 (6.12), 3.661 (1.91), 4.017 (0.77), 4.537 (1.08), 4.558 (2.08), 4.578 (2.02), 4.598 (1.08), 6.940 (3.59), 6.943 (3.59), 6.956 (3.67), 7.164 (5.41), 7.359 (3.44), 7.378 (3.81), 7.549 (0.54), 7.712 (0.54), 7.807 (1.02), 7.826 (0.88), 7.990 (0.80), 8.224 (1.79), 8.238 (16.00), 8.270 (6.63), 8.283 (6.23), 10.681 (1.40), 12.217 (1.85)。 SM：化合物114.01及3,3,3-三氟丙酸

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例114.03	 **(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(環丁胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.15 min；MS (ESIpos): m/z = 567.7 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.645 (0.63), 0.656 (1.95), 0.664 (4.70), 0.669 (2.87), 0.677 (2.24), 0.684 (5.73), 0.691 (5.36), 0.699 (4.56), 0.703 (5.25), 0.711 (2.44), 0.724 (0.60), 1.297 (8.86), 1.313 (8.89), 1.624 (0.57), 1.643 (1.15), 1.650 (1.00), 1.662 (1.29), 1.669 (2.15), 1.676 (1.35), 1.686 (2.04), 1.713 (1.15), 1.905 (0.57), 1.917 (1.12), 1.924 (1.20), 1.936 (2.01), 1.948 (1.15), 1.955 (1.03), 1.968 (0.49), 2.084 (0.57), 2.107 (1.63), 2.113 (1.66), 2.135 (2.49), 2.160 (1.81), 2.183 (0.60), 2.223 (0.89), 2.229 (1.15), 2.248 (2.52), 2.255 (1.86), 2.269 (2.32), 2.288 (1.35), 2.295 (1.15), 2.318 (1.41), 2.322 (1.95), 2.327 (2.41), 2.332 (1.86), 2.399 (1.43), 2.518 (6.74), 2.523 (4.70), 2.539 (1.81), 2.616 (0.57), 2.665 (1.23), 2.669 (1.78), 2.673 (1.26), 3.461 (16.00), 3.677 (2.06), 4.537 (0.86), 4.557 (1.63), 4.578 (1.61), 4.598 (0.83), 6.946 (2.64), 6.960 (2.67), 7.206 (0.80), 7.355 (2.98), 7.375 (2.98), 7.772 (0.69), 8.236 (12.90), 8.265 (4.30), 8.278 (4.01), 12.230 (0.40)。 SM：化合物114.01及環丙烷甲酸

實例115.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



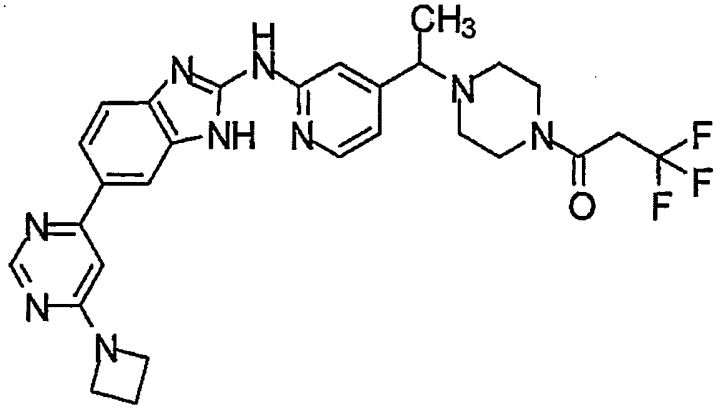
向微波管中4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(440 mg，參見實例85.01)於2-丙醇(6.0 ml)中之攪拌溶液中添加氮雜環丁烷(235 mg)。將混合物在90℃下攪拌30分鐘。在冷卻至室溫後，固體沈澱，將其藉由過濾收集且用乙醇洗滌，得到130 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.25 min ; MS (ESIpos): m/z = 556 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.277 (1.72), 1.293 (1.76), 1.376 (16.00), 2.308 (0.46), 2.369 (0.63), 2.386 (0.93), 2.406 (0.70), 2.518 (1.32), 2.522 (0.92), 3.433 (0.44), 3.449 (0.43), 4.079 (1.20), 4.098 (1.95), 4.116 (1.18), 6.937 (0.45), 6.950 (0.46), 7.163 (0.85), 8.254 (0.98), 8.266 (0.95), 8.492 (1.56), 8.494 (1.66)。

實例115.02

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



向6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(90.0 mg，參見化合物115.01)於DMF (1.9 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(72.3 mg)、3,3,3-三氟丙酸(19 µl)及HATU (87.2 mg)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加過量水，

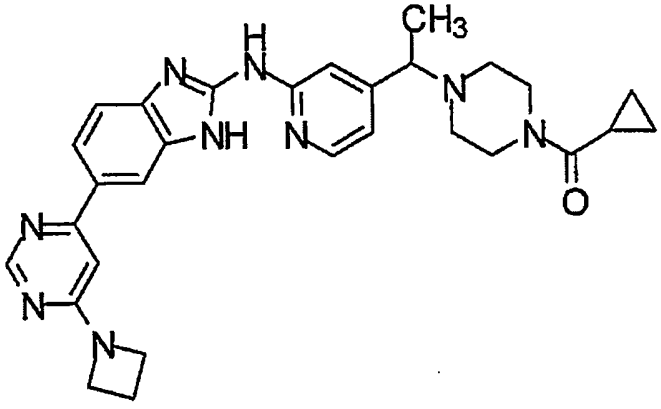
且將混合物攪拌15分鐘。固體沈澱且將其藉由過濾收集。矽膠層析得到固體，其經乙醇濕磨，得到55.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min ; MS (ESIpos): m/z = 566 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.291 (14.31), 1.307 (14.45), 2.327 (4.38), 2.332 (3.76), 2.336 (3.34), 2.350 (3.86), 2.368 (5.17), 2.387 (4.86), 2.407 (4.72), 2.416 (4.21), 2.427 (4.72), 2.456 (2.17), 2.518 (10.00), 2.523 (6.52), 2.548 (0.72), 2.665 (1.48), 2.669 (2.07), 2.673 (1.48), 3.424 (3.76), 3.436 (6.76), 3.448 (4.97), 3.466 (6.93), 3.482 (8.97), 3.579 (2.66), 3.606 (7.62), 3.634 (7.14), 3.661 (2.24), 4.079 (9.93), 4.098 (16.00), 4.116 (9.52), 6.755 (2.24), 6.844 (1.41), 6.947 (3.28), 6.960 (3.34), 7.174 (6.41), 7.373 (1.24), 7.394 (1.38), 7.528 (0.79), 7.547 (0.83), 7.853 (2.21), 7.874 (1.41), 8.114 (1.38), 8.262 (7.93), 8.276 (8.07), 8.492 (13.03), 8.495 (13.86), 10.689 (1.24), 10.722 (1.97), 12.208 (1.66), 12.257 (2.48)。

實例115.03

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮



向6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)

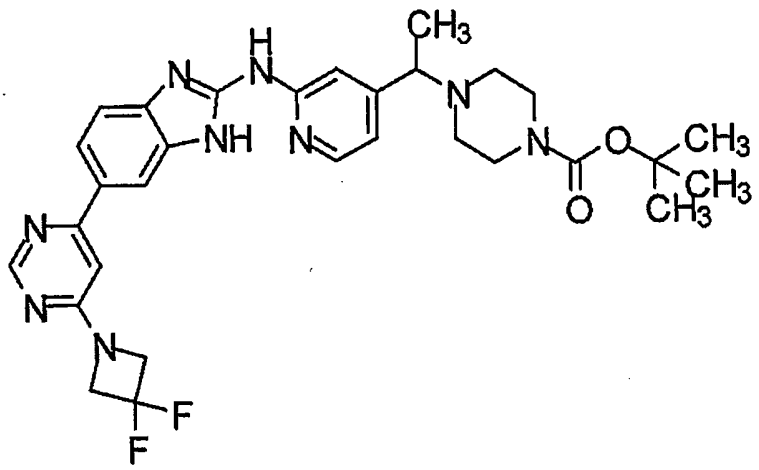
乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺三鹽酸鹽(60.0 mg，參見化合物115.01)於DMF (1.2 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(45.5 mg)、環丙烷甲酸(11 µl，95%純度)及HATU (54.9 mg)。將混合物在室溫下攪拌16小時。進一步添加碳酸氫鈉(45.5 mg)、環丙烷甲酸(11 µl，95%純度)及HATU (54.9 mg)，且將混合物在室溫下攪拌24小時。添加水，攪拌混合物15分鐘，且過濾混合物。將溶液直接用於製備型逆相HPLC純化。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到10.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 524 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.644 (1.40), 0.653 (3.45), 0.659 (6.53), 0.664 (5.24), 0.669 (3.49), 0.675 (7.33), 0.679 (3.66), 0.686 (4.45), 0.690 (6.54), 0.696 (7.02), 0.700 (7.79), 0.705 (4.58), 0.715 (1.21), 1.053 (0.42), 1.221 (0.45), 1.288 (14.84), 1.302 (15.06), 1.754 (0.77), 1.897 (0.93), 1.907 (1.84), 1.913 (2.01), 1.923 (3.19), 1.932 (1.84), 1.938 (1.71), 1.948 (0.81), 2.303 (1.36), 2.352 (2.23), 2.366 (4.82), 2.382 (6.73), 2.397 (5.27), 2.412 (2.69), 2.448 (1.53), 2.514 (1.28), 2.518 (1.22), 2.522 (0.98), 2.612 (0.45), 2.635 (0.43), 3.428 (1.47), 3.442 (4.50), 3.455 (5.86), 3.468 (3.94), 3.663 (3.26), 4.079 (10.01), 4.094 (16.00), 4.109 (9.56), 6.762 (0.75), 6.827 (0.47), 6.951 (3.96), 6.960 (3.97), 7.179 (7.11), 7.394 (0.58), 7.848 (2.06), 7.864 (1.89), 8.263 (8.19), 8.273 (7.77), 8.493 (13.25), 8.495 (13.53), 10.724 (1.18), 12.269 (0.83)。

實例116.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



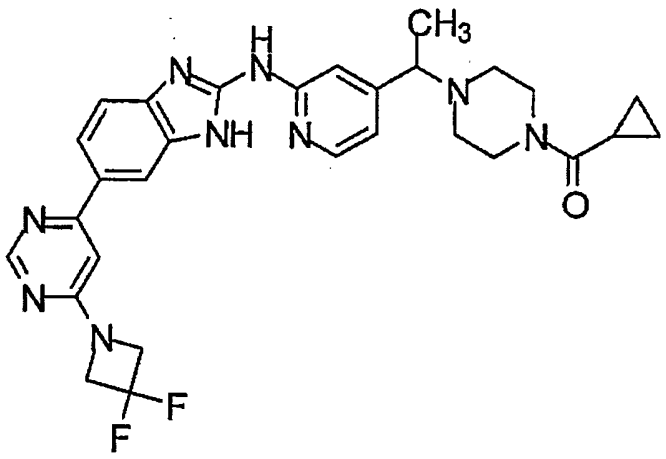
向微波管中4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(270 mg，參見實例85.01)於2-丙醇(10 ml)中之攪拌溶液中添加3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽(392 mg)及N,N-二異丙基乙胺(880 µl)。將混合物在90℃下攪拌16小時。在真空中濃縮混合物。矽膠層析得到270 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.31 min；MS (ESIpos): m/z = 592 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.990 (1.50), 1.006 (1.45), 1.090 (0.52), 1.106 (0.50), 1.132 (0.48), 1.149 (0.49), 1.229 (0.46), 1.279 (1.69), 1.295 (1.66), 1.377 (16.00), 1.729 (0.46), 1.763 (0.45), 1.979 (0.58), 2.084 (0.42), 2.310 (0.43), 2.384 (0.41), 2.518 (0.72), 2.523 (0.48), 3.436 (0.42), 3.453 (0.41), 3.797 (0.41), 4.529 (1.04), 4.561 (2.23), 4.592 (0.97), 5.759 (2.60), 6.942 (0.41), 6.954 (0.41), 7.170 (0.68), 8.259 (0.89), 8.272 (0.84), 8.618 (1.61), 8.620 (1.61)。

實例116.02

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮



向6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺三鹽酸鹽(100 mg，參見化合物116.01)於DMF (2.1 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(78.8 mg)、環丙烷甲酸(20 µl，95%純度)及HATU (95.2 mg)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加過量水，且將混合物攪拌15分鐘。固體沈澱且將其藉由過濾收集。矽膠層析得到固體，其經環戊基甲醚濕磨，得到50.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min；MS (ESIpos): m/z = 560 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.644 (0.81), 0.656 (2.79), 0.663 (6.29), 0.683 (7.79), 0.687 (7.07), 0.691 (7.51), 0.699 (6.67), 0.703 (7.48), 0.710 (3.66), 0.723 (0.91), 1.294 (11.64), 1.311 (11.91), 1.903 (0.70), 1.915 (1.48), 1.922 (1.67), 1.934 (2.67), 1.946 (1.58), 1.953 (1.43), 1.966 (0.64), 2.322 (1.88), 2.326 (2.01), 2.395 (2.28), 2.616 (0.68), 2.668 (0.92), 2.673 (0.72), 3.144 (1.45), 3.434 (1.42), 3.450 (4.31), 3.467 (5.75), 3.674 (3.18), 4.530 (7.67), 4.561 (16.00), 4.592 (7.16), 6.960 (3.30), 6.972 (3.34), 7.032 (1.18), 7.134 (0.86), 7.186 (5.09), 7.415 (0.83), 7.554 (0.59), 7.884 (2.83), 7.903 (2.61), 8.164 (0.81), 8.268 (6.18), 8.281 (5.84), 8.330 (1.11), 8.618 (10.05), 8.621 (10.38), 10.739 (1.42), 12.245 (1.10), 12.304

R^6　表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-及(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-；

R^9　表示甲基；

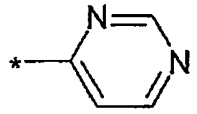
R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{12}　表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、環丁基及(環丙基)-(甲基)-；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第三十八實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：

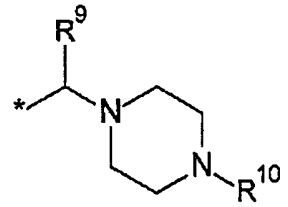


，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

該基團視情況經不同或相同之R^7基團取代一次或兩次；

R^2　表示基團



，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子；

R^4　表示氫原子；

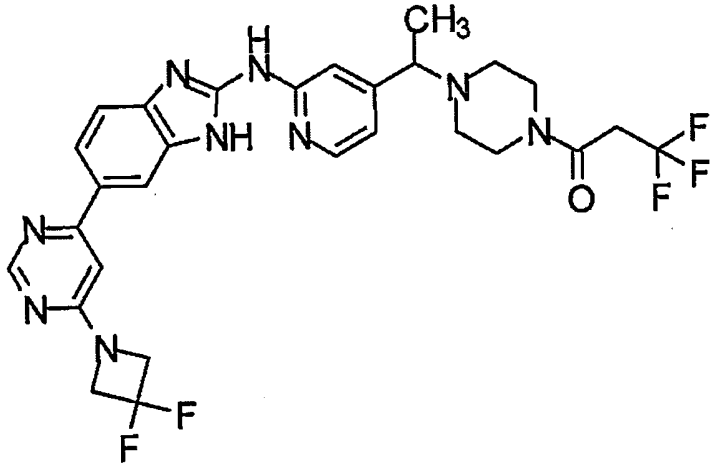
R^5　表示氫原子；

R^7　表示選自以下之基團：甲基、(甲氧基)-(甲基)-、乙胺基、異丙

(1.45)。

實例116.03

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



向6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物116.01)於DMF (2.1 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(78.8 mg)、3,3,3-三氟丙酸(21 μl)及HATU (95.2 mg)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加過量水，且將混合物攪拌15分鐘。固體沈澱且將其藉由過濾收集。相繼進行矽膠層析及胺基相矽膠層析，得到固體，其經2-丙醇及環己烷之混合物濕磨，得到53.0 mg之標題化合物。

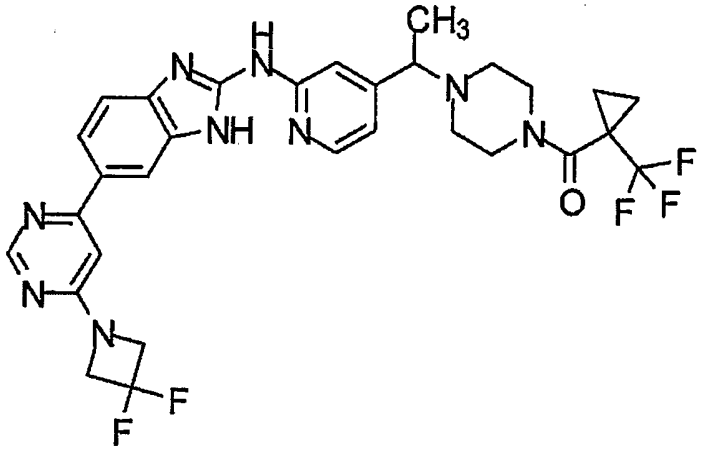
LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 602 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.027 (0.71), 1.042 (0.71), 1.292 (5.91), 1.308 (6.02), 1.394 (16.00), 2.327 (1.71), 2.343 (1.69), 2.365 (1.35), 2.417 (1.81), 2.428 (2.11), 2.442 (1.67), 2.457 (1.42), 2.669 (0.51), 3.437 (3.34), 3.448 (2.54), 3.468 (3.52), 3.483 (4.27), 3.579 (1.11), 3.606 (3.10), 3.634 (2.96), 3.661 (0.97), 4.530 (3.85), 4.561 (7.84), 4.592 (3.66),

6.951 (1.61), 6.963 (1.62), 7.031 (0.96), 7.137 (0.73), 7.180 (2.33), 7.400 (0.56), 7.419 (0.61), 7.553 (0.42), 7.571 (0.44), 7.882 (1.37), 7.903 (1.24), 8.163 (0.68), 8.267 (2.92), 8.280 (2.77), 8.331 (0.91), 8.620 (4.81), 10.712 (0.63), 10.744 (0.81), 12.240 (0.80), 12.300 (1.03)。

實例116.04

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮



向6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(80.0 mg，參見化合物116.01)於DMF (1.7 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(63.1 mg)、1-(三氟甲基)環丙烷甲酸(28.9 mg)及HATU (76.1 mg)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加過量水，且將混合物攪拌15分鐘。固體沈澱且將其藉由過濾收集。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到55.0 mg之標題化合物。

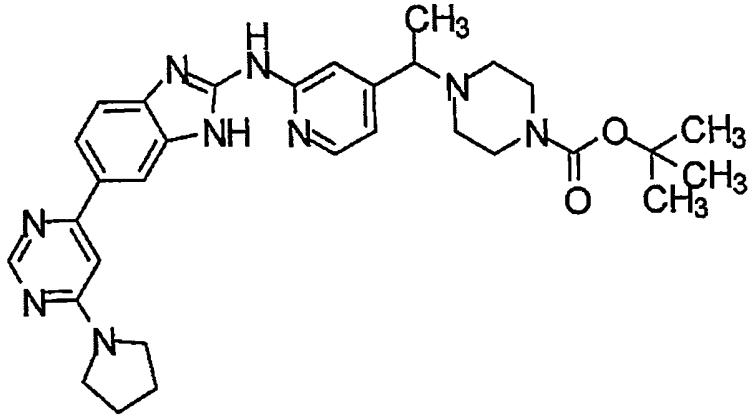
LC-MS (方法2): R_t = 1.19 min ; MS (ESIpos): m/z = 628 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.161 (5.70), 1.215 (0.89), 1.228 (0.54), 1.255 (3.26), 1.267 (7.13), 1.288 (12.83), 1.304 (11.49), 2.323 (1.40), 2.327 (2.16), 2.332 (1.99), 2.342 (1.99), 2.356 (2.40), 2.370

(2.79), 2.453 (2.85), 2.465 (2.61), 2.518 (4.58), 2.523 (3.15), 2.539 (9.98), 2.665 (0.84), 2.669 (1.23), 2.673 (0.89), 3.434 (0.89), 3.451 (2.85), 3.468 (2.83), 3.483 (0.97), 3.568 (3.93), 4.530 (7.51), 4.561 (16.00), 4.592 (6.80), 6.956 (2.55), 6.969 (2.61), 7.031 (1.60), 7.137 (1.14), 7.185 (4.08), 7.398 (0.89), 7.419 (0.95), 7.553 (0.67), 7.574 (0.69), 7.882 (2.18), 7.903 (1.92), 8.161 (1.10), 8.266 (6.11), 8.279 (5.79), 8.332 (1.51), 8.618 (11.90), 8.621 (11.88), 10.708 (0.89), 10.745 (1.17), 12.242 (1.17), 12.300 (1.58)。

實例117.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



向微波管中4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，561 μmol，參見實例85.01)於2-丙醇(10 ml)中之攪拌溶液中添加吡咯啶(280 μl)。將混合物在90℃下攪拌2小時。在真空中濃縮混合物。矽膠層析得到250 mg之標題化合物。

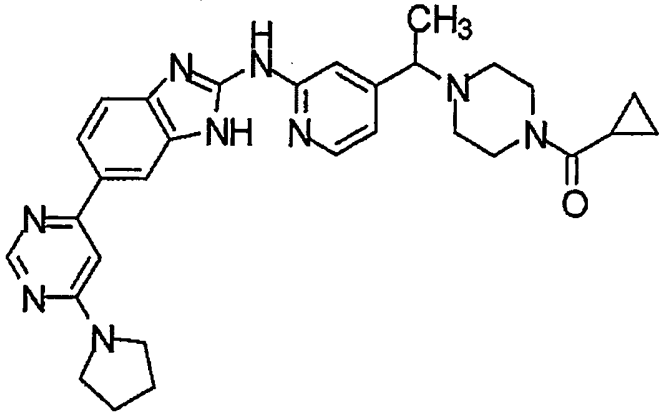
LC-MS (方法2): R_t = 1.31 min；MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.814 (0.76), 0.830 (1.79),

0.835 (0.64), 0.849 (0.73), 0.852 (0.77), 0.858 (0.68), 0.935 (0.51), 0.952 (0.54), 1.237 (0.44), 1.278 (1.73), 1.295 (1.72), 1.377 (16.00), 1.394 (0.85), 1.971 (0.59), 2.310 (0.44), 2.383 (0.44), 2.518 (0.64), 2.523 (0.44), 3.434 (0.45), 3.450 (0.47), 3.513 (0.62), 6.936 (0.49), 6.949 (0.44), 7.165 (0.89), 8.255 (0.94), 8.268 (0.89), 8.499 (1.63), 8.501 (1.60)。

實例117.02

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮



向N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物117.01)於DMF (2.3 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(87.1 mg)、環丙烷甲酸(22 µl，95%純度)及HATU (105 mg)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加過量水，且將混合物攪拌15分鐘。固體沈澱且將其藉由過濾收集。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到60.0 mg之標題化合物。

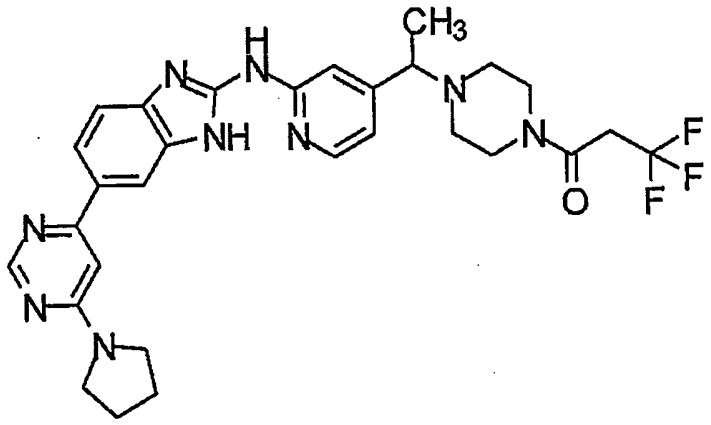
LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min ; MS (ESIpos): m/z = 538 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.642 (1.07), 0.653 (3.40), 0.661 (7.84), 0.666 (4.96), 0.674 (3.83), 0.681 (9.45), 0.686 (7.82), 0.690

(8.55), 0.698 (8.00), 0.702 (9.33), 0.709 (4.53), 0.722 (1.10), 1.069 (0.49), 1.225 (0.98), 1.291 (15.58), 1.307 (15.85), 1.409 (0.48), 1.897 (1.30), 1.909 (2.50), 1.917 (2.83), 1.929 (4.86), 1.934 (3.43), 1.941 (4.36), 1.948 (5.14), 1.960 (5.77), 2.318 (1.58), 2.323 (1.79), 2.327 (1.86), 2.332 (1.50), 2.390 (2.47), 2.450 (1.86), 2.518 (3.62), 2.523 (2.53), 2.540 (0.67), 2.665 (0.60), 2.669 (0.80), 2.674 (0.58), 3.428 (1.92), 3.444 (5.59), 3.461 (7.82), 3.477 (6.05), 3.509 (6.32), 3.669 (3.74), 6.868 (1.30), 6.920 (0.89), 6.952 (4.35), 6.964 (4.35), 7.183 (8.57), 7.403 (0.82), 7.544 (0.55), 7.865 (1.97), 8.137 (0.70), 8.264 (8.82), 8.277 (8.54), 8.299 (1.15), 8.499 (15.76), 8.502 (16.00), 10.710 (1.59), 12.216 (0.91), 12.257 (1.27)。

實例117.03

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



向N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物117.01)於DMF (2.3 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(87.1 mg)、3,3,3-三氟丙酸(23 µl)及HATU (105 mg)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加過量水，且將混合物攪拌15分鐘。固體沈澱且將其藉由過濾收集。製備型逆相HPLC(水

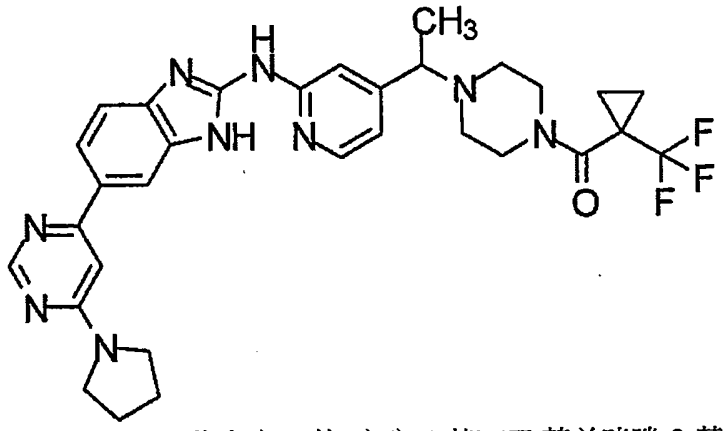
及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到25.0 mg之標題化合物。

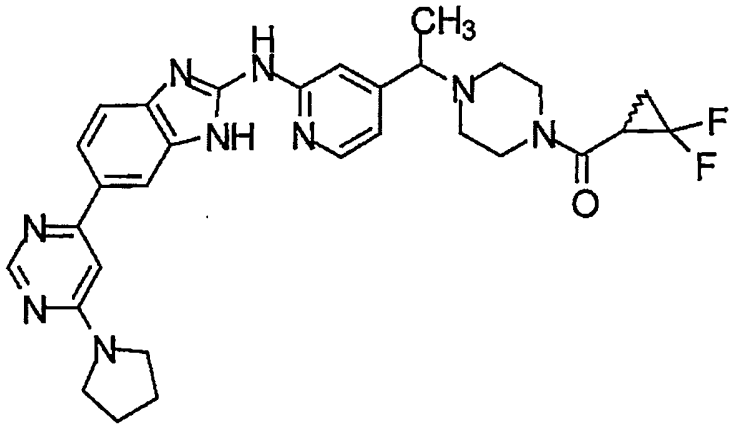
LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min ; MS (ESIpos): m/z = 580 $[M+H]^+$

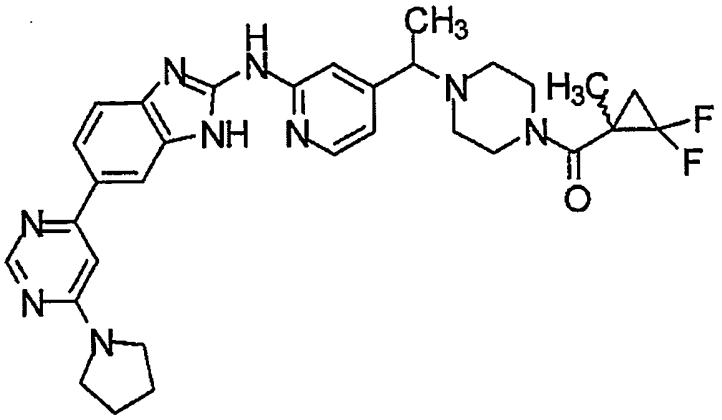
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.225 (0.69), 1.289 (15.12), 1.306 (15.29), 1.908 (0.87), 1.969 (5.59), 2.301 (0.81), 2.327 (3.36), 2.332 (2.84), 2.341 (3.28), 2.351 (3.08), 2.364 (2.67), 2.416 (3.51), 2.426 (3.77), 2.438 (2.86), 2.453 (2.20), 2.518 (3.32), 2.523 (2.30), 2.540 (2.86), 2.665 (0.56), 2.669 (0.80), 2.674 (0.55), 3.423 (4.20), 3.435 (7.28), 3.446 (5.80), 3.463 (7.71), 3.480 (11.72), 3.494 (8.33), 3.578 (3.11), 3.605 (7.94), 3.632 (7.36), 3.660 (2.35), 4.015 (1.68), 6.869 (1.34), 6.919 (0.97), 6.944 (4.34), 6.957 (4.23), 7.178 (8.19), 7.401 (0.85), 7.537 (0.57), 7.865 (2.03), 8.136 (0.74), 8.264 (8.47), 8.277 (8.22), 8.297 (1.16), 8.499 (15.22), 8.502 (16.00), 10.710 (1.55), 12.214 (0.92), 12.251 (1.29)。

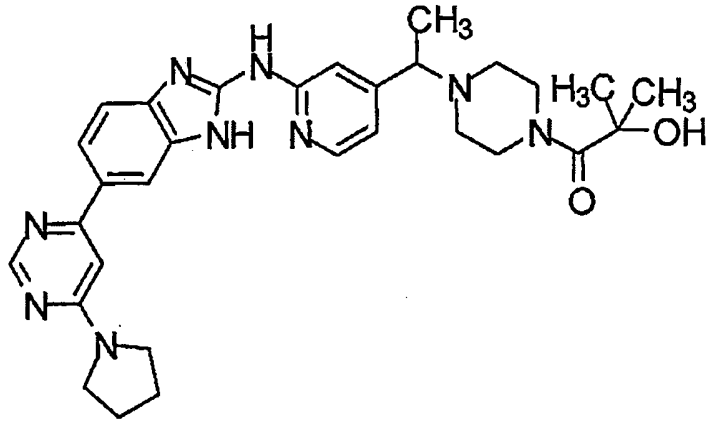
下表12中之實例化合物係類似於製備實例117.02而合成，隨後藉由製備型逆相HPLC或矽膠層析純化。

表12：

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例117.04	 **(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.2 min；MS (ESIneg): m/z = 604 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.155 (7.52), 1.210 (1.07), 1.250 (4.04), 1.262 (9.32), 1.280 (16.00), 1.296 (14.34), 1.325 (0.57), 1.963 (5.51), 2.333 (2.75), 2.348 (3.23), 2.361 (3.73), 2.443 (3.77), 2.456 (3.26), 2.472 (2.66), 2.518 (1.25), 2.523 (0.86), 3.419 (2.63), 3.436 (5.06), 3.453 (5.18), 3.470 (3.41), 3.506 (6.35), 3.558 (6.21), 6.886 (7.37), 6.937 (4.90), 6.939 (4.86), 6.950 (4.87), 6.952 (4.86), 7.226 (3.99), 7.450 (1.82), 7.470 (1.92), 7.856 (4.54), 7.861 (4.50), 7.878 (3.94), 7.882 (4.04), 8.230 (2.71), 8.257 (8.34), 8.270 (7.49), 8.499 (12.90), 8.501 (13.02)。 SM：化合物117.01及1-(三氟甲基]環丙烷甲酸

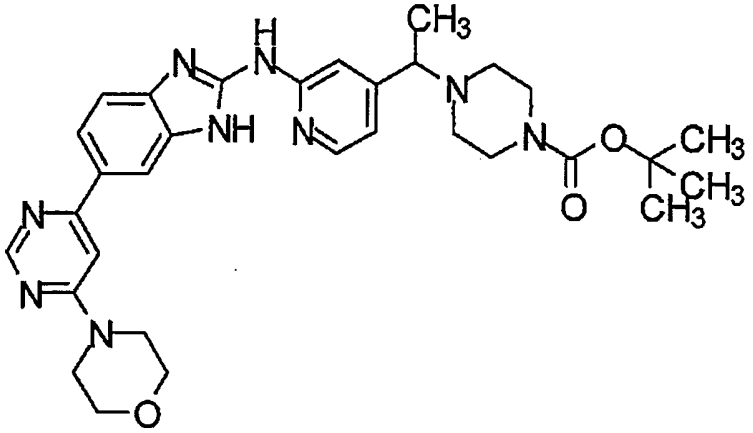
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例117.05	 **((1RS)-2,2-二氟環丙基)(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 573.7 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.290 (15.79), 1.307 (16.00), 1.334 (0.60), 1.757 (0.67), 1.777 (1.13), 1.788 (1.66), 1.806 (1.91), 1.818 (1.95), 1.842 (1.47), 1.861 (1.98), 1.875 (2.57), 1.894 (2.64), 1.907 (2.24), 1.963 (6.55), 2.304 (1.63), 2.323 (2.14), 2.331 (2.36), 2.342 (2.15), 2.358 (2.78), 2.368 (2.22), 2.385 (1.33), 2.404 (0.85), 2.437 (3.91), 2.469 (0.87), 2.518 (1.58), 2.523 (1.22), 2.539 (1.31), 2.556 (1.20), 2.575 (0.80), 3.067 (1.53), 3.087 (1.75), 3.095 (2.04), 3.100 (2.05), 3.115 (1.86), 3.121 (2.13), 3.129 (1.79), 3.148 (1.54), 3.359 (4.87), 3.457 (5.15), 3.464 (5.77), 3.474 (6.68), 3.481 (8.06), 3.554 (4.26), 3.615 (2.65), 3.630 (2.19), 3.648 (1.47), 6.886 (8.77), 6.941 (5.56), 6.956 (5.57), 7.267 (2.87), 7.452 (2.29), 7.472 (2.44), 7.856 (5.25), 7.860 (5.18), 7.877 (4.54), 7.881 (4.66), 8.230 (3.55), 8.256 (9.02), 8.270 (8.18), 8.500 (14.73), 8.501 (14.96)。 SM：化合物117.01及(1RS)-2,2-二氟環丙烷甲酸

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例117.06	 **[(1RS)-2,2-二氟-1-甲基環丙基](4-{(1R或S)-1-[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIneg): m/z = 586 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.285 (13.10), 1.301 (13.44), 1.328 (16.00), 1.495 (0.94), 1.515 (1.54), 1.527 (1.78), 1.545 (1.32), 1.558 (0.95), 1.676 (1.17), 1.687 (1.23), 1.696 (1.31), 1.712 (1.68), 1.723 (1.30), 1.733 (1.13), 1.743 (0.89), 1.964 (5.33), 2.247 (0.85), 2.267 (0.67), 2.322 (1.82), 2.326 (1.80), 2.385 (1.26), 2.404 (1.25), 2.522 (1.52), 2.539 (0.68), 2.615 (0.77), 3.390 (5.16), 3.445 (3.53), 3.454 (4.23), 3.461 (4.69), 3.471 (5.40), 3.503 (6.55), 3.565 (2.16), 6.886 (7.72), 6.939 (4.59), 6.952 (4.58), 7.260 (2.35), 7.449 (2.15), 7.469 (2.30), 7.853 (4.30), 7.857 (4.33), 7.874 (3.75), 7.878 (3.91), 8.229 (3.31), 8.255 (7.11), 8.268 (6.42), 8.500 (12.46)。 SM：化合物117.01及(1RS)-2,2-二氟-1-甲基環丙烷甲酸

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例117.07	 **2-羥基-2-甲基-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 555.7 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.279 (16.00), 1.293 (3.15), 1.310 (2.70), 1.391 (6.67), 1.446 (0.46), 1.908 (0.59), 1.968 (1.31), 2.331 (0.65), 2.345 (0.73), 2.358 (0.80), 2.430 (0.58), 2.522 (0.52), 3.431 (0.74), 3.448 (0.78), 3.511 (1.57), 5.370 (3.56), 6.893 (1.42), 6.949 (1.01), 6.962 (1.01), 7.172 (1.81), 7.857 (0.98), 7.861 (1.02), 7.878 (0.87), 7.882 (0.92), 8.225 (0.45), 8.263 (1.72), 8.276 (1.58), 8.503 (2.81), 8.505 (2.96)。 SM：化合物117.01及2-羥基-2-甲基丙酸

實例118.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



向微波管中4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，參見實例85.01)

胺基、(環丙基)-(甲基)-胺基-、環丙胺基、環丁胺基、二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、3-三氟甲基氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2-二氟丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-；

R^9 表示甲基；

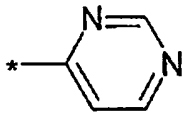
R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{12} 表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基及2,2-二氟-1-甲基環丙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第三十九實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：

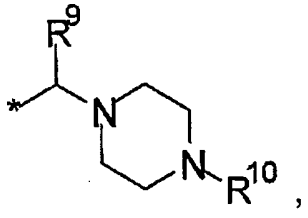


，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

該基團視情況經不同或相同之R^7基團取代一次或兩次；

R^2 表示基團



，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子；

R^4 表示氫原子；

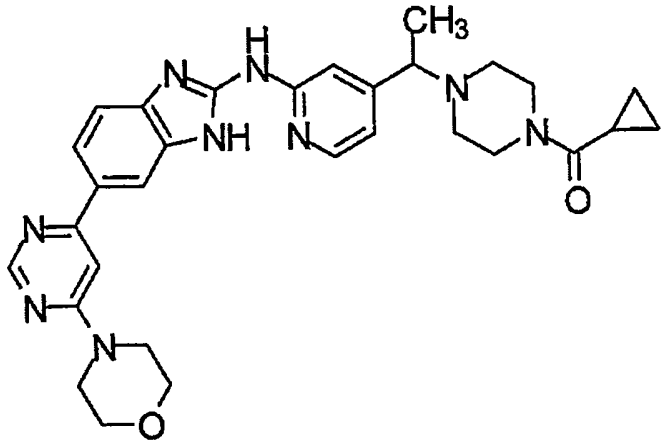
於2-丙醇(10 ml)中之攪拌溶液中添加嗎啉(290 µl)。將混合物在90℃下攪拌2小時。在真空中濃縮混合物。矽膠層析得到固體，其經溫乙醚濕磨，得到250 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.24 min；MS (ESIpos): m/z = 586 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.813 (1.12), 0.830 (2.39), 0.835 (0.97), 0.840 (0.56), 0.849 (1.05), 0.852 (1.17), 0.857 (1.41), 0.874 (0.40), 0.935 (0.83), 0.952 (0.90), 1.237 (0.76), 1.239 (0.71), 1.278 (1.85), 1.295 (1.78), 1.377 (16.00), 1.394 (1.23), 2.309 (0.45), 2.383 (0.44), 2.518 (0.70), 2.523 (0.48), 3.331 (11.92), 3.433 (0.41), 3.450 (0.40), 5.759 (1.90), 6.938 (0.41), 6.951 (0.41), 7.169 (0.91), 8.255 (0.91), 8.268 (0.86), 8.568 (1.56), 8.570 (1.53)。

實例118.02

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮



向6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(85.0 mg，參見化合物118.01)於DMF (1.9 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(72.0 mg)、環丙烷甲酸(18 µl，95%純度)及HATU (86.9 mg)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加水，攪拌混

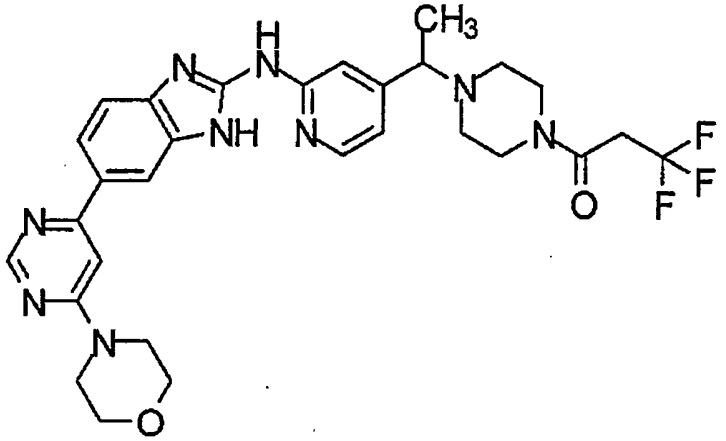
合物15分鐘，且過濾混合物。將溶液直接用於製備型逆相HPLC純化。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到40.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.653 (0.81), 0.661 (1.79), 0.666 (1.14), 0.674 (0.93), 0.681 (2.17), 0.685 (1.82), 0.690 (1.97), 0.698 (1.79), 0.702 (2.10), 0.709 (1.01), 1.291 (3.48), 1.308 (3.48), 1.910 (0.45), 1.917 (0.48), 1.929 (0.79), 1.941 (0.44), 1.948 (0.40), 2.083 (1.44), 2.322 (0.43), 2.326 (0.45), 2.393 (0.57), 2.447 (0.42), 2.518 (0.89), 2.522 (0.60), 3.446 (1.16), 3.463 (1.55), 3.702 (16.00), 6.952 (1.01), 6.955 (1.02), 6.965 (1.03), 7.186 (1.94), 7.901 (0.97), 7.905 (0.97), 7.922 (0.87), 7.926 (0.87), 8.263 (1.97), 8.276 (1.86), 8.568 (3.21), 8.570 (3.27)。

實例118.03

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



向6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺三鹽酸鹽(85.0 mg，參見化合物118.01)於DMF (1.9 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(72.0 mg)、3,3,3-三氟丙酸(19

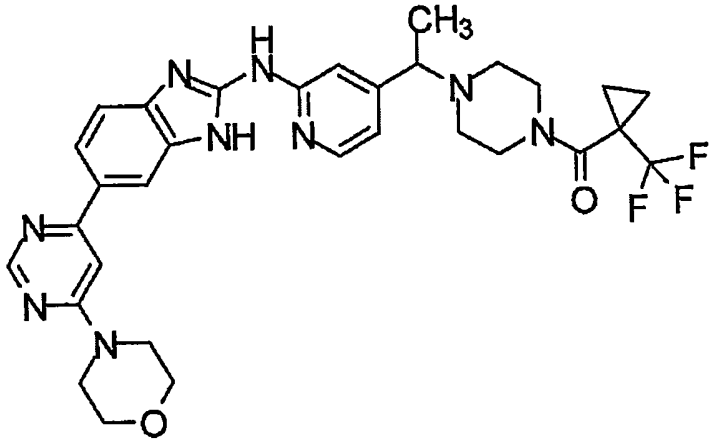
μl)及HATU (86.9 mg)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加水，攪拌混合物15分鐘，且過濾混合物。將溶液直接用於製備型逆相HPLC純化。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到40 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.08 min ; MS (ESIpos): m/z = 596 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.036 (5.01), 1.054 (9.81), 1.071 (5.08), 1.285 (14.20), 1.302 (14.48), 1.334 (0.47), 2.081 (0.78), 2.310 (1.65), 2.323 (2.98), 2.337 (3.61), 2.347 (3.33), 2.361 (2.85), 2.412 (3.72), 2.435 (3.16), 2.449 (2.41), 2.522 (1.23), 3.352 (16.00), 3.433 (8.05), 3.442 (6.71), 3.459 (6.68), 3.476 (9.33), 3.490 (4.87), 3.576 (2.61), 3.603 (7.36), 3.631 (7.02), 3.658 (2.58), 4.014 (1.54), 4.352 (0.53), 4.364 (0.90), 4.376 (0.51), 6.943 (4.42), 6.956 (4.42), 7.183 (8.34), 7.278 (1.17), 7.345 (0.48), 7.411 (0.66), 7.535 (0.53), 7.905 (4.14), 7.908 (4.17), 7.926 (3.71), 7.929 (3.76), 8.212 (0.58), 8.262 (8.01), 8.276 (7.51), 8.333 (0.72), 8.571 (13.14), 10.732 (1.35), 12.252 (1.00)。

實例118.04

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮



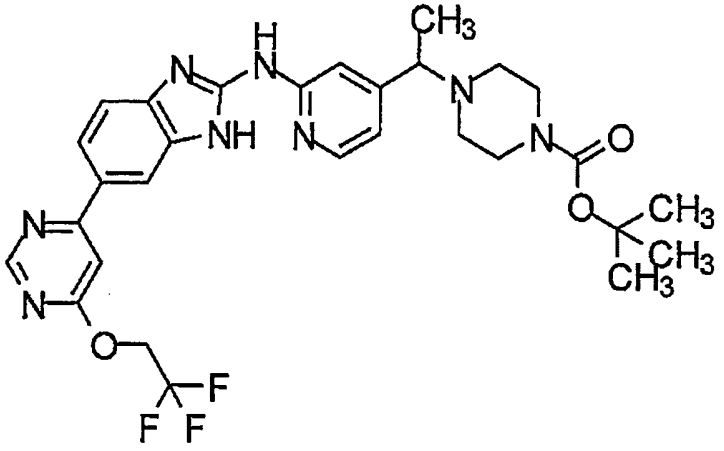
向6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺三鹽酸鹽(60.0 mg，參見化合物118.01)於DMF (1.3 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(50.8 mg)、1-(三氟甲基)環丙烷甲酸(23.3 mg)及HATU (61.4 mg)。將混合物在室溫下攪拌65小時。添加水，攪拌混合物15分鐘，且過濾混合物。將溶液直接用於製備型逆相HPLC純化。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到40.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 622 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.159 (1.63), 1.254 (0.94), 1.266 (2.03), 1.289 (3.41), 1.305 (3.28), 2.327 (0.59), 2.332 (0.54), 2.341 (0.55), 2.356 (0.67), 2.370 (0.78), 2.453 (0.82), 2.466 (0.76), 2.518 (1.36), 2.523 (0.97), 3.447 (0.93), 3.463 (0.90), 3.569 (1.12), 3.702 (16.00), 6.941 (1.01), 6.944 (1.02), 6.955 (1.03), 6.958 (1.05), 7.261 (0.48), 7.285 (1.16), 7.891 (1.07), 7.896 (1.05), 7.912 (0.94), 7.917 (0.97), 8.253 (2.03), 8.267 (1.99), 8.565 (3.20), 8.567 (3.29)。

實例119.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



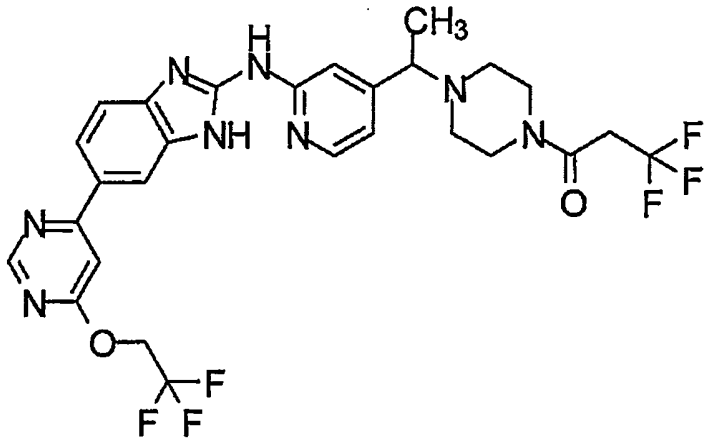
向2,2,2-三氟乙醇(748 mg)於1,4-二噁烷(4.0 ml)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(196 mg，55% w/w於油中)，且將混合物攪拌10分鐘。添加4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(400 mg，參見實例85.01)於1,4-二噁烷(2.0 ml)中之溶液，且將混合物在室溫下攪拌1小時且在60℃下攪拌2小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。相繼進行矽膠層析及胺基相矽膠層析，得到250 mg之標題化合物。

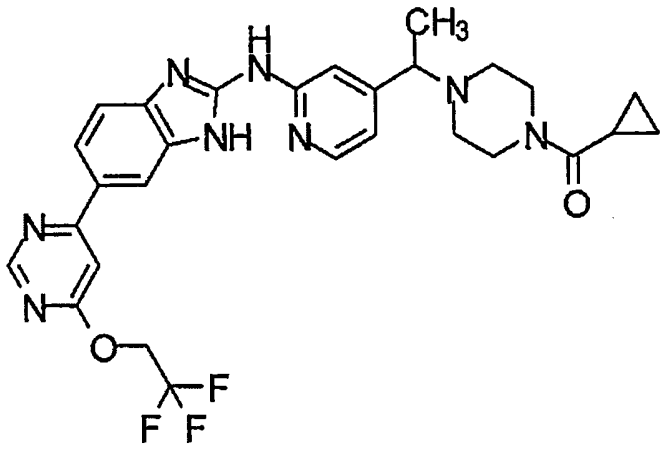
LC-MS (方法2): R_t = 1.46 min；MS (ESIpos): m/z = 599 $[M+H]^+$

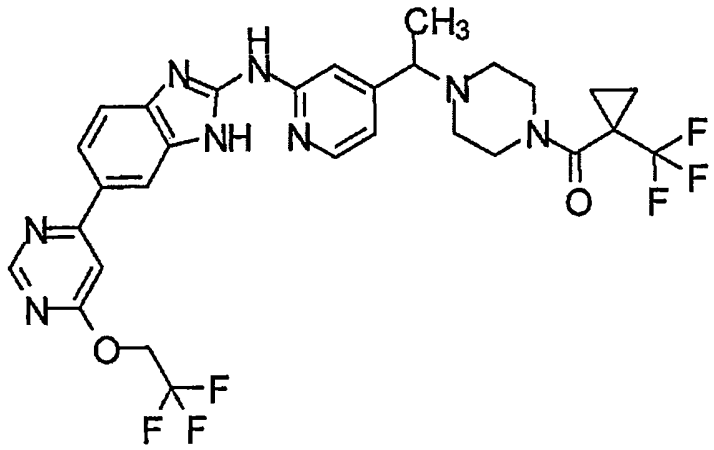
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.278 (1.66), 1.295 (1.67), 1.307 (0.42), 1.369 (5.29), 1.375 (16.00), 2.295 (0.43), 2.309 (0.51), 2.322 (0.42), 2.383 (0.49), 2.396 (0.41), 2.518 (0.48), 5.107 (0.41), 5.130 (1.18), 5.152 (1.09), 5.758 (4.36), 7.167 (0.48), 8.269 (0.73), 8.283 (0.67), 8.863 (1.56), 8.865 (1.57)。

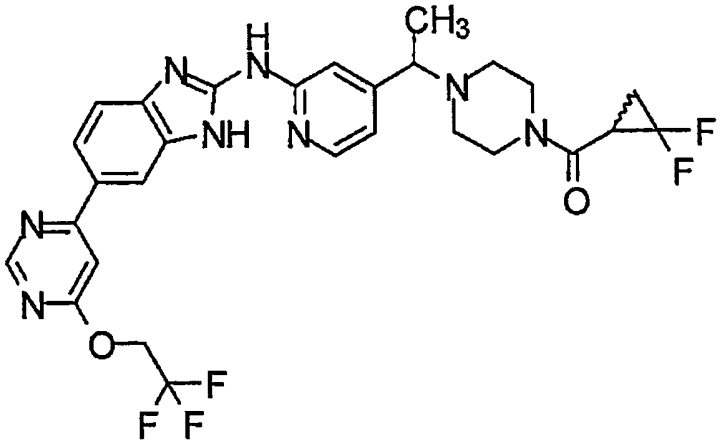
下表13中之實例化合物係類似於製備實例117.02而合成，隨後藉由製備型逆相HPLC或矽膠層析純化。

表13：

實例	結構 **IUPAC**名稱 LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例**119.02**	 **3,3,3-**三氟**-1-(4-{(1R)-1-[2-({6-[6-(2,2,2-**三氟乙氧基)嘧啶**-4-**基]**-1H-**苯并咪唑**-2-**基}胺基)吡啶**-4-**基]乙基}哌嗪**-1-**基)丙**-1-**酮 LC-MS (方法2): R_t = 1.3 min；MS (ESIpos): m/z = 608.6 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.291 (15.78), 1.308 (16.00), 2.328 (3.47), 2.342 (3.44), 2.351 (3.18), 2.366 (2.82), 2.417 (3.75), 2.428 (4.08), 2.440 (3.00), 2.455 (2.37), 2.518 (3.28), 2.523 (2.24), 2.540 (1.62), 2.665 (0.59), 2.669 (0.81), 2.673 (0.58), 3.424 (4.23), 3.436 (7.49), 3.449 (4.92), 3.470 (7.89), 3.485 (8.20), 3.578 (2.91), 3.606 (8.26), 3.633 (7.84), 3.660 (2.47), 4.016 (0.65), 5.107 (3.75), 5.130 (11.02), 5.152 (10.55), 5.175 (3.24), 6.958 (3.63), 6.971 (3.63), 7.177 (5.01), 7.410 (0.92), 7.427 (1.00), 7.559 (1.93), 7.674 (1.14), 7.956 (3.18), 7.977 (2.86), 8.249 (1.11), 8.278 (7.78), 8.292 (7.27), 8.410 (1.49), 8.864 (14.75), 8.866 (14.66), 10.769 (2.02), 12.314 (1.79)。 SM：化合物119.01及3,3,3-三氟丙酸

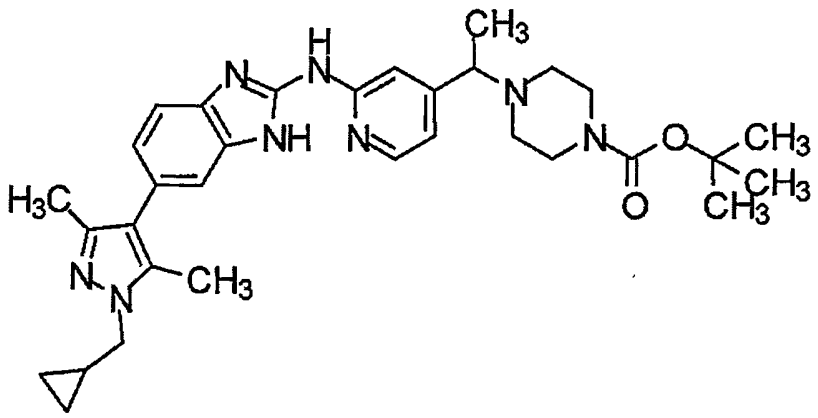
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例119.03	 **環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.28 min；MS (ESIpos): m/z = 567 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.643 (1.20), 0.662 (8.20), 0.681 (9.86), 0.686 (9.10), 0.690 (9.63), 0.702 (9.83), 0.709 (4.87), 0.722 (1.17), 1.293 (15.75), 1.310 (16.00), 1.900 (0.97), 1.912 (1.96), 1.919 (2.27), 1.931 (3.52), 1.944 (2.11), 1.950 (1.89), 1.963 (0.87), 2.326 (2.34), 2.394 (3.13), 2.454 (2.57), 2.617 (0.59), 2.669 (0.87), 3.453 (6.29), 3.469 (7.92), 3.671 (4.38), 5.107 (3.44), 5.130 (10.17), 5.152 (9.73), 5.175 (3.16), 6.966 (3.77), 6.978 (3.82), 7.184 (6.24), 7.409 (1.17), 7.428 (1.22), 7.558 (2.32), 7.675 (1.43), 7.957 (3.29), 7.977 (3.03), 8.249 (1.38), 8.279 (7.31), 8.292 (6.85), 8.410 (1.83), 8.865 (14.47), 10.767 (2.55), 12.293 (1.81), 12.318 (2.22)。 SM：化合物119.01及環丙烷甲酸

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例119.04	 **(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,2-**三氟乙氧基)嘧啶**-4-**基**]-1H-**苯并咪唑**-2-**基**}**胺基**)**吡啶**-4-**基**]**乙基**}**哌嗪**-1-**基**)[1-(**三氟甲基**)**環丙基**]**甲酮 LC-MS (方法2): R_t = 1.34 min；MS (ESIneg): m/z = 633 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.159 (3.34), 1.218 (1.44), 1.283 (5.77), 1.297 (5.31), 1.387 (16.00), 2.364 (2.20), 3.449 (1.61), 3.463 (1.66), 3.565 (3.37), 5.128 (2.17), 5.149 (2.24), 6.968 (1.62), 7.183 (2.12), 7.426 (0.49), 7.565 (0.88), 7.664 (0.48), 7.958 (1.30), 7.976 (1.28), 8.278 (1.90), 8.288 (1.96), 8.410 (0.56), 8.862 (2.42), 10.777 (1.04), 12.312 (0.91)。 SM：化合物119.01及1-(三氟甲基]環丙烷甲酸

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例119.05	 **((1RS)-2,2-二氟環丙基)(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 603 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.144 (0.50), 1.229 (0.50), 1.297 (15.57), 1.314 (15.64), 1.390 (0.46), 1.418 (1.57), 1.763 (0.50), 1.780 (1.00), 1.792 (1.43), 1.810 (1.61), 1.822 (1.68), 1.839 (1.61), 1.859 (1.71), 1.873 (2.07), 1.892 (1.93), 1.905 (1.25), 2.309 (1.43), 2.322 (3.11), 2.326 (3.71), 2.332 (3.00), 2.335 (2.50), 2.347 (1.71), 2.364 (2.54), 2.373 (2.00), 2.444 (3.18), 2.518 (8.25), 2.522 (5.86), 2.539 (1.00), 2.567 (1.14), 2.664 (1.61), 2.668 (2.21), 2.673 (1.57), 3.076 (1.39), 3.096 (1.54), 3.105 (1.75), 3.110 (1.79), 3.125 (1.54), 3.131 (1.82), 3.138 (1.54), 3.158 (1.25), 3.474 (3.07), 3.482 (3.57), 3.491 (4.07), 3.499 (4.43), 3.509 (3.79), 3.515 (3.82), 3.563 (2.54), 3.621 (1.96), 3.637 (1.68), 3.658 (1.04), 5.108 (3.93), 5.130 (11.54), 5.153 (10.89), 5.175 (3.29), 6.966 (4.29), 6.979 (4.32), 7.203 (4.82), 7.437 (0.54), 7.578 (0.96), 7.951 (4.21), 7.955 (4.21), 7.972 (3.79), 7.976 (3.79), 8.278 (8.25), 8.291 (7.71), 8.862 (16.00), 8.865 (16.00), 10.756 (1.04), 12.311 (0.93)。 SM：化合物119.01及(1RS)-2,2-二氟環丙烷甲酸

實例120.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在室溫下在氬氣下將4-[(1R或1S)-1-{2-[({2-胺基-4-[1-(環丙基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]苯基}硫代胺甲醯基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(240 mg，397 μmol；參見化合物120.02)及EDCI (76.1 mg，397 μmol)於二氯甲烷(7.2 ml)中攪拌隔夜。在減壓下濃縮混合物，且藉由矽膠急驟層析純化粗混合物，得到47 mg (19%產率)之標題化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.353 (0.49), 0.366 (0.48), 0.519 (0.42), 1.035 (3.70), 1.052 (8.44), 1.070 (4.28), 1.266 (1.62), 1.282 (1.83), 1.294 (0.90), 1.319 (0.44), 1.372 (16.00), 1.376 (8.97), 2.126 (0.54), 2.147 (0.80), 2.228 (0.61), 2.247 (1.10), 2.265 (0.48), 2.280 (0.59), 2.292 (0.83), 2.323 (0.67), 2.327 (0.79), 2.331 (0.62), 2.337 (0.48), 2.359 (0.48), 2.372 (0.48), 2.387 (0.51), 2.398 (0.73), 2.518 (1.97), 2.523 (1.41), 2.665 (0.42), 2.669 (0.56), 2.673 (0.41), 3.404 (0.60), 3.417 (0.68), 3.422 (1.84), 3.435 (1.89), 3.440 (1.97), 3.452 (1.73), 3.457 (0.95), 3.469 (0.63), 3.878 (0.48), 3.895 (0.48), 4.344 (1.15), 4.356 (2.21), 4.369 (1.06), 6.999 (0.57), 7.003 (0.56), 7.013 (0.57), 7.016 (0.56), 8.212 (0.75), 8.225 (0.72)。

實例120.02

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-1H-

R^5　表示氫原子；

R^7　表示選自以下之基團：甲基、(甲氧基)-(甲基)-、乙胺基、異丙胺基、(環丙基)-(甲基)-胺基-、環丙胺基、環丁胺基、二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)；

R^9　表示甲基；

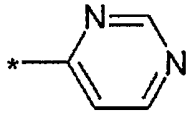
R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{12}　表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、環丁基及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

根據第一態樣之第四十實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：

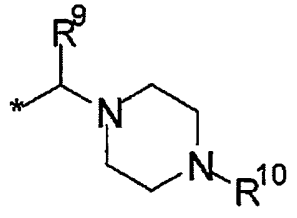


，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

該基團視情況經一個R^7基團取代，

R^2　表示基團



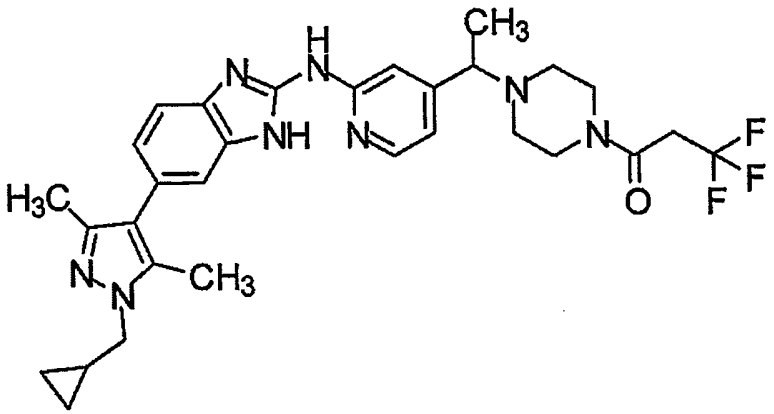
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子；

R^4　表示氫原子；

苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



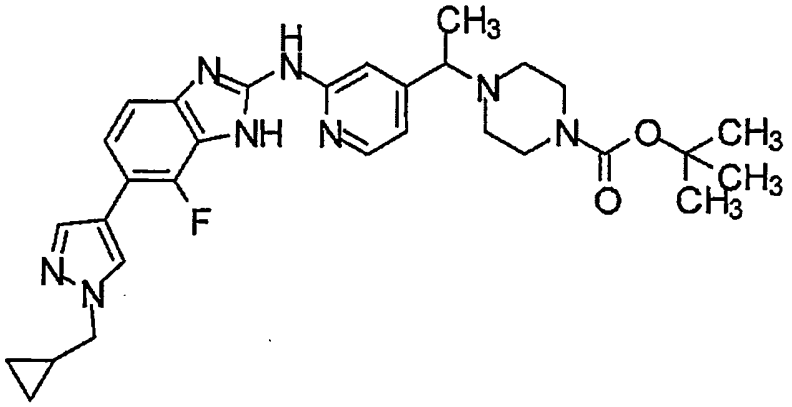
在室溫下將6-[1-(環丙基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(56.0 mg；參見化合物120.03)、3,3,3-三氟丙酸(26 µl)、$NaHCO_3$ (48.7 mg)及HATU (110 mg)於DMF (740 µl)中攪拌隔夜。藉由製備型HPLC在無處理之情況下純化粗混合物，得到4 mg (90%純度)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.19 min；MS (ESIpos): m/z = 851 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.36 (dd, 2H), 0.47 - 0.54 (m, 2H), 1.18 - 1.25 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 2.15 (br s, 3H), 2.25 (br s, 3H), 2.33 - 2.39 (m, 2H), 2.40 - 2.46 (m, 2H), 3.42 - 3.50 (m, 5H), 3.62 (q, 2H), 3.89 (d, 2H), 6.85 - 6.95 (m, 2H), 7.12 - 7.52 (m, 3H), 8.26 (d, 1H), 10.55 (br d, 1H), 12.05 (br d, 1H)。

實例121.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



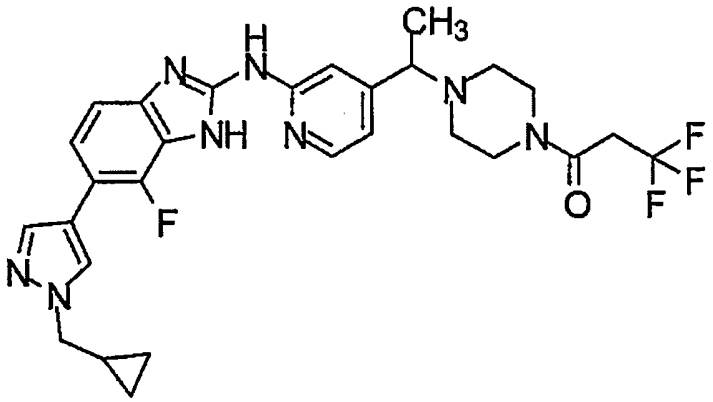
在室溫下在氬氣下將4-[(1R或1S)-1-{2-[({2-胺基-4-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟苯基}硫代胺甲醯基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.30 g；參見化合物121.02)及EDCI (419 mg)於二氯甲烷(39 ml)中攪拌隔夜。隨後在減壓下濃縮混合物，且藉由矽膠急驟層析純化粗混合物，得到728 mg (90%純度)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.37 min；MS (ESIpos): m/z = 561 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.37 - 0.44 (m, 2H), 0.51 - 0.58 (m, 2H), 1.20 - 1.33 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 2.24 - 2.44 (m, 4H), 3.33 (s, 4H), 3.44 (q, 1H), 4.01 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.22 - 7.35 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 12.28 (br s, 1H)。

實例121.02

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



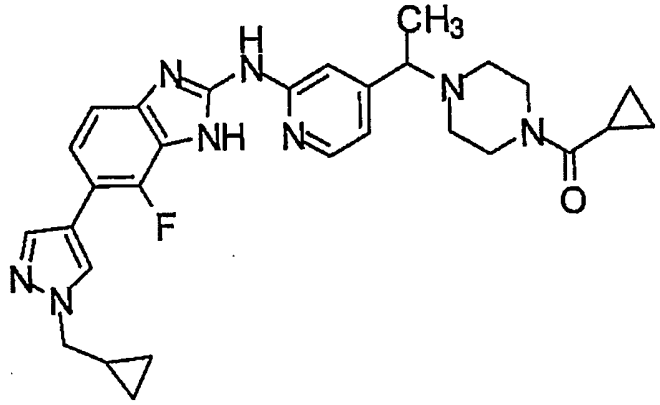
在室溫下將6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-氟-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg；參見化合物121.03)、3,3,3-三氟丙酸(46 µl)、$NaHCO_3$ (88.4 mg)及HATU (200 mg)於DMF (2.0 ml)中攪拌隔夜。藉由製備型HPLC在無處理之情況下純化粗混合物，得到51 mg (95%純度)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.37 - 0.43 (m, 2H), 0.52 - 0.59 (m, 2H), 1.21 - 1.34 (m, 4H), 2.28 - 2.47 (m, 4H), 3.39 - 3.53 (m, 5H), 3.62 (d, 2H), 4.01 (d, 2H), 6.92 - 6.99 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.79 (s, 1H), 12.27 (s, 1H)。

實例121.03

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮



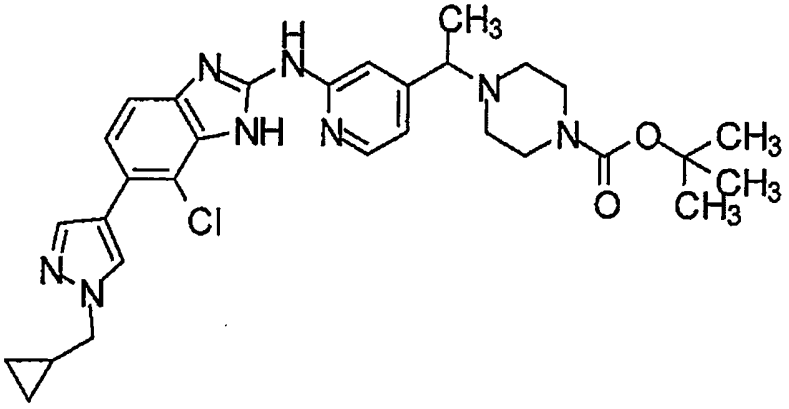
在室溫下將6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-氟-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg；參見化合物121.03)、環丙烷甲酸(42 μl)、$NaHCO_3$ (88.4 mg)及HATU (200 mg)於DMF (2.0 ml)中攪拌隔夜。藉由製備型HPLC在無處理之情況下純化粗混合物，得到21.7 mg (92%純度)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 529 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.36 - 0.43 (m, 2H), 0.52 - 0.58 (m, 2H), 0.63 - 0.73 (m, 4H), 1.21 - 1.34 (m, 4H), 1.90 - 1.98 (m, 1H), 2.24 - 2.43 (m, 4H), 3.41 - 3.54 (m, 3H), 3.68 (br s, 2H), 4.01 (d, 2H), 6.93 - 6.99 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.23 - 7.35 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.79 (s, 1H), 12.28 (br s, 1H)。

實例122.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在室溫下在氬氣下將4-[(1R或1S)-1-{2-[({2-胺基-3-氯-4-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}硫代胺甲醯基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.10 g，參見化合物122.02)及EDCI (345 mg)於二氯甲烷(32 ml)中攪拌隔夜。將混合物在減壓下濃縮且藉由矽膠急驟層析純化，得到554

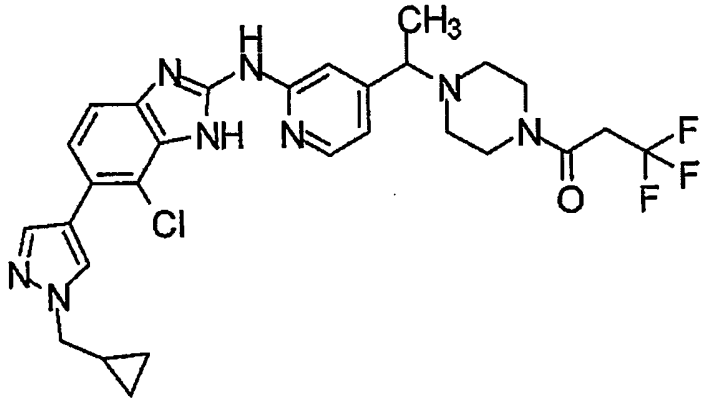
mg (91%純度)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.40 min；MS (ESIpos): m/z = 577 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.37 - 0.43 (m, 2H), 0.52 - 0.58 (m, 2H), 1.25 - 1.31 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 2.25 - 2.44 (m, 4H), 3.33 (s, 4H), 3.44 (q, 1H), 4.02 (d, 2H), 6.92 - 6.98 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.96 (s, 1H), 12.30 (s, 1H)。

實例122.02

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



在室溫下將7-氯-6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg；參見化合物122.03)、3,3,3-三氟丙酸(45 µl)、$NaHCO_3$ (86.0 mg)及HATU (195 mg)於DMF (2.0 ml)中攪拌隔夜。藉由製備型HPLC在無處理之情況下純化粗混合物，得到22.0 mg (95%純度)之標題化合物。

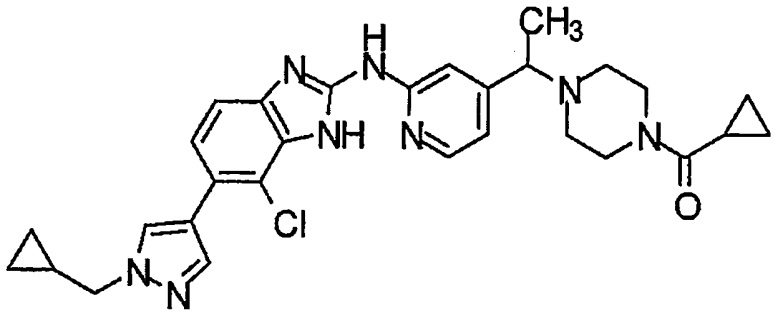
LC-MS (方法2): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 587 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.37 - 0.43 (m, 2H), 0.52 - 0.58 (m, 2H), 1.22 - 1.34 (m, 4H), 2.29 - 2.46 (m, 4H), 3.40 - 3.51 (m, 5H),

3.62 (q, 2H), 4.02 (d, 2H), 6.94 - 6.98 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.98 (s, 1H), 12.30 (s, 1H)。

實例122.03

(4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮



在室溫下將7-氯-6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg；參見化合物122.03)、環丙烷甲酸(41 µl)、$NaHCO_3$ (86.0 mg)及HATU (195 mg)於DMF (2.0 ml)中攪拌隔夜。藉由製備型HPLC在無處理之情況下純化粗混合物，得到44.1 mg (90%純度)之標題化合物。

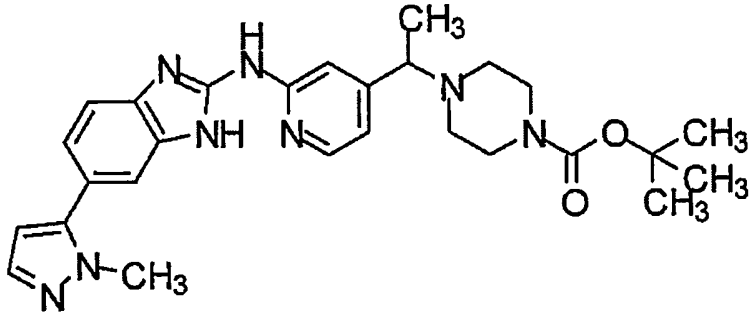
LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.37 - 0.43 (m, 2H), 0.52 - 0.59 (m, 2H), 0.64 - 0.73 (m, 4H), 1.22 - 1.35 (m, 4H), 1.88 - 1.98 (m, 1H), 2.25 - 2.45 (m, 4H), 3.41 - 3.53 (m, 3H), 3.68 (br s, 2H), 4.02 (d, 2H), 6.94 - 7.00 (m, 1H), 7.09 (br s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.25 - 8.31 (m, 1H), 10.98 (s, 1H), 12.31 (s, 1H)。

實例123.01

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡

啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



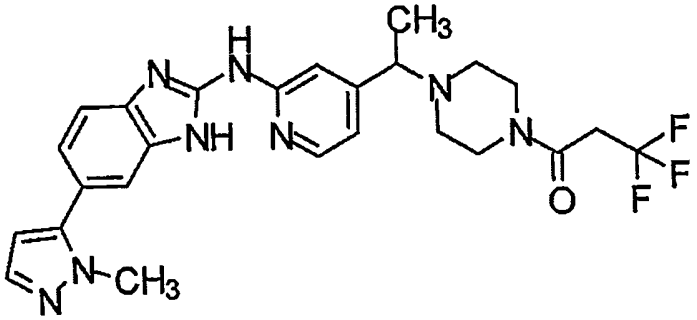
在室溫下在氬氣下將4-{(1R或1S)-1-[2-({[2-胺基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]硫代胺甲醯基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(466 mg；參見化合物123.02)及EDCI (167 mg)於二氯甲烷(16 ml)中攪拌隔夜。將混合物在減壓下濃縮且藉由矽膠急驟層析純化，得到211 mg (83%純度)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.24 min；MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.20 - 1.32 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 2.25 - 2.44 (m, 4H), 3.33 (s, 4H), 3.44 (q, 1H), 3.86 (s, 3H), 6.33 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.17 (br s, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.52 - 7.66 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.66 (br s, 1H), 12.18 - 12.30 (m, 1H), 12.24 (br s, 1H)。

實例123.02

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



在室溫下將6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)

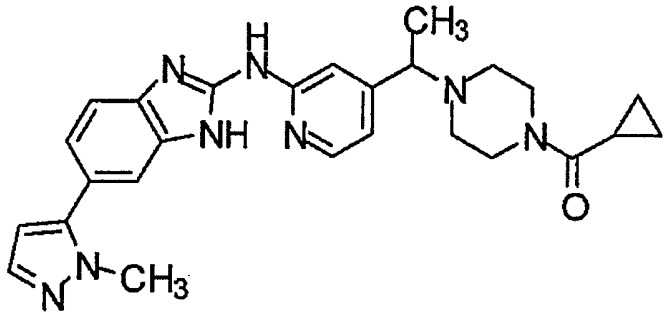
乙基]吡啶-2-基}-1h-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(75.0 mg；參見化合物123.03)、3,3,3-三氟丙酸(39 µl)、$NaHCO_3$ (73.8 mg)及HATU (167 mg)於DMF (2.0 ml)中攪拌隔夜。藉由製備型HPLC在無處理之情況下純化粗混合物，得到7.50 mg (90%純度)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.30 (d, 3H), 2.31 - 2.39 (m, 2H), 2.43 (dt, 2H), 3.44 (br t, 2H), 3.47 (br d, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.33 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.53 - 7.65 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.69 (br s, 1H), 12.23 (br s, 1H)。

實例123.03

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



在室溫下將6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(75.0 mg；參見化合物123.03)、環丙烷甲酸(35 µl)、$NaHCO_3$ (73.8 mg)及HATU (167 mg)於DMF (2.0 ml)中攪拌隔夜。藉由製備型HPLC在無處理之情況下純化粗混合物，得到9.00 mg (90%純度)之標題化合物。

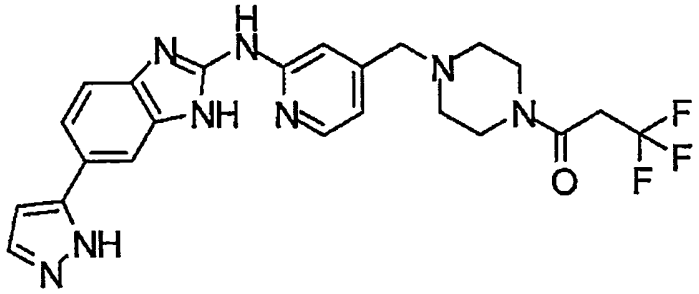
LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.63 - 0.74 (m, 4H), 1.30

(d, 3H), 1.88 - 1.99 (m, 1H), 2.25 - 2.46 (m, 4H), 3.41 - 3.54 (m, 3H), 3.60 - 3.74 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.33 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.10 - 7.22 (m, 2H), 7.37 - 7.48 (m, 2H), 7.54 - 7.66 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.67 (br d, 1H), 12.23 (br d, 1H)。

實例124.02

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



在室溫下將粗N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(35.0 mg；參見化合物124.04)、3,3,3-三氟丙酸(19 µl)、$NaHCO_3$ (36.5 mg)及HATU (82.5 mg)於DMF (550 µl)中攪拌2小時。將混合物用水稀釋且在室溫下攪拌1小時。將水相用DCM萃取三次。將有機層過濾(聚矽氧濾紙)且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC在無處理之情況下純化粗混合物，得到6.00 mg (95%純度)之標題化合物。

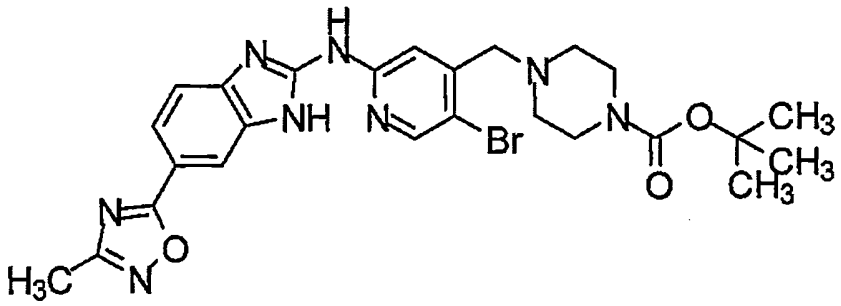
LC-MS (方法2): R_t = 0.95 min；MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2.40 (dt, 4H), 3.16 (s, 2H), 3.42 - 3.55 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 6.55 - 6.67 (m, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.18 - 7.55 (m, 3H), 7.57 - 7.79 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.65 (br s, 1H), 12.18 (br s, 1H)。

實例125.01

4-[(5-溴-2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶

-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

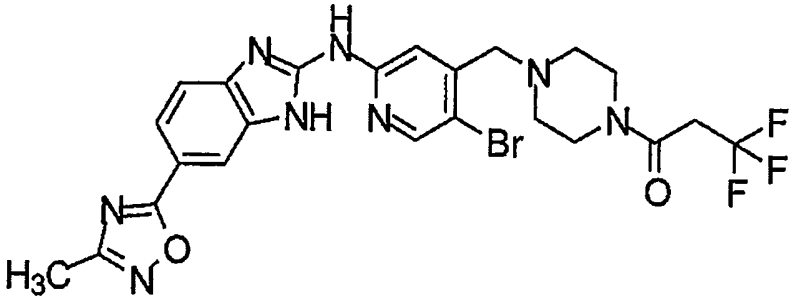


在室溫下在氬氣下將4-{[2-({[2-胺基-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]硫代胺甲醯基}胺基)-5-溴吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(116 mg，參見化合物125.04)與EDCI (73.7 mg)一起於二氯甲烷(4.0 ml)中攪拌隔夜。將混合物用水稀釋且用DCM萃取三次。將有機層過濾、經聚矽氧濾紙乾燥且在減壓下濃縮。化合物未經進一步純化即可使用。

LC-MS (方法2): Rt = 1.59 min；MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

實例125.02

1-{4-[(5-溴-2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



在室溫下將N-[5-溴-4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(110 mg；參見化合物125.05)、3,3,3-三氟丙酸(50 µl)、$NaHCO_3$ (95.8 mg)及HATU (217 mg)於DMF (1.5 ml)中攪拌2小時。將混合物用水稀釋且在室溫下攪拌1小時。將反應混合物用DCM萃取三次。將有機層乾燥(聚矽氧濾紙)且在減壓下濃縮。藉由矽膠

R^5 表示氫原子；

R^7 表示選自以下之基團：甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-；

R^9 表示甲基；

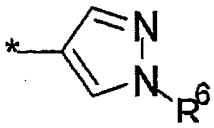
R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{12} 表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、環丁基及(環丙基)-(甲基)-；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

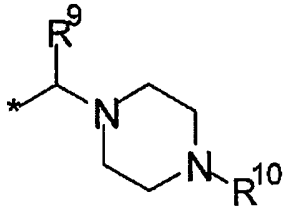
根據第一態樣之第四十一實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

R^2 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子；

R^4 表示氫原子；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示氫原子或選自以下之基團：(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及C_2-C_4

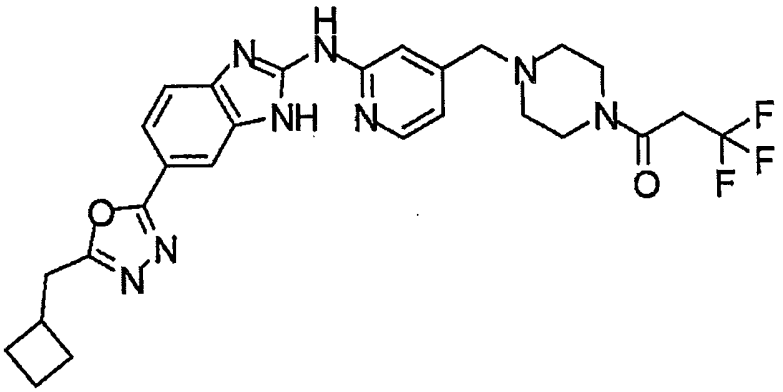
急驟層析純化粗混合物，得到5 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): Rt = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 579 $[M+H]^+$

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2.40 (s, 3H), 3.58 (s, 6H), 3.68 (d, 2H), 7.45 - 7.60 (m, 1.5H), 7.66 (d, 0.5H), 7.74 - 7.89 (m, 1H), 8.02 (s, 0.5H), 8.21 (s, 0.5H), 8.34 - 8.43 (m, 1H), 10.94 - 11.08 (m, 1H), 12.22 - 12.33 (m, 1H)。

實例126.02

1-(4-{[2-({6-[5-(環丁基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



在室溫下將6-[5-(環丁基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺(7.00 mg；參見化合物126.03)、3,3,3-三氟丙酸(4.2 µl，47 µmol)、$NaHCO_3$ (7.94 mg)及HATU (18.0 mg)於DMF (89 µl)中攪拌隔夜。將混合物濃縮且藉由製備型薄層層析純化，得到2.00 mg (95%純度)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

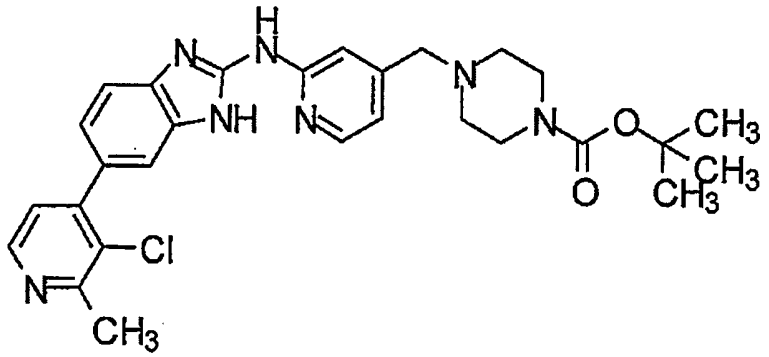
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.77 - 1.95 (m, 4H), 2.07 - 2.19 (m, 2H), 2.40 (dt, 4H), 2.72 - 2.82 (m, 1H), 3.03 (d, 2H), 3.42 - 3.55 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 6.97 (br d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.47 (br d, 1H), 7.62 -

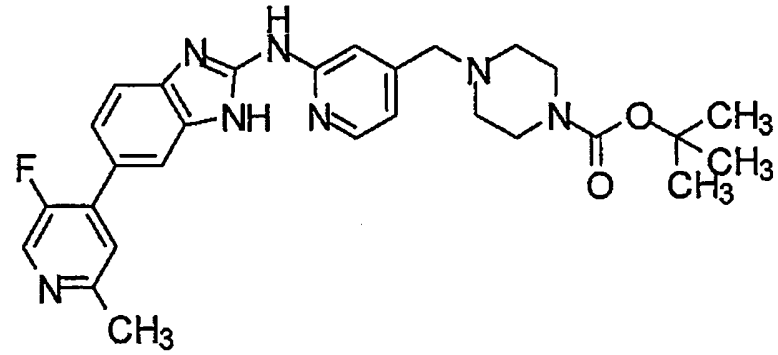
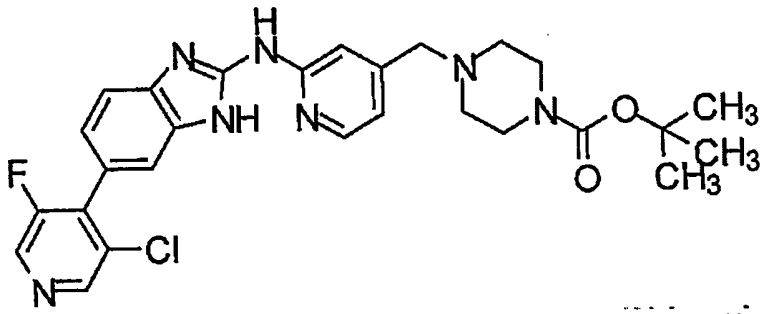
7.71 (m, 1H), 7.84 - 8.15 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 10.80 - 10.91 (m, 1H), 12.43 (br s, 1H)。

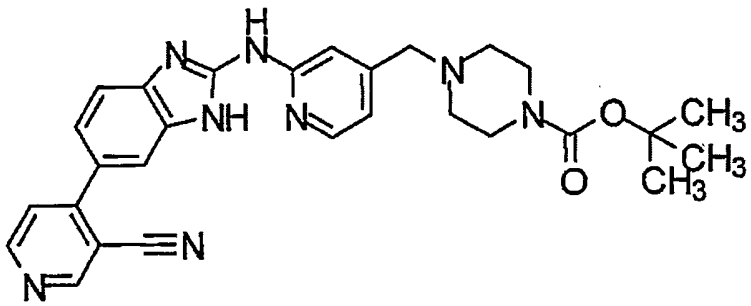
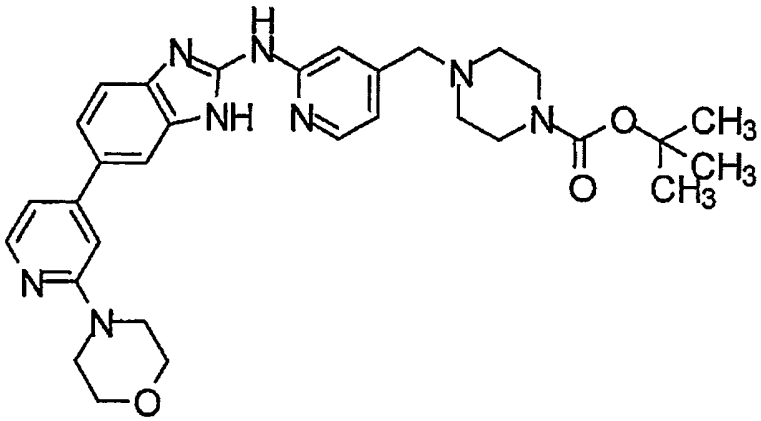
下表14中展示之化合物係根據以下通用程序製備：

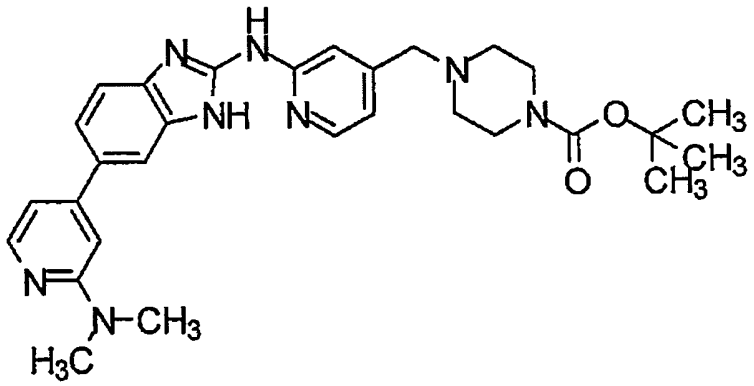
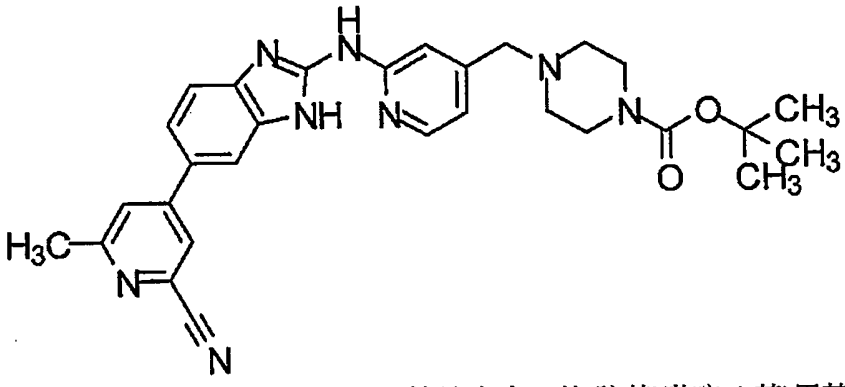
將化合物**01.04** (1 eq.)及各別雜芳基鹵化物(1.3 eq)溶解於DME中，且添加Na_2CO_3水溶液(2.5 eq，2 M)。將混合物用氬氣噴射，且添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(0.1 eq)。將反應混合物在150℃下攪拌2小時(若反應不完全，則添加1.3 eq.之雜芳基鹵化物以及0.1 eq.之催化劑，且將反應物再在150℃下攪拌2與20小時之間)。隨後將反應混合物經由聚矽氧濾紙過濾且在減壓下濃縮。將粗混合物在無處理之情況下藉由製備型HPLC純化為所要化合物。

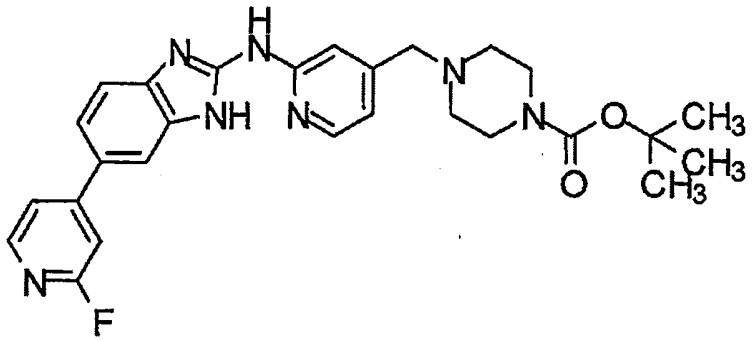
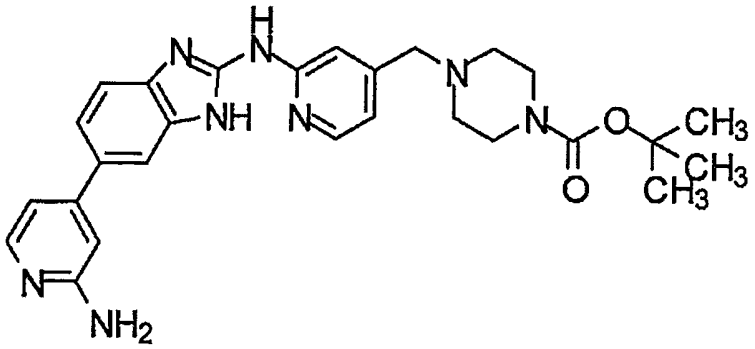
表14：

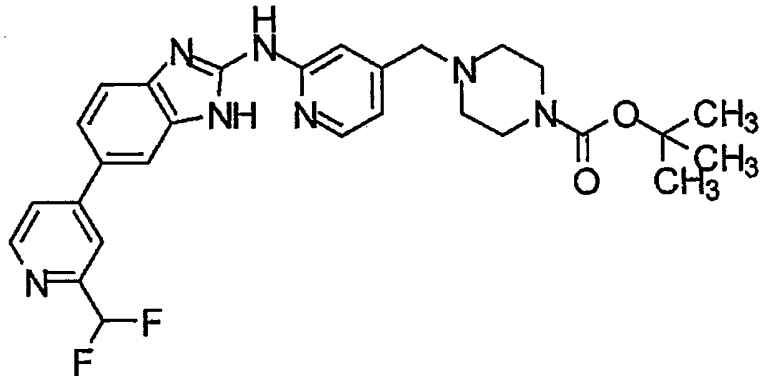
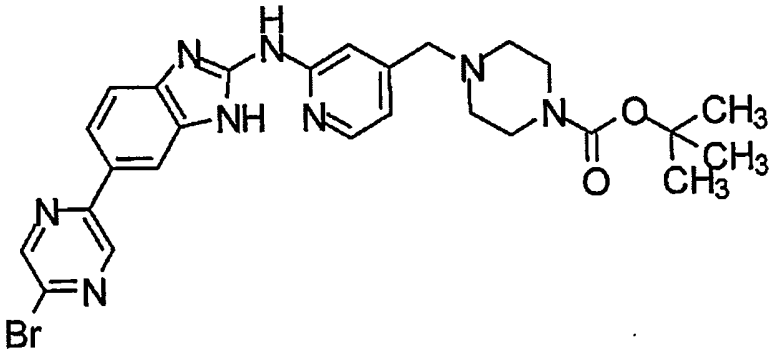
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例130.01	 **4-[(2-{[6-(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法4): R_t = 1.33 min；MS (ESpos): m/z = 534 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.39 (s, 9H), 2.36 (br t, 4H), 2.64 (s, 3H), 3.34 - 3.38 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.08 - 7.16 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.31 (br d, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.55 - 7.67 (m, 1H), 8.27 (br d, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.69 (br d, 1H), 12.24 (br s, 1H)。

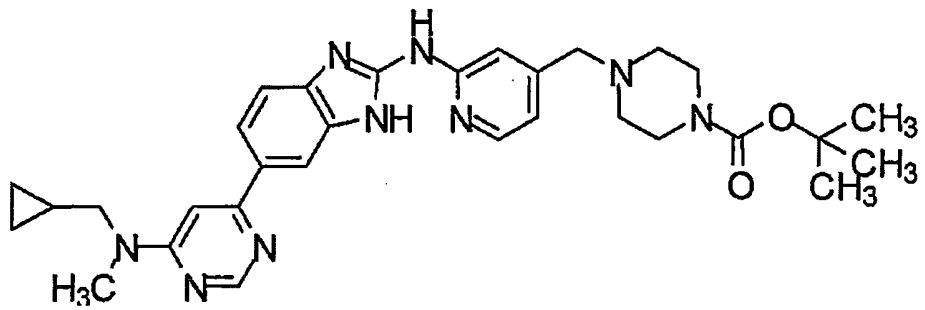
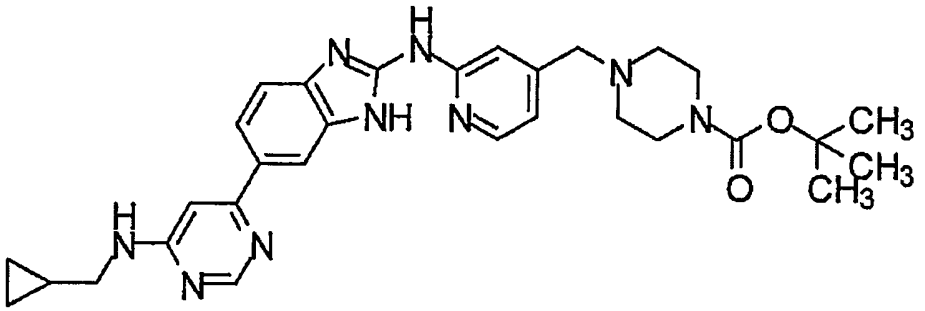
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例131.01	 **4-[(2-{[6-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法4): R_t = 1.29 min；MS (ESpos): m/z = 518 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.39 (s, 9H), 2.36 (br t, 4H), 3.34 - 3.38 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.28 - 7.40 (m, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 7.62 (br s, 0,5H), 7.84 (br s, 0,5H), 8.27 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 10.73 (br s, 1H), 12.27 (br s, 1H)。
實例132.01	 **4-[(2-{[6-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法4): R_t = 1.32 min；MS (ESpos): m/z = 538 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.39 (s, 9H), 2.36 (br t, 4H), 3.35 (br d, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.92 - 6.95 (m, 1H), 7.03 - 7.15 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.39 - 7.48 (m, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.67 (br d, 2H), 10.72 (br d, 1H), 12.27 (br s, 1H)。

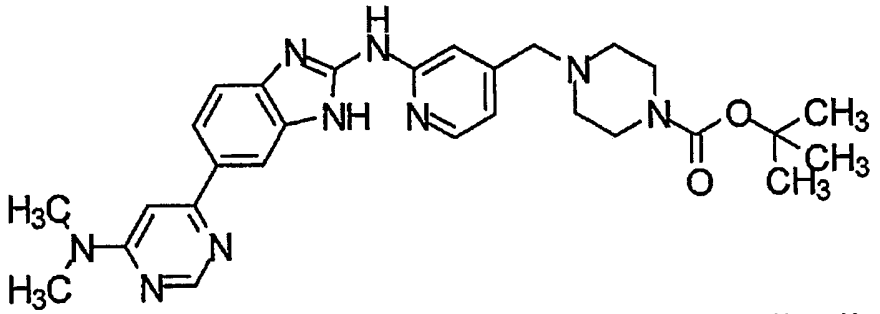
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例133.01	 **4-[(2-{[6-(3-氰基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法4): R_t = 1.21 min；MS (ESpos): m/z = 511 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 2.36 (br t, 4H), 3.35 - 3.38 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.65 - 7.77 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.83 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 10.67 - 10.86 (m, 1H), 12.27 - 12.47 (m, 1H)。
實例134.01	 **4-{[2-({6-[2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法4): R_t = 1.28 min；MS (ESpos): m/z = 571 $[M+H]^+$ 1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 2.36 (br t, 4H), 3.34 - 3.38 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.51 - 3.56 (m, 4H), 3.69 - 3.76 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.38 - 7.56 (m, 2H), 7.71 - 7.90 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.68 (br s, 1H), 12.19 (br s, 1H)。

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例135.01	 **4-{[2-({6-[2-(二甲胺基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 529 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 2.36 (br t, 4H), 3.09 (s, 6H), 3.34 (s, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.80 - 6.90 (m, 2H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.37 - 7.58 (m, 2H), 7.68 - 7.89 (m, 1H), 8.07 - 8.13 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.62 - 10.73 (m, 1H), 12.14 - 12.24 (m, 1H)。
實例136.01	 **4-[(2-{[6-(2-氰基-6-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.32 min；MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 2.36 (br s, 4H), 2.58 (s, 3H), 3.34 (s, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.42 - 7.65 (m, 2H), 7.94 (br s, 2H), 8.20 (br s, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.73 (br s, 1H), 12.13 - 12.44 (m, 1H)。

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例137.01	 **4-[(2-{[6-(2-氟吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.39 (s, 9H), 2.36 (br t, 4H), 3.34 (s, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.41 - 7.60 (m, 3H), 7.64 - 7.74 (m, 1H), 7.90 (br s, 1H), 8.26 (dd, 2H), 10.59 - 10.84 (m, 1H), 12.13 - 12.42 (m, 1H)。
實例138.01	 **4-[(2-{[6-(2-胺基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 2.36 (br t, 4H), 3.34 (s, 4H), 3.50 (s, 2H), 5.89 (br s, 2H), 6.68 - 6.83 (m, 2H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 7.14 - 7.84 (m, 4H), 7.93 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 10.60 - 10.75 (m, 1H), 12.12 - 12.29 (m, 1H)。

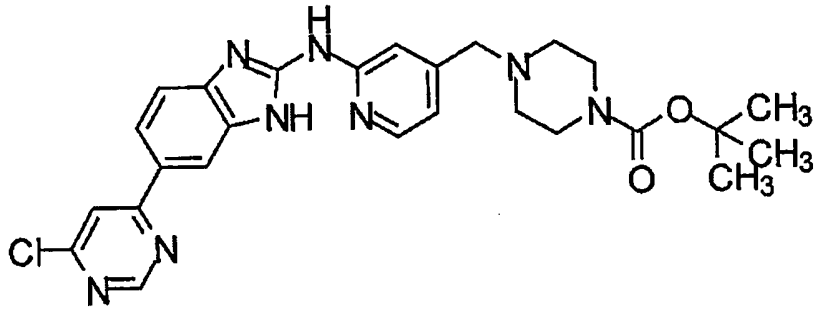
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例139.01	 **4-{[2-({6-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法4): R_t = 1.29 min；MS (ESpos): m/z = 536 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.39 (s, 9H), 2.33 - 2.39 (m, 4H), 3.34 (s, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.84 - 7.22 (m, 3H), 7.42 - 7.66 (m, 2H), 7.81 - 8.03 (m, 3H), 8.27 (d, 1H), 8.66 - 8.71 (m, 1H), 10.70 - 10.82 (m, 1H), 12.17 - 12.37 (m, 1H)。
實例140.01	 **4-[(2-{[6-(5-溴吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.39 min；MS (ESIneg): m/z = 563 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 2.33 - 2.40 (m, 4H), 3.34 - 3.39 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.40 - 7.66 (m, 1H), 7.85 (br d, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.85 (d, 1H), 9.04 (br s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 12.31 (br s, 1H)。

實例	結構 **IUPAC**名稱 LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例141.01	 **4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.32 (q, *J*=4.90 Hz, 2 H) 0.40 - 0.51 (m, 2 H) 1.07 - 1.12 (m, 1 H) 1.40 (s, 9 H) 2.36 (br t, *J*=4.69 Hz, 4 H) 3.17 (s, 3 H) 3.35 (br s, 4 H) 3.50 (s, 2 H) 3.54 (br d, *J*=6.59 Hz, 2 H) 6.93 (br d, *J*=4.31 Hz, 1 H) 7.02 - 7.13 (m, 1 H) 7.18 (br s, 1 H) 7.35 - 7.58 (m, 1 H) 7.88 (br dd, *J*=15.59, 8.24 Hz, 1 H) 8.15 (s, 0,5 H) 8.26 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 8.30 (s, 0,5 H) 8.51 (s, 1 H) 10.57 - 10.77 (m, 1 H) 12.22 (br d, *J*=18.50 Hz, 1 H)
實例142.01	 **4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.24 min；MS (ESIpos): m/z = 556 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.21 - 0.28 (m, 2H), 0.44 - 0.50 (m, 2H), 1.02 - 1.12 (m, 1H), 1.37 - 1.42 (m, 9H), 2.35 (t, 4H), 3.22 (t, 2H), 3.34 - 3.41 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.87 - 6.98 (m, 2H), 7.17 (br s, 1H), 7.33 - 7.59 (m, 3H), 7.67 - 7.82 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.62 - 10.80 (m, 1H), 12.15 - 12.30 (m, 1H)。

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例143.01	 **4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.2 min；MS (ESIpos): m/z = 530 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.40 (s, 12H), 2.34 - 2.38 (m, 4H), 3.15 (s, 6H), 3.35 - 3.38 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.91 - 6.96 (m, 1H), 7.02 - 7.15 (m, 1H), 7.17 - 7.20 (m, 1H), 7.35 - 7.44 (m, 1H), 7.85 - 7.93 (m, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.24 - 8.28 (m, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.52 (d, 1H), 10.65 - 10.76 (m, 1H), 12.16 - 12.29 (m, 1H)。

實例145.01.01

4-[(2-{[6-(6-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



將4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg；參見化合物01.04)、4,6-二氯嘧啶(418 mg)、Na_2CO_3 (1.4 ml，2.0 M)溶解於1,4-二噁烷(15 ml)及水(1.5 ml)之混合物中，且將反應混合物用氬氣噴射5分鐘。添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(76.4 mg)，且將混合物在120℃下攪拌5小時。將混合物用水稀釋且用EtOAc萃取三次。將經合併之有機層用鹽水洗滌、經聚矽氧濾紙乾燥且在減壓下濃縮。藉由

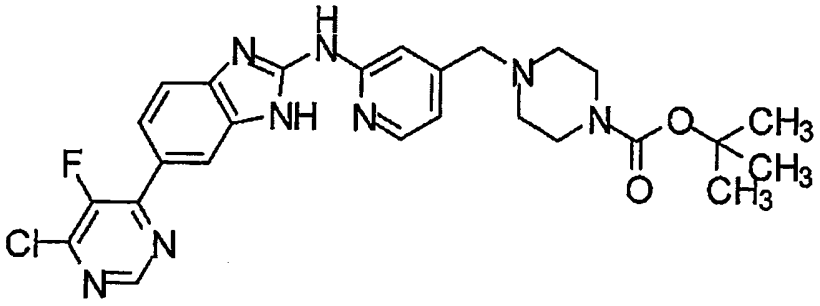
矽膠急驟層析純化粗混合物，得到286 mg (71%純度)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.32 min；MS (ESIneg): m/z = 519 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.805 (0.50), 0.814 (1.49), 0.822 (0.56), 0.831 (3.56), 0.836 (2.02), 0.841 (0.67), 0.851 (1.58), 0.853 (2.39), 0.858 (1.79), 0.869 (0.66), 0.875 (0.48), 0.936 (0.92), 0.953 (1.06), 1.066 (1.70), 1.237 (1.03), 1.274 (0.44), 1.299 (4.92), 1.395 (16.00), 1.987 (0.48), 2.332 (0.60), 2.359 (1.23), 2.518 (2.69), 2.522 (1.73), 2.673 (0.48), 3.349 (1.11), 3.490 (0.63), 3.507 (1.01), 7.180 (0.41), 8.271 (0.40), 8.283 (0.50), 9.009 (0.56)。

實例145.01.02

4-[(2-{[6-(6-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在110℃下將4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，參見化合物01.04)、4,6-二氯-5-氟嘧啶(469 mg)、Na_2CO_3水溶液(1.4 ml，2.0 M)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(76.4 mg)在密封管中於1,4-二噁烷(10 ml)及水(2.0 ml)之混合物中攪拌隔夜。隨後將混合物經聚矽氧濾紙過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析純化粗混合物，得到556 mg (60%純度)之標題化合物。

氟烷基，

該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子或甲基取代一次或兩次；

R^9　表示氫原子或甲基；

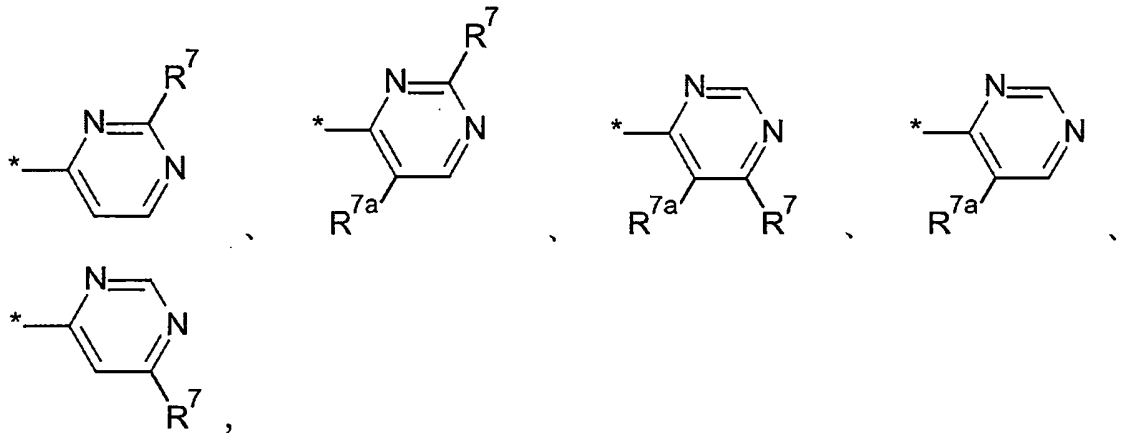
R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{12}　表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基及(環丙基)-(甲基)-；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

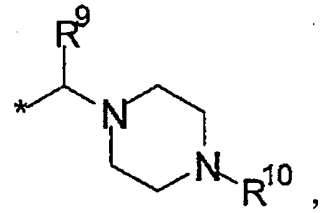
根據第一態樣之第四十二實施例，本發明涵蓋上述通式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子；

LC-MS (方法2): R_t = 1.36 min；MS (ESIpos): m/z = 537 $[M-H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.065 (16.00), 1.155 (1.74), 1.299 (1.42), 1.393 (2.88), 1.414 (1.32), 2.539 (0.70), 3.334 (0.76), 3.937 (0.68), 8.097 (0.85)。

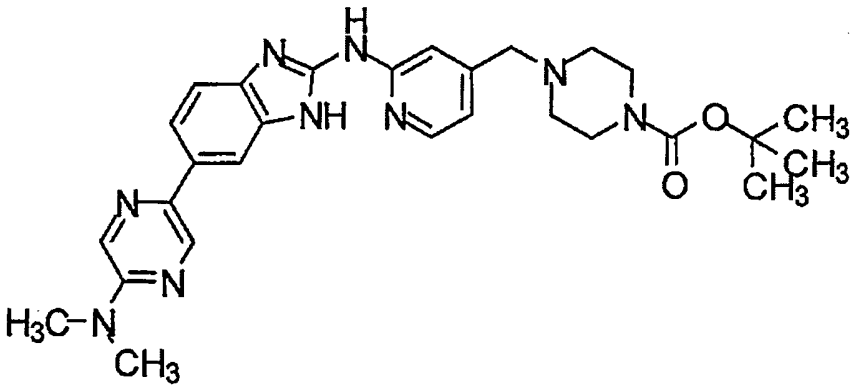
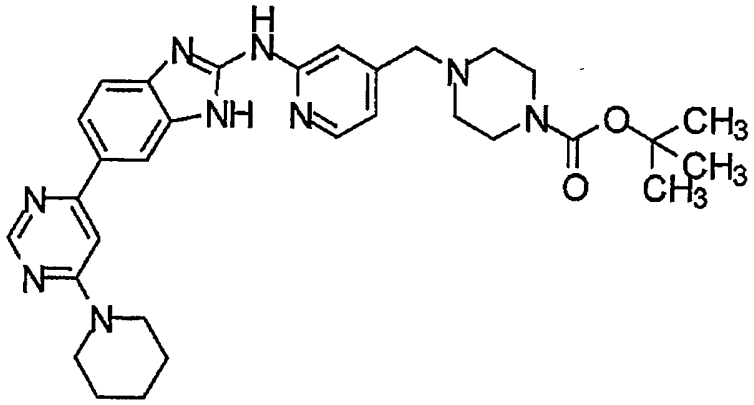
下表15中展示之實例化合物係如下製備：

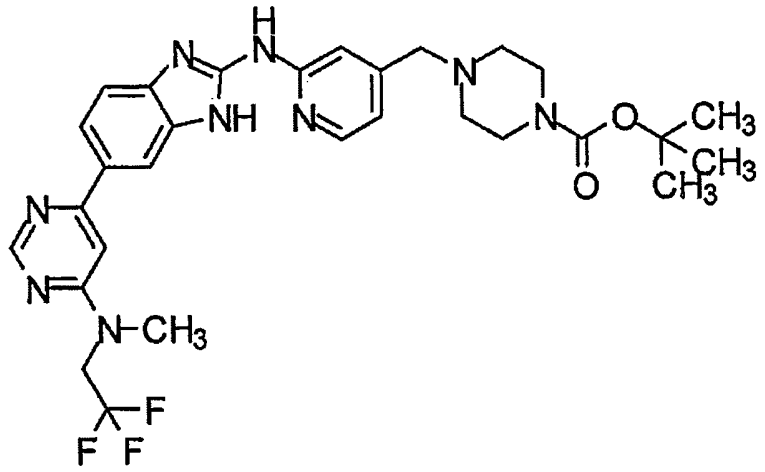
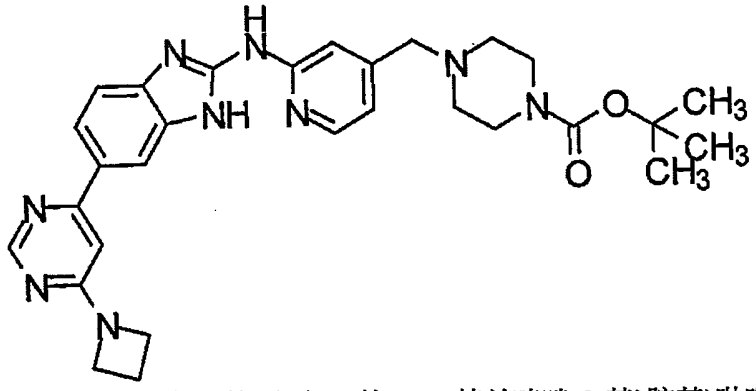
將各別氯化物(**實例145.01.01**或**145.01.02**)溶解於二噁烷中，且添加各別胺(4至6 eq)。在一些情況下使用K_2CO_3或DIPEA (4 eq.)。將反應混合物在回流下攪拌16小時。隨後將反應混合物過濾、在減壓下濃縮且藉由標準逆相製備型HPLC純化。

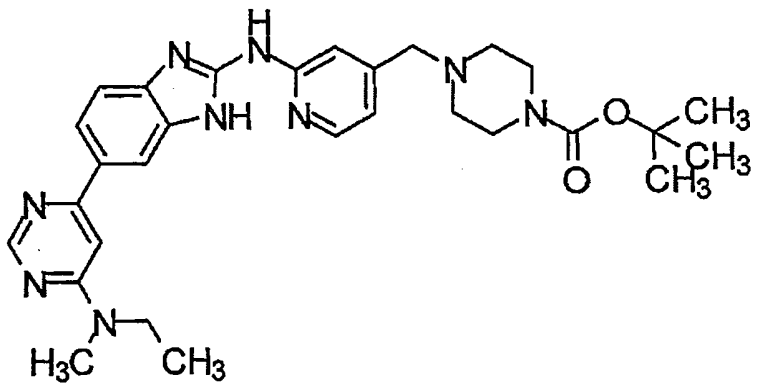
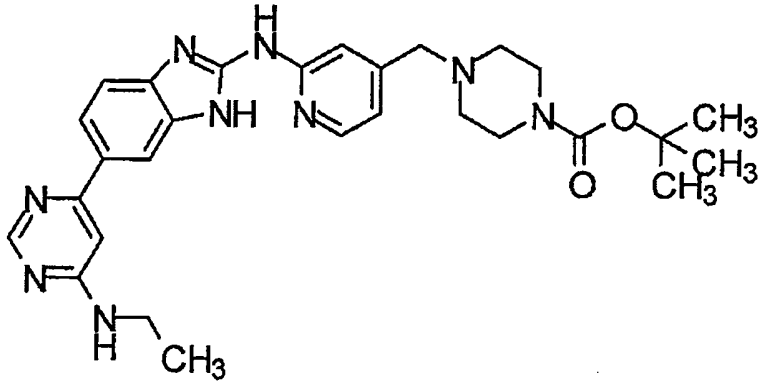
或

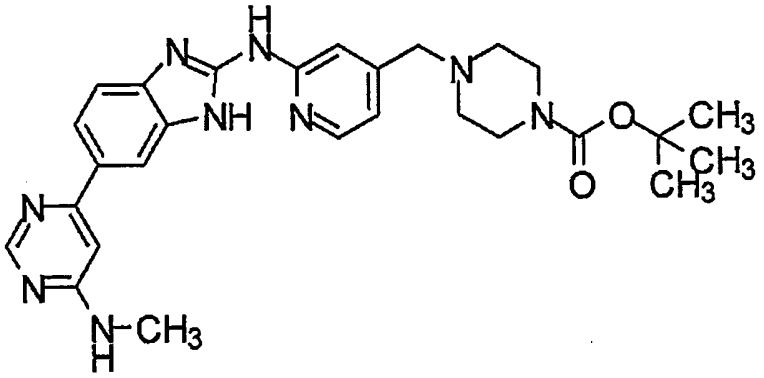
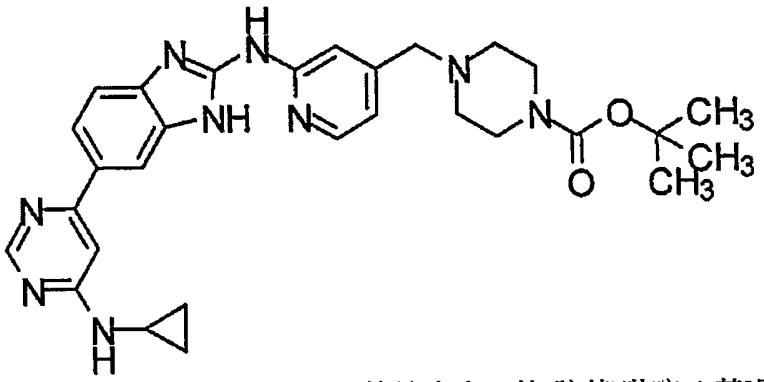
將各別氯化物(**實例145.01.01**或**145.01.02**)溶解於二噁烷中，且添加各別醇(2至6 eq)及NaH (6 eq.)。將反應物在室溫下攪拌1至3小時。藉由添加水使反應停止，且將水相用DCM萃取三次。將有機相乾燥(聚矽氧濾紙)、在減壓下濃縮且藉由標準逆相製備型HPLC純化。

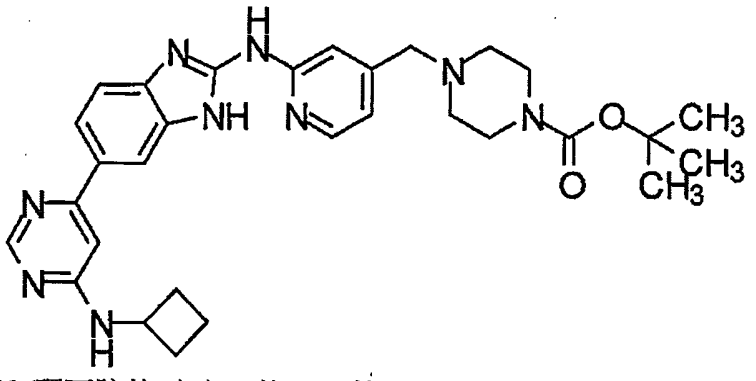
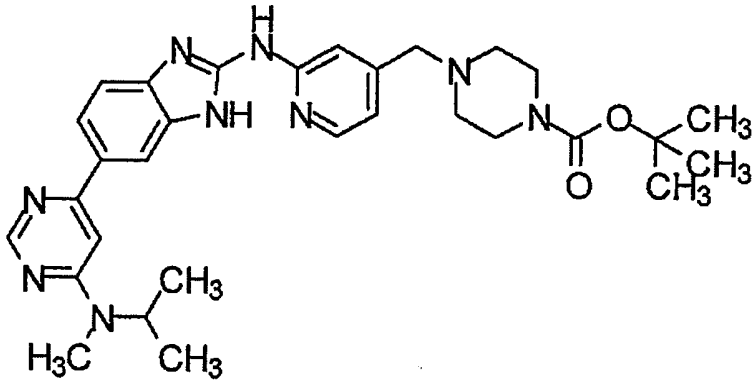
表15：

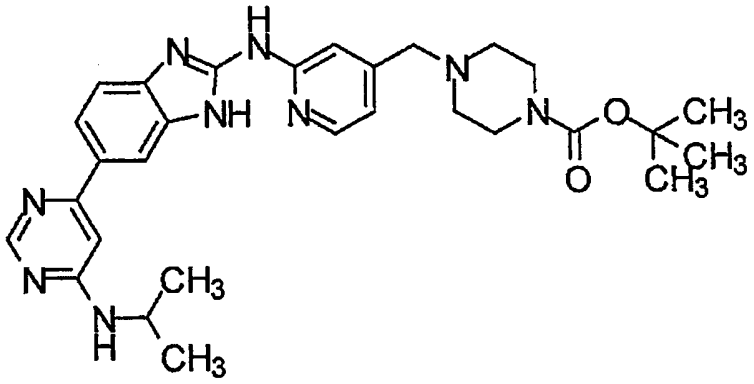
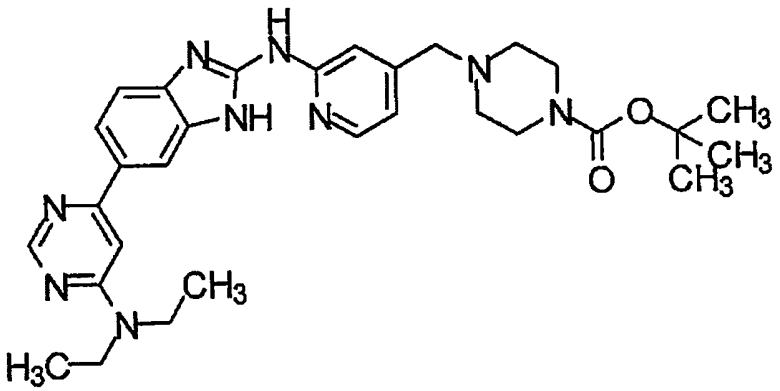
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例144.01	 **4-{[2-({6-[5-(二甲胺基)吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.3 min；MS (ESIpos): m/z = 530 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (s, 9 H) 2.36 (br t, *J*=4.69 Hz, 4 H) 3.12 (s, 6 H) 3.34 - 3.39 (m, 4 H) 3.50 (s, 2 H) 6.92 (d, *J*=5.83 Hz, 1 H) 7.18 (br s, 1 H) 7.34 - 7.53 (m, 1 H) 7.65 (br dd, *J*=14.32, 8.24 Hz, 1 H) 7.88 - 8.09 (m, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.26 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 8.57 - 8.67 (m, 1 H) 10.62 (s, 1 H) 12.11 (br d, *J*=11.41 Hz, 1 H)
實例145.01	 **4-{[2-({6-[6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法4): R_t = 1.35 min；MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (s, 9 H) 1.56 (br d, *J*=3.80 Hz, 4 H) 1.63 - 1.70 (m, 2 H) 2.36 (br t, *J*=4.94 Hz, 4 H) 3.34 - 3.39 (m, 4 H) 3.50 (s, 2 H) 3.72 (br s, 4 H) 6.93 (br d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 1 H) 7.34 - 7.56 (m, 1 H) 7.89 (br s, 1 H) 8.17 (br s, 0,5 H) 8.26 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 8.31 (br s, 0,5 H) 8.51 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 10.70 (br d, *J*=11.66 Hz, 1 H) 12.21 (br d, *J*=15.71 Hz, 1 H)

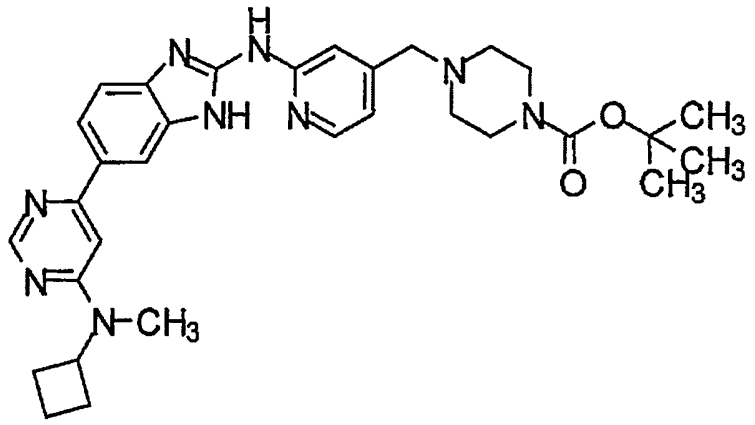
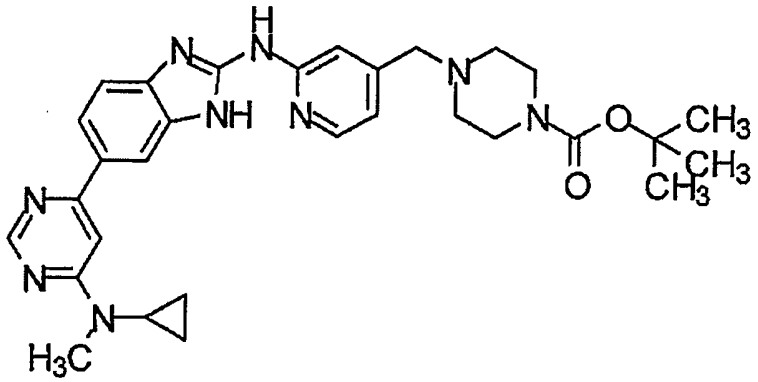
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例146.01	 **4-({2-[(6-{6-[甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.32 min；MS (ESIpos): m/z = 598 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 2.36 (br t, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.35 (br s, 4H), 3.50 (s, 2H), 4.62 (q, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.93 (br d, 1H), 8.26 (d, 2H), 8.62 (d, 1H), 10.71 (br s, 1H), 12.27 (br s, 1H)。
實例147.01	 **4-{[2-({6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 542 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 2.34 - 2.43 (m, 6H), 3.35 (br s, 4H), 3.50 (s, 2H), 4.10 (t, 4H), 6.73 - 6.87 (m, 1H), 6.91 - 6.96 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.36 - 7.57 (m, 1H), 7.82 - 7.88 (m, 1H), 8.09 - 8.31 (m, 2H), 8.49 (d, 1H), 10.71 (br s, 1H), 12.24 (br s, 1H)。

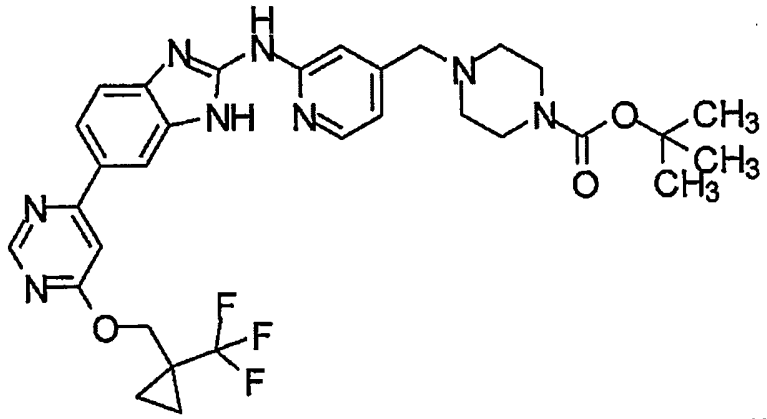
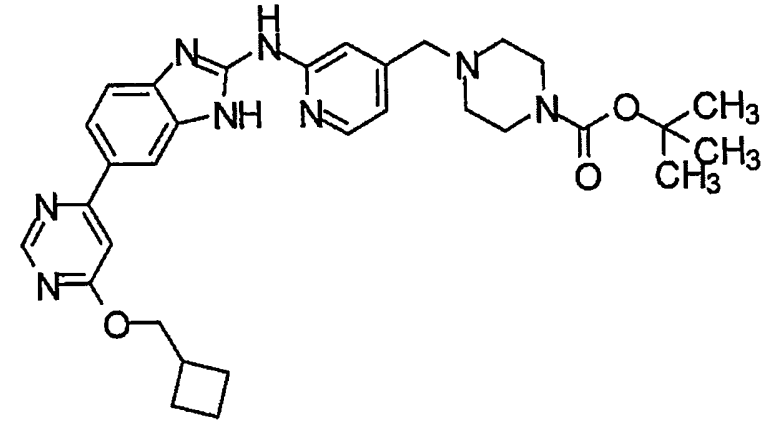
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例148.01	 **4-({2-[(6-{6-[乙基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法4): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 544 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 - 1.16 (m, 3 H) 1.40 (s, 9 H) 2.31 - 2.40 (m, 4 H) 3.10 (s, 3 H) 3.34 - 3.38 (m, 4 H) 3.43 - 3.56 (m, 2 H) 3.66 (q, *J*=6.84 Hz, 2 H) 6.91 - 6.95 (m, 1 H) 6.99 - 7.11 (m, 1 H) 7.15 - 7.21 (m, 1 H) 7.36 - 7.57 (m, 1 H) 7.88 (br s, 1 H) 8.15 (br s, 0,5 H) 8.26 (d, *J*=5.58 Hz, 1 H) 8.30 (br s, 0,5 H) 8.51 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 10.71 (br s, 1 H) 12.22 (br d, *J*=16.98 Hz, 1 H)
實例149.01	 **4-{[2-({6-[6-(乙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法4): R_t = 1.19 min；MS (ESIpos): m/z = 530 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, *J*=7.10 Hz, 3 H) 1.40 (s, 9 H) 2.36 (br t, *J*=4.94 Hz, 4 H) 3.35 (br s, 4 H) 3.50 (s, 2 H) 6.83 - 6.91 (m, 1 H) 6.93 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 7.17 (br s, 1 H) 7.30 (br s, 1 H) 7.35 - 7.58 (m, 1 H) 7.74 (br s, 1 H) 7.94 - 8.23 (m, 1 H) 8.26 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 10.71 (s, 1 H) 12.22 (br d, *J*=8.11 Hz, 1 H)

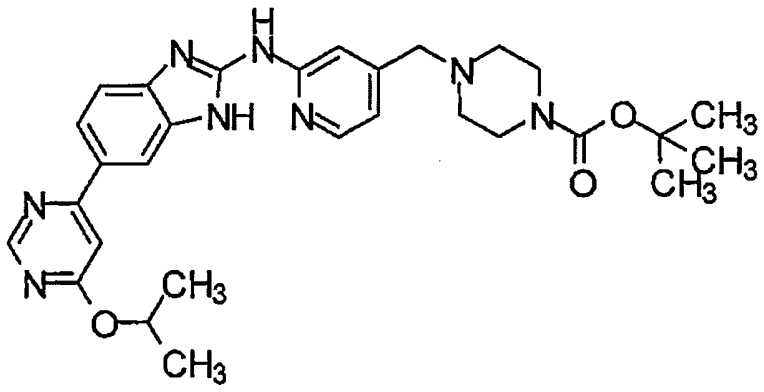
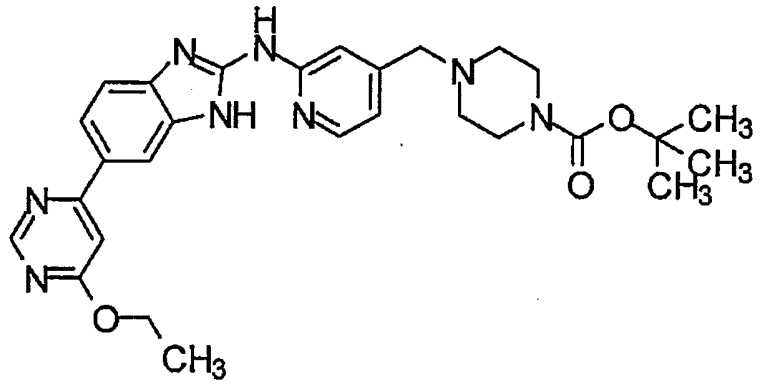
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例**150.01**	 **4-{[2-({6-[6-(甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法4): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (s, 9 H) 2.36 (br t, *J*=4.82 Hz, 4 H) 2.86 (d, *J*=4.82 Hz, 3 H) 3.34 - 3.38 (m, 4 H) 3.50 (s, 2 H) 6.86 (br s, 1 H) 6.93 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 7.14 - 7.21 (m, 1 H) 7.25 (br s, 1 H) 7.39 (br s, 0,5 H) 7.53 (br s, 0,5 H) 7.76 (br s, 1 H) 8.03 (br s, 0,5 H) 8.22 (br s, 0,5 H) 8.26 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 10.71 (s, 1 H) 12.24 (br s, 1 H)
實例**151.01**	 **4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.19 min；MS (ESIpos): m/z = 542 $[M+H]^+$

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例152.01	 **4-{[2-({6-[6-(環丁胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.25 min；MS (ESIpos): m/z = 556 $[M+H]^+$
實例153.01	 **4-({2-[(6-{6-[甲基(丙烷-2-基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法4): R_t = 1.32 min；MS (ESIpos): m/z = 558 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.17 (d, 6H), 1.40 (s, 9H), 2.36 (br t, 4H), 2.94 (s, 3H), 3.34 - 3.39 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.93 (br d, 1H), 6.99 - 7.11 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.35 - 7.57 (m, 1H), 7.83 - 7.92 (m, 1H), 8.13 - 8.32 (m, 2H), 8.51 (d, 1H), 10.70 (br d, 1H), 12.21 (br d, 1H)。

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例**154.01**	 **4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法4): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 544 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.19 (d, 6H), 1.40 (s, 9H), 2.36 (br t, 4H), 3.34 - 3.37 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 4.12 (br s, 1H), 6.82 - 6.90 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.18 (br s, 2H), 7.35 - 7.57 (m, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.94 - 8.21 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 12.22 (br d, 1H)。
實例**155.01**	 **4-{[2-({6-[6-(二乙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法4): R_t = 1.32 min；MS (ESIpos): m/z = 558 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.16 (br t, 6H), 1.40 (s, 9H), 2.36 (br t, 4H), 3.35 - 3.39 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.60 (br d, 4H), 6.93 (br d, 1H), 6.96 - 7.08 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.34 - 7.59 (m, 1H), 7.88 (br d, 1H), 8.26 (br d, 2H), 8.51 (s, 1H), 10.60 - 10.77 (m, 1H), 12.16 - 12.27 (m, 1H)。

實例	結構 **IUPAC**名稱 LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例156.01	 **4-({2-[(6-{6-[環丁基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法4): R_t = 1.36 min；MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 1.65 - 1.75 (m, 2H), 2.13 - 2.29 (m, 4H), 2.36 (br t, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.34 - 3.39 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 5.03 (br s, 1H), 6.93 (br d, 1H), 7.00 - 7.13 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.33 - 7.60 (m, 1H), 7.89 (br d, 1H), 8.11 - 8.33 (m, 2H), 8.53 (d, 1H), 10.70 (br d, 1H), 12.22 (br d, 1H)。
實例157.01	 **4-({2-[(6-{6-[環丙基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 556 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.73 (br s, 2 H) 0.94 - 1.07 (m, 2 H) 1.17 (t, *J*=7.10 Hz, 1 H) 1.40 (s, 9 H) 2.36 (br t, *J*=4.82 Hz, 4 H) 3.13 (s, 3 H) 3.35 (br s, 4 H) 3.50 (s, 2 H) 6.93 (br d, *J*=4.56 Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.41 (br d, *J*=8.36 Hz, 0,5 H) 7.57 (br d, *J*=8.62 Hz, 0,5 H) 7.77 - 7.90 (m, 1 H) 8.08 (s, 0,5 H) 8.27 (d, *J*=5.07 Hz, 0,5 H) 8.28 (br s, 1 H) 8.57 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 10.64 - 10.79 (m, 1 H) 12.18 - 12.31 (m, 1 H)

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例**158.01**	 **4-[(2-{[6-(6-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.40 min；MS (ESIpos): m/z = 625 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.12 (br d, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.34 - 2.38 (m, 4H), 3.35 (br s, 4H), 3.50 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.91 - 6.97 (m, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.37 (s, 0,5H), 7.38 - 7.42 (m, 0,5H), 7.47 - 7.50 (m, 0,5H), 7.54 - 7.59 (m, 0,5H), 7.90 - 7.97 (m, 1H), 8.19 - 8.24 (m, 0,5H), 8.27 (d, 1H), 8.36 - 8.41 (m, 0,5H), 8.79 (d, 1H), 10.72 - 10.78 (m, 1H), 12.22 - 12.30 (m, 1H)。
實例**159.01**	 **4-{[2-({6-[6-(環丁基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.49 min；MS (ESIpos): m/z = 571 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 1.81 - 1.96 (m, 4H), 2.04 - 2.14 (m, 2H), 2.36 (br t, 4H), 2.77 (quin, 1H), 3.35 (br s, 4H), 3.50 (s, 2H), 4.37 (d, 2H), 6.94 (br s, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.33 (s, 0,5H), 7.40 (br d, 0,5H), 7.44 (br s, 0,5H), 7.52 - 7.60 (m, 0,5H), 7.88 - 7.95 (m, 1H), 8.17 - 8.22 (m, 0,5H), 8.27 (d, 1H), 8.34 - 8.39 (m, 0,5H), 8.77 (s, 1H), 10.70 - 10.77 (m, 1H), 12.21 - 12.30 (m, 1H)。

實例	結構 **IUPAC名稱** *LC-MS* (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例160.01	 **4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.40 min；MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.35 (d, 6H), 1.40 (s, 9H), 2.36 (br t, 4H), 3.35 (br s, 4H), 3.50 (s, 2H), 5.32 - 5.43 (m, 1H), 6.90 - 6.97 (m, 1H), 7.14 - 7.20 (m, 1H), 7.25 - 7.37 (m, 1H), 7.38 - 7.58 (m, 1H), 7.85 - 7.93 (m, 1H), 8.14 - 8.23 (m, 0,5H), 8.27 (d, 1H), 8.32 - 8.38 (m, 0,5H), 8.77 (d, 1H), 10.69 - 10.79 (m, 1H), 12.20 - 12.29 (m, 1H)。
實例161.01	 **4-[(2-{[6-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.35 - 1.39 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 2.36 (br t, 4H), 3.35 (br s, 4H), 3.50 (s, 2H), 4.43 (q, 2H), 6.94 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.29 - 7.60 (m, 2H), 7.91 (br t, 1H), 8.18 (s, 0,5H), 8.27 (d, 1H), 8.35 (s, 0,5H), 8.78 (d, 1H), 10.74 (br d, 1H), 12.28 (s, 1H)。

R^4 表示氫原子；

R^5 表示氫原子；

R^7 表示氯原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、環丙基、二甲胺基、環丙胺基、C_1-C_3烷氧基及(環丙基)-(甲氧基)-；

R^{7a} 表示另一R^7基團，其選自氯原子及選自C_1-C_3烷氧基及(環丙基)-(甲氧基)-之基團；

R^9 表示氫原子或甲基；

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基及(環丙基)-(甲基)-；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

本發明之第一態樣之其他實施例

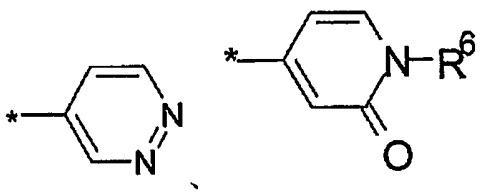
在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：

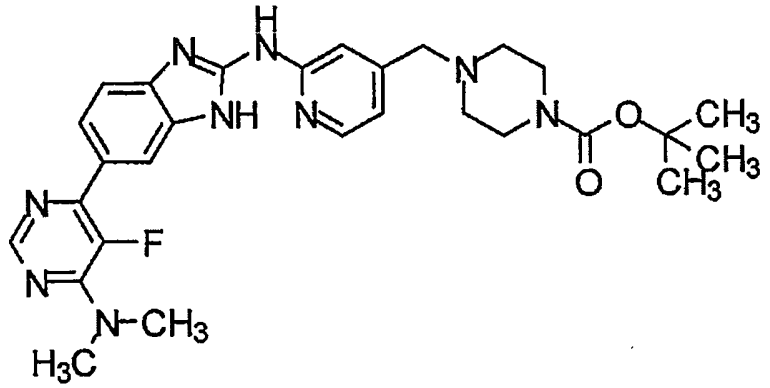
吡唑基、咪唑基、噁二唑基、三唑基、異噁唑基、噻吩基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、嘧啶基、三嗪基及吡嗪基，該基團視情況經一個R^6基團取代，且該基團另外視情況經不同或相同之R^7基團取代一次或兩次，

或

R^1 表示選自以下之基團：



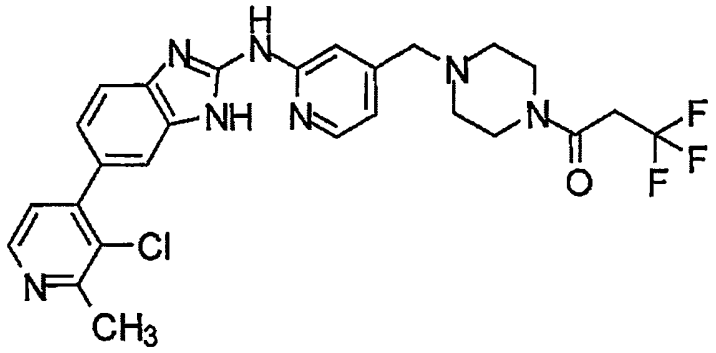
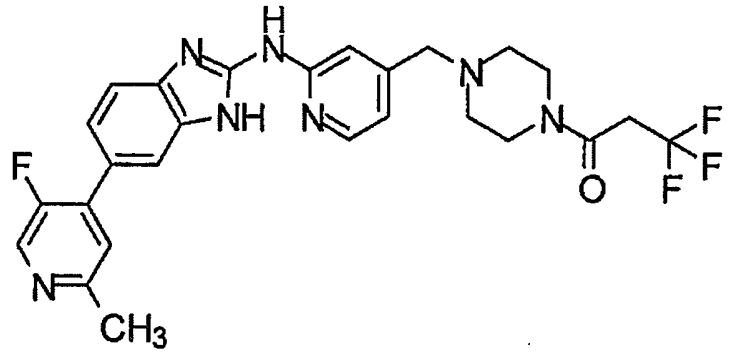
除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩

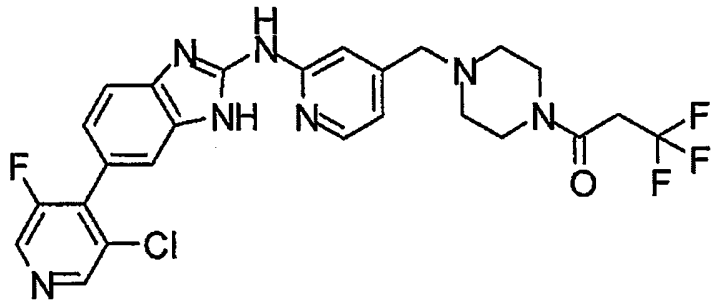
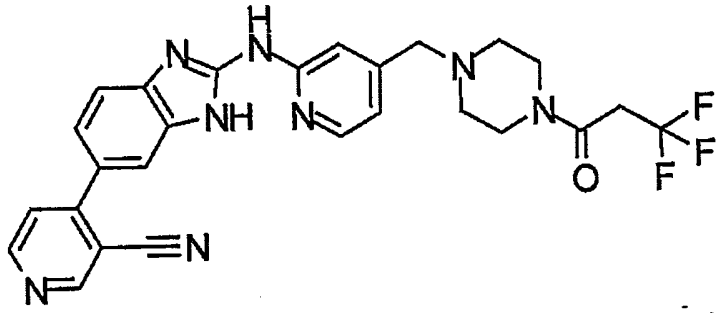
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例162.01	 **4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.28 min；MS (ESIpos): m/z = 548 $[M+H]^+$

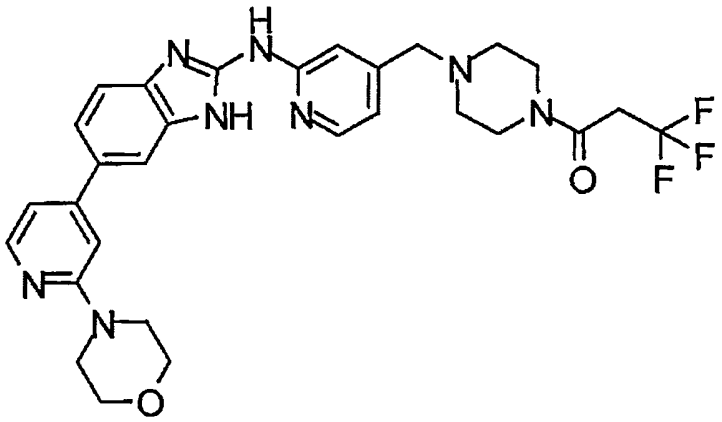
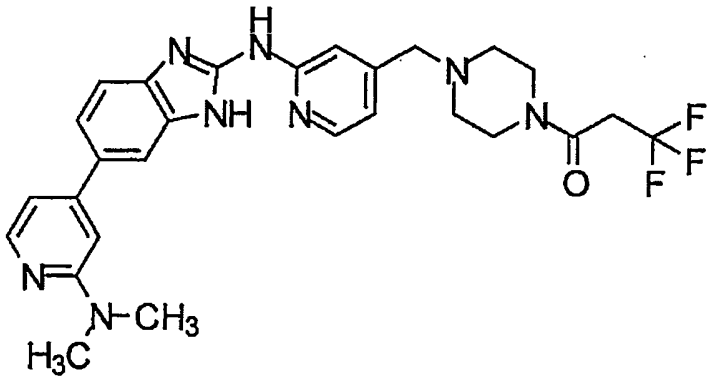
下表16中展示之實例化合物係根據以下通用程序製備：

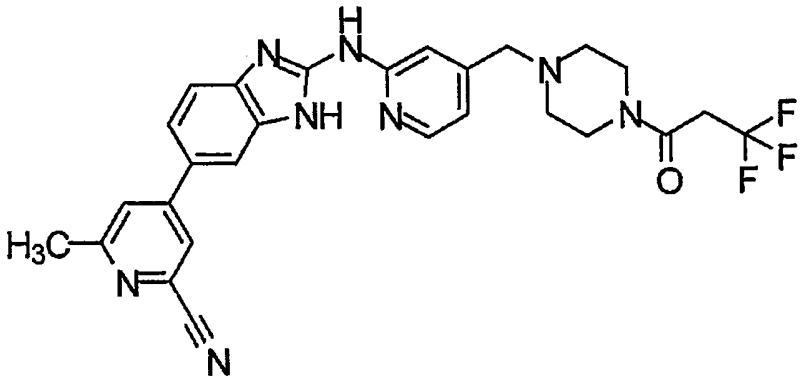
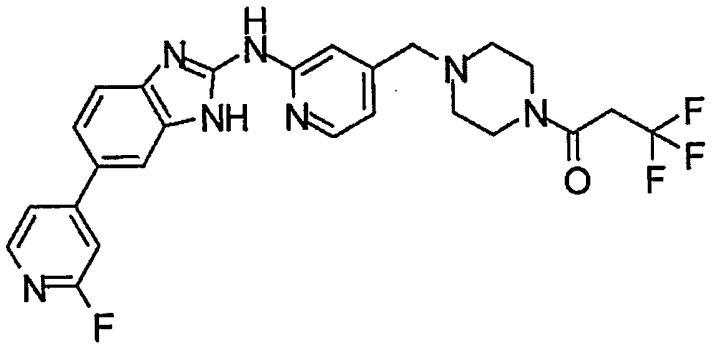
將各別胺(1 eq.；分別參見化合物130.01至163.01；表3)、3,3,3-三氟丙酸(1.5 eq)、$NaHCO_3$ (6 eq.)及HATU (1.5 eq.)溶解於DMF中，且將反應混合物在室溫下攪拌2與48小時之間。在無處理之情況下藉由製備型HPLC直接純化粗混合物，得到各別標題化合物。

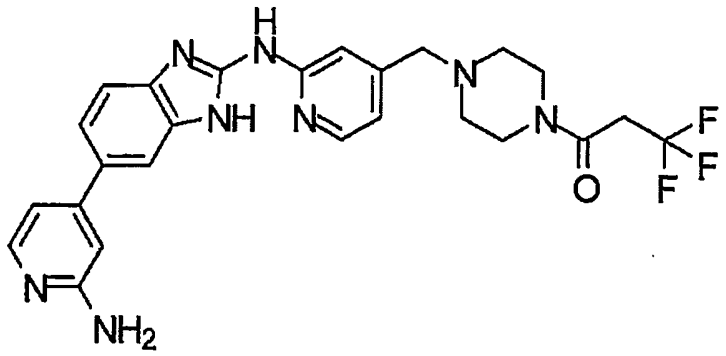
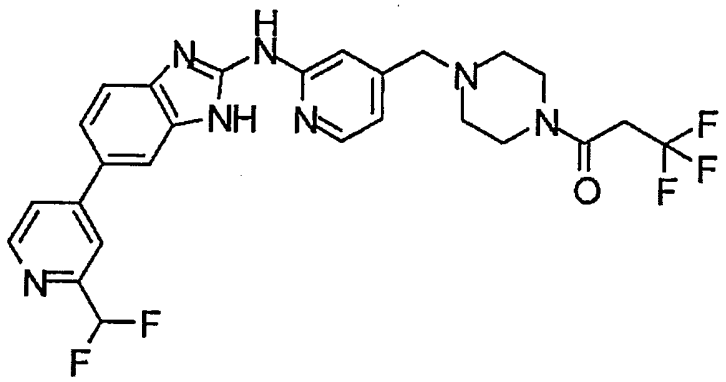
表16：

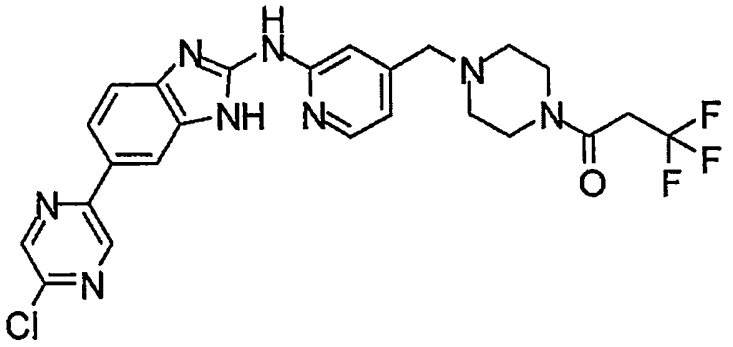
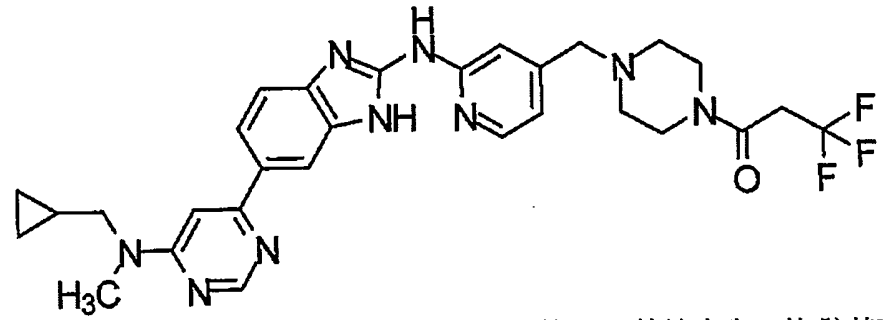
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例130.02	 **1-{4-[(2-{[6-(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.15 min；MS (ESIpos): m/z = 544 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.36 - 2.40 (m, 2H), 2.40 - 2.45 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.47 (br d, 2H), 3.48 - 3.52 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.65 (q, 2H), 6.94 (dd, 1H), 7.08 - 7.17 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.53 - 7.69 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.70 (br s, 1H), 12.24 (br s, 1H)。
實例131.02	 **3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.1 min；MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.38 (br t, 2H), 2.40 - 2.45 (m, 2H), 3.48 (dt, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.65 (q, 2H), 6.95 (dd, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 1H), 7.43 - 7.54 (m, 2H), 7.62 (br s, 0,5H), 7.84 (br s, 0,5H), 8.27 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 10.74 (br s, 1H), 12.28 (br s, 1H)。

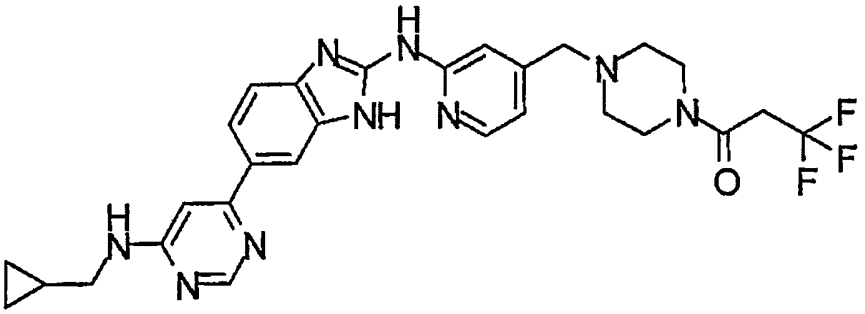
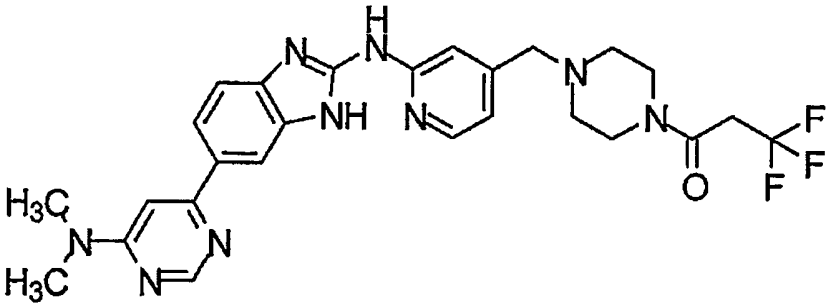
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例132.02	 **1-{4-[(2-{[6-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 548 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.38 (br t, 2H), 2.40 - 2.45 (m, 2H), 3.44 - 3.51 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.65 (q, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.35 - 7.52 (m, 1H), 7.59 (br s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.67 (d, 2H), 10.74 (br s, 1H), 12.29 (br s, 1H)。
實例133.02	 **4-{2-[(4-{[4-(3,3,3-三氟丙醯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}吡啶-3-甲腈** LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 521 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.39 (br d, 2H), 2.43 (br s, 2H), 3.44 - 3.49 (m, 2H), 3.51 (br s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.65 (q, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.31 - 7.54 (m, 2H), 7.70 (br d, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 10.72 - 10.84 (m, 1H), 12.32 - 12.42 (m, 1H)。

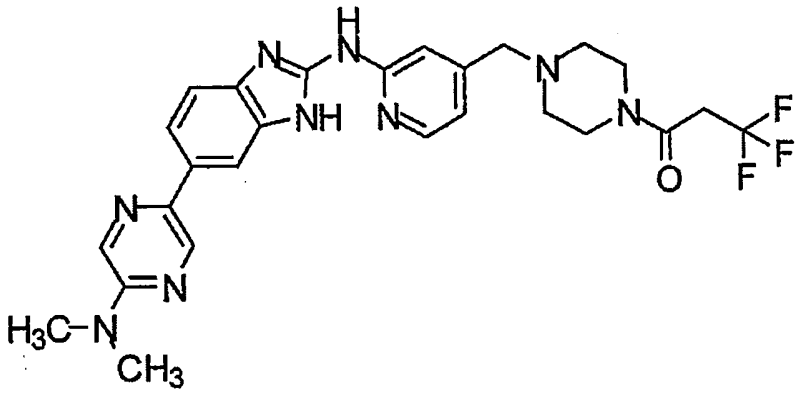
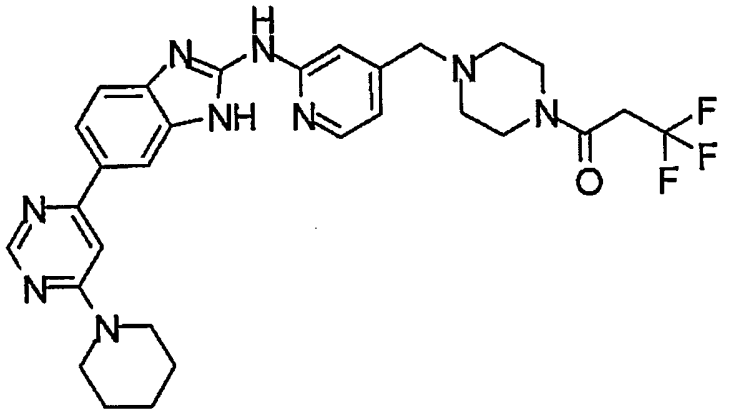
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例134.02	 **3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 581 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.38 (br t, 2H), 2.40 - 2.45 (m, 2H), 3.44 - 3.49 (m, 2H), 3.49 - 3.55 (m, 8H), 3.65 (q, 2H), 3.70 - 3.75 (m, 4H), 6.94 (dd, 1H), 6.98 - 7.03 (m, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.39 - 7.93 (m, 3H), 8.15 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.72 (br s, 1H), 12.21 (br s, 1H)。
實例135.02	 **1-(4-{[2-({6-[2-(二甲胺基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.36 - 2.40 (m, 2H), 2.41 - 2.45 (m, 2H), 3.09 (s, 6H), 3.44 - 3.49 (m, 2H), 3.50 (br d, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.65 (q, 2H), 6.80 - 6.91 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 1H), 7.45 - 7.58 (m, 1H), 7.68 - 7.89 (m, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.68 (br d, 1H), 12.19 (br d, 1H)。

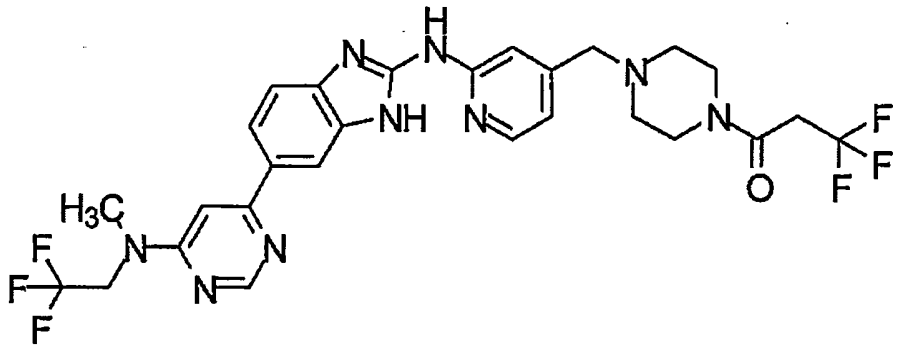
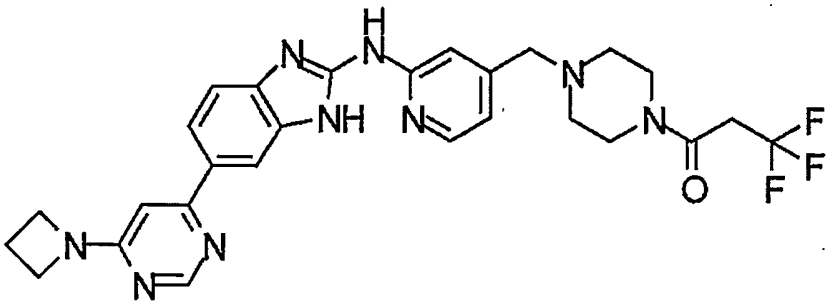
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例136.02	 **6-甲基-4-{2-[(4-{[4-(3,3,3-三氟丙醯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}吡啶-2-甲腈** LC-MS (方法2): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.38 (br t, 2H), 2.41 - 2.45 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 3.48 (dt, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.65 (q, 2H), 6.95 (br d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.42 - 7.65 (m, 2H), 7.90 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.11 - 8.26 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.77 (br s, 1H), 12.28 (br s, 1H)。
實例137.02	 **3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(2-氟吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.1 min；MS (ESIpos): m/z = 514 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.41 (br d, 4H), 3.43 - 3.57 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.38 - 7.76 (m, 4H), 7.81 - 8.00 (m, 1H), 8.21 - 8.31 (m, 2H), 10.68 - 10.82 (m, 1H), 12.20 - 12.34 (m, 1H)。

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例**138.02**	 **1-{4-[(2-{[6-(2-胺基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 0.95 min；MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.38 (br t, 2H), 2.40 - 2.46 (m, 2H), 3.45 - 3.49 (m, 2H), 3.50 (br d, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.65 (q, 2H), 5.93 (br s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.80 (br d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.34 (br d, 1H), 7.38 - 7.80 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.70 (br s, 1H), 12.20 (br s, 1H)。
實例**139.02**	 **1-(4-{[2-({6-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 546 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.40 (dt, 4H), 3.43 - 3.56 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 6.84 - 7.23 (m, 3H), 7.39 - 7.67 (m, 2H), 7.80 - 8.04 (m, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 10.76 (br s, 1H), 12.03 - 12.57 (m, 1H)。

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例**140.02**	 **1-{4-[(2-{[6-(5-氯吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.17 min；MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.39 (br d, 2H), 2.43 (br s, 2H), 3.44 - 3.49 (m, 2H), 3.51 (br s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.65 (q, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.34 - 7.66 (m, 2H), 7.85 (br d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 9.07 (br s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 12.30 (br s, 1H)。
實例**141.02**	 **1-[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIpos): m/z = 580 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.32 (q, *J*=4.82 Hz, 2 H) 0.48 (br d, *J*=7.86 Hz, 2 H) 1.04 - 1.13 (m, 1 H) 2.38 (br t, *J*=4.69 Hz, 2 H) 2.41 - 2.45 (m, 2 H) 3.17 (s, 3 H) 3.45 - 3.49 (m, 2 H) 3.49 - 3.57 (m, 6 H) 3.65 (q, *J*=10.90 Hz, 2 H) 6.95 (br s, 1 H) 7.02 - 7.13 (m, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.36 - 7.57 (m, 1 H) 7.88 (br dd, *J*=15.46, 8.87 Hz, 1 H) 8.15 (s, 0,5 H) 8.27 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 8.30 (s, 0,5 H) 8.51 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 10.66 - 10.76 (m, 1 H) 12.22 (br d, *J*=17.74 Hz, 1 H)

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例142.02	 **1-[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 566 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.22 - 0.28 (m, 2H), 0.44 - 0.50 (m, 2H), 1.03 - 1.12 (m, 1H), 2.38 (br t, 2H), 2.40 - 2.44 (m, 2H), 3.23 (br t, 2H), 3.45 - 3.49 (m, 2H), 3.49 - 3.53 (m, 4H), 3.65 (q, 2H), 6.94 (br d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.41 (br s, 2H), 7.74 (br s, 1H), 7.94 - 8.23 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H), 12.24 (br s, 1H)。
實例143.02	 **1-(4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.35 - 2.40 (m, 2H), 2.41 - 2.45 (m, 2H), 3.15 (s, 6H), 3.43 - 3.49 (m, 2H), 3.51 (br s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.65 (q, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.02 - 7.15 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.35 - 7.60 (m, 1H), 7.85 - 7.92 (m, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.53 (d, 1H), 10.67 - 10.78 (m, 1H), 12.16 - 12.31 (m, 1H)。

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例144.02	 **1-(4-{[2-({6-[5-(二甲胺基)吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.1 min；MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.40 (dt, *J*=16.29, 4.66 Hz, 4 H) 3.11 (s, 5 H) 3.44 - 3.49 (m, 2 H) 3.49 - 3.54 (m, 4 H) 3.65 (q, *J*=11.07 Hz, 2 H) 6.93 (dd, *J*=5.32, 1.01 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.31 - 7.56 (m, 1 H) 7.65 (br s, 1 H) 8.07 (br d, *J*=10.39 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.26 (d, *J*=5.30 Hz, 1 H) 8.61 (br s, 1 H) 10.63 (br s, 1 H) 12.12 (br s, 1 H)
實例145.02	 **3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1,21 min；MS (ESIpos): m/z = 580 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.51 - 1.60 (m, 4 H) 1.60 - 1.71 (m, 2 H) 2.40 (dt, *J*=16.22, 4.69 Hz, 4 H) 3.48 (dt, *J*=9.70, 5.16 Hz, 4 H) 3.53 (s, 2 H) 3.65 (q, *J*=10.90 Hz, 2 H) 3.69 - 3.78 (m, 4 H) 6.94 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 7.16 - 7.29 (m, 2 H) 7.46 (br s, 1 H) 7.90 (dd, *J*=8.49, 1.39 Hz, 1 H) 8.15 - 8.37 (m, 2 H) 8.52 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 10.72 (br s, 1 H) 12.22 (br s, 1 H)

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例146.02	 **3,3,3-三氟-1-[4-({2-[(6-{6-[甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 608 $[M+H]^+$
實例147.02	 **1-(4-{[2-({6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 552 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.35 - 2.46 (m, 6 H) 3.43 - 3.49 (m, 2 H) 3.49 - 3.57 (m, 4 H) 3.65 (d, *J*=10.90 Hz, 2 H) 4.10 (t, *J*=7.48 Hz, 4 H) 6.76 (br s, 1 H) 6.94 (br d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.38 (br d, *J*=8.36 Hz, 1 H) 7.85 (br s, 1 H) 8.12 (br s, 0,5 H) 8.27 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 8.28 (br s, 0,5 H) 8.49 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 10.74 (br s, 1 H) 12.17 - 12.30 (m, 1 H)

次，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

或

R^1 表示選自以下之基團：吡啶-3-基或噠嗪-3-基，其視情況經一個R^8基團取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：

吡唑基、咪唑基、噁二唑基、三唑基、異噁唑基、噻吩基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、嘧啶基、三嗪基及吡嗪基，該基團視情況經一個R^6基團取代，且該基團另外視情況經不同或相同之R^7基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

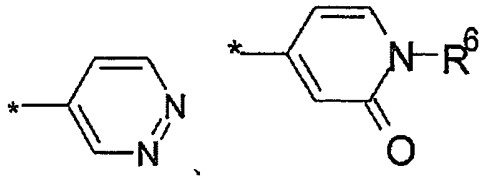
在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

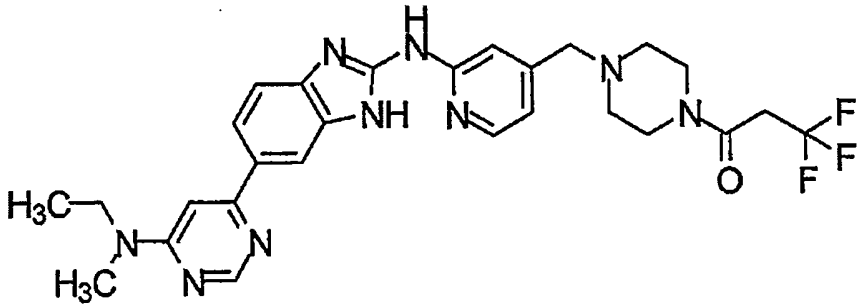
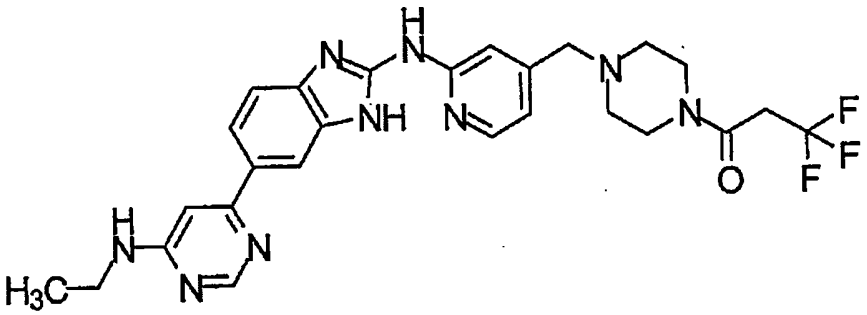
R^1 表示選自以下之基團：

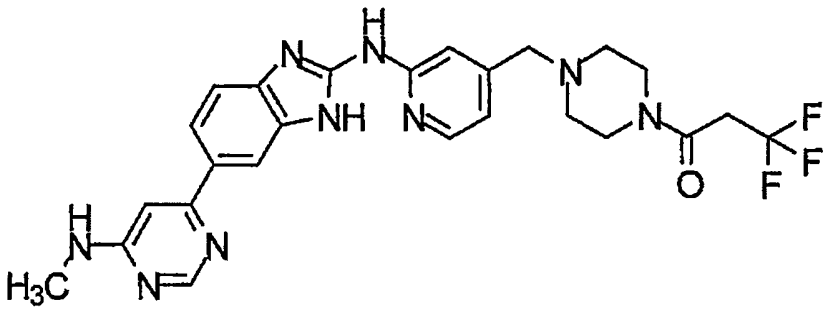
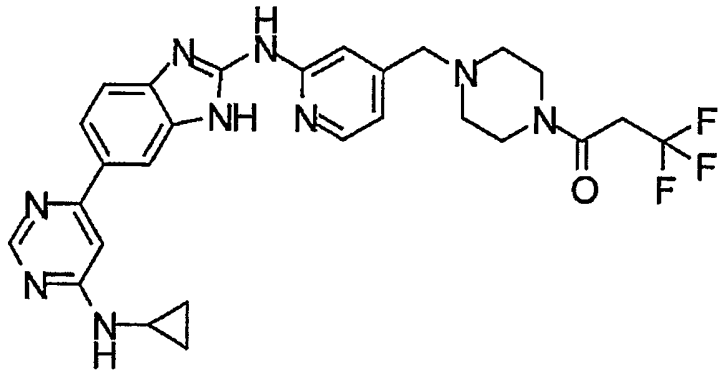
吡唑基、咪唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、嘧啶基及吡嗪基，該基團視情況經一個R^6基團取代，且該基團另外視情況經不同或相同之R^7基團取代一次或兩次，

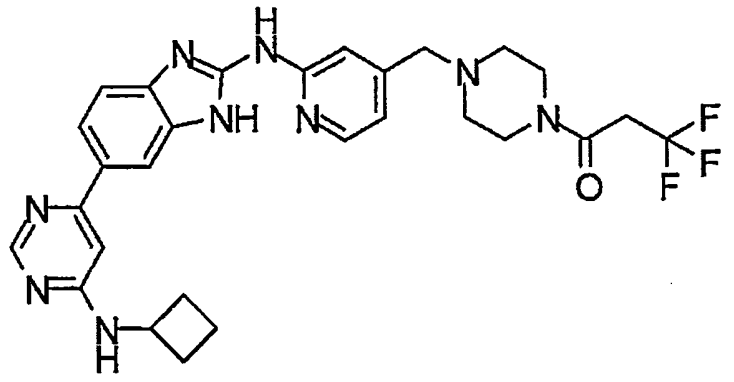
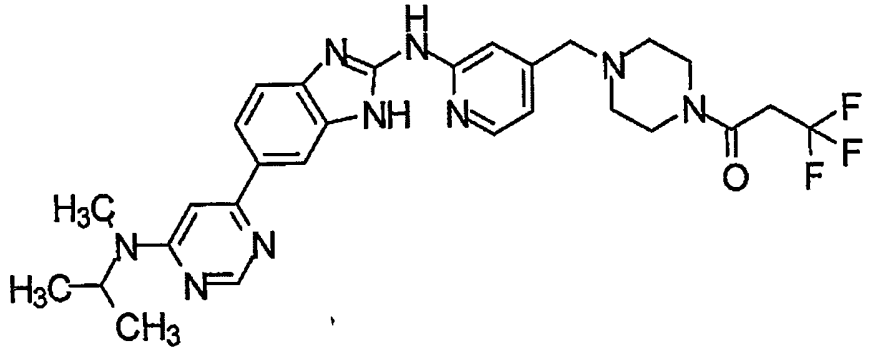
或

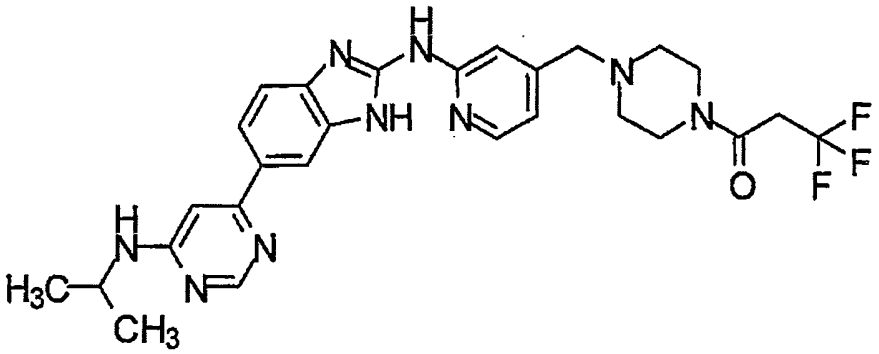
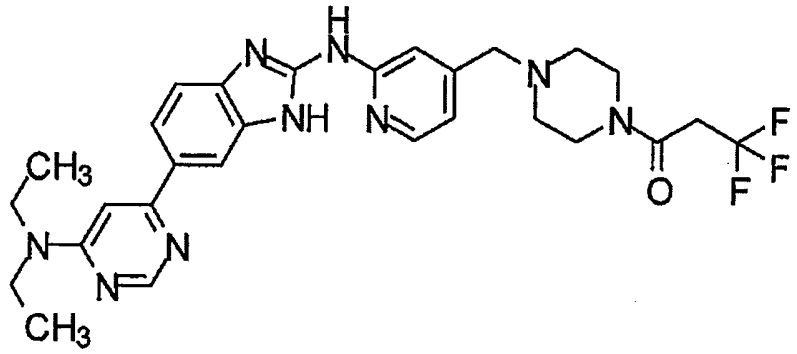
R^1 表示選自以下之基團：

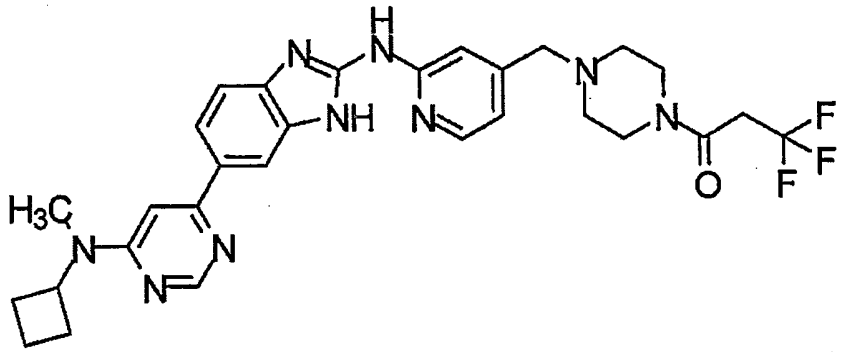
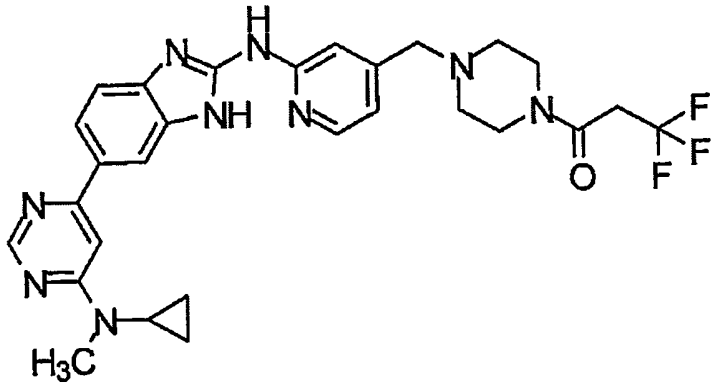


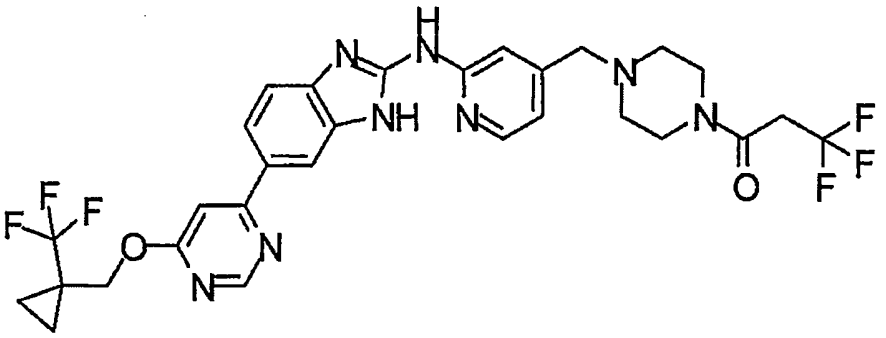
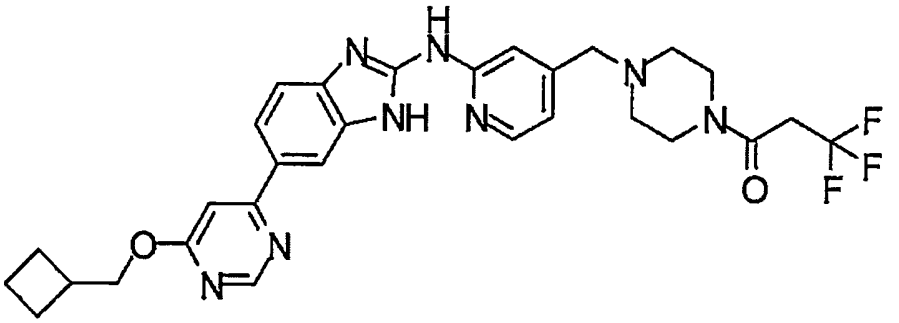
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例148.02	 **1-[4-({2-[(6-{6-[乙基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 - 1.16 (m, 1 H) 1.13 (t, *J*=6.97 Hz, 2 H) 2.36 - 2.45 (m, 4 H) 3.10 (s, 2 H) 3.45 - 3.51 (m, 4 H) 3.51 - 3.55 (m, 3 H) 3.60 - 3.70 (m, 4 H) 6.94 (d, *J*=4.31 Hz, 1 H) 7.02 (br s, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.35 - 7.59 (m, 1 H) 7.88 (br d, *J*=8.36 Hz, 1 H) 8.14 (br s, 0,5 H) 8.27 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 8.28 - 8.34 (m, 0,5 H) 8.51 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 10.71 (br s, 1 H) 12.24 (br s, 1 H)
實例149.02	 **1-(4-{[2-({6-[6-(乙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 0.99 min；MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 (t, *J*=7.22 Hz, 3 H) 2.40 (dt, *J*=16.22, 4.82 Hz, 4 H) 3.35 - 3.40 (m, 2 H) 3.45 - 3.54 (m, 6 H) 3.65 (d, *J*=11.15 Hz, 2 H) 6.83 - 6.98 (m, 2 H) 7.19 (br s, 1 H) 7.31 (br s, 1 H) 7.35 - 7.57 (m, 1 H) 7.74 (br s, 1 H) 7.96 - 8.23 (m, 1 H) 8.27 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 10.71 (br s, 1 H) 12.22 (br d, *J*=9.13 Hz, 1 H)

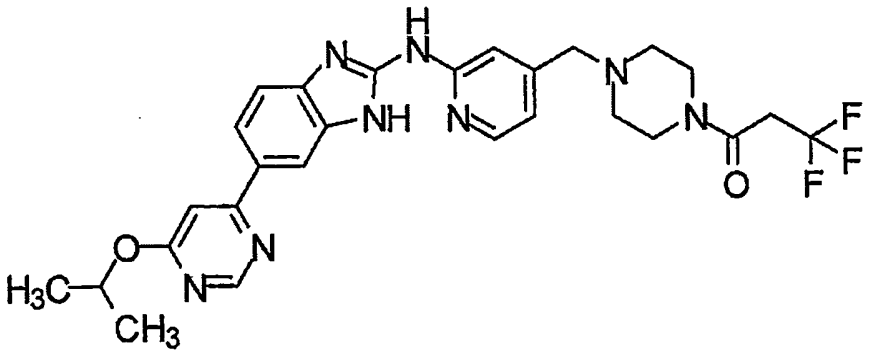
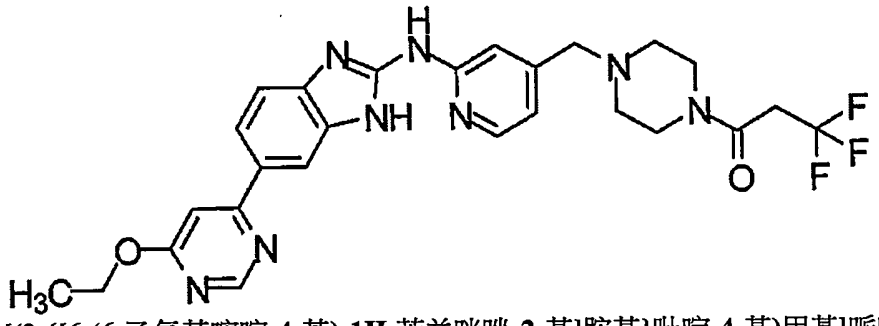
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例150.02	 **3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 0.93 min；MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.40 (dt, *J*=16.22, 4.69 Hz, 4 H) 2.86 (d, *J*=4.56 Hz, 3 H) 3.44 - 3.49 (m, 2 H) 3.49 - 3.56 (m, 4 H) 3.65 (q, *J*=10.90 Hz, 2 H) 6.84 - 6.92 (m, 1 H) 6.94 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 7.15 - 7.32 (m, 2 H) 7.34 - 7.58 (m, 1 H) 7.76 (br s, 0,5 H) 8.22 (br s, 0,5 H) 8.27 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 8.47 (br s, 1 H) 10.71 (br s, 1 H) 12.23 (br d, *J*=10.65 Hz, 1 H
實例151.02	 **1-(4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 552 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.52 (br s, 2H), 0.80 (br d, 2H), 2.40 (dt, 4H), 2.61 - 2.72 (m, 1H), 3.43 - 3.57 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.97 - 7.07 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.36 - 7.51 (m, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.74 - 7.84 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H), 12.25 (br s, 1H)。

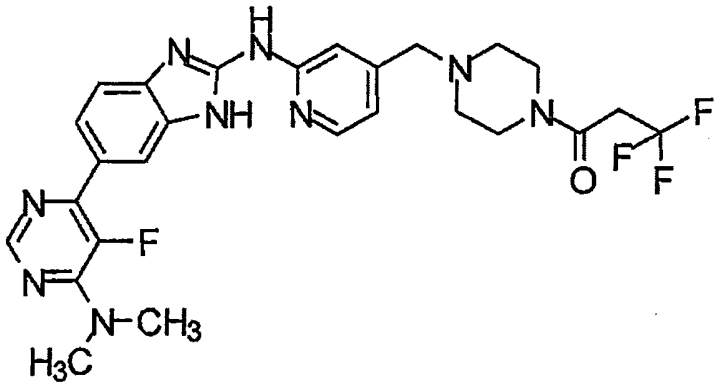
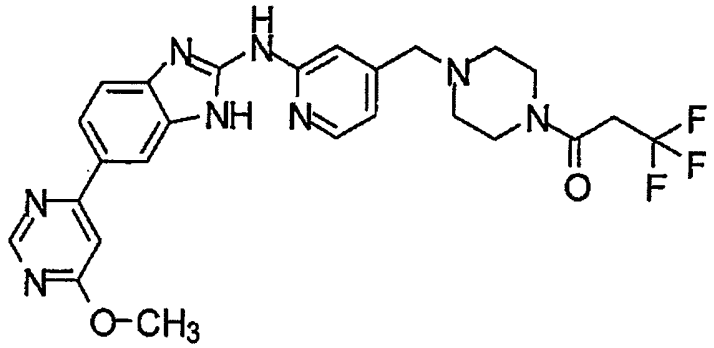
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例152.02	 **1-(4-{[2-({6-[6-(環丁胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.08 min ; MS (ESIpos): m/z = 566 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.71 (br s, 2H), 1.94 (br d, 2H), 2.33 (br s, 2H), 2.38 (br s, 2H), 2.42 (br s, 2H), 3.45 - 3.54 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 4.24 - 4.59 (m, 1H), 6.83 (br d, 1H), 6.94 (br d, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.37 - 7.62 (m, 2H), 7.67 - 7.95 (m, 1H), 7.95 - 8.23 (m, 1H), 8.27 (br d, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.72 (br s, 1H), 12.23 (br s, 1H)。
實例153.02	 **3,3,3-三氟-1-[4-({2-[(6-{6-[甲基(丙烷-2-基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min ; MS (ESIpos): m/z = 568 $[M+H]^+$

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例154.02	 **3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 (d, *J*=6.34 Hz, 6 H) 2.32 - 2.40 (m, 2 H) 2.40 - 2.46 (m, 2 H) 3.43 - 3.49 (m, 2 H) 3.49 - 3.57 (m, 4 H) 3.65 (d, *J*=10.90 Hz, 2 H) 6.81 - 6.91 (m, 1 H) 6.94 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 7.18 (br s, 2 H) 7.39 (br d, *J*=6.84 Hz, 1 H) 7.71 (br s, 1 H) 8.19 (br s, 1 H) 8.27 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 10.72 (br s, 1 H) 12.23 (br s, 1 H)
實例155.02	 **1-(4-{[2-({6-[6-(二乙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIneg): m/z = 566 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.16 (t, 6H), 2.36 - 2.40 (m, 2H), 2.41 - 2.45 (m, 2H), 3.45 - 3.49 (m, 2H), 3.51 (br s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.57 - 3.70 (m, 6H), 6.94 (d, 1H), 6.99 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.35 - 7.59 (m, 1H), 7.86 (br s, 1H), 8.09 - 8.32 (m, 2H), 8.51 (d, 1H), 10.72 (br s, 1H), 12.23 (br s, 1H)。

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例156.02	 **1-[4-({2-[(6-{6-[環丁基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.19 min；MS (ESIpos): m/z = 580 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.64 - 1.75 (m, 2H), 2.15 - 2.28 (m, 4H), 2.38 (br t, 2H), 2.41 - 2.45 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.45 - 3.55 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 5.02 (br s, 1H), 6.94 (br d, 1H), 7.01 - 7.13 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.39 (br d, 1H), 7.83 - 7.93 (m, 1H), 8.27 (d, 2H), 8.53 (d, 1H), 10.71 (br d, 1H), 12.18 - 12.29 (m, 1H)。
實例157.02	 **1-[4-({2-[(6-{6-[環丙基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 566 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.73 (br s, 2 H) 0.98 - 1.03 (m, 2 H) 2.38 (br t, *J*=4.82 Hz, 2 H) 2.41 - 2.45 (m, 2 H) 2.73 - 2.80 (m, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 3.42 - 3.52 (m, 4 H) 3.53 (s, 2 H) 3.65 (q, *J*=10.90 Hz, 2 H) 6.94 (d, *J*=4.82 Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.35 (br s, 0,5 H) 7.42 (br s, 1 H) 7.57 (br s, 0,5 H) 7.84 (br s, 1 H) 8.09 (br s, 0,5 H) 8.27 (d, *J*=5.32 Hz, 1,5 H) 8.57 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 10.73 (br s, 1 H) 12.25 (br s, 1 H))

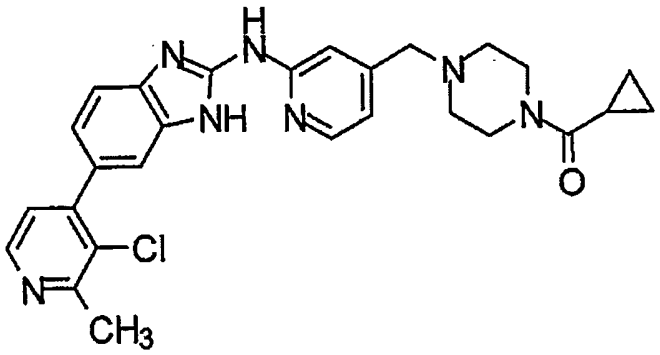
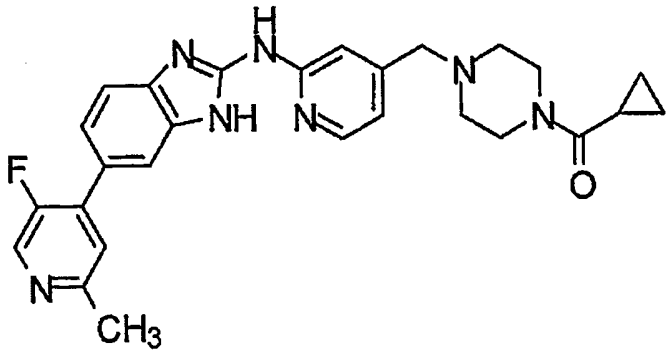
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例158.02	 **3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(6-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 635 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.12 (br d, 4H), 2.36 - 2.40 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.65 (q, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.95 (br d, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.36 - 7.61 (m, 2H), 7.90 - 7.98 (m, 1H), 8.17 - 8.25 (m, 0,5H), 8.28 (d, 1H), 8.34 - 8.41 (m, 0,5H), 8.79 (s, 1H), 10.72 - 10.81 (m, 1H), 12.23 - 12.32 (m, 1H)。
實例159.02	 **1-(4-{[2-({6-[6-(環丁基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 581 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.79 - 1.99 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 2.40 (br d, 4H), 2.72 - 2.81 (m, 1H), 3.44 - 3.56 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 4.33 - 4.41 (br d, 2H), 6.95 (br s, 1H), 7.16 - 7.24 (m, 1H), 7.31 - 7.61 (m, 2H), 7.89 - 7.96 (m, 1H), 8.20 (br s, 0,5H), 8.28 (br d, 1H), 8.37 (br s, 0,5H), 8.77 (s, 1H), 10.71 - 10.79 (m, 1H), 12.21 - 12.34 (m, 1H)。

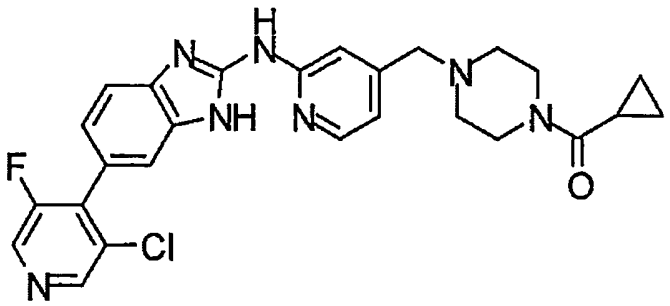
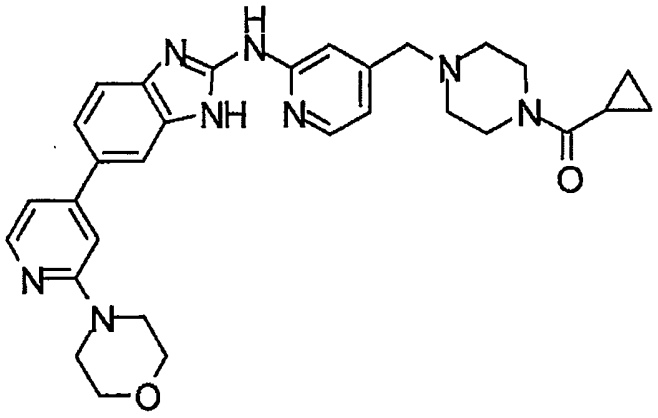
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例160.02	 **3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.22 min；MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.35 (d, 6H), 2.38 (br t, 2H), 2.41 - 2.44 (br t, 2H), 3.45 - 3.49 (br t, 2H), 3.50 (br t, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.65 (q, 2H), 5.38 (quin, 1H), 6.94 (br s, 1H), 7.19 (br d, 1H), 7.25 - 7.37 (m, 1H), 7.38 - 7.58 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.13 - 8.20 (m, 0,5H), 8.28 (d, 1H), 8.32 - 8.38 (m, 0,5H), 8.77 (d, 1H), 10.69 - 10.80 (m, 1H), 12.21 - 12.30 (m, 1H)。
實例161.02	 **1-{4-[(2-{[6-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.15 min；MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.37 (br t, 3H), 2.41 (br d, 4H), 3.44 - 3.56 (m, 7H), 3.65 (q, 2H), 4.43 (br d, 2H), 6.95 (br s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.30 - 7.59 (m, 2H), 7.90 (br s, 1H), 8.15 - 8.22 (m, 0,5H), 8.28 (br s, 1H), 8.35 (br s, 0,5H), 8.78 (s, 1H), 10.70 - 10.80 (m, 1H), 12.20 - 12.34 (m, 1H)。

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例162.02	 **1-(4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 558 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.35 - 2.45 (m, 4 H) 3.22 (d, *J*=2.53 Hz, 6 H) 3.47 (br s, 2 H) 3.49 - 3.55 (m, 4 H) 3.65 (q, *J*=11.07 Hz, 2 H) 6.94 (br d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.37 - 7.59 (m, 1 H) 7.60 - 7.77 (m, 1 H) 7.87 - 8.17 (m, 1 H) 8.27 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 8.34 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) 10.75 (br s, 1 H) 12.31 (br s, 1 H)
實例163.02	 **3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.40 (dt, 4H), 3.44 - 3.57 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.95 (br s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.32 - 7.61 (m, 2H), 7.88 - 7.96 (m, 1H), 8.16 - 8.39 (m, 1H), 8.17 - 8.37 (m, 1H), 8.81 (d, 1H), 10.75 (br d, 1H), 12.27 (br d, 1H)。

下表17中展示之實例化合物係根據以下通用程序製備：將各別胺(1 eq.；分別參見化合物130.01至163.01；表3)、環丙烷甲酸(1.5 eq)、$NaHCO_3$ (6 eq.)及HATU (1.5 eq.)溶解於DMF中，且將反應混合物在室溫下攪拌2與48小時之間。在無處理之情況下藉由製備型HPLC直接純化粗混合物，得到各別標題化合物。

表17：

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例130.03	 **{4-[(2-{[6-(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 502 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.68 - 0.74 (m, 4H), 1.93 - 2.01 (m, 1H), 2.36 (br s, 2H), 2.45 (br s, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.50 (br s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 6.95 (dd, 1H), 7.08 - 7.18 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.55 - 7.66 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.71 (br s, 1H), 12.24 (br s, 1H)。
實例131.03	 **環丙基{4-[(2-{[6-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 486 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.67 - 0.74 (m, 4H), 1.93 - 2.00 (m, 1H), 2.36 (br s, 2H), 2.42 - 2.48 (m, 2H), 3.51 (br d, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 6.95 (dd, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.30 - 7.41 (m, 1H), 7.43 - 7.54 (m, 2H), 7.62 (br s, 0,5H), 7.84 (br s, 0,5H), 8.28 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 10.74 (br s, 1H), 12.28 (br d, 1H)。

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例132.03	 **{4-[(2-{[6-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.1 min；MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.66 - 0.74 (m, 4H), 1.96 (tt, 1H), 2.36 (br s, 2H), 2.45 (br s, 2H), 3.52 (s, 4H), 3.70 (br s, 2H), 6.95 (dd, 1H), 7.09 (br d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.37 - 7.52 (m, 1H), 7.59 (br s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.67 (d, 2H), 10.75 (br s, 1H), 12.29 (br s, 1H)。
實例134.03	 **環丙基(4-{[2-({6-[2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.67 - 0.74 (m, 4H), 1.92 - 2.00 (m, 1H), 2.36 (br s, 2H), 2.44 (br s, 2H), 3.49 - 3.55 (m, 8H), 3.67 - 3.75 (m, 6H), 6.94 (d, 1H), 7.01 (br d, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.46 (br s, 2H), 7.70 - 7.92 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.71 (br s, 1H), 12.21 (br s, 1H)。

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

或

R^1　表示選自以下之基團：吡啶-3-基或噠嗪-3-基，其視情況經一個R^8基團取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

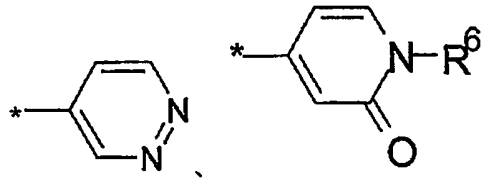
R^1　表示選自以下之基團：

吡唑基、咪唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、嘧啶基及吡嗪基，該基團視情況經一個R^6基團取代，且該基團另外視情況經不同或相同之R^7基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

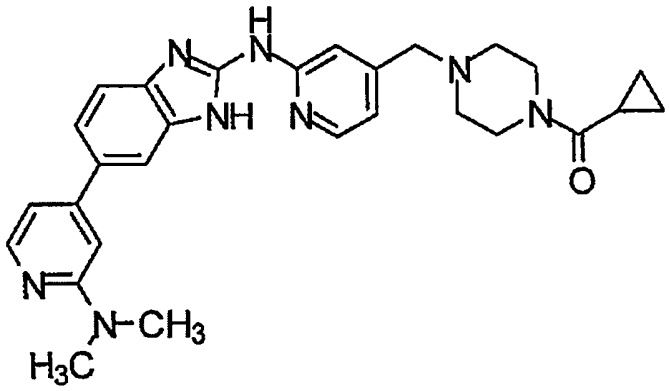
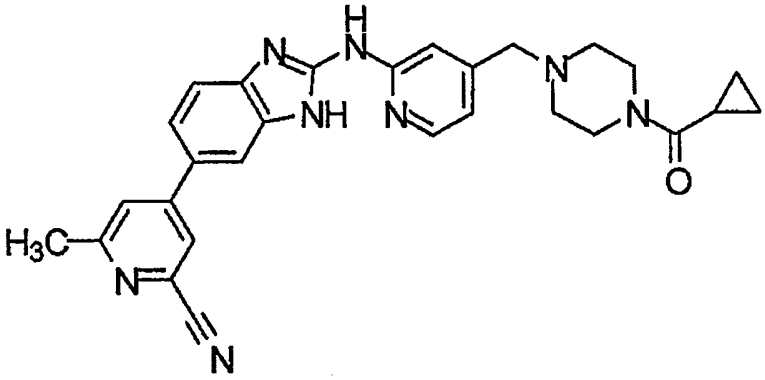
R^1　表示選自以下之基團：

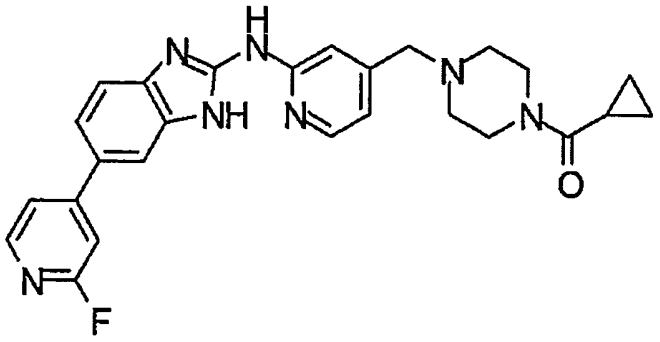
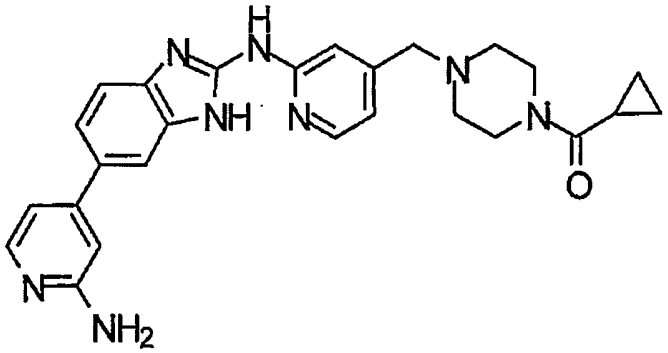


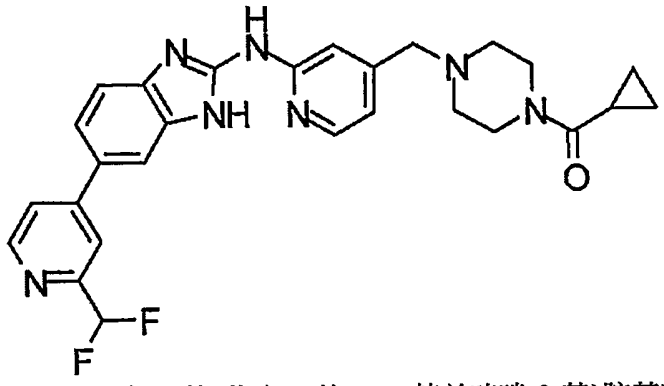
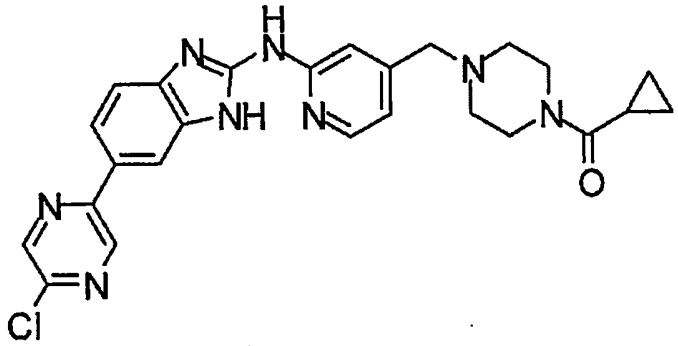
除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

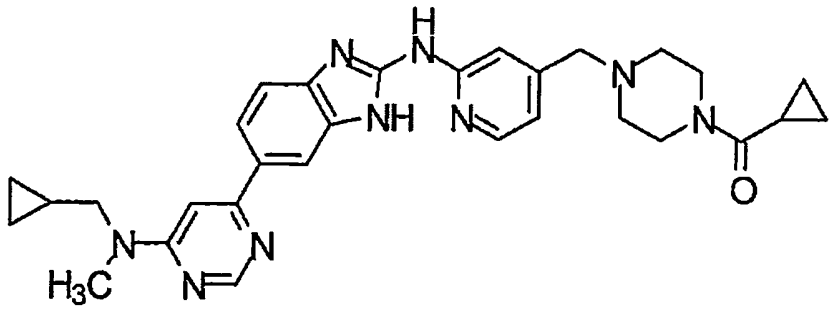
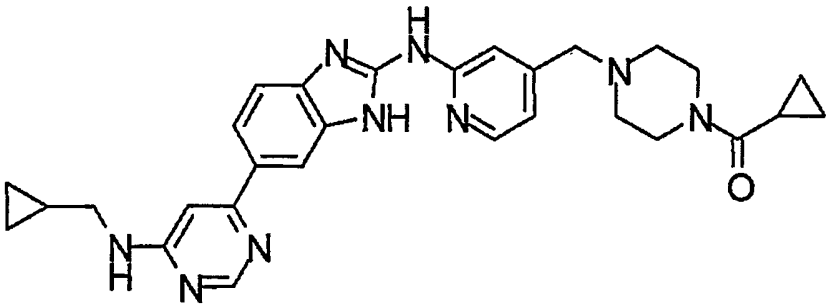
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

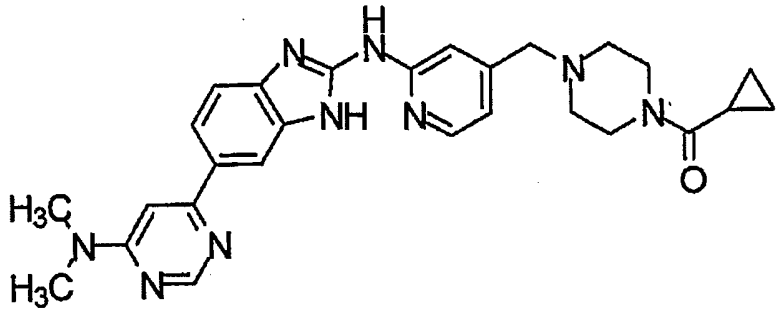
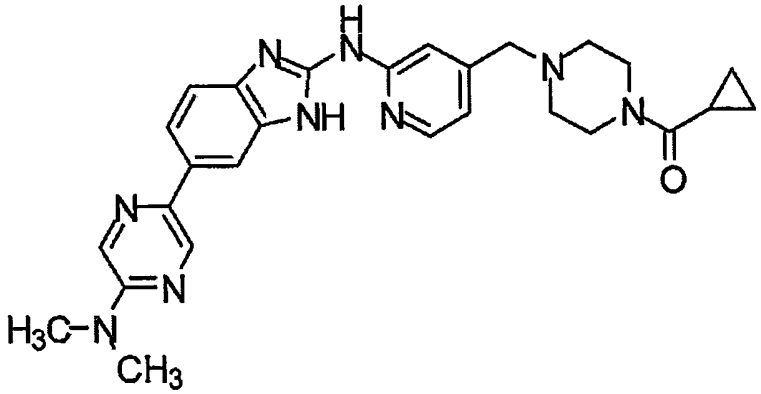
及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，

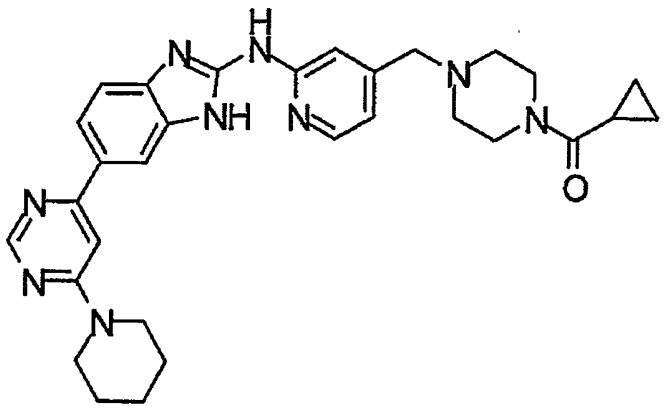
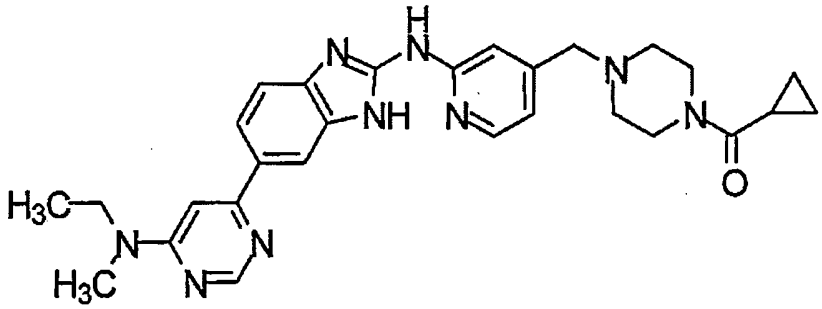
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例135.03	 **環丙基(4-{[2-({6-[2-(二甲胺基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.67 - 0.74 (m, 4H), 1.93 - 2.01 (m, 1H), 2.36 (br s, 2H), 2.45 (br s, 2H), 3.09 (s, 6H), 3.52 (s, 4H), 3.71 (br s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.87 (br d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.38 - 7.55 (m, 2H), 7.67 - 7.91 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.69 (br s, 1H), 12.20 (br s, 1H)。
實例136.03	 **4-{2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈** LC-MS (方法2): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.66 - 0.75 (m, 4H), 1.92 - 2.01 (m, 1H), 2.34 - 2.47 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 3.45 - 3.56 (m, 4H), 3.64 - 3.75 (m, 2H), 6.93 - 6.99 (m, 1H), 7.17 - 7.23 (m, 1H), 7.43 - 7.67 (m, 2H), 7.88 - 8.02 (m, 2H), 8.12 - 8.26 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.72 - 10.82 (m, 1H), 12.24 - 12.32 (m, 1H)。

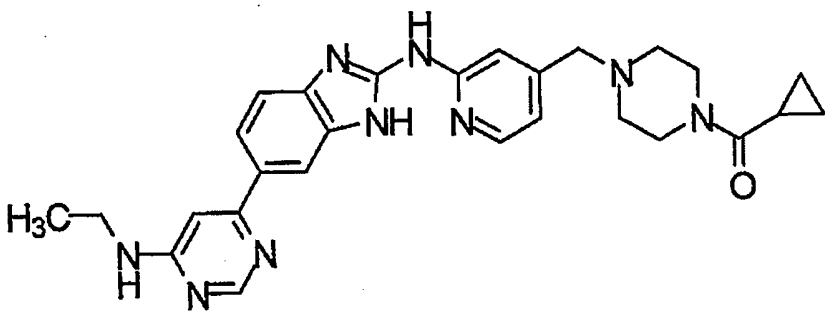
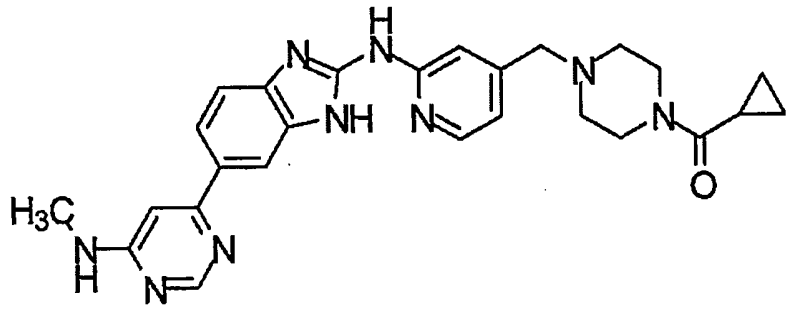
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例137.03	 **環丙基{4-[(2-{[6-(2-氟吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.65 - 0.75 (m, 4H), 1.93 - 2.01 (m, 1H), 2.33 - 2.47 (m, 4H), 3.45 - 3.58 (m, 4H), 3.71 (br s, 2H), 6.96 (br d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.40 - 7.76 (m, 4H), 7.83 - 8.00 (m, 1H), 8.20 - 8.32 (m, 2H), 10.75 (br d, 1H), 12.28 (br d, 1H)。
實例138.03	 **{4-[(2-{[6-(2-胺基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 0.92 min；MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.65 - 0.75 (m, 4H), 1.92 - 2.02 (m, 1H), 2.34 - 2.47 (m, 4H), 3.45 - 3.57 (m, 4H), 3.64 - 3.77 (m, 2H), 6.00 - 6.13 (m, 2H), 6.73 - 6.87 (m, 2H), 6.93 - 6.97 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.29 - 7.84 (m, 3H), 7.93 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.65 - 10.76 (m, 1H), 12.11 - 12.32 (m, 1H)。

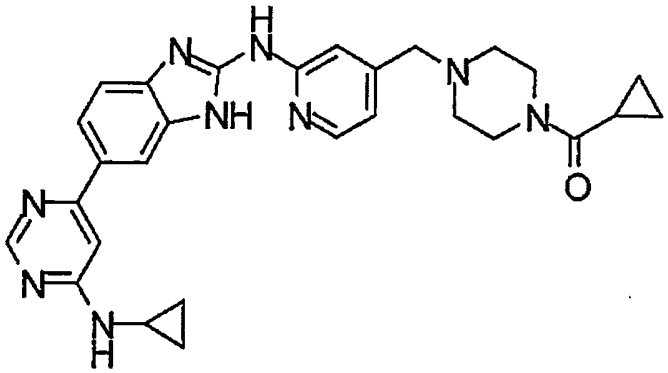
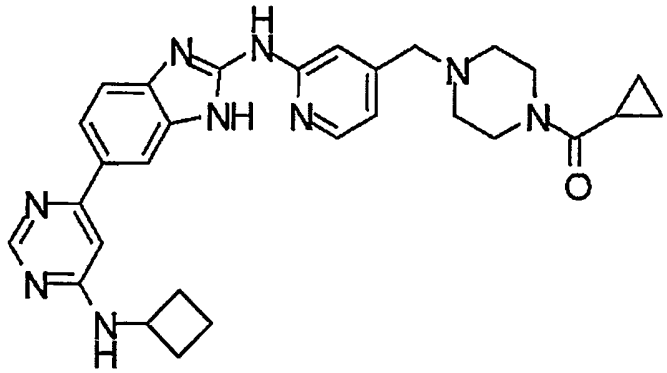
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例139.03	 **環丙基(4-{[2-({6-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 504 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.65 - 0.75 (m, 4H), 1.97 (tt, 1H), 2.30 - 2.47 (m, 4H), 3.44 - 3.56 (m, 4H), 3.63 - 3.77 (m, 2H), 6.85 - 7.22 (m, 3H), 7.40 - 7.65 (m, 2H), 7.81 - 8.05 (m, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 10.77 (br s, 1H), 12.29 (br d, 1H)。
實例140.03	 **{4-[(2-{[6-(5-氯吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$

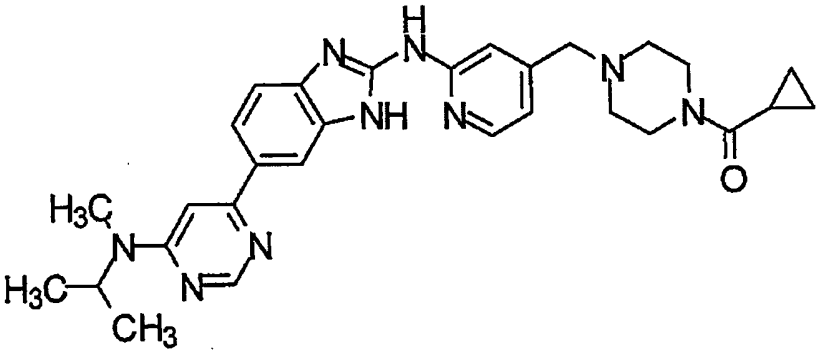
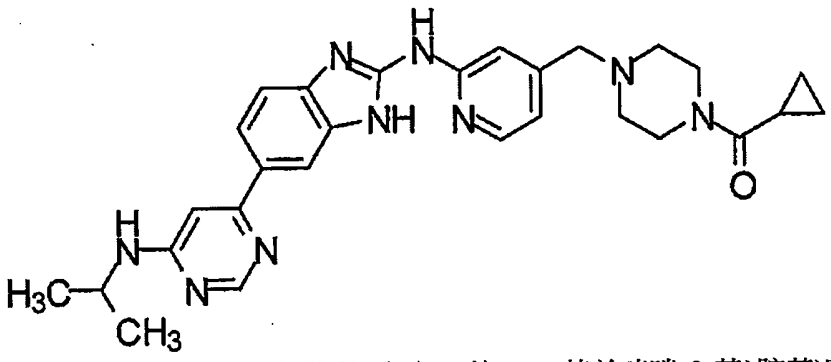
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例141.03	 **環丙基[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 538 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.27 - 0.38 (m, 2 H) 0.43 - 0.52 (m, 2 H) 0.66 - 0.69 (m, 1 H) 0.69 - 0.75 (m, 4 H) 1.04 - 1.15 (m, 1 H) 1.93 - 2.01 (m, 1 H) 2.36 (br s, 2 H) 2.44 (br s, 2 H) 3.17 (s, 3 H) 3.52 (s, 4 H) 3.55 (br s, 2 H) 3.71 (br s, 2 H) 6.95 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 7.07 (br s, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.37 - 7.57 (m, 1 H) 7.89 (br d, *J*=7.10 Hz, 1 H) 8.15 (br s, 0,5 H) 8.27 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 8.29 - 8.33 (m, 0,5 H) 8.51 (d, *J*=0.76 Hz, 1 H) 10.72 (br s, 1 H) 12.25 (br s, 1 H)
實例142.03	 **環丙基[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 524 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.229 (0.94), 0.240 (3.58), 0.244 (3.33), 0.252 (3.70), 0.266 (1.25), 0.447 (1.25), 0.457 (3.14), 0.462 (3.26), 0.468 (1.69), 0.473 (1.63), 0.478 (3.39), 0.482 (3.20), 0.492 (1.13), 0.666 (0.69), 0.678 (1.95), 0.685 (4.52), 0.691 (2.82), 0.698 (2.32), 0.705 (5.52), 0.709 (4.71), 0.713 (5.02), 0.721 (4.52), 0.726 (5.27), 0.733 (2.45), 0.745 (0.63), 1.066 (1.13), 1.074 (1.07), 1.231 (0.44), 1.936 (0.50), 1.948 (1.07), 1.955 (1.13), 1.967 (1.82), 1.979 (1.07), 1.986 (1.00), 1.999 (0.44), 2.084 (0.94), 2.318 (1.19), 2.322 (2.64), 2.326 (3.76), 2.332 (2.89), 2.336 (1.63), 2.364 (1.95), 2.445 (1.95), 2.518 (16.00), 2.522 (9.98), 2.660 (1.13), 2.664 (2.57), 2.669 (3.51), 2.673 (2.57), 2.678 (1.13), 3.211 (1.51), 3.226 (2.51), 3.241 (1.51), 3.523 (7.97), 3.710 (1.88), 6.903 (1.13), 6.942 (2.26), 6.955 (2.64), 7.187 (1.51), 7.378 (1.00), 7.399 (1.07), 7.551 (0.44), 7.736 (0.50), 8.205 (0.63), 8.245 (0.44), 8.260 (0.50), 8.268 (3.58), 8.281 (3.39), 8.445 (3.89), 10.712 (1.95), 12.211 (0.75), 12.236 (1.13)。

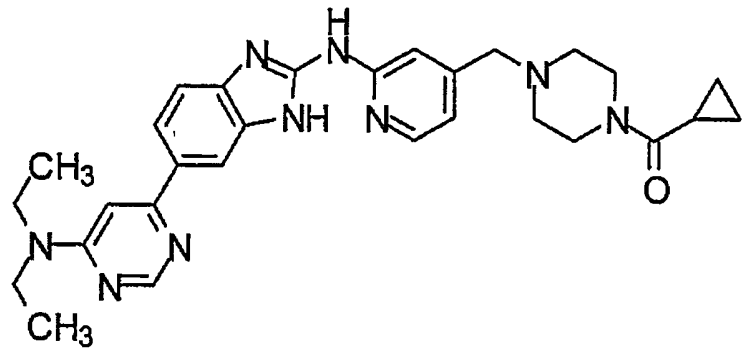
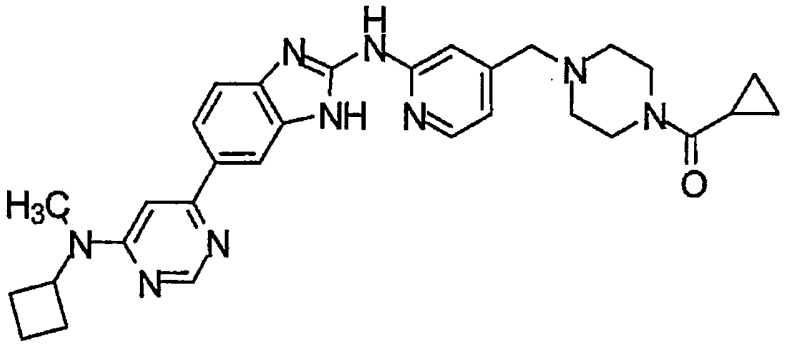
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例143.03	 **環丙基(4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.654 (0.70), 0.662 (1.54), 0.667 (0.93), 0.674 (0.81), 0.681 (1.89), 0.686 (1.53), 0.691 (1.64), 0.698 (1.51), 0.703 (1.75), 0.710 (0.79), 1.043 (0.46), 1.941 (0.64), 2.347 (0.68), 3.126 (16.00), 3.478 (0.70), 3.506 (2.44), 3.686 (0.66), 6.921 (0.80), 6.924 (0.79), 6.934 (0.80), 6.937 (0.81), 7.053 (0.81), 7.182 (1.38), 7.853 (0.73), 7.857 (0.75), 7.874 (0.64), 7.878 (0.69), 8.241 (1.59), 8.255 (1.32), 8.503 (2.64), 8.506 (2.48)。
實例144.03	 **環丙基(4-{[2-({6-[5-(二甲胺基)吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.66 - 0.75 (m, 4 H) 1.90 - 2.01 (m, 1 H) 2.34 - 2.47 (m, 4 H) 3.08 - 3.16 (m, 6 H) 3.43 - 3.59 (m, 4 H) 3.71 (br s, 2 H) 6.93 (dd, *J*=5.32, 1.01 Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.33 - 7.54 (m, 1 H) 7.66 (br s, 1 H) 7.87 - 8.09 (m, 1 H) 8.21 (d, *J*=1.27 Hz, 1 H) 8.26 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 8.57 - 8.68 (m, 1 H) 10.63 (br s, 1 H) 12.13 (br s, 1 H)

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例145.03	 **環丙基(4-{[2-({6-[6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.15 min；MS (ESIpos): m/z = 538 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.66 - 0.75 (m, 4 H) 1.51 - 1.60 (m, 4 H) 1.60 - 1.71 (m, 2 H) 1.93 - 2.01 (m, 1 H) 2.34 - 2.47 (m, 4 H) 3.52 (s, 4 H) 3.66 - 3.77 (m, 6 H) 6.95 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 7.15 - 7.32 (m, 2 H) 7.33 - 7.58 (m, 1 H) 7.90 (br d, *J*=7.86 Hz, 1 H) 8.17 (br s, 1 H) 8.27 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 8.32 (br s, 1 H) 8.51 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 10.72 (br s, 1 H) 12.21 (br d, *J*=14.45 Hz, 1 H)
實例148.03	 **環丙基[4-({2-[(6-{6-[乙基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.66 - 0.75 (m, 4 H) 1.13 (t, *J*=7.10 Hz, 3 H) 1.93 - 2.01 (m, 1 H) 2.34 - 2.47 (m, 4 H) 3.11 (s, 2 H) 3.50 (br s, 3 H) 3.54 (s, 2 H) 3.63 - 3.68 (m, 2 H) 3.70 (br d, *J*=5.58 Hz, 2 H) 6.96 (dd, *J*=5.32, 1.27 Hz, 1 H) 7.01 - 7.09 (m, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.47 (br d, *J*=5.58 Hz, 1 H) 7.88 (dd, *J*=8.36, 1.77 Hz, 1 H) 8.23 (br s, 1 H) 8.28 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 8.52 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 10.74 (br s, 1 H) 12.27 (br s, 1 H)

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例149.03	 **環丙基(4-{[2-({6-[6-(乙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 0.96 min；MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.66 - 0.74 (m, 4 H) 1.17 (t, *J*=7.22 Hz, 3 H) 1.92 - 2.01 (m, 1 H) 2.32 - 2.47 (m, 4 H) 3.35 - 3.41 (m, 2 H) 3.45 - 3.58 (m, 4 H) 3.70 (br s, 2 H) 6.83 - 6.92 (m, 1 H) 6.95 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 7.19 (br s, 1 H) 7.29 (br s, 1 H) 7.36 - 7.56 (m, 1 H) 7.74 (br s, 1 H) 7.95 - 8.23 (m, 1 H) 8.27 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 10.71 (br s, 1 H) 12.24 (br s, 1 H)
實例150.03	 **環丙基(4-{[2-({6-[6-(甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 0.89 min；MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.66 - 0.75 (m, 4 H) 1.93 - 2.00 (m, 1 H) 2.34 - 2.47 (m, 4 H) 2.86 (d, *J*=4.82 Hz, 3 H) 3.52 (s, 4 H) 3.71 (br s, 2 H) 6.81 - 6.92 (m, 1 H) 6.95 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 7.19 (br s, 1 H) 7.23 (br s, 1 H) 7.36 - 7.58 (m, 1 H) 7.76 (br s, 1 H) 7.95 - 8.24 (m, 1 H) 8.27 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 10.71 (s, 1 H) 12.23 (br d, *J*=11.91 Hz, 1 H)

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例151.03	 **環丙基(4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 0.97 min；MS (ESIpos): m/z = 510 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.52 (br s, 2H), 0.67 - 0.74 (m, 4H), 0.80 (br d, 2H), 1.92 - 2.00 (m, 1H), 2.36 (br s, 2H), 2.45 (br s, 2H), 2.62 - 2.72 (m, 1H), 3.52 (s, 4H), 3.71 (br s, 2H), 6.95 (br d, 1H), 7.02 (br s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.36 - 7.50 (m, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 8.02 - 8.24 (m, 1H), 8.27 (br d, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H), 12.25 (br s, 1H)。
實例152.03	 **(4-{[2-({6-[6-(環丁胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 524 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.66 - 0.75 (m, 4H), 1.63 - 1.77 (m, 2H), 1.89 - 2.00 (m, 3H), 2.26 - 2.33 (m, 2H), 2.36 (br s, 2H), 2.45 (br s, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.70 (br s, 2H), 4.44 (br s, 1H), 6.83 (br d, 1H), 6.95 (br d, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.37 - 7.63 (m, 2H), 7.69 - 7.94 (m, 1H), 7.95 - 8.23 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.72 (br s, 1H), 12.24 (br s, 1H)。

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例**153.03**	 **環丙基[4-({2-[(6-{6-[甲基(丙烷-2-基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.68 - 0.74 (m, 4H), 1.17 (d, 6H), 1.93 - 2.01 (m, 1H), 2.37 (br s, 2H), 2.45 (br s, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.47 - 3.54 (m, 4H), 3.71 (br s, 2H), 5.00 (br s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.88 (br d, 1H), 8.16 - 8.31 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 10.72 (br s, 1H), 12.24 (br s, 1H)。
實例**154.03**	 **環丙基(4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例155.03	 **環丙基(4-{[2-({6-[6-(二乙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.66 - 0.75 (m, 4H), 1.16 (t, 6H), 1.91 - 2.03 (m, 1H), 2.38 (br s, 2H), 2.42 - 2.46 (m, 2H), 3.47 - 3.56 (m, 4H), 3.61 (q, 4H), 3.71 (br s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.86 (br d, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 10.73 (br s, 1H), 12.26 (br s, 1H)。
實例156.03	 **[4-({2-[(6-{6-[環丁基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基](環丙基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 538 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.67 - 0.75 (m, 4 H) 1.66 - 1.74 (m, 2 H) 1.92 - 2.01 (m, 1 H) 2.15 - 2.30 (m, 4 H) 2.33 - 2.46 (m, 4 H) 3.08 (s, 3 H) 3.45 - 3.45 (m, 1 H) 3.45 - 3.58 (m, 3 H) 3.71 (br s, 2 H) 5.03 (br s, 1 H) 6.95 (br d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 7.00 - 7.27 (m, 2 H) 7.36 - 7.62 (m, 1 H) 7.90 (br d, *J*=8.11 Hz, 1 H) 8.10 - 8.36 (m, 2 H) 8.53 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 10.64 - 10.79 (m, 1 H) 12.22 (br d, *J*=15.46 Hz, 1 H)

及其混合物。

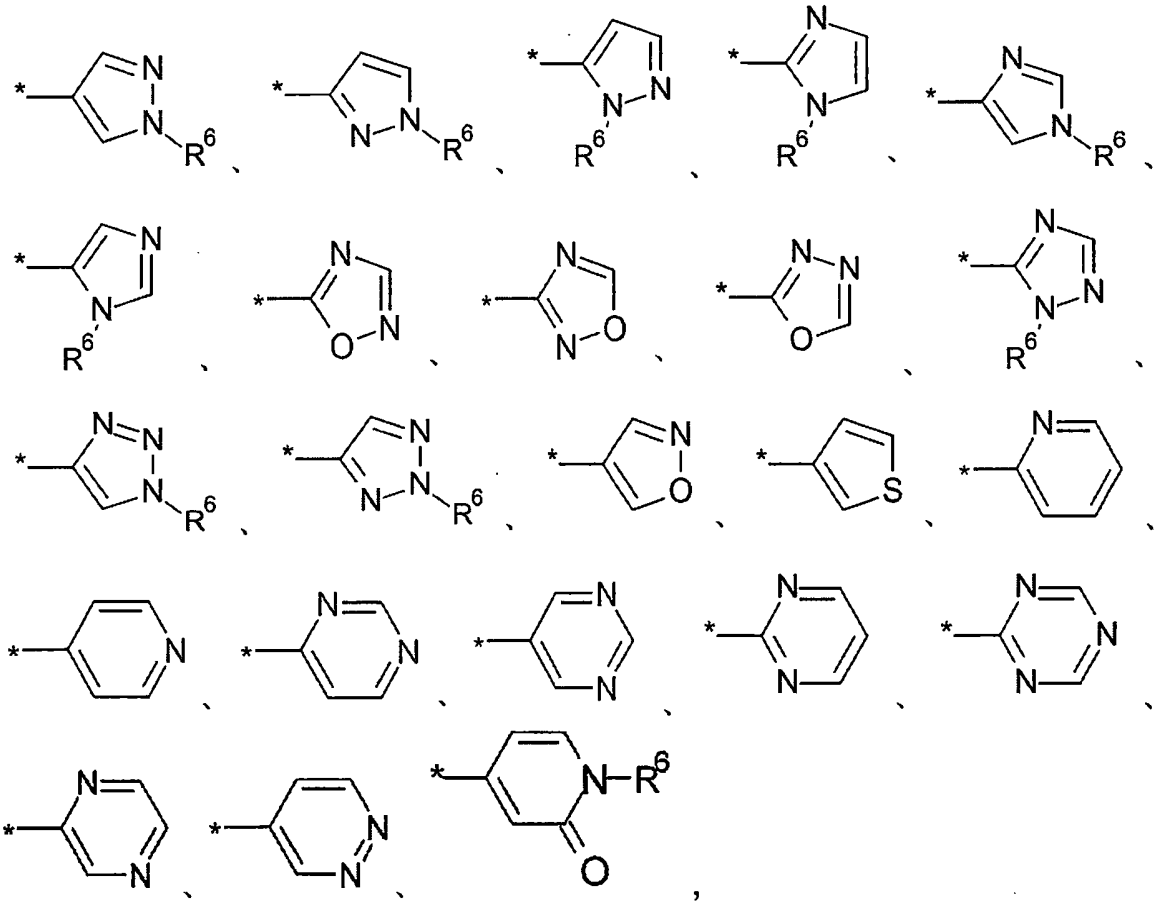
在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：吡啶-3-基或噻嗪-3-基，其視情況經一個R^8基團取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

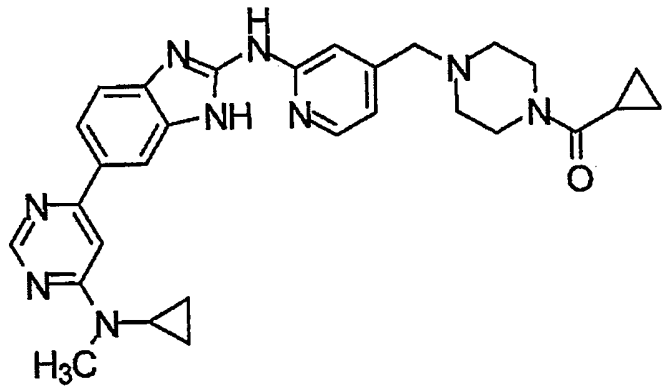
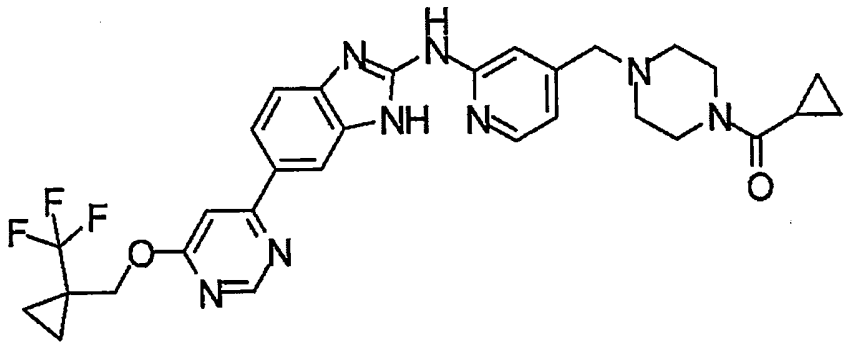
R^1 表示選自以下之基團：

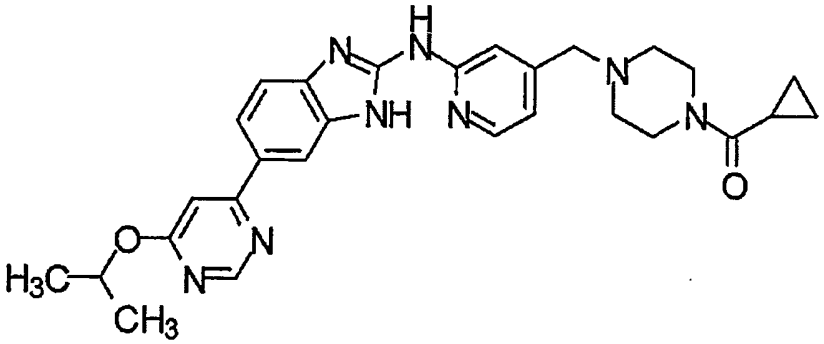
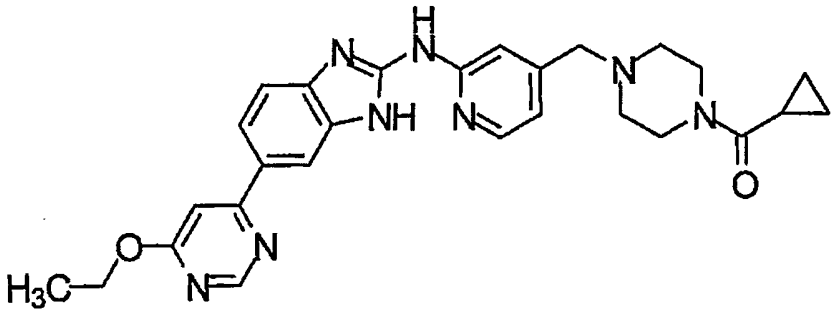


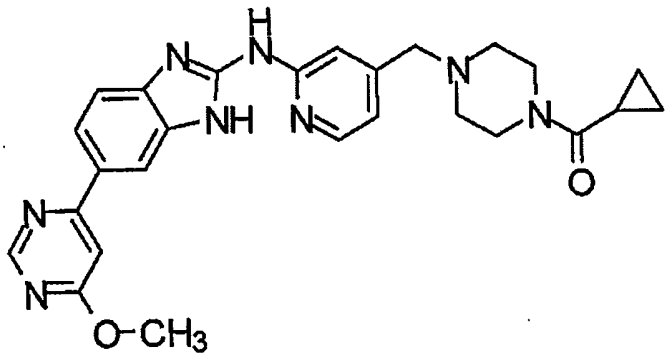
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

或

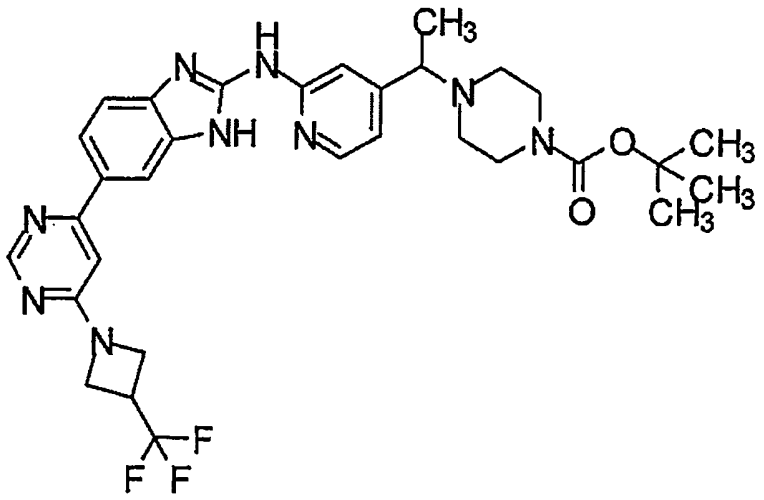
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例157.03	 **環丙基[4-({2-[(6-{6-[環丙基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.1 min；MS (ESIpos): m/z = 524 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.67 - 0.76 (m, 6 H) 0.98 - 1.04 (m, 2 H) 1.93 - 2.01 (m, 1 H) 2.34 - 2.47 (m, 4 H) 2.73 - 2.79 (m, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 3.50 (br s, 2 H) 3.53 (s, 2 H) 3.71 (br s, 2 H) 6.95 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.39 - 7.62 (m, 1 H) 7.84 (br d, *J*=7.60 Hz, 1 H) 8.28 (d, *J*=5.32 Hz, 2 H) 8.57 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H) 10.73 (br s, 1 H) 12.25 (br s, 1 H)
實例158.03	 **環丙基{4-[(2-{[6-(6-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 593 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.67 - 0.75 (m, 4H), 1.12 (br d, 4H), 1.93 - 2.00 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.46 - 3.56 (m, 4H), 3.71 (br s, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.96 (br s, 1H), 7.20 (br d, 1H), 7.37 (s, 0,5H), 7.40 (br d, 0,5H), 7.48 (s,0,5H), 7.57 (br d, 0,5H), 7.94 (br t, 1H), 8.22 (s,0,5H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (s, 0,5H), 8.79 (s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 12.27 (br d, 1H)。

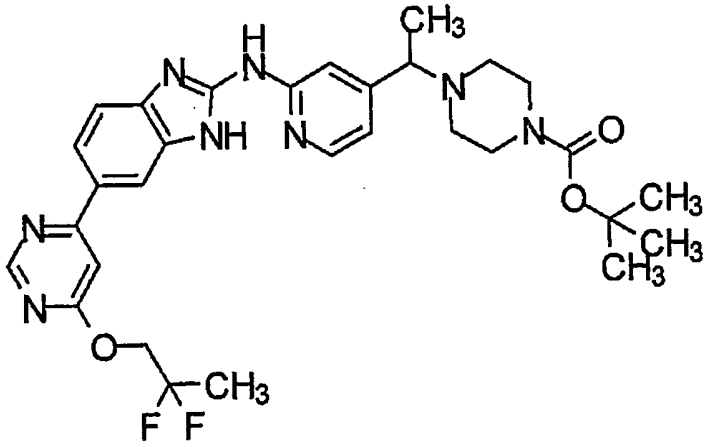
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例160.03	 **環丙基(4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.19 min；MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.68 - 0.73 (m, 4H), 1.35 (d, 6H), 1.93 - 2.01 (m, 1H), 2.34 - 2.42 (m, 4H), 3.47 - 3.51 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.67 - 3.74 (m, 2H), 5.38 (quin, 1H), 6.93 - 6.98 (m, 1H), 7.18 - 7.22 (m, 1H), 7.25 - 7.27 (m, 0,5H), 7.35 - 7.38 (m, 0,5H), 7.38 - 7.42 (m, 0,5H), 7.53 - 7.58 (m, 0,5H), 7.87 - 7.93 (m, 1H), 8.16 - 8.19 (m, 0,5H), 8.27 - 8.30 (m, 1H), 8.34 - 8.37 (m, 0,5H), 8.76 - 8.79 (m, 1H), 10.72 - 10.77 (m, 1H), 12.23 - 12.28 (m, 1H)。
實例161.03	 **環丙基{4-[(2-{[6-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIneg): m/z = 497 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.66 - 0.76 (m, 4H), 1.37 (t, 3H), 1.92 - 2.00 (m, 1H), 2.36 (br s, 2H), 2.45 (br s, 2H), 3.44 - 3.57 (m, 4H), 3.71 (br s, 2H), 4.43 (q, 2H), 6.96 (br d, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.29 - 7.61 (m, 2H), 7.91 (br d, 1H), 8.19 (br s, 0,5H), 8.28 (d, 1H), 8.35 (br s, 0,5H), 8.78 (s, 1H), 10.75 (br s, 1H), 12.27 (br d, 1H)。

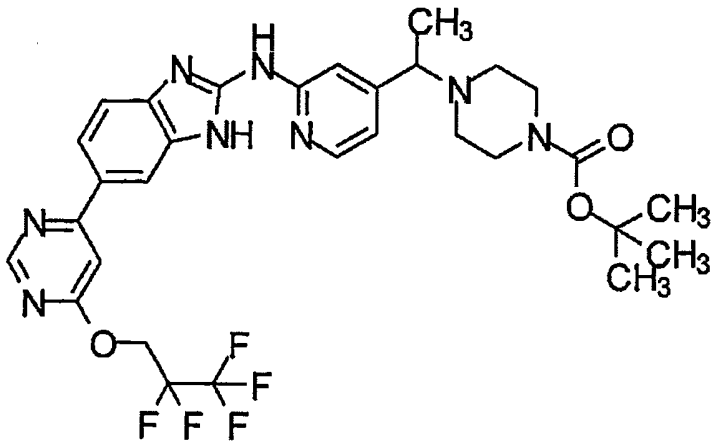
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例163.03	 **環丙基{4-[(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.65 - 0.76 (m, 4H), 1.91 - 2.03 (m, 1H), 2.36 (br s, 2H), 2.44 (br s, 2H), 3.46 - 3.57 (m, 4H), 3.71 (br s, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.96 (br d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.27 - 7.65 (m, 2H), 7.91 (br s, 1H), 8.18 - 8.38 (m, 2H), 8.80 (d, 1H), 10.77 (br s, 1H), 12.30 (br s, 1H)。

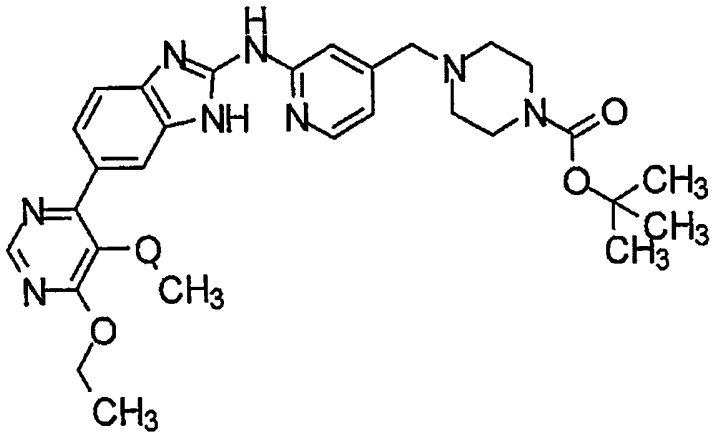
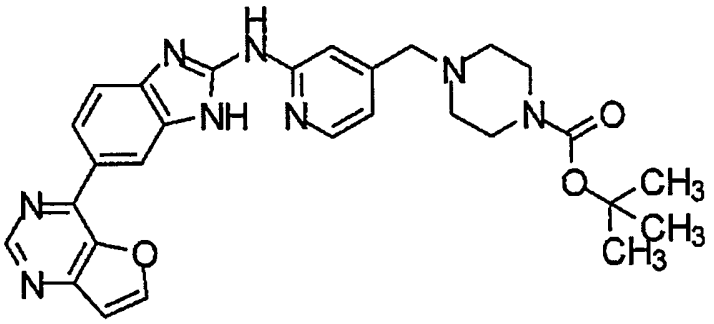
下表18中之實例化合物係根據如在下文其表之條目中關於各別實例所規定之製備且自規定之起始物質(SM)合成。

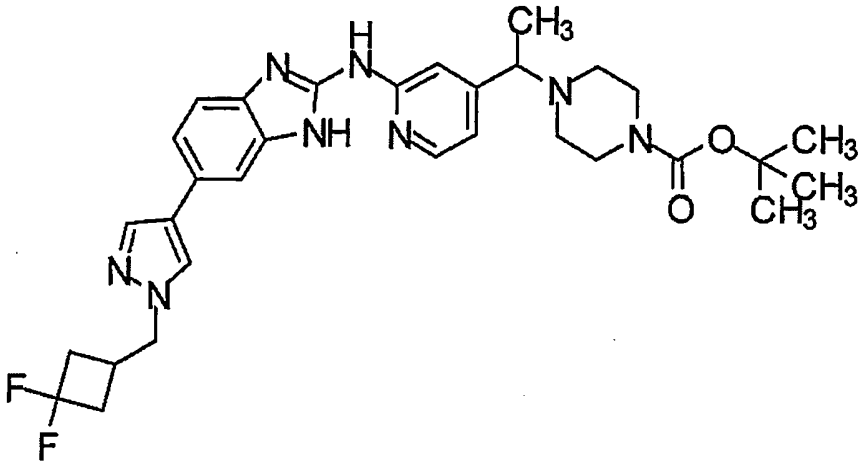
表18：

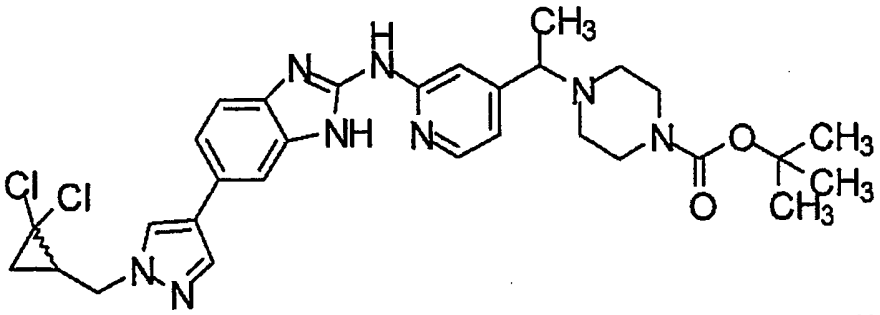
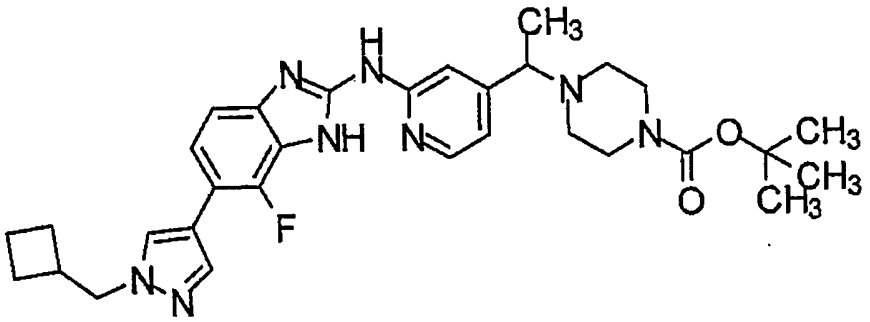
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)： 類似於以下各者之製備的合成程序：
實例164.01	 **4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.34 min；MS (ESIpos): m/z = 623.7 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.000 (1.18), 1.015 (1.18), 1.172 (0.46), 1.278 (1.65), 1.295 (1.66), 1.376 (16.00), 1.987 (0.85), 2.310 (0.43), 2.382 (0.44), 2.518 (0.59), 2.523 (0.42), 3.433 (0.48), 3.450 (0.46), 4.104 (0.44), 4.117 (0.45), 4.127 (0.57), 4.140 (0.47), 4.329 (0.64), 4.352 (1.14), 4.375 (0.49), 5.758 (5.12), 6.934 (0.54), 6.937 (0.55), 6.947 (0.56), 6.950 (0.57), 6.977 (0.51), 7.193 (0.70), 7.866 (0.61), 7.870 (0.60), 7.887 (0.52), 7.891 (0.54), 8.253 (1.05), 8.266 (0.91), 8.565 (1.58), 8.569 (1.59)。 SM：實例85.01 類似於實例116.01之製備的合成

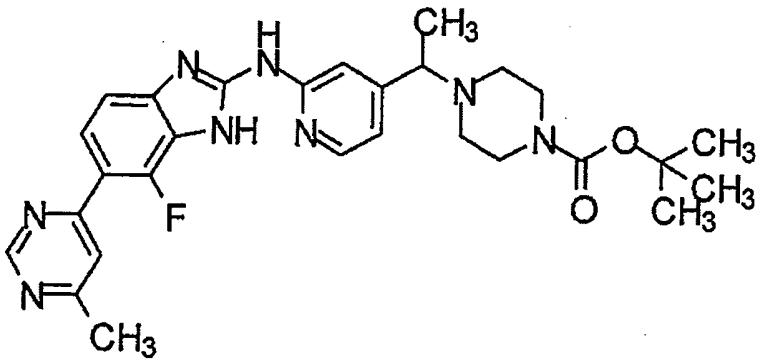
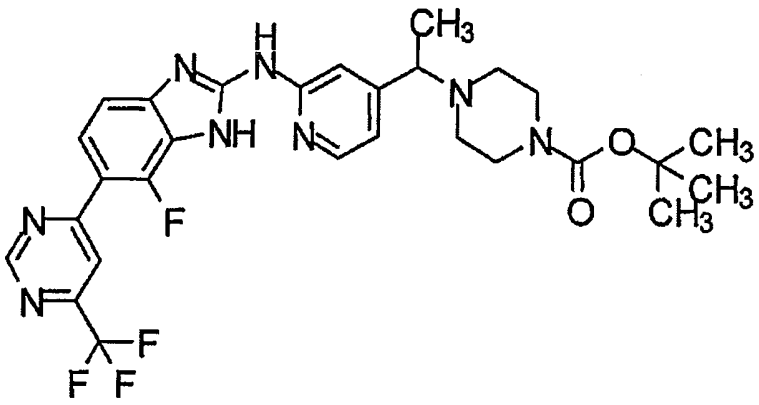
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)： 類似於以下各者之製備的合成程序：
實例**165.01**	 **4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2-二氟丙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.42 min；MS (ESIneg): m/z = 593 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.172 (0.74), 1.278 (1.71), 1.295 (1.69), 1.370 (3.46), 1.376 (16.00), 1.385 (0.90), 1.720 (1.04), 1.769 (2.13), 1.817 (0.93), 1.987 (1.38), 2.295 (0.40), 2.310 (0.49), 2.383 (0.44), 2.518 (0.53), 3.322 (1.09), 3.332 (5.51), 4.678 (0.61), 4.711 (1.23), 4.744 (0.55), 7.167 (0.53), 8.268 (0.81), 8.282 (0.76), 8.828 (1.50), 8.830 (1.53)。 SM：實例85.01 類似於實例119.01之製備的合成

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)： 類似於以下各者之製備的合成程序：
實例166.01	 **4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,3,3,3-**五氟丙氧基)嘧啶**-4-**基**]-1H-**苯并咪唑**-2-**基**}**胺基)吡啶**-4-**基]乙基}哌嗪**-1-**甲酸第三丁酯 LC-MS (方法2): R_t = 1.53 min；MS (ESIpos): m/z = 648.6 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.279 (1.64), 1.295 (1.66), 1.376 (16.00), 2.310 (0.42), 2.383 (0.42), 2.518 (0.63), 2.523 (0.45), 5.211 (0.48), 5.246 (0.89), 5.280 (0.43), 5.758 (0.77), 7.167 (0.60), 8.268 (0.82), 8.282 (0.76), 8.874 (1.48), 8.876 (1.49)。 SM：實例85.01 類似於實例119.01之製備的合成

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)： 類似於以下各者之製備的合成程序：
實例167.01	 **4-[(2-{[6-(6-乙氧基-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 561 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.394 (16.00), 1.407 (3.67), 1.425 (1.63), 2.347 (0.98), 2.359 (1.40), 2.371 (0.96), 3.350 (1.13), 3.500 (1.76), 3.757 (1.08), 4.461 (0.43), 4.479 (1.37), 4.496 (1.32), 4.514 (0.40), 6.923 (0.49), 6.936 (0.49), 7.177 (0.42), 8.263 (0.73), 8.276 (0.69), 8.520 (1.75)。 SM：化合物60.01 類似於實例119.01之製備的合成
實例168.01	 **4-[(2-{[6-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.2 min；MS (ESIpos): m/z = 526.6 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.171 (0.65), 1.385 (1.04), 1.396 (16.00), 1.986 (1.10), 2.352 (0.82), 2.365 (1.14), 2.377 (0.79), 2.518 (0.65), 2.523 (0.51), 3.354 (1.16), 3.511 (1.43), 7.183 (0.44), 7.284 (1.84), 7.290 (1.84), 8.284 (0.49), 8.297 (0.49), 8.628 (1.81), 8.634 (1.75), 9.048 (0.57)。 SM：化合物01.04 類似於化合物60.01之製備的合成

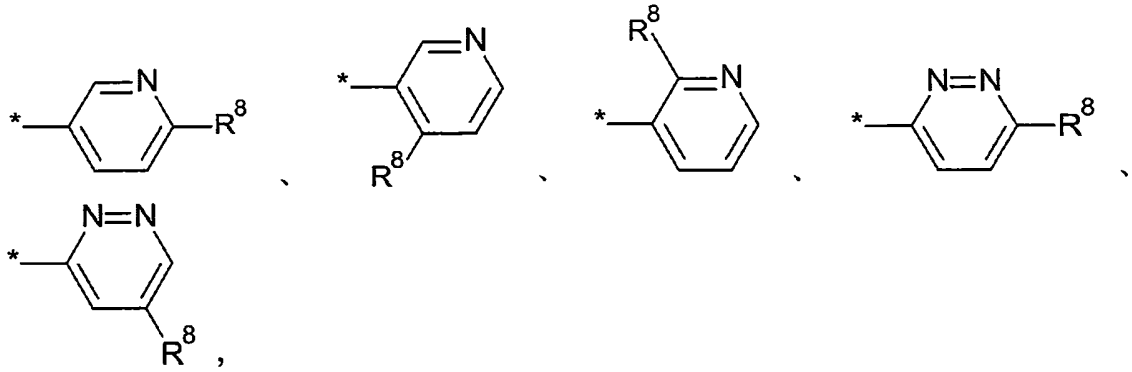
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)： 類似於以下各者之製備的合成程序：
實例169.01	 **4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.34 min；MS (ESIpos): m/z = 593 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.066 (0.66), 1.265 (1.60), 1.274 (1.80), 1.282 (1.78), 1.291 (1.58), 1.371 (16.00), 1.376 (14.76), 2.278 (0.63), 2.290 (0.55), 2.305 (0.46), 2.322 (0.55), 2.326 (0.58), 2.331 (0.43), 2.382 (0.62), 2.518 (1.79), 2.522 (1.23), 2.649 (0.52), 2.664 (0.69), 2.669 (0.79), 2.673 (0.61), 3.329 (13.32), 3.422 (0.49), 3.439 (0.72), 3.455 (0.47), 4.250 (0.51), 5.759 (1.82), 6.910 (0.45), 6.925 (0.45), 6.999 (0.47), 7.012 (0.49), 7.155 (0.55), 8.211 (0.74), 8.224 (0.72), 8.237 (0.79), 8.251 (0.72)。 SM：化合物36.05及化合物169.04 類似於實例59.01.01之製備的合成

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)： 類似於以下各者之製備的合成程序：
實例170.01	 **4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氯環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.39 min；MS (ESIpos): m/z = 611 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.814 (0.62), 0.830 (1.39), 0.836 (0.98), 0.840 (0.70), 0.852 (1.22), 0.858 (1.84), 0.869 (0.49), 0.875 (0.54), 0.936 (0.88), 0.953 (0.94), 1.237 (0.99), 1.243 (0.93), 1.262 (0.43), 1.275 (1.91), 1.292 (1.83), 1.377 (16.00), 1.394 (1.49), 1.619 (0.46), 1.638 (0.90), 1.658 (0.57), 1.847 (0.45), 1.865 (0.50), 1.873 (0.59), 1.892 (0.48), 2.282 (0.41), 2.301 (0.65), 2.308 (0.58), 2.319 (0.69), 2.327 (0.67), 2.381 (0.47), 2.392 (0.41), 2.518 (0.76), 2.523 (0.52), 3.423 (0.42), 3.440 (0.42), 4.327 (0.69), 4.346 (0.62), 5.759 (1.02), 6.912 (0.53), 6.915 (0.53), 6.928 (0.58), 7.157 (0.83), 8.241 (0.89), 8.254 (0.90), 10.561 (0.47)。 SM：化合物36.05及化合物170.03 類似於實例59.01.01之製備的合成
實例171.01	 **4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.44 min；MS (ESIneg): m/z = 573.4 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (1.62), 1.172 (3.52), 1.190 (1.82), 1.273 (1.38), 1.290 (1.46), 1.309 (1.53), 1.325 (1.55), 1.369 (16.00), 1.376 (14.10), 1.810 (0.49), 1.822 (0.59), 1.827 (0.52), 1.832 (0.74), 1.987 (6.80), 1.995 (0.42), 2.304 (0.64), 2.317 (0.66), 2.322 (0.64), 2.327 (0.66), 2.332 (0.48), 2.391 (0.64), 2.518 (1.46), 2.523 (0.93), 3.999 (0.47), 4.017 (1.40), 4.034 (1.35), 4.052 (0.43), 4.161 (0.99), 4.178 (0.97), 6.948 (0.41), 7.028 (0.52), 7.032 (0.52), 7.044 (0.49), 7.048 (0.51), 7.101 (0.55), 7.297 (0.72), 7.328 (0.92), 7.822 (0.76), 8.062 (0.60), 8.252 (0.53), 8.266 (0.51), 8.552 (0.76), 8.568 (0.72), 10.774 (0.57)。 SM：化合物36.05及化合物171.03 類似於實例59.01.01之製備的合成

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)： 類似於以下各者之製備的合成程序：
實例172.01	 **4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氟-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.26 min；MS (ESIpos): m/z = 533 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.277 (1.75), 1.293 (1.74), 1.375 (16.00), 2.308 (0.46), 2.384 (0.47), 2.518 (0.59), 2.523 (0.62), 2.531 (5.70), 3.444 (0.40), 6.960 (0.51), 6.973 (0.51), 7.127 (0.48), 7.814 (0.77), 8.277 (0.67), 8.290 (0.63), 9.093 (1.33), 9.096 (1.32), 10.901 (0.48)。 SM：化合物36.05及化合物172.02 類似於實例59.01.01之製備的合成
實例173.01	 **4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氟-6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.45 min；MS (ESIpos): m/z = 587 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.152 (1.32), 1.170 (2.71), 1.187 (1.33), 1.277 (1.64), 1.293 (1.64), 1.374 (16.00), 1.985 (4.79), 2.309 (0.44), 2.384 (0.42), 4.015 (1.03), 4.033 (1.02), 6.971 (0.45), 6.984 (0.46), 7.137 (0.64), 7.502 (0.47), 7.523 (0.51), 8.283 (0.63), 8.296 (0.62), 8.314 (0.83), 9.486 (1.00), 10.971 (0.80), 12.594 (0.44)。 SM：化合物36.05及化合物173.01 類似於實例59.01.01之製備的合成

下表19中之實例化合物係類似於製備實例117.02而合成，隨後藉由製

R^1 表示選自以下之基團：

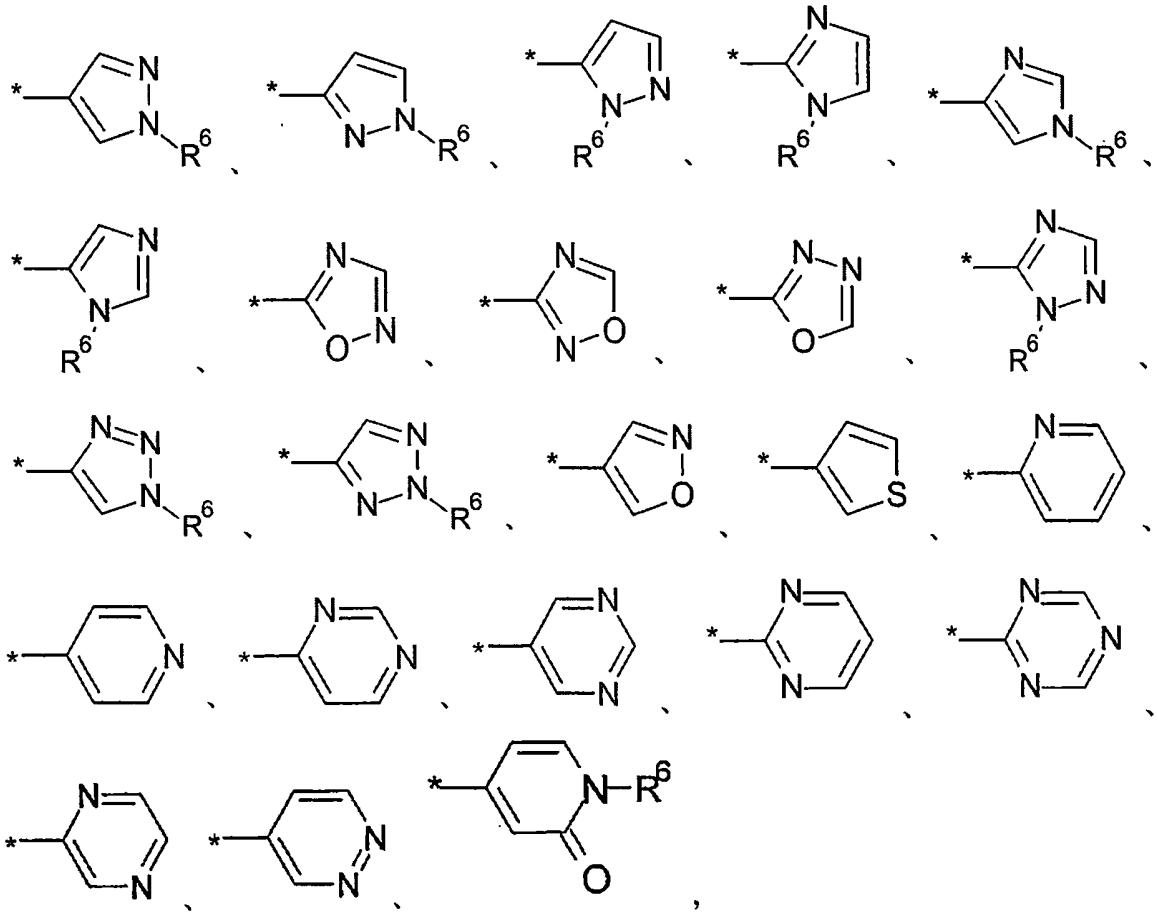


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

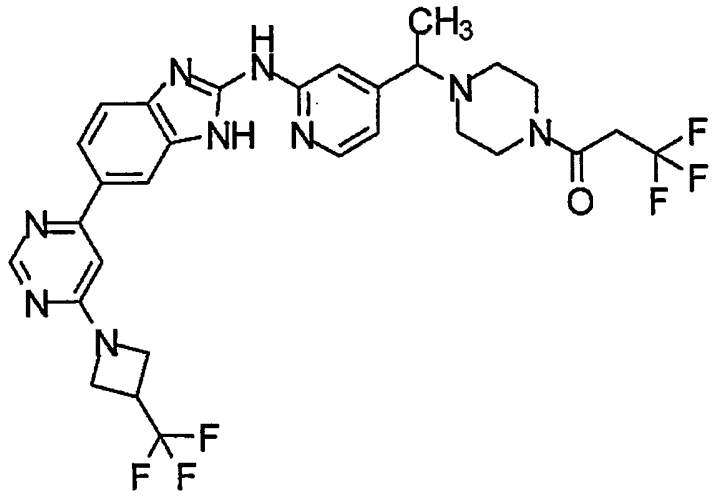
R^1 表示選自以下之基團：

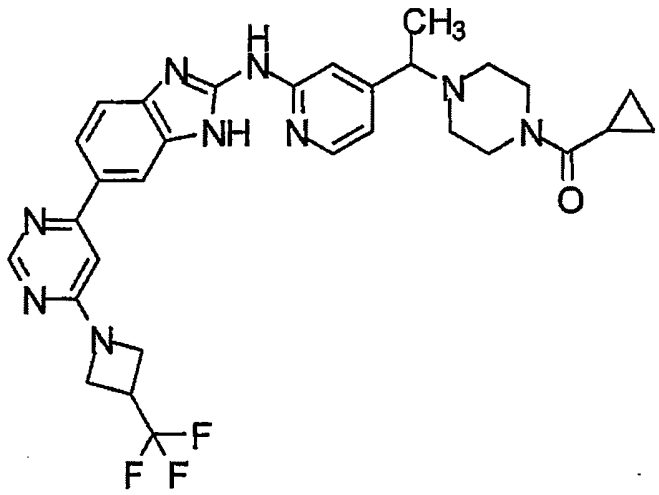


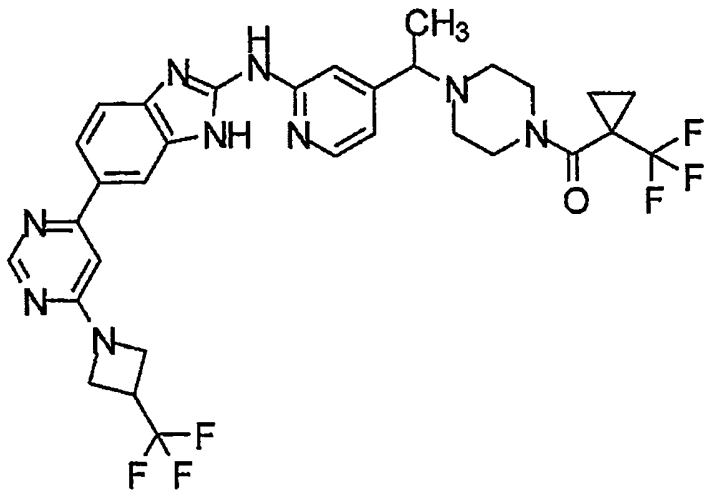
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

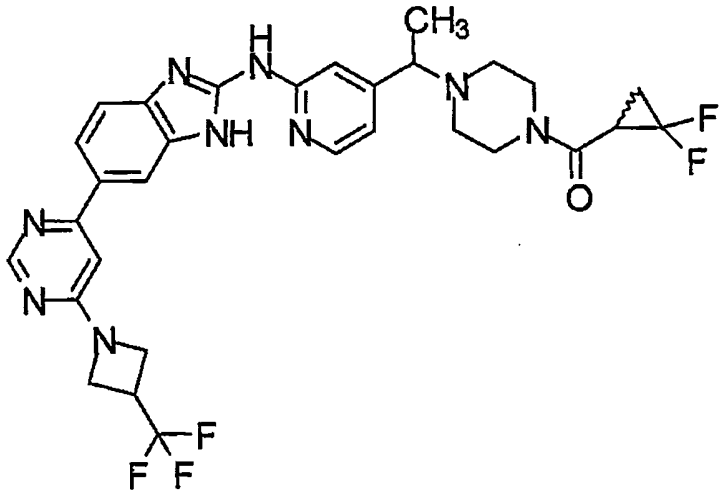
備型逆相HPLC或矽膠層析純化。

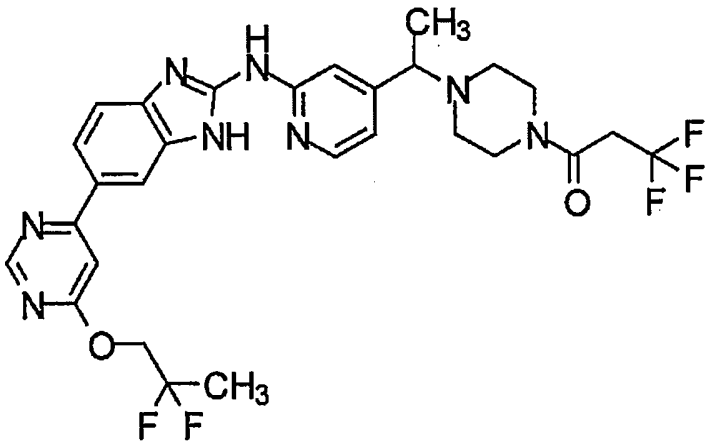
表19：

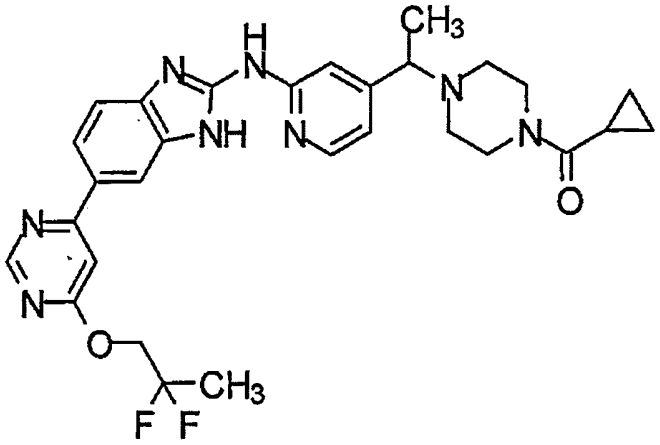
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例164.02	 **3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIneg): m/z = 632 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.291 (15.79), 1.308 (16.00), 2.327 (4.14), 2.342 (3.57), 2.351 (3.32), 2.364 (2.91), 2.416 (3.86), 2.428 (4.31), 2.441 (3.24), 2.456 (2.58), 2.518 (5.50), 2.523 (3.69), 2.539 (1.15), 2.665 (0.98), 2.669 (1.39), 2.673 (0.98), 3.424 (4.18), 3.436 (7.38), 3.449 (5.46), 3.467 (8.12), 3.482 (9.85), 3.578 (2.83), 3.606 (8.08), 3.634 (7.63), 3.661 (2.42), 3.775 (1.11), 3.787 (1.56), 3.797 (1.48), 3.809 (1.56), 3.821 (1.19), 4.016 (1.39), 4.104 (4.18), 4.117 (4.39), 4.127 (5.42), 4.140 (4.55), 4.330 (6.28), 4.352 (11.32), 4.375 (4.84), 6.949 (4.84), 6.962 (4.43), 7.028 (1.35), 7.181 (7.43), 7.392 (1.07), 7.411 (1.19), 7.561 (0.86), 7.873 (3.65), 7.894 (3.24), 8.153 (1.31), 8.265 (8.82), 8.278 (8.29), 8.321 (1.81), 8.567 (14.11), 8.569 (14.56), 10.714 (1.19), 12.252 (0.45)。 SM：化合物164.01及3,3,3-三氟丙酸

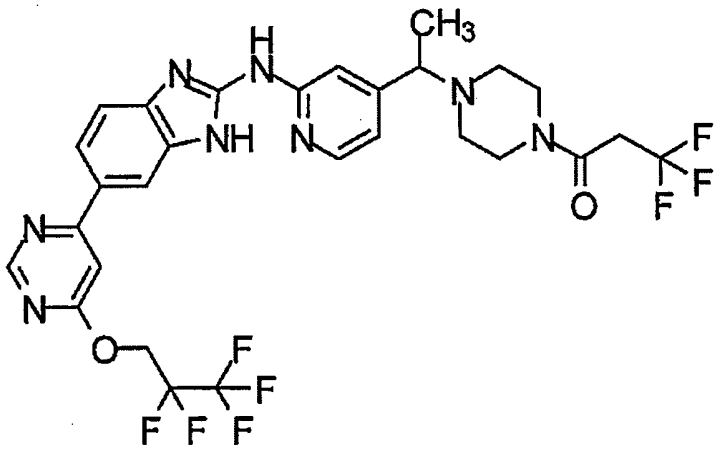
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例164.03	 **環丙基{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 591.6 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.643 (1.15), 0.655 (3.58), 0.663 (8.23), 0.668 (5.13), 0.675 (3.98), 0.682 (9.99), 0.686 (8.20), 0.691 (9.19), 0.698 (8.09), 0.703 (9.38), 0.710 (4.38), 0.723 (1.02), 1.147 (1.44), 1.163 (1.26), 1.228 (0.77), 1.293 (15.84), 1.310 (15.81), 1.752 (0.48), 1.893 (0.48), 1.902 (1.02), 1.915 (1.95), 1.921 (2.11), 1.934 (3.58), 1.946 (2.00), 1.953 (1.84), 1.965 (0.83), 2.322 (2.46), 2.326 (2.80), 2.331 (2.14), 2.395 (2.54), 2.518 (6.38), 2.522 (4.43), 2.539 (5.64), 2.664 (1.15), 2.668 (1.60), 2.673 (1.10), 2.685 (0.43), 3.432 (1.71), 3.449 (5.45), 3.466 (7.11), 3.672 (3.69), 3.764 (0.85), 3.775 (1.10), 3.786 (1.50), 3.798 (1.42), 3.809 (1.52), 3.822 (1.12), 4.104 (4.01), 4.117 (4.19), 4.127 (5.21), 4.140 (4.35), 4.330 (6.04), 4.352 (10.74), 4.374 (4.70), 6.937 (1.60), 6.956 (4.43), 6.970 (4.27), 7.027 (1.15), 7.193 (7.00), 7.411 (1.02), 7.544 (0.72), 7.872 (3.50), 7.893 (3.13), 8.154 (1.07), 8.265 (8.17), 8.278 (7.75), 8.321 (1.44), 8.567 (15.39), 8.570 (16.00), 8.585 (0.45), 8.588 (0.45), 10.732 (1.36), 12.247 (0.88), 12.299 (1.15)。 SM：化合物164.01及環丙烷甲酸

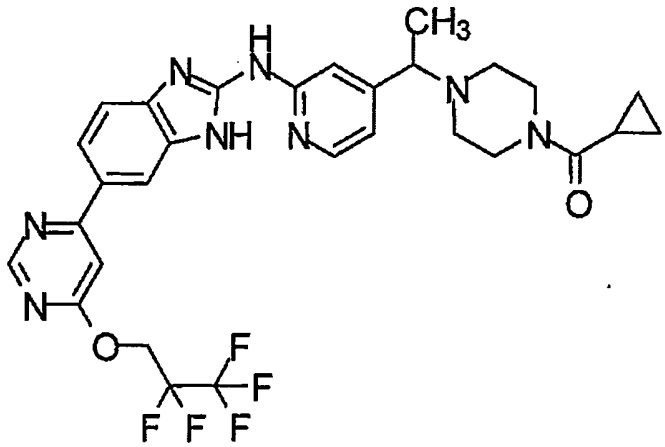
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例164.04	 **{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.23 min；MS (ESIneg): m/z = 658 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.036 (1.06), 1.053 (2.67), 1.071 (1.34), 1.159 (7.90), 1.213 (1.26), 1.252 (4.52), 1.264 (9.63), 1.284 (3.66), 1.297 (15.33), 1.314 (15.49), 1.678 (0.90), 1.753 (0.94), 2.323 (2.04), 2.327 (3.07), 2.332 (2.83), 2.347 (2.71), 2.361 (3.26), 2.375 (3.73), 2.461 (4.60), 2.518 (10.85), 2.523 (7.55), 2.540 (2.36), 2.665 (1.69), 2.669 (2.44), 2.673 (1.65), 2.679 (0.75), 3.431 (1.57), 3.448 (4.48), 3.465 (4.32), 3.482 (1.45), 3.572 (5.31), 3.761 (0.90), 3.772 (1.10), 3.784 (1.53), 3.795 (1.45), 3.806 (1.53), 3.818 (1.14), 4.102 (4.17), 4.114 (4.25), 4.125 (5.39), 4.138 (4.52), 4.326 (6.09), 4.349 (10.89), 4.372 (4.72), 6.930 (4.60), 6.943 (4.64), 6.968 (6.92), 7.457 (2.24), 7.478 (2.36), 7.842 (4.01), 7.846 (4.05), 7.863 (3.50), 7.867 (3.54), 8.233 (7.31), 8.245 (8.29), 8.557 (16.00), 8.560 (14.90)。 SM：化合物164.01及1-(三氟甲基]環丙烷甲酸

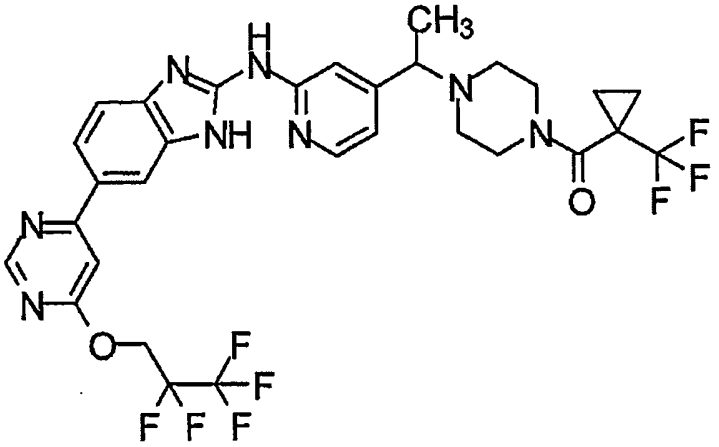
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例164.05	 **((1RS)-2,2-二氟環丙基){4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIneg): m/z = 626 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.986 (1.42), 1.002 (1.42), 1.055 (1.91), 1.071 (2.04), 1.144 (0.53), 1.228 (0.76), 1.302 (14.95), 1.318 (15.08), 1.700 (0.72), 1.752 (1.28), 1.759 (0.49), 1.778 (1.02), 1.789 (1.42), 1.807 (1.68), 1.820 (1.68), 1.838 (1.51), 1.858 (1.71), 1.872 (2.17), 1.891 (1.94), 1.904 (1.28), 1.923 (0.49), 2.322 (3.16), 2.326 (3.75), 2.331 (3.16), 2.336 (2.34), 2.349 (1.94), 2.365 (2.11), 2.446 (3.75), 2.518 (8.33), 2.522 (5.73), 2.539 (5.60), 2.567 (1.02), 2.664 (1.45), 2.668 (1.98), 2.673 (1.38), 2.685 (0.43), 3.075 (1.42), 3.095 (1.55), 3.103 (1.81), 3.110 (1.78), 3.124 (1.61), 3.129 (1.88), 3.138 (1.55), 3.157 (1.35), 3.429 (0.72), 3.467 (3.16), 3.476 (3.23), 3.484 (3.65), 3.494 (4.02), 3.511 (4.41), 3.561 (2.57), 3.624 (2.07), 3.659 (1.19), 3.762 (0.92), 3.773 (1.09), 3.784 (1.65), 3.795 (1.48), 3.807 (1.61), 3.819 (1.22), 4.103 (4.35), 4.116 (4.44), 4.126 (5.50), 4.139 (4.48), 4.328 (6.12), 4.350 (10.80), 4.373 (4.64), 6.944 (4.91), 6.959 (5.40), 6.973 (5.79), 7.385 (0.66), 7.464 (1.81), 7.480 (1.84), 7.855 (5.00), 7.860 (4.97), 7.876 (4.41), 7.880 (4.51), 8.248 (9.02), 8.261 (7.37), 8.548 (0.56), 8.561 (15.37), 8.565 (16.00)。 SM：化合物164.01及(1RS)-2,2-二氟環丙烷甲酸

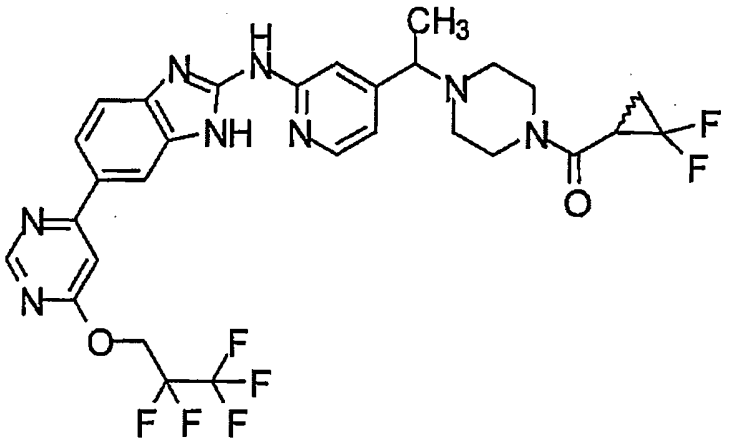
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例165.02	 **1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2-二氟丙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.25 min；MS (ESIneg): m/z = 603 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.035 (0.77), 1.053 (1.47), 1.070 (0.77), 1.143 (0.50), 1.229 (0.64), 1.293 (12.72), 1.310 (12.95), 1.721 (7.83), 1.769 (16.00), 1.817 (7.16), 2.323 (2.64), 2.327 (3.85), 2.331 (3.58), 2.337 (2.74), 2.345 (2.81), 2.367 (2.28), 2.419 (3.11), 2.430 (3.38), 2.442 (2.44), 2.457 (1.91), 2.518 (7.53), 2.523 (5.29), 2.537 (0.64), 2.665 (1.51), 2.669 (2.11), 2.673 (1.44), 3.425 (3.35), 3.438 (6.03), 3.450 (3.85), 3.473 (5.92), 3.482 (5.96), 3.580 (2.31), 3.608 (6.66), 3.635 (6.36), 3.662 (1.94), 4.017 (0.44), 4.355 (0.47), 4.679 (4.69), 4.712 (9.47), 4.745 (4.25), 6.965 (2.68), 7.174 (2.58), 7.404 (1.21), 7.425 (1.34), 7.482 (2.24), 7.568 (1.07), 7.599 (1.87), 7.944 (1.94), 8.228 (1.54), 8.278 (5.62), 8.291 (5.29), 8.397 (2.01), 8.828 (10.91), 8.831 (10.71), 10.764 (1.94), 12.276 (1.54), 12.299 (1.81)。 SM：化合物165.01及3,3,3-三氟丙酸

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例165.03	 **環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2-二氟丙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.22 min；MS (ESIneg): m/z = 561 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.664 (7.23), 0.684 (8.95), 0.692 (9.59), 0.704 (8.98), 1.146 (0.51), 1.228 (0.67), 1.296 (13.28), 1.313 (13.70), 1.720 (7.92), 1.769 (16.00), 1.817 (7.35), 1.905 (0.79), 1.918 (1.66), 1.924 (2.06), 1.937 (3.12), 1.955 (1.75), 2.326 (3.24), 2.399 (2.81), 2.619 (0.42), 2.669 (1.78), 3.456 (5.57), 3.472 (7.02), 3.677 (3.99), 4.678 (4.84), 4.712 (9.71), 4.745 (4.51), 6.968 (3.45), 6.979 (3.66), 7.189 (5.53), 7.422 (1.09), 7.485 (1.60), 7.594 (1.51), 7.940 (3.05), 7.961 (2.78), 8.229 (1.09), 8.278 (6.29), 8.291 (6.02), 8.395 (1.39), 8.829 (11.74), 10.757 (2.15), 12.306 (1.63)。 SM：化合物165.01及環丙烷甲酸

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例166.02	 **3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.37 min；MS (ESIneg): m/z = 657 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.035 (0.70), 1.052 (1.20), 1.070 (0.72), 1.144 (0.43), 1.228 (0.83), 1.293 (15.81), 1.310 (16.00), 2.318 (1.98), 2.323 (2.65), 2.327 (3.96), 2.331 (3.72), 2.344 (3.34), 2.353 (3.08), 2.366 (2.78), 2.418 (3.72), 2.429 (4.04), 2.443 (2.97), 2.458 (2.46), 2.518 (6.07), 2.523 (4.28), 2.539 (0.43), 2.665 (1.20), 2.669 (1.66), 2.673 (1.12), 3.425 (3.99), 3.437 (7.12), 3.450 (4.55), 3.472 (7.38), 3.481 (7.20), 3.488 (7.01), 3.579 (2.81), 3.607 (8.16), 3.634 (7.63), 3.662 (2.38), 4.017 (1.15), 5.212 (4.33), 5.246 (8.56), 5.280 (4.12), 6.963 (3.10), 6.971 (3.05), 7.179 (5.14), 7.408 (1.12), 7.429 (1.20), 7.539 (2.14), 7.573 (1.02), 7.592 (0.94), 7.664 (1.42), 7.964 (2.62), 7.985 (2.30), 8.253 (1.42), 8.278 (8.03), 8.291 (7.36), 8.415 (1.87), 8.875 (14.88), 8.877 (14.82), 10.761 (1.10)。 SM：化合物166.01及3,3,3-三氟丙酸

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例166.03	 **環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.35 min；MS (ESIneg): m/z = 615 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.644 (1.13), 0.656 (3.58), 0.663 (8.25), 0.668 (5.01), 0.676 (4.03), 0.683 (9.99), 0.687 (8.36), 0.692 (9.15), 0.699 (8.14), 0.704 (9.46), 0.711 (4.40), 0.723 (1.00), 0.862 (0.63), 1.035 (1.08), 1.052 (1.98), 1.070 (1.11), 1.145 (0.45), 1.227 (0.79), 1.296 (15.97), 1.313 (16.00), 1.904 (1.05), 1.916 (2.00), 1.923 (2.16), 1.935 (3.58), 1.947 (2.00), 1.954 (1.85), 1.966 (0.84), 2.323 (2.56), 2.327 (2.87), 2.331 (2.21), 2.397 (2.58), 2.518 (6.41), 2.523 (4.59), 2.619 (0.98), 2.665 (1.19), 2.669 (1.63), 2.673 (1.13), 3.438 (2.00), 3.454 (6.25), 3.471 (7.57), 3.674 (3.77), 5.210 (4.53), 5.245 (8.94), 5.280 (4.38), 6.964 (4.80), 6.978 (4.85), 7.224 (4.85), 7.487 (1.05), 7.591 (1.79), 7.956 (4.82), 7.960 (4.88), 7.977 (4.43), 7.981 (4.48), 8.273 (8.62), 8.287 (8.22), 8.340 (1.13), 8.873 (15.29), 8.875 (15.08), 8.899 (0.63), 10.775 (0.61), 12.337 (0.45)。 SM：化合物166.01及環丙烷甲酸

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例166.04	 **(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.42 min；MS (ESIneg): m/z = 683 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.145 (1.85), 1.161 (6.49), 1.215 (0.99), 1.254 (3.75), 1.266 (8.13), 1.289 (14.31), 1.305 (13.68), 2.323 (1.67), 2.327 (2.55), 2.332 (2.32), 2.342 (2.24), 2.357 (2.66), 2.370 (3.15), 2.453 (3.31), 2.466 (3.13), 2.518 (6.49), 2.523 (4.51), 2.665 (1.15), 2.669 (1.62), 2.673 (1.09), 2.678 (0.50), 3.439 (1.04), 3.455 (3.44), 3.472 (3.47), 3.488 (1.15), 3.568 (4.38), 5.212 (3.57), 5.247 (7.06), 5.280 (3.41), 6.963 (3.52), 6.975 (3.57), 7.193 (5.47), 7.435 (0.55), 7.554 (0.91), 7.960 (3.28), 7.964 (3.28), 7.981 (2.92), 7.984 (2.97), 8.276 (7.48), 8.289 (7.01), 8.402 (0.50), 8.874 (16.00), 8.876 (15.79), 10.765 (1.15), 12.305 (1.17)。 SM：化合物166.01及1-(三氟甲基]環丙烷甲酸

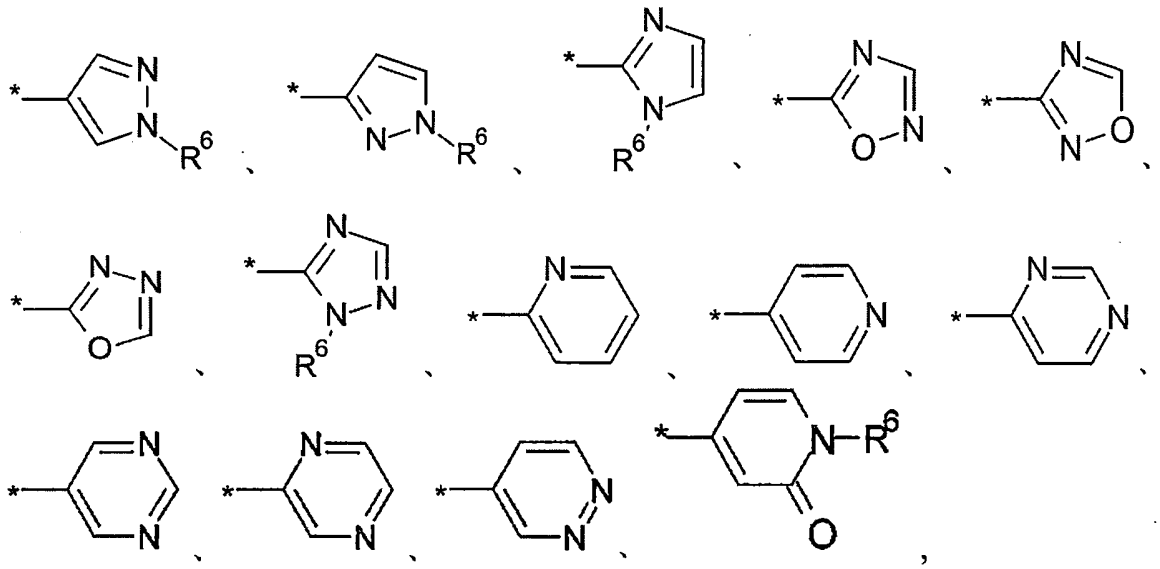
實例	結構 **IUPAC**名稱 LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例166.05	 **((1RS)-2,2-**二氟環丙基**)(4-{(1R**或**1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,3,3,3-**五氟丙氧基**)**嘧啶**-4-基]-1H-**苯并咪唑**-2-基}**胺基**)**吡啶**-4-基]**乙基**}**哌嗪**-1-基)**甲酮 LC-MS (方法2): R_t = 1.37 min；MS (ESIpos): m/z = 653 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.297 (13.82), 1.314 (14.14), 1.782 (0.87), 1.792 (1.26), 1.810 (1.51), 1.822 (1.49), 1.841 (1.44), 1.854 (1.39), 1.859 (1.56), 1.873 (1.86), 1.893 (1.71), 1.906 (1.14), 1.924 (0.40), 2.309 (1.29), 2.323 (2.50), 2.327 (2.95), 2.332 (2.50), 2.336 (2.18), 2.348 (1.66), 2.363 (2.38), 2.373 (1.93), 2.444 (2.95), 2.458 (2.23), 2.518 (7.18), 2.523 (4.98), 2.540 (0.77), 2.544 (0.74), 2.551 (0.84), 2.569 (0.87), 2.588 (0.59), 2.660 (0.47), 2.665 (1.07), 2.669 (1.51), 2.673 (1.07), 2.679 (0.50), 3.077 (1.21), 3.096 (1.36), 3.105 (1.54), 3.110 (1.61), 3.124 (1.39), 3.131 (1.63), 3.138 (1.39), 3.159 (1.16), 3.474 (2.75), 3.482 (3.15), 3.492 (3.72), 3.499 (3.86), 3.509 (3.34), 3.516 (3.37), 3.547 (1.93), 3.563 (2.28), 3.621 (1.73), 3.637 (1.54), 3.656 (0.92), 5.212 (3.94), 5.247 (7.75), 5.281 (3.74), 6.968 (3.64), 6.981 (3.72), 7.193 (5.52), 7.430 (0.57), 7.556 (0.99), 7.647 (0.72), 7.960 (3.39), 7.964 (3.44), 7.981 (3.02), 7.985 (3.12), 8.279 (7.73), 8.292 (7.23), 8.405 (0.59), 8.874 (15.98), 8.877 (16.00), 10.766 (1.21), 12.306 (0.94)。 SM：化合物166.01及(1RS)-2,2-二氟環丙烷甲酸

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：

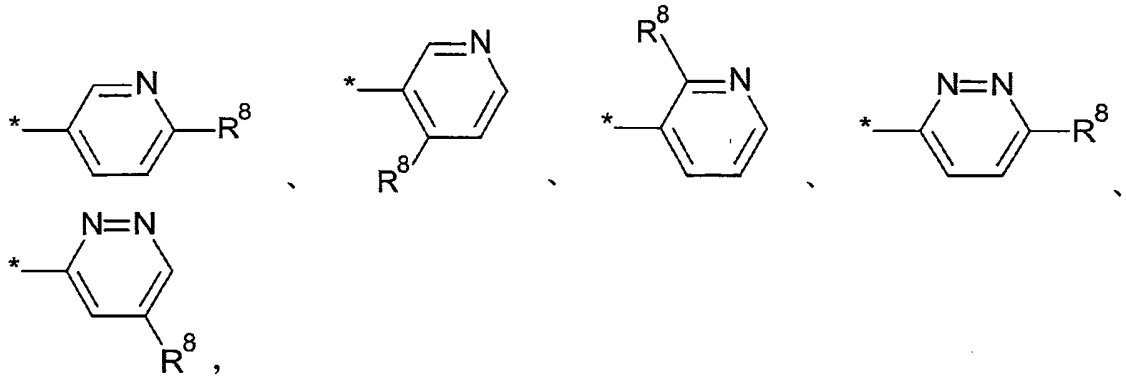


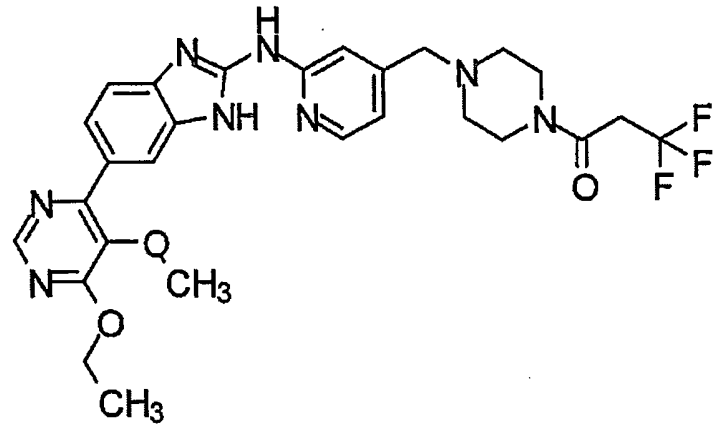
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

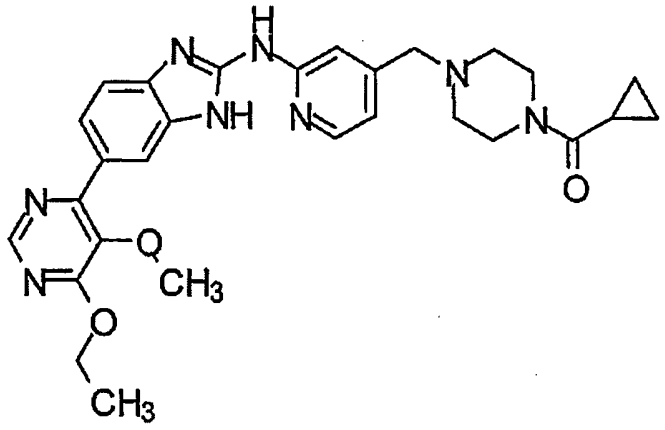
除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

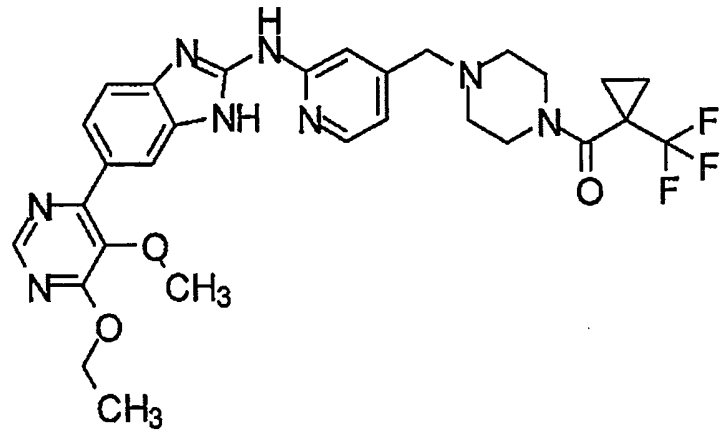
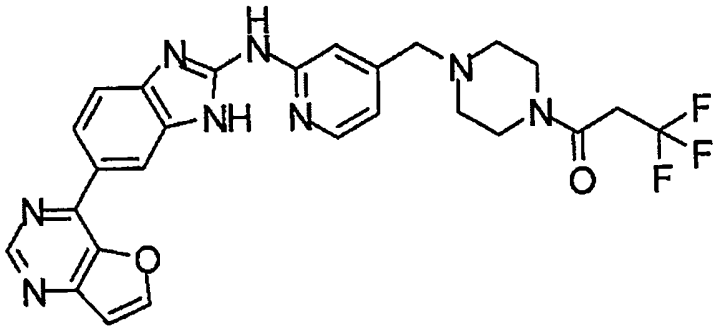
或

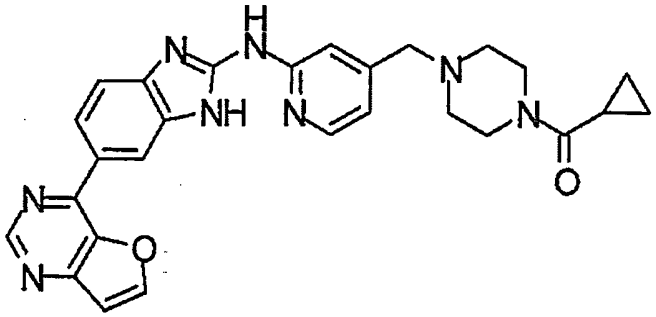
R^1 表示選自以下之基團：

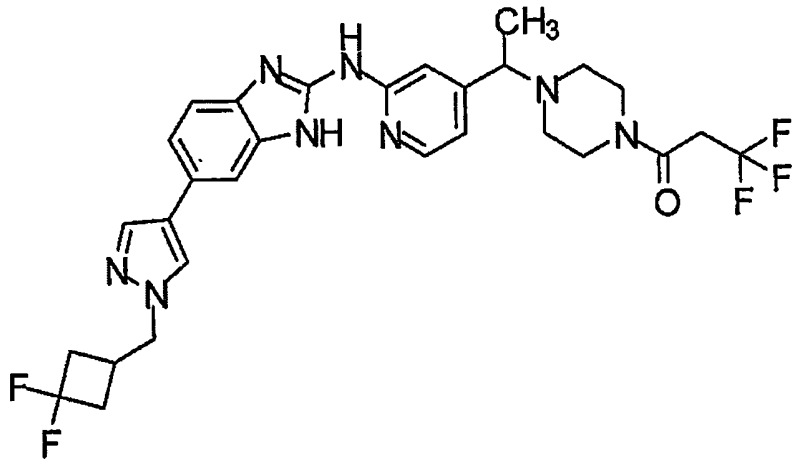


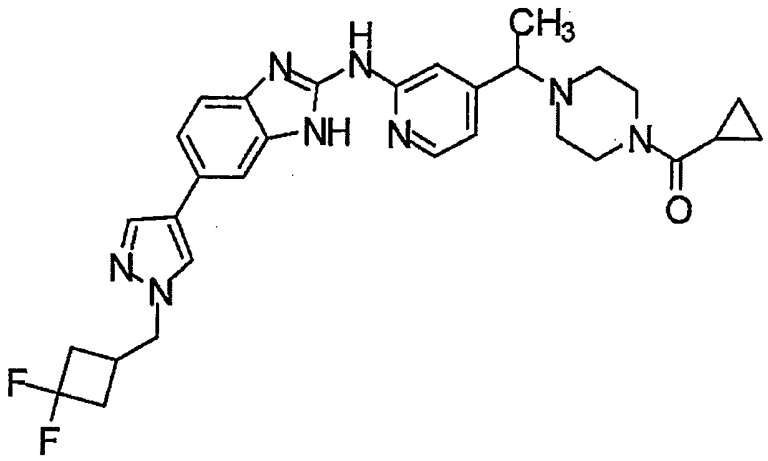
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例167.02	 **1-{4-[(2-{[6-(6-乙氧基-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 571 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.391 (7.25), 1.408 (16.00), 1.426 (7.44), 2.372 (1.83), 2.384 (2.84), 2.397 (2.14), 2.413 (1.92), 2.426 (2.71), 2.437 (2.10), 2.518 (4.30), 2.523 (3.07), 3.461 (1.93), 3.473 (2.65), 3.485 (2.31), 3.497 (2.28), 3.510 (2.86), 3.526 (8.53), 3.610 (1.29), 3.637 (3.66), 3.665 (3.45), 3.692 (1.15), 3.759 (4.33), 4.047 (1.06), 4.462 (1.89), 4.480 (6.24), 4.498 (6.15), 4.515 (1.79), 6.935 (2.04), 6.948 (2.08), 7.192 (2.95), 7.415 (0.49), 7.875 (0.51), 8.272 (3.14), 8.285 (3.07), 8.311 (0.70), 8.521 (7.59)。 SM：化合物167.01及3,3,3-三氟丙酸

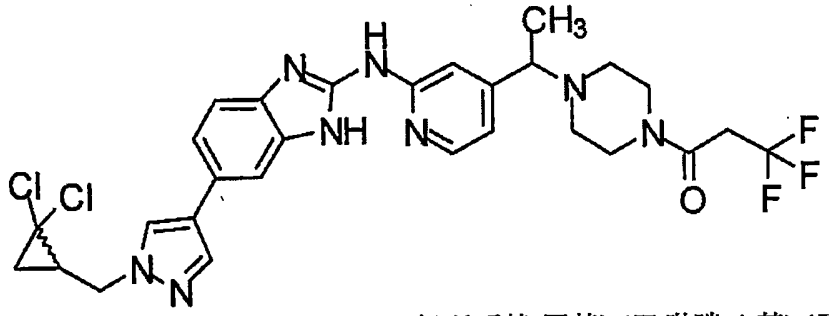
實例	結構 **IUPAC**名稱 LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例**167.03**	 **環丙基{4-[(2-{[6-(6-乙氧基-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 529 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.662 (0.54), 0.673 (1.62), 0.681 (3.68), 0.686 (2.36), 0.693 (1.82), 0.700 (4.40), 0.706 (3.10), 0.712 (3.82), 0.719 (3.78), 0.724 (4.53), 0.731 (2.14), 0.743 (0.53), 1.389 (7.25), 1.406 (16.00), 1.424 (7.60), 1.927 (0.44), 1.939 (0.93), 1.946 (1.00), 1.959 (1.65), 1.970 (0.95), 1.978 (0.87), 2.327 (0.45), 2.331 (0.47), 2.363 (1.84), 2.442 (1.85), 2.518 (1.29), 2.523 (0.87), 3.519 (8.78), 3.703 (1.79), 3.757 (4.93), 4.460 (1.92), 4.478 (6.23), 4.495 (6.15), 4.513 (1.88), 6.941 (2.21), 6.954 (2.25), 7.196 (2.83), 7.417 (0.44), 7.877 (0.47), 8.273 (3.45), 8.286 (3.35), 8.315 (0.61), 8.520 (8.23), 10.737 (0.74), 12.279 (0.74)。 SM：化合物167.01及環丙烷甲酸

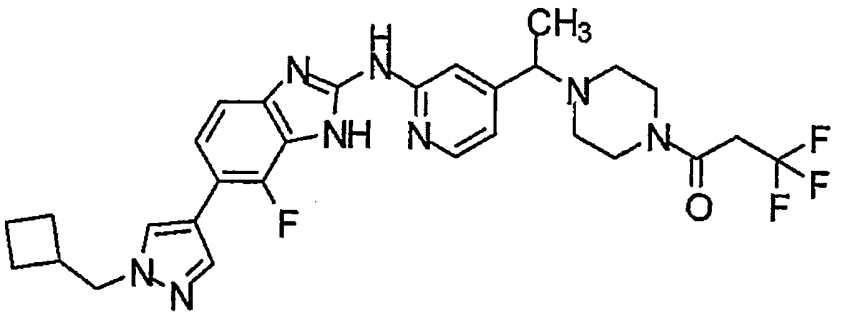
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例167.04	 **{4-[(2-{[6-(6-乙氧基-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.22 min；MS (ESIpos): m/z = 597 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.182 (3.38), 1.236 (0.57), 1.275 (1.95), 1.287 (4.02), 1.307 (1.28), 1.390 (7.23), 1.408 (16.00), 1.425 (7.39), 2.423 (4.14), 2.518 (1.91), 2.523 (1.35), 3.525 (7.41), 3.596 (2.25), 3.760 (4.10), 4.462 (1.86), 4.479 (6.12), 4.497 (6.05), 4.515 (1.76), 6.936 (2.04), 6.949 (2.09), 7.190 (2.83), 7.416 (0.46), 7.875 (0.48), 8.273 (3.17), 8.285 (3.06), 8.315 (0.65), 8.520 (7.67), 10.733 (0.65), 12.238 (0.45), 12.273 (0.84)。 SM：化合物167.01及1-(三氟甲基]環丙烷甲酸
實例168.02	 **3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.377 (3.49), 2.389 (5.27), 2.401 (3.92), 2.418 (3.55), 2.430 (5.03), 2.441 (3.94), 2.518 (4.23), 2.523 (3.04), 2.539 (3.03), 3.375 (0.58), 3.388 (0.56), 3.464 (3.55), 3.476 (4.83), 3.488 (4.18), 3.501 (4.12), 3.514 (4.90), 3.535 (14.77), 3.613 (2.45), 3.640 (6.92), 3.668 (6.44), 3.695 (2.02), 4.050 (2.30), 6.961 (2.86), 6.973 (2.73), 7.199 (3.68), 7.285 (14.92), 7.291 (14.27), 7.523 (1.17), 7.544 (1.30), 7.691 (0.50), 8.291 (3.99), 8.304 (4.32), 8.328 (1.13), 8.504 (0.74), 8.629 (16.00), 8.635 (15.41), 8.740 (1.89), 9.047 (4.60), 10.862 (0.82)。 SM：化合物168.01及3,3,3-三氟丙酸

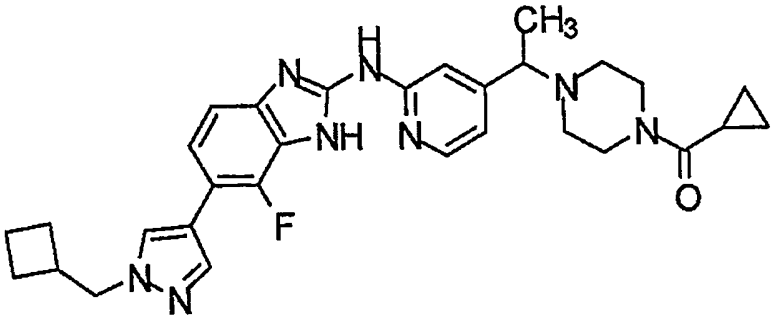
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例168.03	 **環丙基{4-[(2-{[6-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 0.97 min；MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.655 (0.88), 0.667 (2.24), 0.674 (4.47), 0.680 (3.15), 0.687 (2.42), 0.694 (5.21), 0.699 (2.70), 0.705 (3.00), 0.710 (4.37), 0.717 (4.75), 0.722 (5.29), 0.729 (2.79), 0.741 (0.73), 1.916 (0.58), 1.928 (1.20), 1.936 (1.26), 1.948 (2.05), 1.960 (1.18), 1.967 (1.06), 1.979 (0.48), 2.327 (0.53), 2.360 (2.26), 2.436 (2.25), 2.518 (0.77), 2.523 (0.51), 2.539 (3.10), 3.496 (2.62), 3.520 (10.35), 3.694 (2.12), 6.953 (2.82), 6.956 (2.81), 6.966 (2.88), 6.969 (2.89), 7.228 (3.83), 7.278 (10.05), 7.284 (10.17), 7.587 (0.79), 7.603 (0.82), 8.286 (6.33), 8.299 (5.19), 8.621 (10.93), 8.627 (10.75), 8.636 (0.58), 8.659 (0.65), 9.047 (16.00)。 SM：化合物168.01及環丙烷甲酸

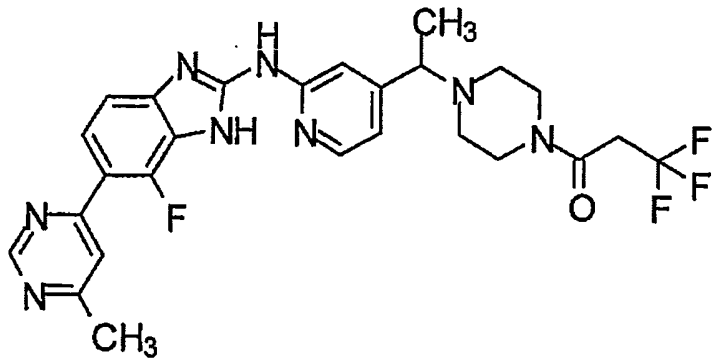
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例169.02	 **1-{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIpos): m/z = 603 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.071 (2.69), 1.088 (5.46), 1.106 (2.77), 1.138 (1.18), 1.230 (1.55), 1.289 (16.00), 1.306 (15.96), 2.084 (2.31), 2.327 (6.03), 2.649 (7.32), 2.668 (7.62), 3.372 (3.79), 3.389 (3.56), 3.436 (10.05), 3.477 (11.15), 3.578 (3.11), 3.606 (8.61), 3.633 (8.27), 3.661 (2.81), 4.245 (9.10), 4.259 (8.34), 5.759 (4.32), 6.926 (5.65), 6.939 (5.80), 7.169 (8.87), 7.235 (3.15), 7.255 (4.17), 7.369 (1.71), 7.577 (2.65), 7.825 (5.69), 8.123 (5.38), 8.250 (7.66), 8.263 (7.28), 10.586 (2.81), 12.055 (1.78)。 SM：化合物169.01及3,3,3-三氟丙酸

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例169.03	 **環丙基{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 561 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.642 (1.24), 0.654 (3.78), 0.661 (8.16), 0.666 (5.05), 0.674 (4.23), 0.680 (9.76), 0.685 (8.34), 0.690 (8.90), 0.697 (8.19), 0.702 (9.31), 0.709 (4.32), 0.721 (1.02), 1.227 (0.55), 1.288 (16.00), 1.304 (15.91), 1.898 (1.00), 1.911 (2.00), 1.918 (2.15), 1.930 (3.56), 1.942 (2.00), 1.949 (1.81), 1.961 (0.81), 2.307 (1.72), 2.318 (1.75), 2.322 (1.91), 2.326 (1.99), 2.331 (1.61), 2.390 (2.87), 2.425 (3.38), 2.444 (4.15), 2.458 (4.60), 2.465 (4.84), 2.518 (4.26), 2.522 (3.06), 2.539 (1.12), 2.608 (1.57), 2.628 (3.05), 2.636 (3.29), 2.647 (5.48), 2.664 (4.41), 2.668 (4.36), 2.673 (3.81), 2.702 (1.55), 2.723 (0.49), 3.417 (1.58), 3.433 (4.90), 3.450 (6.32), 3.466 (4.77), 3.666 (3.90), 4.243 (6.69), 4.257 (5.98), 6.926 (5.33), 6.929 (5.24), 6.939 (5.35), 6.942 (5.26), 7.174 (8.31), 7.248 (1.91), 7.311 (0.64), 7.419 (0.75), 7.544 (0.93), 7.618 (0.76), 7.833 (1.52), 8.127 (1.42), 8.247 (8.72), 8.260 (8.10), 10.573 (2.54), 12.034 (2.44)。 SM：化合物169.01及環丙烷甲酸

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例170.02	 **1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氯環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 621 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.071 (2.54), 1.088 (5.35), 1.105 (2.36), 1.154 (5.03), 1.172 (10.36), 1.190 (4.99), 1.232 (0.65), 1.289 (7.05), 1.305 (7.18), 1.619 (2.05), 1.639 (4.11), 1.658 (2.54), 1.846 (2.22), 1.865 (2.34), 1.874 (2.81), 1.892 (2.25), 1.907 (1.61), 1.988 (16.00), 2.282 (0.67), 2.300 (1.76), 2.309 (1.16), 2.319 (2.26), 2.327 (3.38), 2.337 (2.15), 2.346 (2.41), 2.364 (1.70), 2.416 (1.58), 2.425 (1.70), 2.453 (1.19), 2.463 (0.78), 2.467 (0.74), 2.518 (3.18), 2.523 (2.32), 2.665 (0.64), 2.669 (0.88), 2.673 (0.64), 2.888 (0.42), 3.354 (0.90), 3.371 (2.55), 3.389 (2.61), 3.406 (0.99), 3.423 (1.80), 3.436 (3.45), 3.446 (2.18), 3.455 (2.58), 3.473 (3.51), 3.565 (0.78), 3.578 (1.32), 3.606 (3.80), 3.634 (3.55), 3.661 (1.13), 4.000 (1.22), 4.017 (3.76), 4.035 (3.74), 4.053 (1.23), 4.326 (2.89), 4.345 (2.31), 5.759 (0.52), 6.922 (2.23), 6.925 (2.25), 6.936 (2.25), 6.938 (2.29), 7.168 (3.54), 7.256 (0.73), 7.887 (0.61), 8.159 (0.54), 8.249 (3.84), 8.262 (3.68), 10.580 (0.71), 12.046 (0.78)。 SM：化合物170.01及3,3,3-三氟丙酸

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例171.02	 **1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.28 min；MS (ESIpos): m/z = 585 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.282 (15.89), 1.298 (16.00), 1.744 (0.44), 1.750 (0.54), 1.768 (2.52), 1.774 (1.39), 1.789 (3.94), 1.795 (2.47), 1.807 (5.88), 1.819 (7.01), 1.823 (5.97), 1.829 (8.55), 1.847 (2.97), 1.855 (3.45), 1.869 (1.68), 1.877 (2.39), 1.893 (0.93), 1.961 (2.16), 1.975 (3.23), 1.983 (4.45), 1.992 (4.04), 2.003 (4.30), 2.021 (1.88), 2.033 (0.47), 2.294 (0.88), 2.306 (1.68), 2.321 (3.05), 2.332 (3.84), 2.345 (3.32), 2.358 (2.82), 2.411 (3.87), 2.421 (4.25), 2.434 (3.08), 2.449 (2.40), 2.518 (1.79), 2.523 (1.24), 2.539 (0.87), 2.669 (0.44), 2.744 (0.97), 2.763 (2.31), 2.781 (3.05), 2.800 (2.57), 2.819 (1.15), 3.421 (4.30), 3.433 (7.79), 3.457 (5.93), 3.474 (9.37), 3.489 (4.98), 3.577 (2.96), 3.604 (8.55), 3.632 (8.02), 3.659 (2.50), 4.158 (13.39), 4.177 (13.20), 6.940 (5.18), 6.942 (5.23), 6.953 (5.23), 6.955 (5.27), 7.111 (4.90), 7.242 (1.40), 7.262 (3.00), 7.278 (2.80), 7.303 (5.13), 7.323 (2.27), 7.827 (10.80), 8.059 (8.48), 8.062 (8.19), 8.262 (6.76), 8.275 (6.36), 10.799 (1.32), 12.196 (0.41)。 SM：化合物171.01及3,3,3-三氟丙酸

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例171.03	 **(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.25 min；MS (ESIpos): m/z = 543.3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.639 (1.18), 0.651 (3.68), 0.659 (7.90), 0.671 (4.13), 0.678 (9.28), 0.684 (6.84), 0.690 (8.36), 0.697 (8.40), 0.702 (9.69), 0.709 (4.77), 0.721 (1.19), 1.282 (15.81), 1.299 (16.00), 1.743 (0.44), 1.749 (0.53), 1.767 (2.57), 1.788 (3.99), 1.795 (2.54), 1.807 (6.01), 1.819 (7.16), 1.823 (6.10), 1.828 (8.54), 1.847 (3.06), 1.854 (3.54), 1.869 (1.71), 1.876 (2.43), 1.892 (1.87), 1.904 (2.22), 1.911 (2.35), 1.923 (3.73), 1.935 (2.31), 1.942 (2.10), 1.955 (2.15), 1.960 (2.33), 1.974 (3.31), 1.982 (4.50), 1.992 (4.15), 2.003 (4.36), 2.021 (1.91), 2.033 (0.48), 2.302 (1.75), 2.322 (1.47), 2.327 (1.52), 2.331 (1.42), 2.384 (2.72), 2.437 (2.17), 2.518 (1.96), 2.523 (1.35), 2.539 (0.96), 2.609 (0.93), 2.669 (0.46), 2.744 (0.97), 2.762 (2.34), 2.780 (3.10), 2.799 (2.58), 2.818 (1.16), 3.421 (1.54), 3.437 (4.69), 3.454 (6.68), 3.468 (4.77), 3.661 (4.11), 4.158 (13.02), 4.176 (12.81), 6.947 (5.17), 6.959 (5.25), 7.112 (6.43), 7.241 (1.73), 7.260 (3.53), 7.277 (3.37), 7.303 (6.95), 7.324 (3.19), 7.826 (10.39), 8.059 (8.30), 8.262 (6.34), 8.275 (6.09), 10.800 (5.01), 12.278 (4.74)。 SM：化合物171.01及環丙烷甲酸

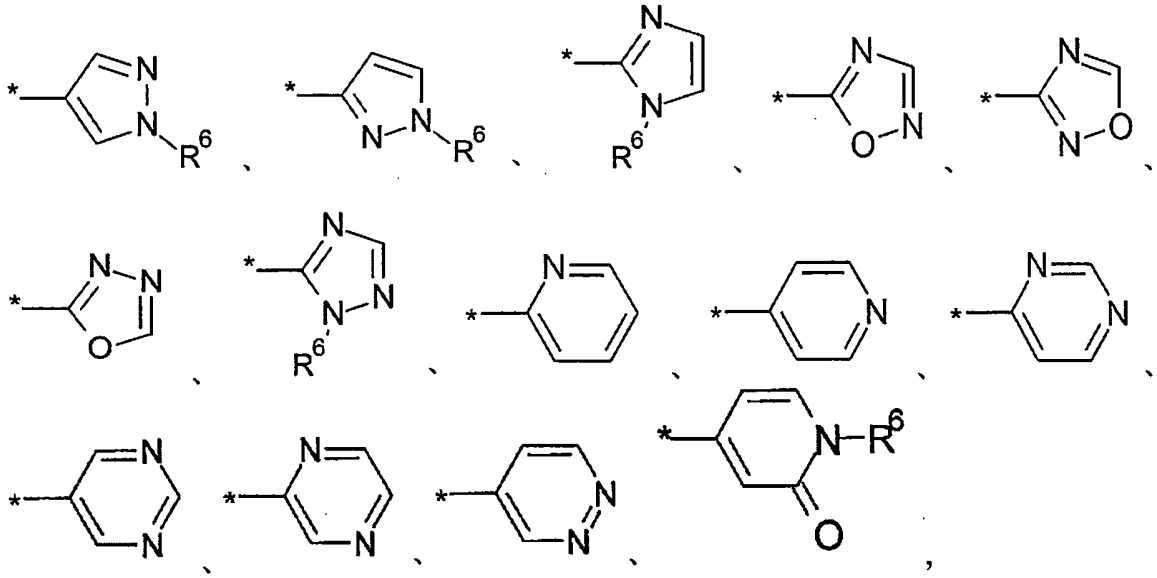
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例172.02	 **3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氟-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.069 (3.62), 1.087 (7.43), 1.105 (3.67), 1.291 (5.27), 1.308 (5.29), 2.328 (1.44), 2.343 (1.39), 2.366 (1.12), 2.418 (1.49), 2.430 (1.77), 2.445 (1.37), 2.459 (1.14), 2.523 (2.62), 2.532 (16.00), 2.669 (0.45), 3.352 (1.36), 3.370 (3.73), 3.387 (3.68), 3.404 (1.34), 3.439 (2.85), 3.450 (1.85), 3.480 (3.19), 3.492 (2.72), 3.580 (1.00), 3.608 (2.85), 3.635 (2.70), 3.663 (0.88), 6.972 (1.61), 6.985 (1.66), 7.134 (2.53), 7.446 (1.88), 7.467 (2.09), 7.710 (0.96), 7.728 (1.31), 7.747 (0.85), 7.817 (2.58), 8.285 (2.01), 8.298 (1.96), 9.094 (3.76), 9.096 (3.73), 10.917 (2.79), 12.500 (1.71)。 SM：化合物172.01及3,3,3-三氟丙酸

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



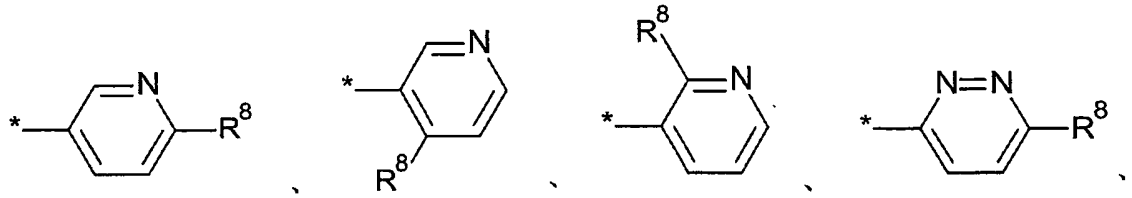
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

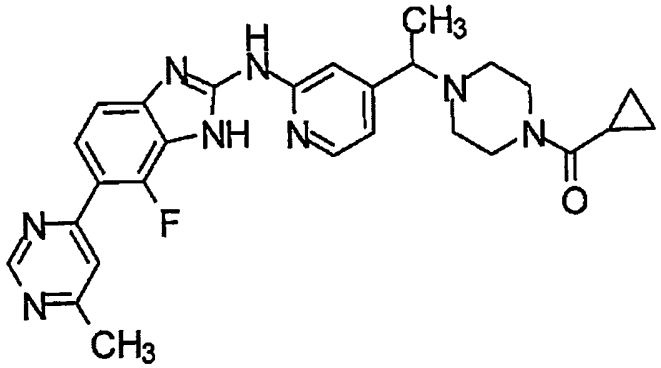
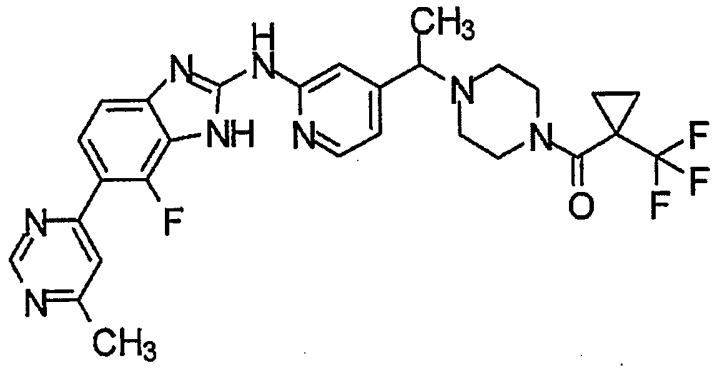
除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

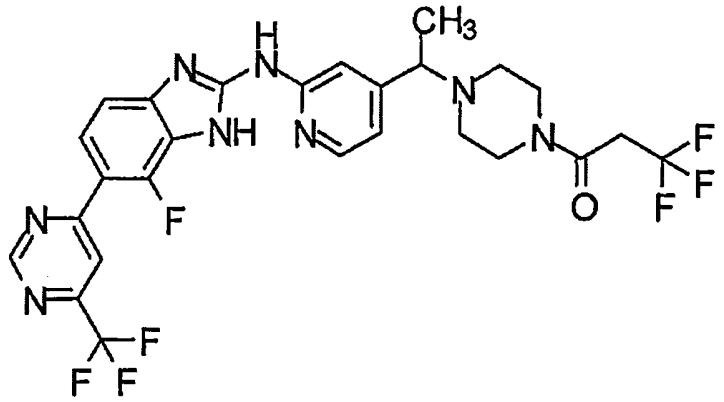
及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

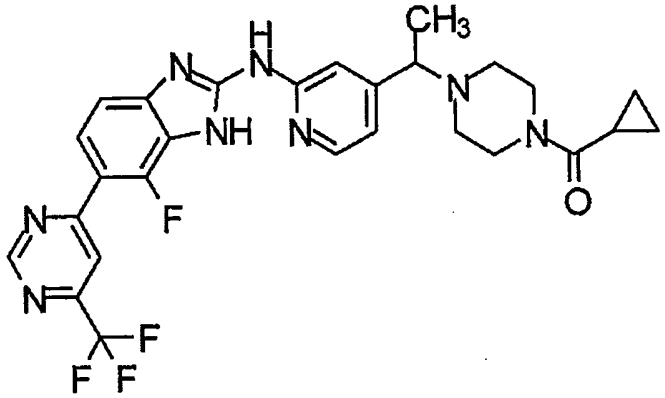
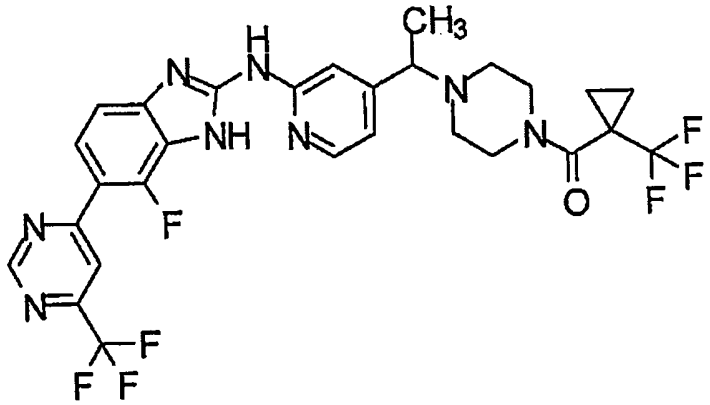
在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



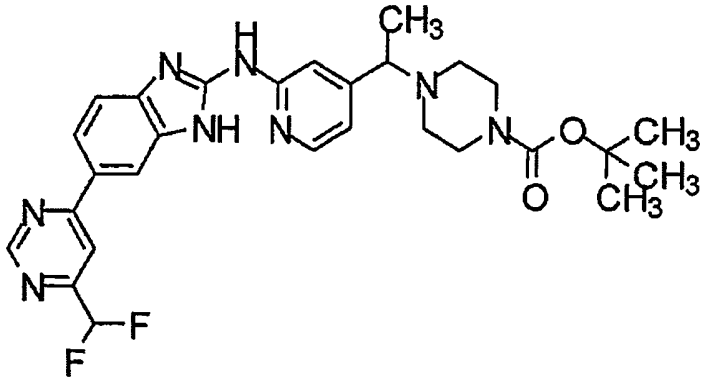
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例172.03	 **環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氟-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.654 (1.11), 0.662 (2.46), 0.667 (1.55), 0.674 (1.25), 0.681 (2.92), 0.686 (2.44), 0.691 (2.63), 0.698 (2.45), 0.703 (2.84), 0.710 (1.32), 1.290 (4.81), 1.307 (4.86), 1.912 (0.61), 1.919 (0.66), 1.931 (1.06), 1.943 (0.59), 1.950 (0.54), 2.317 (0.51), 2.322 (0.54), 2.326 (0.54), 2.331 (0.45), 2.392 (0.80), 2.518 (0.96), 2.530 (16.00), 3.438 (0.59), 3.455 (1.87), 3.471 (2.20), 3.671 (1.17), 6.977 (1.47), 6.989 (1.47), 7.141 (1.11), 7.443 (0.76), 7.464 (0.82), 7.713 (0.46), 7.731 (0.71), 7.750 (0.43), 7.813 (2.20), 8.285 (2.07), 8.299 (1.95), 9.092 (3.64), 9.095 (3.71), 10.916 (1.11), 12.506 (0.71)。 SM：化合物172.01及環丙烷甲酸
實例172.04	 **{4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氟-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 569 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.163 (9.51), 1.288 (16.00), 1.303 (13.93), 2.371 (6.84), 2.668 (2.55), 3.477 (4.12), 3.575 (8.74), 6.989 (4.50), 7.150 (5.99), 7.447 (3.61), 7.467 (4.00), 7.730 (3.61), 7.817 (6.49), 8.297 (4.53), 9.097 (7.11), 10.912 (5.96), 12.496 (4.89)。 SM：化合物172.01及1-(三氟甲基]環丙烷甲酸

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例173.02	 **3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氟-6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.28 min；MS (ESIpos): m/z = 597 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.811 (2.55), 0.828 (4.99), 0.833 (4.35), 0.855 (7.22), 0.934 (2.92), 0.950 (3.07), 1.031 (0.64), 1.049 (0.66), 1.069 (1.08), 1.086 (1.58), 1.104 (1.01), 1.133 (0.64), 1.240 (5.75), 1.293 (11.25), 1.309 (11.04), 1.393 (7.81), 1.483 (0.76), 1.515 (0.42), 1.580 (0.71), 1.705 (0.59), 2.331 (3.79), 2.344 (3.79), 2.432 (4.86), 2.446 (4.52), 2.618 (0.64), 2.669 (1.15), 3.330 (16.00), 3.370 (0.96), 3.387 (0.96), 3.483 (8.78), 3.580 (2.11), 3.608 (5.68), 3.635 (5.51), 3.662 (1.94), 5.758 (4.06), 6.985 (3.39), 6.997 (3.59), 7.147 (4.91), 7.506 (3.15), 7.527 (3.49), 7.834 (1.72), 7.852 (2.71), 7.870 (1.72), 8.293 (4.21), 8.307 (5.13), 8.317 (6.91), 9.490 (6.86), 10.986 (5.40), 12.599 (3.73)。 SM：化合物173.01及3,3,3-三氟丙酸

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例173.03	 **環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氟-6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.666 (9.63), 0.692 (13.39), 0.704 (12.33), 0.826 (0.50), 0.859 (0.60), 1.144 (0.60), 1.225 (1.24), 1.296 (15.72), 1.312 (16.00), 1.925 (2.75), 1.937 (3.85), 2.323 (3.99), 2.327 (4.54), 2.331 (3.76), 2.398 (4.08), 2.523 (9.86), 2.540 (2.80), 2.620 (0.87), 2.665 (1.79), 2.669 (2.48), 2.673 (1.83), 3.466 (9.08), 3.481 (8.76), 3.503 (4.26), 3.676 (5.64), 6.992 (5.32), 7.004 (5.50), 7.177 (4.26), 7.494 (2.80), 7.513 (2.98), 7.859 (3.48), 8.294 (6.01), 8.314 (12.15), 9.487 (12.29), 10.966 (1.24), 12.561 (0.50)。 SM：化合物173.01及環丙烷甲酸
實例173.04	 **(4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氟-6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 623 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.161 (9.24), 1.218 (3.55), 1.285 (16.00), 1.300 (14.44), 2.368 (6.31), 2.668 (1.25), 3.332 (13.26), 3.481 (4.25), 6.994 (4.45), 7.169 (5.01), 7.503 (3.26), 7.523 (3.54), 7.851 (3.29), 8.311 (8.32), 9.486 (6.19), 10.977 (5.36), 12.585 (4.43)。 SM：化合物173.01及1-(三氟甲基]環丙烷甲酸

實例174.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



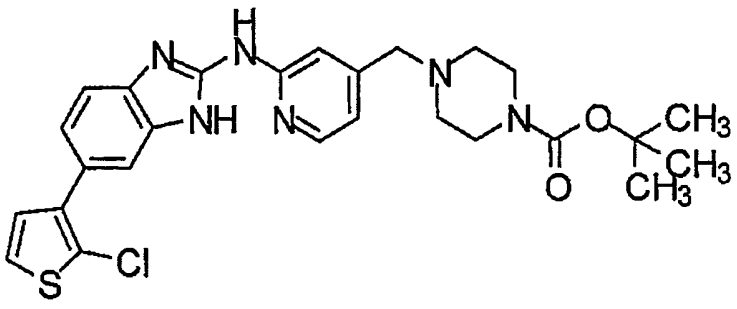
將4-[(1R或1S)-1-{2-[({2-胺基-4-[6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]苯基}硫代胺甲醯基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，參見化合物174.01.02)溶解於二氯甲烷(6.6 ml)中，且添加DIC (240 µl，1.5 mmol)。將反應混合物在惰性氛圍下攪拌隔夜。在無進一步處理之情況下藉由矽膠急驟層析純化粗殘餘物，得到228 mg (90%純度)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.35 min；MS (ESIpos): m/z = 551 $[M+H]^+$

1H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.29 (d, 3H), 1.34 - 1.42 (m, 9H), 2.23 - 2.34 (m, 2H), 2.35 - 2.44 (m, 2H), 3.33 (s, 4H), 3.45 (q, 1H), 6.86 - 7.21 (m, 3H), 7.38 - 7.69 (m, 1H), 7.98 - 8.23 (m, 2H), 8.26 - 8.53 (m, 2H), 9.29 (s, 1H), 10.83 (br s, 1H), 12.39 (br s, 1H)。

實例175.01

4-[(2-{[6-(2-氯噻吩-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



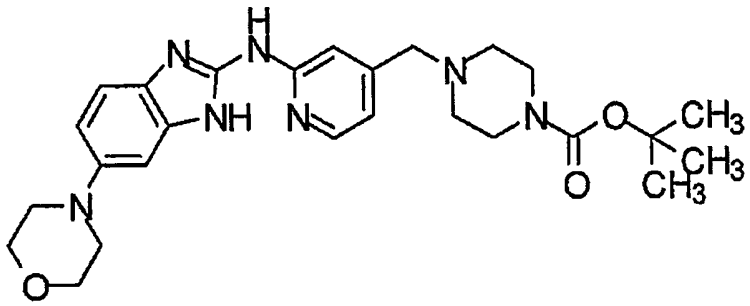
在室溫下在惰性氛圍下將4-{[2-({[4-胺基-6-(2-氯噻吩-3-基)吡啶-3-基]硫代胺甲醯基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(630 mg，參見化合物107.01.02)及EDCI (216 mg)於二氯甲烷(15 ml)中攪拌過週末。在減壓下濃縮混合物。藉由矽膠急驟層析純化粗殘餘物，得到160 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): Rt = 1.44 min；MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.395 (16.00), 1.415 (1.94), 2.323 (0.56), 2.327 (0.68), 2.332 (0.68), 2.337 (0.69), 2.347 (1.16), 2.359 (1.40), 2.371 (1.01), 2.518 (1.71), 2.523 (1.21), 2.669 (0.44), 3.498 (1.76), 5.759 (5.93), 6.918 (0.50), 6.931 (0.50), 7.229 (0.42), 7.234 (0.54), 7.248 (0.61), 7.530 (0.56), 7.543 (0.47), 7.552 (0.41), 8.255 (0.67), 8.268 (0.63)。

實例176.01

4-[(2-{[6-(嗎啉-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在室溫下在惰性氛圍下將4-{[2-({[2-胺基-4-(嗎啉-4-基)苯基]硫代胺甲醯基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(380 mg，參見化合物176.01.03)及EDCI (138 mg)於二氯甲烷(13 ml)中攪拌隔夜。在減壓下濃縮混合物。藉由矽膠急驟層析純化粗殘餘物，得到43.0 mg (95%純度)之標

題化合物。

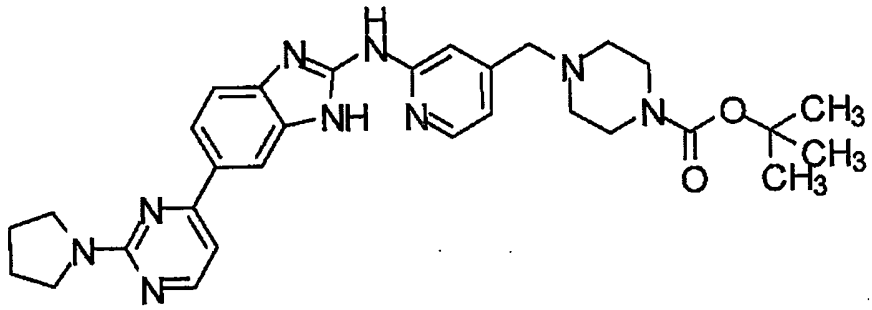
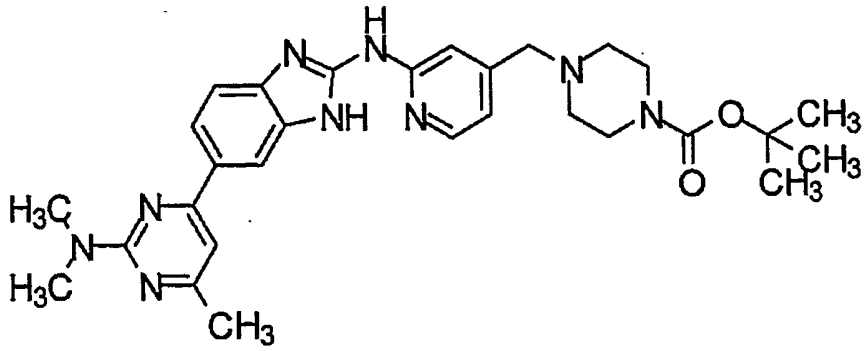
LC-MS (方法2): R_t = 1.19 min；MS (ESIpos): m/z = 494 $[M+H]^+$

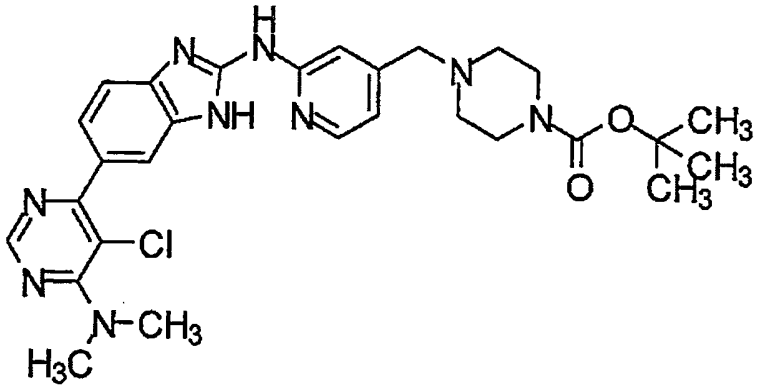
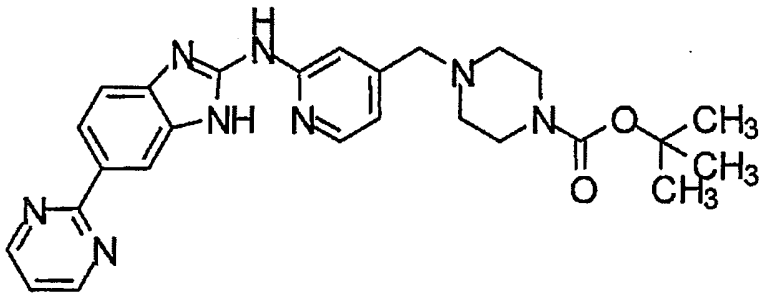
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.39 (s, 9H), 2.33 - 2.37 (m, 4H), 3.00 - 3.07 (m, 4H), 3.33 - 3.37 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.73 - 3.79 (m, 4H), 6.74 (br s, 1H), 6.85 - 7.10 (m, 2H), 7.14 (br s, 1H), 7.18 - 7.37 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 10.36 - 10.54 (m, 1H), 11.84 (br s, 1H)。

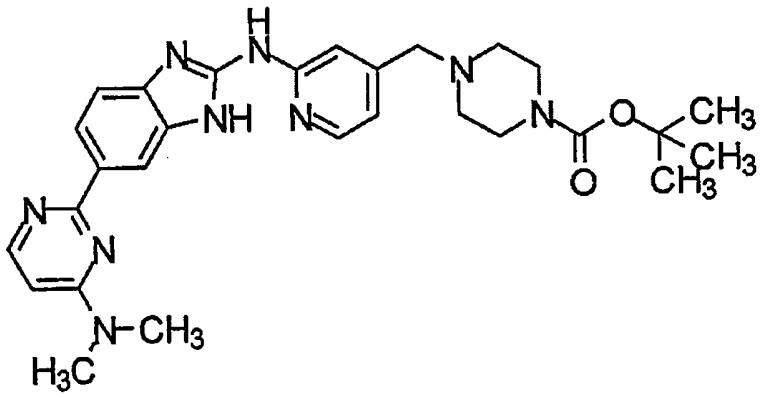
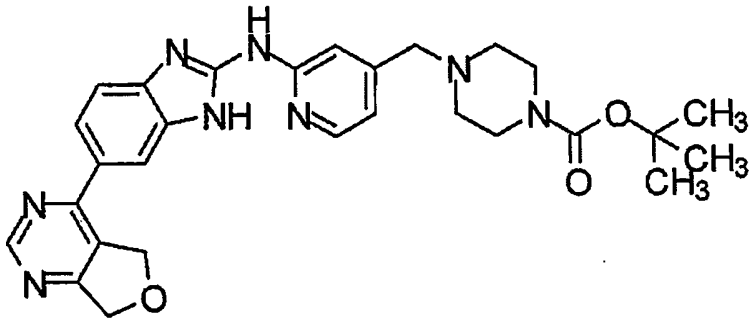
下表20中展示之實例化合物係根據以下通用程序製備：

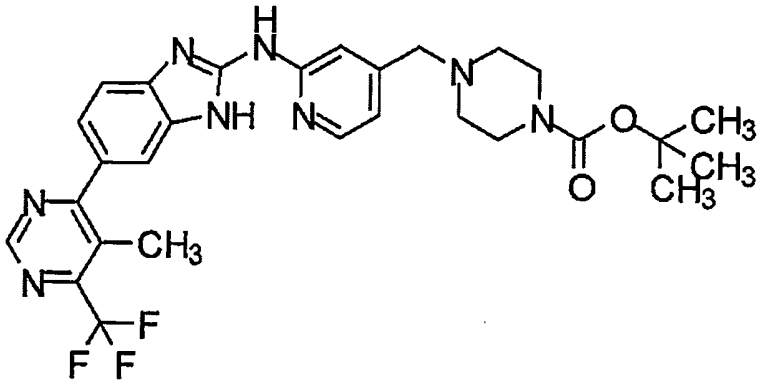
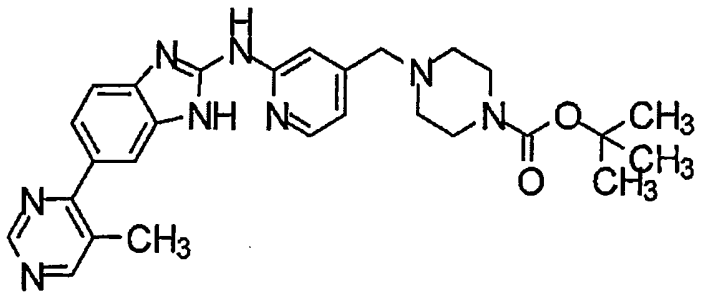
將化合物**01.04** (1 eq.)及各別雜芳基鹵化物(1.3 eq)溶解於DME中，且添加Na_2CO_3之水溶液(2.5 eq，2 M)。將混合物用氬氣噴射，且添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(0.1 eq)。將反應混合物在150℃下攪拌2小時(若反應不完全，則添加1.3 eq.之雜芳基鹵化物以及0.1 eq.之催化劑，且將反應混合物再在150℃下攪拌2與20小時之間)。隨後將反應混合物經由聚矽氧濾紙過濾且在減壓下濃縮。將粗混合物在無處理之情況下藉由製備型HPLC純化為所要化合物。

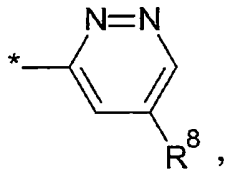
表20：

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例**177.01**	 **4-{[2-({6-[2-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.41 min；MS (ESIpos): m/z = 556.6 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 1.40 - 1.43 (m, 1H), 1.99 (m, 8H), 2.36 (br t, 4H), 3.35 (br s, 4H), 3.49 - 3.51 (m, 2H), 6.34 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 8.17 (br d, 1H), 8.20 - 8.24 (t, 2H), 8.26 (d, 1H), 10.68 (br s, 1H), 12.14 - 12.27 (m, 1H)。
實例**178.01**	 **4-{[2-({6-[2-(二甲胺基)-6-甲基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.47 min；MS (ESIpos): m/z = 544.6 $[M+H]^+$

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例179.01	 **4-{[2-({6-[5-氯-6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.3 min；MS (ESIpos): m/z = 564 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.39 (s, 9H), 2.36 (br t, 4H), 3.18 (s, 6H), 3.35 (br s, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 1H), 7.66 - 7.93 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.71 (br d, 1H), 12.25 (br d, 1H)。
實例180.01	 **4-[(2-{[6-(嘧啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.24 min；MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (s, 9H) 2.33 - 2.41 (m,4 H) 3.35 (br s, 4H) 3.50 (s, 2H) 6.94 (d, 1H) 7.17 (br s, 1H) 7.30 - 7.37 (m, 1H) 7.37 - 7.61 (m, 1H) 8.19 (br s, 1H) 8.27 (d, 1H) 8.36 - 8.62 (m, 1H) 8.84 (d, 2H) 10.74 (s, 1H) 12.28 (br s, 1H)

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例**181.01**	 **4-{[2-({6-[4-(二甲胺基)嘧啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 2.32 min；MS (ESIpos): m/z = 530 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, 氯仿-d): δ [ppm]= 1.43 (s, 9H), 2.33 (br s, 4H), 3.15 - 3.27 (m, 5H), 3.30 - 3.39 (m, 4H), 3.44 (br s, 2H), 6.25 - 6.38 (m, 1H), 6.86 - 6.99 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.46 - 7.73 (m, 1H), 8.23 - 8.77 (m, 4H), 12.40 (br s, 1H), 12.74 (br s, 1H)。
實例**182.01**	 **4-[(2-{[6-(5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.2 min；MS (ESIpos): m/z = 529 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.35 - 1.43 (m, 9H), 2.36 (br t, 4H), 3.35 (br s, 4H), 3.51 (s, 2H), 4.99 - 5.04 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.96 (br d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.43 - 7.84 (m, 3H), 7.91 - 8.15 (m, 1H), 8.26 - 8.32 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.67 - 10.89 (m, 1H)。

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例**183.01**	 **4-{[2-({6-[5-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.39 min；MS (ESIpos): m/z = 569.5 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.34 - 1.47 (m, 9H), 2.31 - 2.42 (m, 4H), 2.52 (br s, 3H), 3.35 (br s, 4H), 3.43 - 3.56 (m, 2H), 6.90 - 7.00 (m, 1H), 7.16 - 7.21 (m, 1H), 7.28 - 7.94 (m, 3H), 8.27 (d, 1H), 9.24 (s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 12.31 (br s, 1H)。
實例**184.01**	 **4-[(2-{[6-(5-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.2 min；MS (ESIpos): m/z = 501.5 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.35 - 1.43 (m, 9H), 2.31 - 2.39 (m, 4H), 2.39 - 2.47 (m, 3H), 3.17 - 3.41 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.33 - 7.51 (m, 2H), 7.91 (br s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 10.74 (br s, 1H), 12.26 (br s, 1H)。

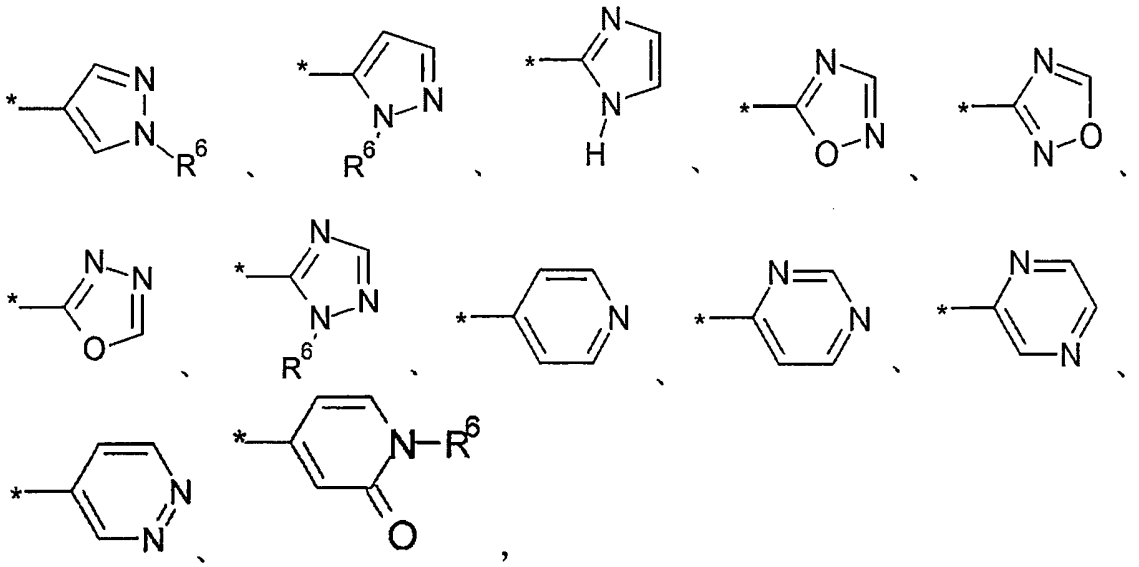


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：

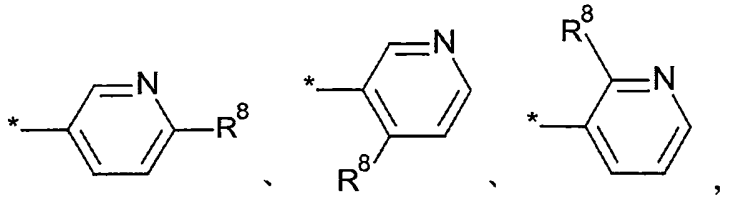


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

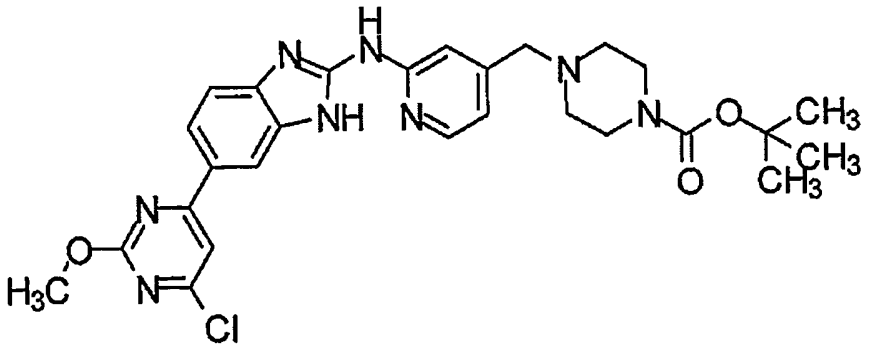
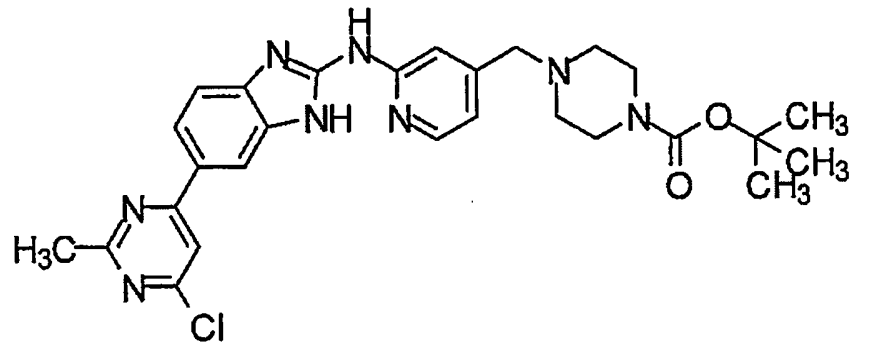
除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

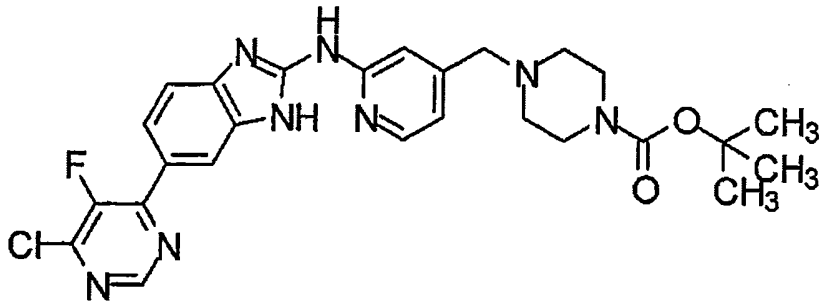
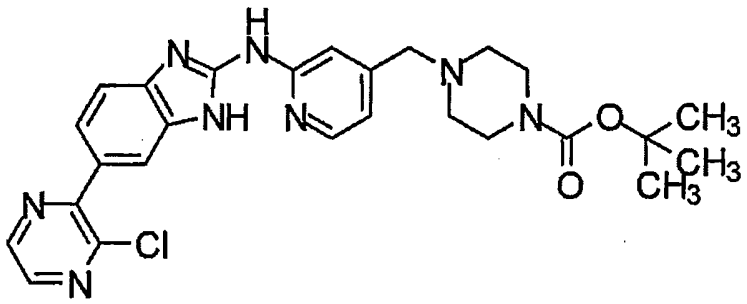
或

R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例185.01	 **4-[(2-{[6-(6-氯-2-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法4): R_t = 1.37 min；MS (ESIpos): m/z = 551 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (s, 9H) 2.33 - 2.41 (m, 4H) 3.34 - 3.39 (m, 3H) 3.51 (br s, 2H) 4.04 (s, 3H) 6.96 (br d, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.36 - 7.66 (m, 1H) 7.72 - 7.94 (m, 1H) 7.99 (dd, 1H) 8.23 - 8.50 (m, 2H) 10.73 - 10.91 (m, 1H) 12.37 (br s, 1H)
實例186.01	 **4-[(2-{[6-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法4): R_t = 1.35 min；MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (s, 9H) 2.36 (br s, 4H) 2.64 - 2.68 (m, 3H) 3.35 - 3.35 (m, 4H) 3.51 (s, 2H) 6.95 (d, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.35 - 7.72 (m, 1H) 7.98 (dd, 1,5H) 8.07 (br s, 0,5H) 8.27 (d, 1,5H) 8.45 (br s, 0,5H) 10.83 (br s, 1H) 12.22 - 12.47 (m, 1H)

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例187.01	 **4-[(2-{[6-(6-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.37 min；MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.065 (0.73), 1.172 (0.67), 1.299 (8.15), 1.394 (15.51), 1.395 (16.00), 1.987 (1.24), 2.322 (0.56), 2.326 (0.77), 2.332 (0.63), 2.352 (1.34), 2.363 (1.42), 2.518 (3.22), 2.522 (2.20), 2.664 (0.49), 2.668 (0.68), 2.673 (0.48), 3.492 (1.11), 3.510 (1.21), 5.758 (1.14), 7.173 (0.64), 8.084 (1.70), 8.238 (0.53), 8.252 (0.52), 8.276 (0.55), 8.289 (0.52), 8.884 (0.41)。
實例188.01	 **4-[(2-{[6-(3-氯吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.25 min；MS (ESIpos): m/z = 521 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07 (s, 9H) 2.36 (br t, 4H) 3.35 (br s, 4H) 3.50 (s, 2H) 6.94 (dd, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.40 - 7.47 (m, 1H) 7.93 - 8.03 (m, 1H) 8.27 (d, 1H) 8.46 (br s, 1H) 8.74 (d, 1H) 10.75 (br s, 1H) 12.24 - 12.34 (m, 1H)

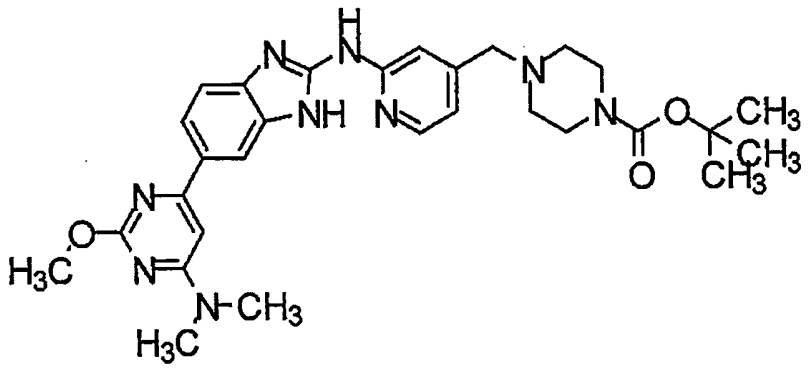
下表21中展示之實例化合物係如下製備：

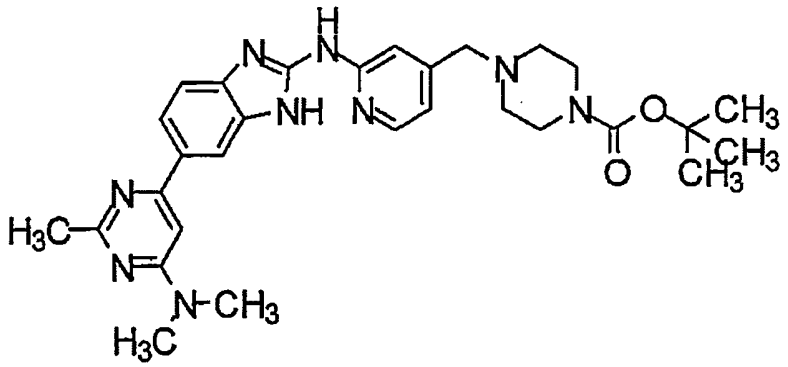
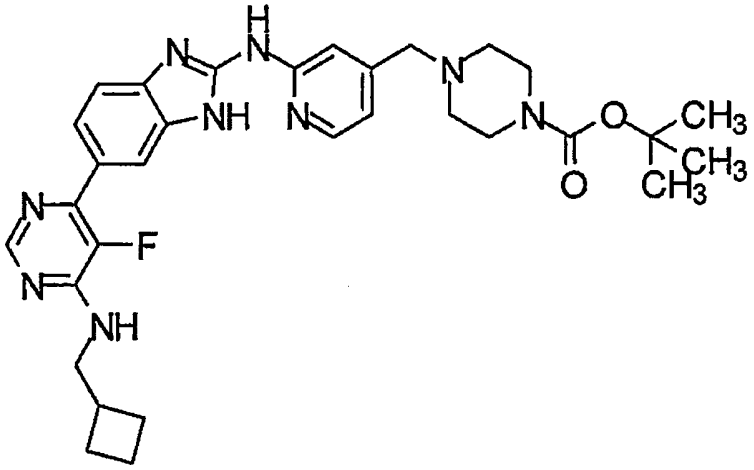
將各別氯化物(實例145.01.01或145.01.02，若在下表中不另外規定)溶解於二噁烷中，且添加各別胺(4至6 eq)。在一些情況下使用K_2CO_3或DIPEA (4 eq.)。將反應混合物在回流下攪拌16小時。隨後將反應混合物過濾、在減壓下濃縮且藉由製備型HPLC純化。

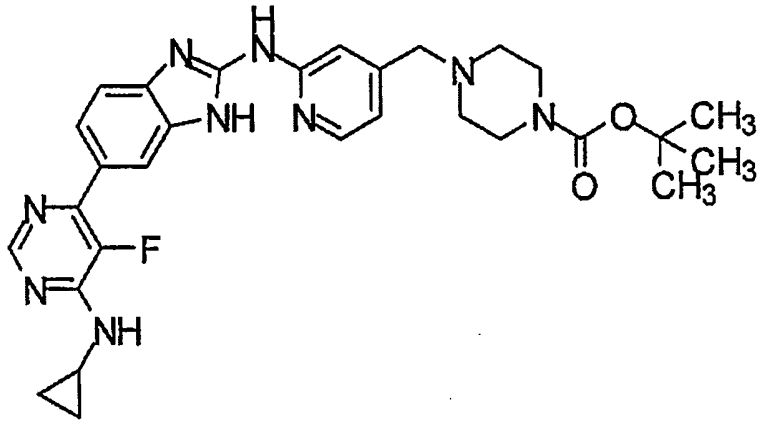
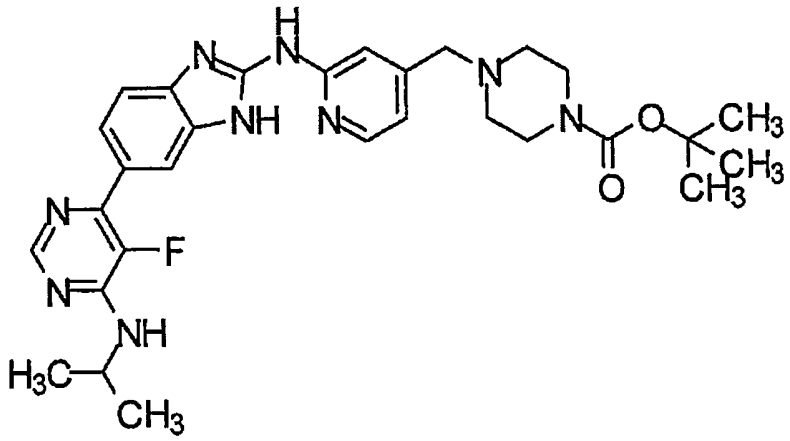
或

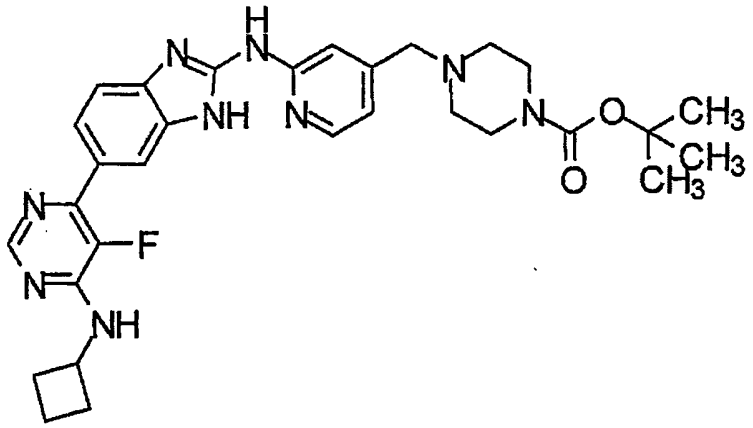
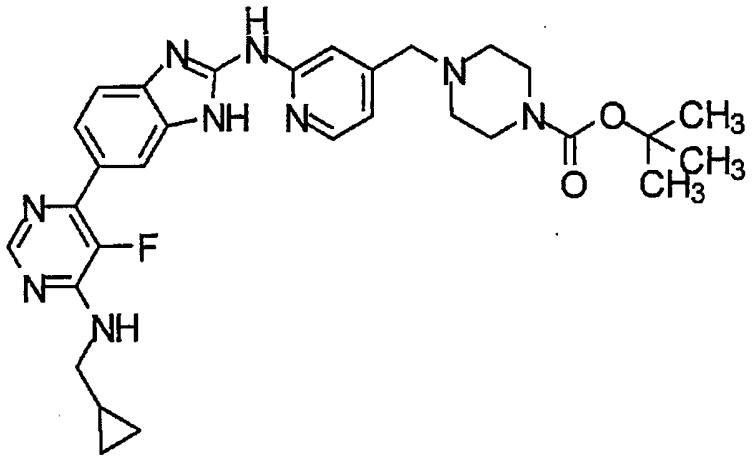
將各別氯化物(實例145.01.01或145.01.02，若在下表中不另外規定)溶解於二噁烷中，且添加各別醇(2至6 eq)及NaH (6 eq.)。將反應混合物在室溫下攪拌1至3小時。藉由添加水使反應停止，且將水相用DCM萃取三次。將有機相乾燥(聚矽氧濾紙)、在減壓下濃縮且藉由製備型HPLC純化。

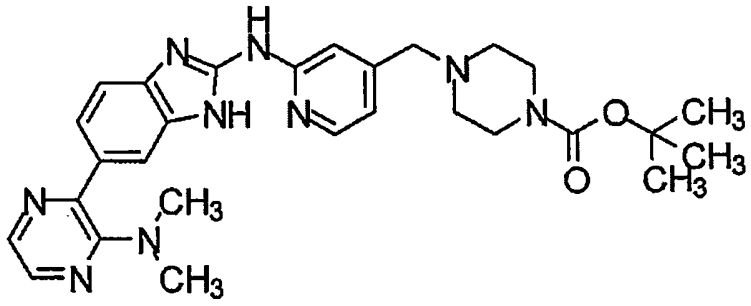
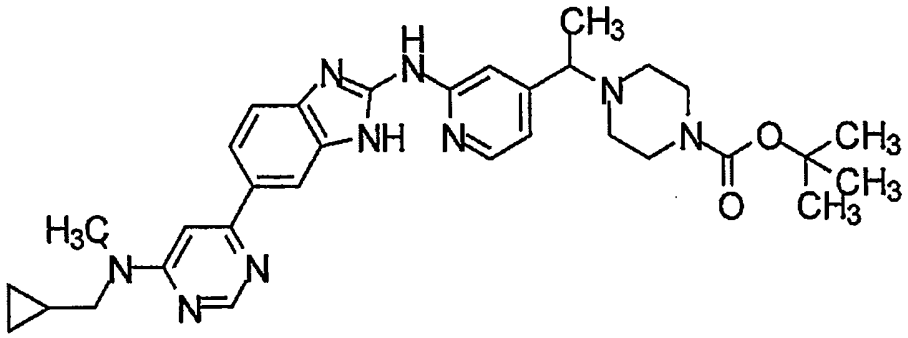
表21：

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例189.01	 *來自實例185.01* **4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): Rt = 1.35 min；MS (ESIpos): m/z = 560 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 2.33 - 2.39 (m, 4H), 3.13 (s, 6H), 3.35 (br s, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.89 - 3.93 (m, 2H), 6.73 - 6.84 (m, 1H), 6.90 - 6.96 (m, 1H), 7.15 - 7.23 (m, 1H), 7.34 - 7.57 (m, 1H), 7.83 - 7.93 (m, 1H), 8.10 - 8.34 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.63 - 10.76 (m, 1H), 12.18 - 12.29 (m, 1H)。

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例190.01	 *來自實例186.01* **4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-2-甲基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): Rt = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 544 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.36 - 1.42 (m, 9H), 2.33 - 2.39 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 3.13 (s, 5H), 3.34 - 3.37 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.50 (s, 2H), 6.85 - 6.96 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 7.52 - 7.66 (m, 1H), 7.86 (br s, 1H), 8.08 - 8.35 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.71 (br s, 1H), 12.16 - 12.31 (m, 1H)。
實例191.01	 **4-({2-[(6-{6-[(環丁基甲基)胺基]-5-氟嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.39 min；MS (ESIpos): m/z = 588 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (s, 9H) 1.69 - 1.90 (m, 4H) 1.99 - 2.06 (m, 2H) 2.31 - 2.42 (m, 4H) 2.63 - 2.70 (m, 1H) 3.34 - 3.41 (m, 4H) 3.42 - 3.57 (m, 4H) 6.90 - 6.97 (m, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.37 - 7.59 (m, 1H) 7.63 - 7.81 (m, 2H) 7.91 - 8.33 (m, 3H) 10.73 (br s, 1H) 12.28 (br s, 1H)

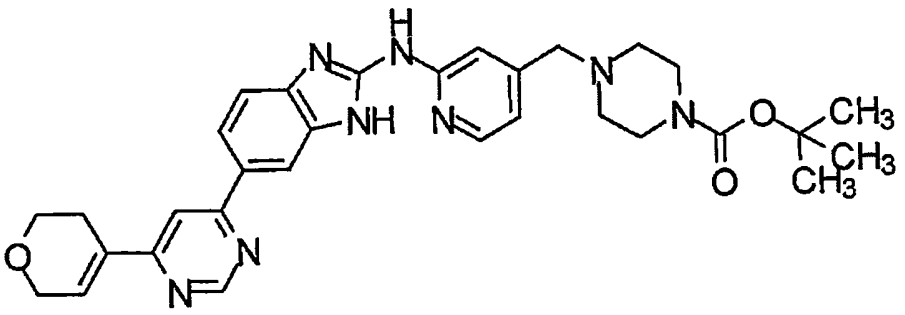
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例**192.01**	 **4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.22 min；MS (ESIneg): m/z = 558 $[M-H]^-$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.56 - 0.78 (m, 4H) 1.39 (s, 9H) 2.36 (br t, 4H) 2.86 (tq, 1H) 3.35 (br s, 4H) 3.50 (s, 2H) 6.93 (dd, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.36 - 7.62 (m, 1H) 7.66 - 7.75 (m, 0,5H) 7.77 (br s, 1H) 8.21 (br d, 0,5H) 8.27 (d, 1H) 8.36 (d, 1H) 10.74 (br s, 1H) 12.29 (br s, 1H)
實例**193.01**	 **4-{[2-({6-[5-氟-6-(丙烷-2-基胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.31 min；MS (ESIpos): m/z = 562 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (d, 6H) 1.40 (s, 9H) 2.36 (br t, 4H) 3.34 - 3.40 (m, 4H) 3.50 (s, 2H) 4.23 - 4.35 (m, 1H) 6.93 (dd, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.39 (br d, 1H) 7.55 (br s, 1H) 7.74 (br s, 1H) 8.17 (br s, 0,5H) 8.27 (d, 1H) 8.30 (d, 1H) 8.54 (br s, 0,5H) 10.74 (br s, 1H) 12.28 (br s, 1H)

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例194.01	 **4-{[2-({6-[6-(環丁胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 574 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (s, 9H) 1.62 - 1.76 (m, 2H) 2.03 - 2.19 (m, 2H) 2.22 - 2.31 (m, 2H) 2.31 - 2.42 (m, 5H) 3.34 - 3.42 (m, 4H) 3.50 (s, 2H) 4.51 - 4.62 (m, 1H) 6.89 - 6.97 (m, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.37 - 7.64 (m, 1H) 7.65 - 7.79 (m, 1H) 7.83 (br d, 1H) 7.95 (br s, 0,5H) 8.14 - 8.20 (m, 0,5H) 8.24 - 8.32 (m, 2H) 10.74 (br s, 1H) 12.28 (br s, 1H)
實例195.01	 **4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-氟嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.32 min；MS (ESIpos): m/z = 574 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.22 - 0.34 (m, 2H) 0.39 - 0.51 (m, 2H) 1.14 - 1.19 (m, 1H) 1.40 (s, 9H) 2.33 - 2.41 (m, 4H) 2.52 (d, 2H) 3.24 - 3.31 (m, 2H) 3.35 - 3.40 (m, 2H) 3.50 (s, 2H) 6.91 - 6.99 (m, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.36 - 7.48 (m, 0,5H) 7.51 - 7.64 (m, 0,5H) 7.75 (br t, 2H) 7.92 - 8.00 (m, 0,5H) 8.21 (br d, 0,5H) 8.25 - 8.33 (m, 2H) 10.73 (br s, 1H) 12.29 (br s, 1H)

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例196.01	 *來自實例188.01* **4-{[2-({6-[3-(二甲胺基)吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.28 min；MS (ESIpos): m/z = 530 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40 (s, 9H) 2.36 (br t, 4H) 2.73 (s, 6H) 3.35 (br s, 4H) 3.50 (s, 2H) 7.17 (s, 1H) 7.32 - 7.46 (m, 1H) 7.50 (br d, 1H) 7.65 - 7.93 (m, 1H) 8.04 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 8.26 (d, 1H) 10.67 (br s, 1H) 12.12 - 12.22 (m, 1H)
實例197.01	 **4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯** LC-MS (方法2): R_t = 1.38 min；MS (ESIpos): m/z = 584 $[M+H]^+$

實例198.01

4-{[2-({6-[6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



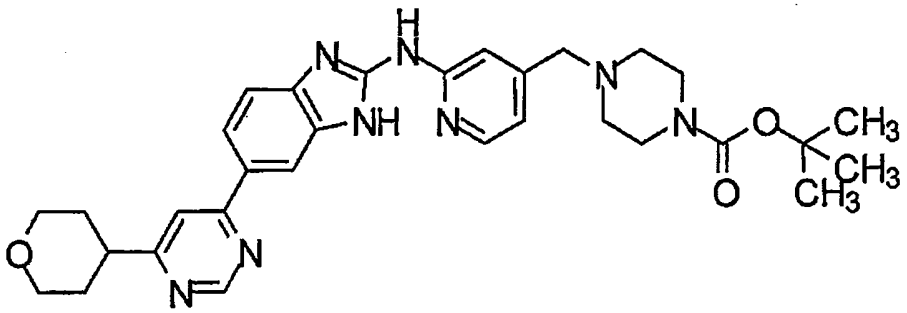
在110℃下將4-[(2-{[6-(6-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(150 mg，參見實例145.01.01)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3,6-二氫-2H-哌喃(181 mg)、Na_2CO_3之水溶液(430 µl，2.0 M)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(23.5 mg，28.8 µmol)於1,4-二噁烷(3.0 ml)/水(600 µl)中攪拌3小時。隨後在減壓下濃縮混合物。藉由矽膠急驟層析純化粗殘餘物，得到30.1 mg (97%純度)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.24 min；MS (ESIpos): m/z = 569 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 2.36 (br t, 4H), 2.62 (br s, 2H), 3.35 - 3.42 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.34 (br d, 2H), 6.95 (br s, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.41 - 7.62 (m, 1H), 7.99 - 8.14 (m, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.29 - 8.46 (m, 1H), 9.10 (d, 1H), 10.70 - 10.85 (m, 1H), 12.33 (br s, 1H)。

實例199.01

4-{[2-({6-[6-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



將4-{[2-({6-[6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(30.1 mg)溶解於乙醇(2.0 ml)中，且將反應容器用氬氣淨化三次。添加Pd/C (1:68 g，10%純度)至混

合物中，且將容器用氬氣淨化三次且用氫氣淨化三次。將反應混合物在室溫下在氫氣氛圍下攪拌隔夜。將反應混合物經由Celite®過濾且在減壓下濃縮。粗標題化合物(27 mg)未經進一步純化即使用。

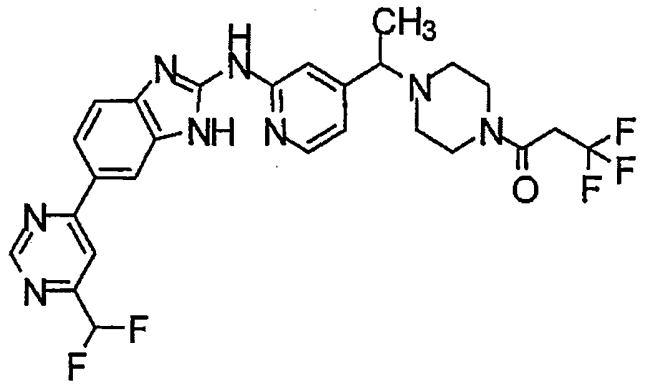
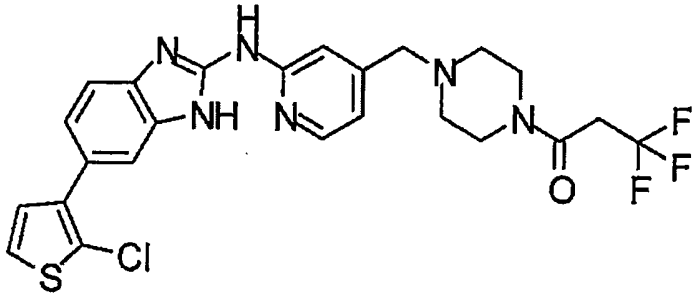
LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 1.85 (br d, 4H), 2.36 (br t, 4H), 2.94 - 3.05 (m, 1H), 3.34 - 3.40 (m, 4H), 3.40 - 3.55 (m, 4H), 3.95 - 4.04 (m, 2H), 6.94 (br d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.38 - 7.65 (m, 1H), 7.98 (br d, 2H), 8.21 - 8.45 (m, 2H), 9.08 (d, 1H), 10.78 (br d, 1H), 12.35 (d, 1H)。

下表22中展示之實例化合物係根據以下通用程序製備：

將各別胺(1 eq.；分別參見化合物174.01至198.01；表6)、3,3,3-三氟丙酸(1.5 eq)、$NaHCO_3$ (6 eq.)及HATU (1.5 eq.)溶解於DMF中，且將反應混合物在室溫下攪拌2與48小時之間。在無處理之情況下藉由製備型HPLC直接純化粗混合物，得到各別標題化合物。

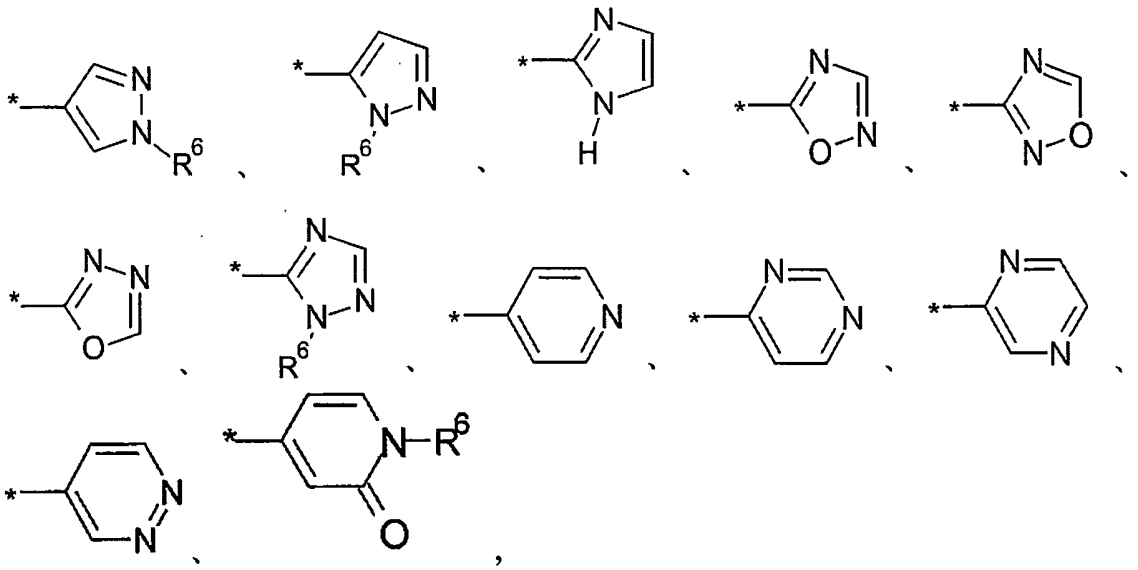
表22：

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例174.02	 **1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 561 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.26 - 1.35 (m, 3H), 2.28 - 2.46 (m, 4H), 3.39 - 3.53 (m, 5H), 3.53 - 3.72 (m, 2H), 6.93 - 7.01 (m, 1H), 7.01 - 7.05 (m, 1H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 7.42 - 7.69 (m, 1H), 7.97 - 8.11 (m, 1H), 8.15 - 8.25 (m, 1H), 8.25 - 8.35 (m, 2H), 8.49 (br s, 1H), 9.25 - 9.34 (m, 1H), 10.70 - 11.08 (m, 1H), 12.26 - 12.57 (m, 1H)。
實例175.02	 **1-{4-[(2-{[6-(2-氯噻吩-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.32 min；MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.38 (br t, 2H), 2.40 - 2.45 (m, 2H), 3.45 - 3.49 (m, 2H), 3.49 - 3.54 (m, 4H), 3.65 (q, 2H), 6.93 (dd, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.24 (br s, 2H), 7.36 - 7.78 (m, 3H), 8.27 (d, 1H), 10.66 (br s, 1H), 12.18 (br d, 1H)。

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



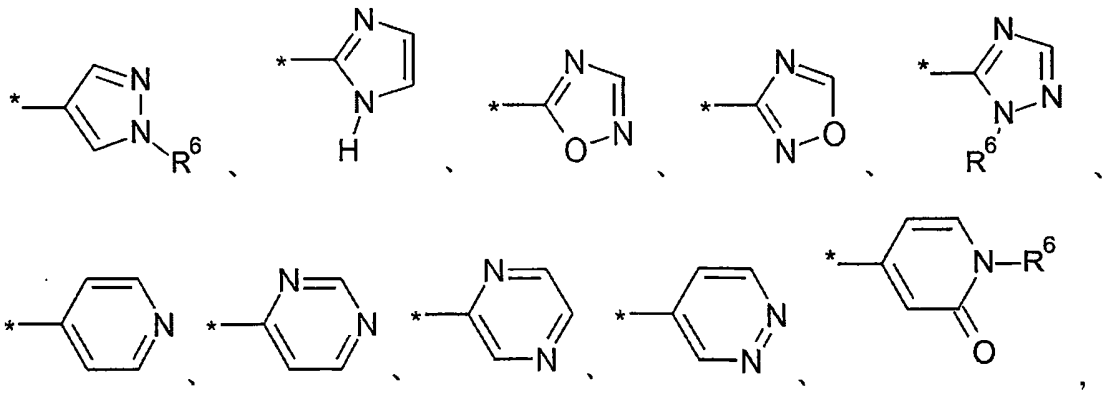
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

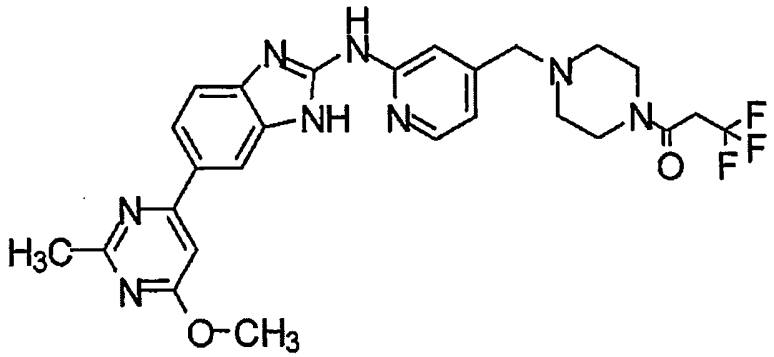
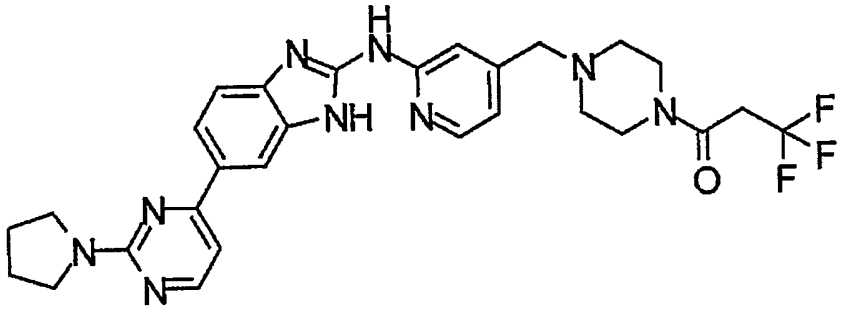
除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

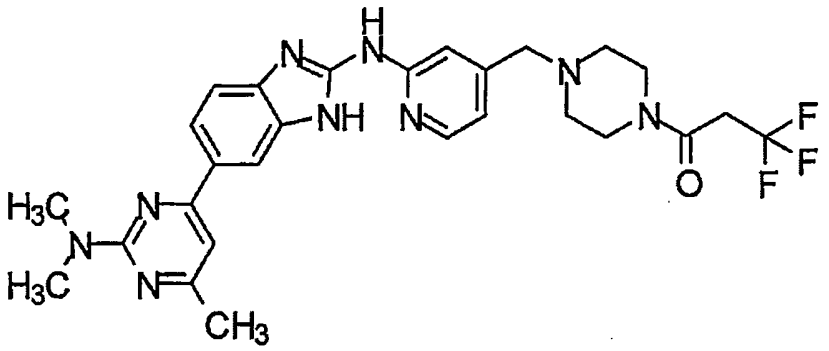
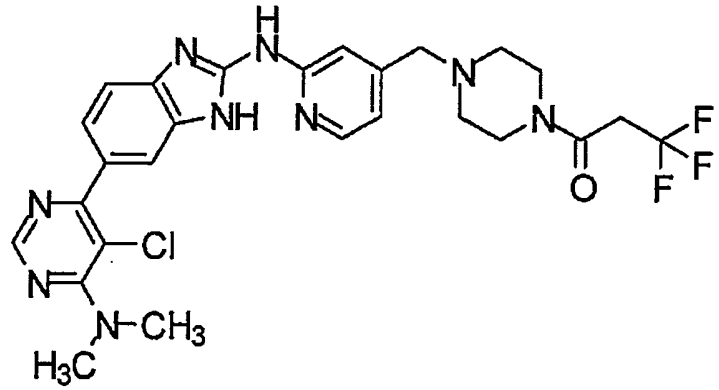
及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

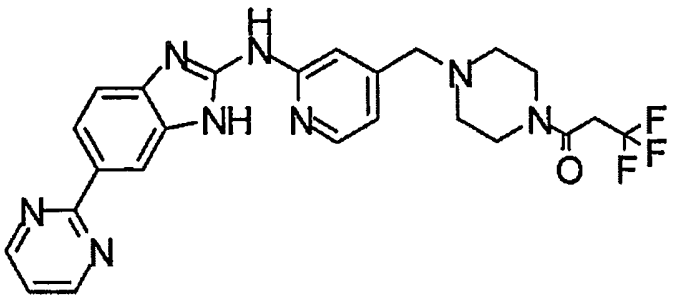
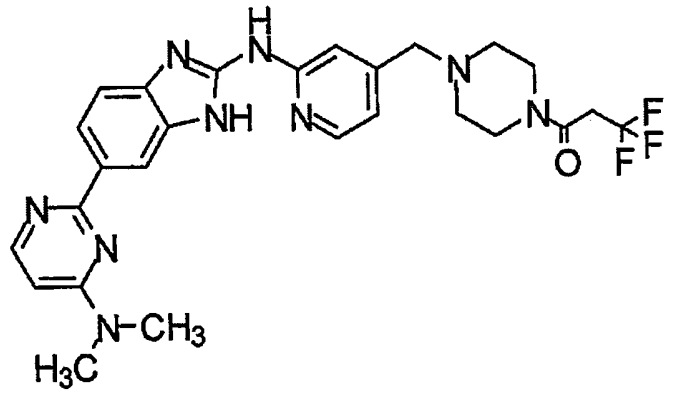
在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

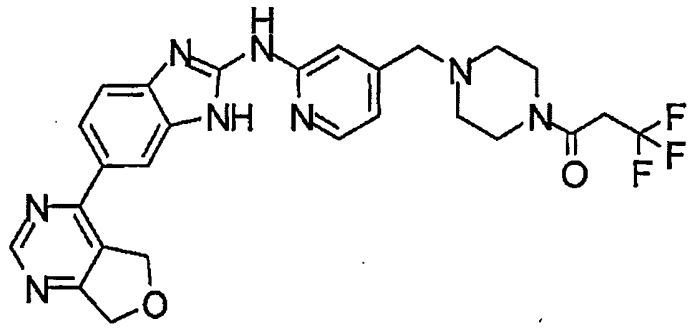
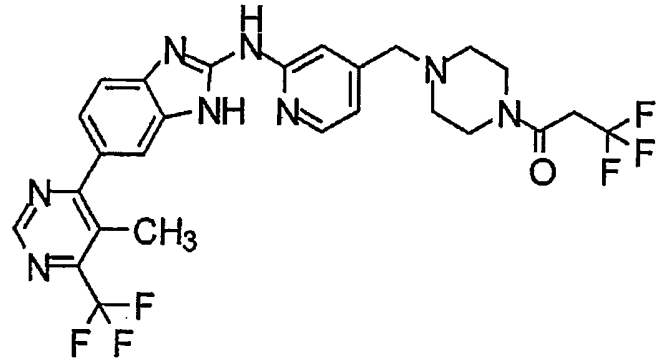
R^1 表示選自以下之基團：

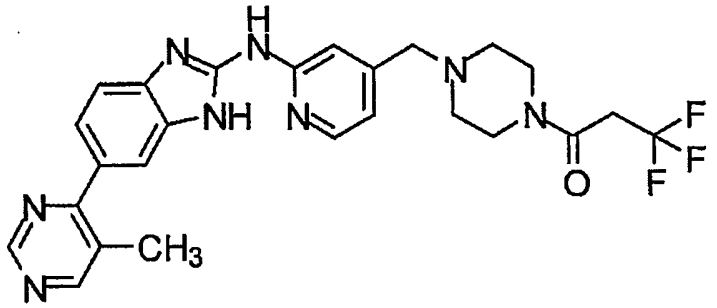
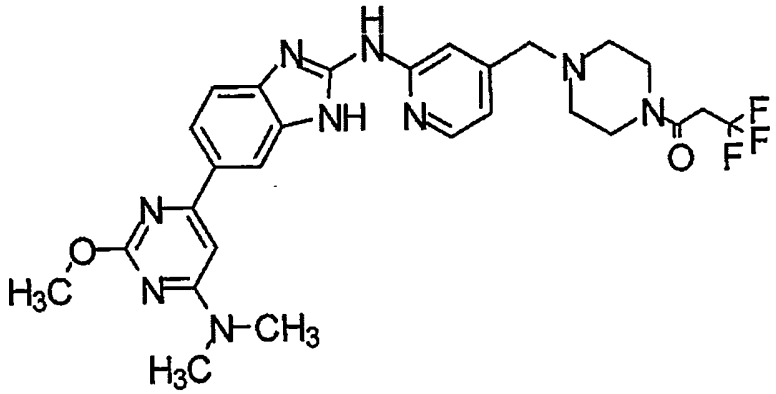


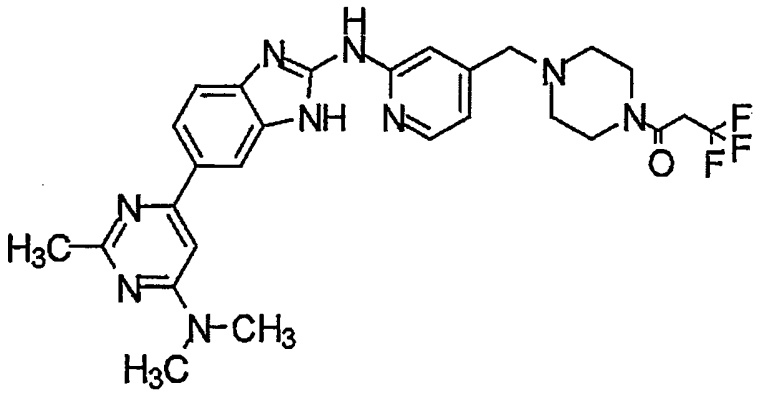
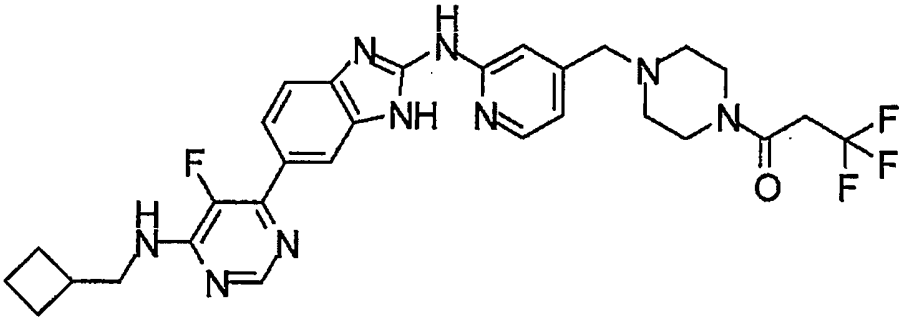
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例176.02	 **3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮** LC-MS (HTpost2_basic): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 541.2 $[M+H]^+$
實例177.02	 **3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[2-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.21 min；MS (ESIpos): m/z = 566.7 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.99 (br s, 4H), 2.40 (dt, 4H), 3.43 - 3.54 (m, 7H), 3.65 (q, 3H), 6.34 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.29 - 7.55 (m, 1H), 8.17 (br d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.33 - 8.57 (m, 1H), 10.69 (br s, 1H), 12.20 (br s, 1H)。

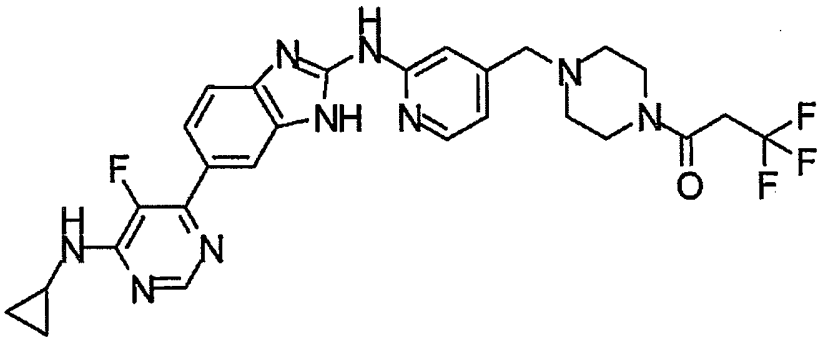
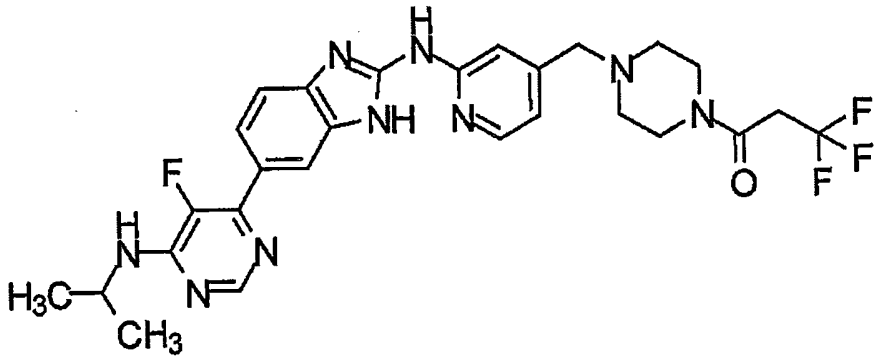
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例178.02	 **1-(4-{[2-({6-[2-(二甲胺基)-6-甲基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 554.7 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.34 (s, 3H), 2.40 (dt, 4H), 3.21 (s, 6H), 3.43 - 3.54 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 6.94 (br d, 1H), 6.98 - 7.12 (m, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.32 - 7.60 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.08 - 8.39 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.75 (br s, 1H), 12.26 (br s, 1H)。
實例179.02	 **1-(4-{[2-({6-[5-氯-6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法4) R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 574 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.38 (br t, 2H), 2.41 - 2.45 (m, 2H), 3.18 (s, 6H), 3.45 - 3.49 (m, 2H), 3.50 (br d, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.65 (q, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.44 - 7.59 (m, 1H), 7.67 - 7.95 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.71 (br d, 1H), 12.20 - 12.30 (m, 1H)。

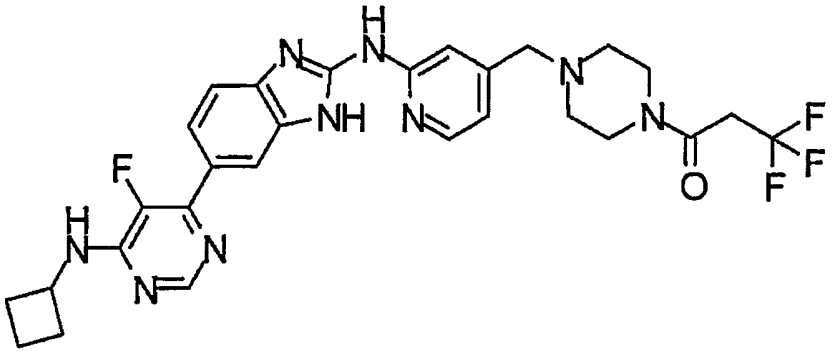
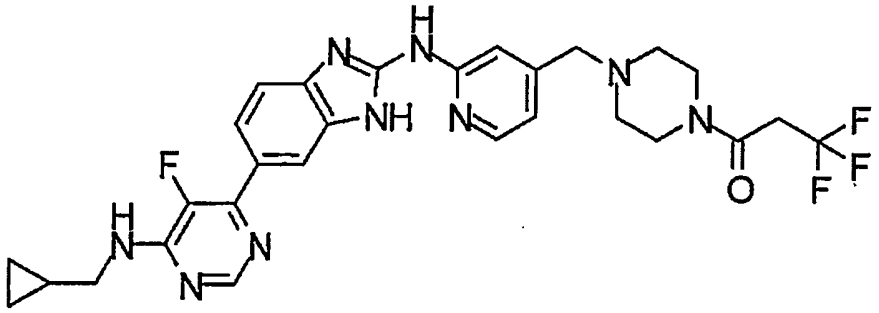
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例180.02	 **3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(嘧啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮** LC-MS (方法4): R_t = 1 min；MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.41 (dt, 4H) 3.41 - 3.49 (m, 2H) 3.49 - 3.57 (m, 4H) 3.65 (q, 2H) 6.95 (dd, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.33 (t, 1H) 7.47 (br s, 0,5H) 8.19 (br d, 1H) 8.28 (d, 1H) 8.52 (br s, 0,5H) 8.84 (d, 2H) 10.76 (br s, 1H) 12.28 (br s, 1H)
實例181.02	 **1-(4-{[2-({6-[4-(二甲胺基)嘧啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.1 min；MS (ESIpos): m/z = 540.2 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.40 (dt, 4H) 3.17 (br s, 6H) 3.42 - 3.49 (m, 2H) 3.49 - 3.56 (m, 4H) 3.65 (q, 2H) 6.53 (d, 1H) 6.93 (d, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.30 - 7.57 (m, 1H) 8.10 - 8.23 (m, 1H) 8.25 (d, 1H) 8.27 (d, 1H) 8.29 - 8.57 (m, 1H) 10.69 (br s, 1H) 12.13 - 12.25 (m, 1H)

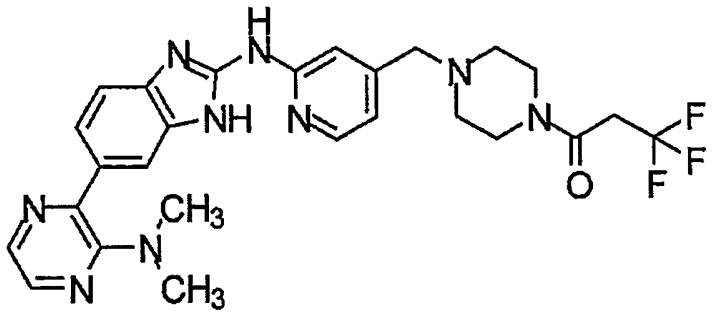
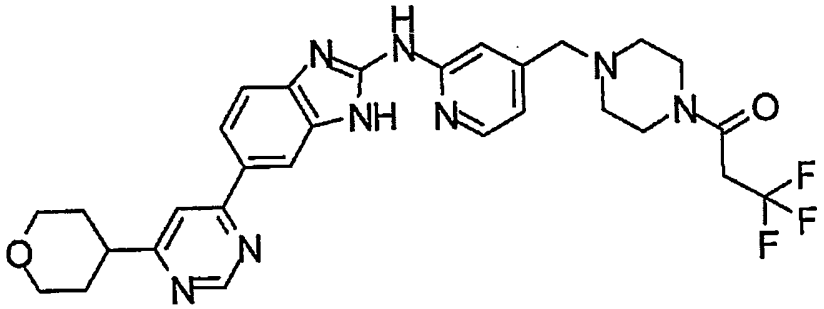
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例182.02	 **1-{4-[(2-{[6-(5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法4): R_t = 0.97 min；MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.323 (0.99), 2.327 (1.37), 2.331 (1.01), 2.373 (3.99), 2.385 (6.04), 2.397 (4.42), 2.415 (4.04), 2.427 (5.74), 2.438 (4.47), 2.518 (5.36), 2.523 (3.52), 2.665 (0.96), 2.669 (1.35), 2.673 (0.94), 3.372 (0.70), 3.462 (3.99), 3.474 (5.52), 3.485 (4.82), 3.498 (4.80), 3.510 (5.77), 3.532 (16.00), 3.611 (2.74), 3.638 (7.50), 3.666 (7.14), 3.693 (2.27), 4.049 (2.69), 4.976 (0.54), 5.014 (14.70), 5.488 (12.52), 5.758 (0.99), 6.961 (3.03), 7.189 (6.82), 7.456 (1.55), 7.476 (1.80), 7.595 (0.56), 7.630 (1.82), 7.782 (1.57), 7.802 (1.35), 7.940 (0.96), 8.116 (2.65), 8.290 (3.41), 8.302 (2.83), 9.095 (4.51), 10.770 (0.52), 10.851 (1.37), 12.343 (3.68)。
實例183.02	 **3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[5-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.19 min；MS (ESIpos): m/z = 579 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.35 - 2.39 (m, 1H), 2.38 (br t, 1H), 2.43 (br t, 2H), 2.52 (br d, 3H), 3.44 - 3.52 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.27 - 7.64 (m, 1H), 7.64 - 7.94 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 9.24 (s, 1H), 10.78 (br s, 1H), 12.25 (br s, 1H)。

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例184.02	 **3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(5-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮** LC-MS (方法4): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.34 - 2.46 (m, 7H), 3.42 - 3.57 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.31 - 8.02 (m, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 10.74 (br s, 1H), 12.26 (br s, 1H)。
實例189.02	 **1-(4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.38 (br t, 2H), 2.40 - 2.46 (m, 2H), 3.13 (s, 6H), 3.43 - 3.55 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.73 - 6.85 (m, 1H), 6.94 (br d, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.34 - 7.58 (m, 1H), 7.87 (br s, 1H), 8.11 - 8.35 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.63 - 10.78 (m, 1H), 12.22 (br d, 1H)。

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例**190.02**	 **1-(4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-2-甲基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.15 min；MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.38 (br s, 3H), 2.41 - 2.45 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.14 (s, 6H), 3.43 - 3.55 (m, 6H), 3.65 (q, 3H), 6.89 - 6.97 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.53 - 7.65 (m, 1H), 7.85 (br d, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.73 (br s, 1H), 12.29 (br s, 1H)。
實例**191.02**	 **1-[4-({2-[(6-{6-[(環丁基甲基)胺基]-5-氟嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 598 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.69 - 1.80 (m, 2H) 1.80 - 1.90 (m, 2H) 1.95 - 2.05 (m, 2H) 2.40 (dt, 4H) 2.58 - 2.66 (m, 1H) 3.42 - 3.49 (m, 4H) 3.49 - 3.56 (m, 4H) 3.65 (q, 2H) 6.94 (d, 1H) 7.18 (br s, 1H) 7.39 - 7.61 (m, 1H) 7.63 - 7.82 (m, 2H) 7.92 - 8.21 (m, 1H) 8.24 - 8.31 (m, 2H) 10.74 (br s, 1H) 12.22 - 12.31 (m, 1H)

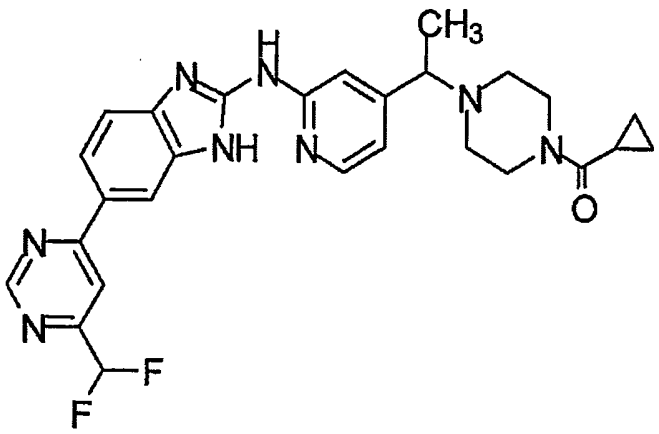
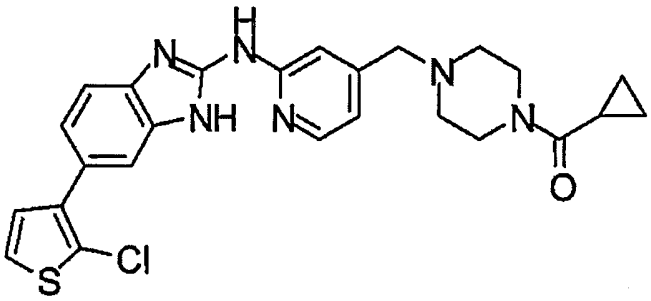
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例192.02	 **1-(4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.58 - 0.65 (m, 2H) 0.68 - 0.81 (m, 2H) 2.40 (dt, 4H) 2.86 (tq, 1H) 3.43 - 3.57 (m, 6H) 3.65 (q, 2H) 6.94 (d, 1H) 7.18 (br s, 1H) 7.42 (br d, 0,5H) 7.53 - 7.73 (m, 0,5H) 7.78 (br s, 0,5H) 7.89 - 8.22 (m, 1,5H) 8.27 (d, 1H) 8.36 (d, 1H) 10.69 - 10.78 (m, 1H) 12.23 - 12.33 (m, 1H)
實例193.02	 **3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[5-氟-6-(丙烷-2-基胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 572 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (d, 6H) 2.40 (dt, 4H) 3.48 (dt, 4H) 3.53 (s, 2H) 3.65 (q, 2H) 4.24 - 4.36 (m, 1H) 6.94 (d, 1H) 7.19 (br s, 1H) 7.36 - 7.42 (m, 1H) 7.41 - 7.61 (m, 1H) 7.65 - 7.80 (m, 1H) 7.92 - 8.20 (m, 1H) 8.28 (d, 1H) 8.30 (d, 1H) 10.69 - 10.77 (m, 1H) 12.22 - 12.32 (m, 1H)

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例**194.02**	 **1-(4-{[2-({6-[6-(環丁胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 584 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65 - 1.75 (m, 2H) 2.06 - 2.17 (m, 2H) 2.22 - 2.31 (m, 2H) 2.35 - 2.46 (m, 4H) 3.43 - 3.56 (m, 6H) 3.65 (q, 2H) 4.56 (sxt, 1H) 6.94 (d, 1H) 7.18 (br s, 1H) 7.39 - 7.61 (m, 1H) 7.66 - 7.80 (m, 1H) 7.83 (br d, 1H) 7.89 - 8.22 (m, 1H) 8.24 - 8.32 (m, 2H) 10.74 (br s, 1H) 12.20 - 12.34 (m, 1H)
實例**195.02**	 **1-[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-氟嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.15 min；MS (ESIpos): m/z = 584 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.24 - 0.31 (m, 2 H) 0.42 - 0.48 (m, 2 H) 1.09 - 1.19 (m, 1 H) 2.40 (dt, *J*=16.22, 4.69 Hz, 4 H) 3.27 - 3.32 (m, 2 H) 3.48 (dt, *J*=9.70, 4.91 Hz, 4 H) 3.53 (s, 2 H) 3.65 (d, *J*=11.15 Hz, 2 H) 6.95 (d, *J*=5.32 Hz, 1 H) 7.18 (br s, 1 H) 7.39 - 7.61 (m, 1 H) 7.66 - 7.81 (m, 2 H) 7.95 (br s, 0,5 H) 8.20 (s, 0,5 H) 8.29 (d, *J*=9.42 Hz, 1 H) 10.69 - 10.78 (m, 1 H) 12.24 - 12.32 (m, 1 H)

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例196.02	 **1-(4-{[2-({6-[3-(二甲胺基)吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.1 min；MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.40 (dt, 4H) 2.73 (s, 6H) 3.41 - 3.49 (m, 2H) 3.49 - 3.55 (m, 4H) 3.65 (q, 2H) 6.93 (d, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.33 - 7.44 (m, 1H) 7.50 (br d, 1H) 7.65 - 7.93 (m, 1H) 8.04 (d, 1H) 8.05 - 8.08 (m, 1H) 8.27 (d, 1H) 10.68 (br s, 1H) 12.18 (br s, 1H)
實例199.02	 **3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 581 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.78 - 1.92 (m, 4H), 2.35 - 2.46 (m, 4H), 2.94 - 3.05 (m, 1H), 3.42 - 3.56 (m, 8H), 3.65 (q, 2H), 3.94 - 4.04 (m, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.39 - 7.63 (m, 1H), 7.86 - 8.02 (m, 2H), 8.21 - 8.46 (m, 2H), 9.08 (d, 1H), 10.78 (br d, 1H), 12.30 (br d, 1H)。

下表23中展示之實例化合物係根據以下通用程序製備：將各別胺(1 eq.；分別參見化合物174.01至198.01；表6)、環丙烷甲酸(1.5 eq)、$NaHCO_3$ (6 eq.)及HATU (1.5 eq.)溶解於DMF中，且將反應混合物在室溫下攪拌2與48小時之間。在無處理之情況下藉由製備型HPLC直接純化粗混合物，得到各別標題化合物。

表23：

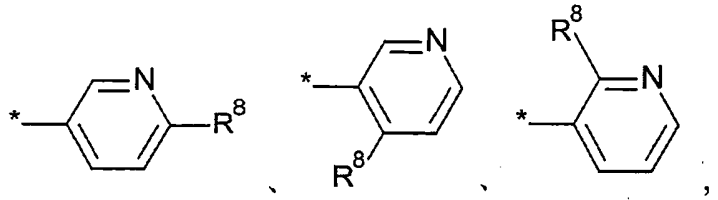
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例174.03	 **環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.61 - 0.77 (m, 4H), 1.30 (d, 3H), 1.86 - 1.98 (m, 1H), 2.24 - 2.48 (m, 4H), 3.39 - 3.55 (m, 3H), 3.67 (br s, 2H), 6.98 (dd, 1H), 7.00 - 7.16 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.42 (br s, 1H), 9.29 (s, 1H), 10.82 (br s, 1H), 12.38 (br s, 1H)。
實例175.03	 **{4-[(2-{[6-(2-氯噻吩-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.27 min；MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.67 - 0.75 (m, 4H), 1.92 - 2.00 (m, 1H), 2.36 (br s, 2H), 2.45 (br s, 2H), 3.52 (s, 4H), 3.71 (br s, 2H), 6.94 (dd, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.24 (br s, 2H), 7.37 - 7.79 (m, 3H), 8.27 (d, 1H), 10.66 (br s, 1H), 12.19 (br d, 1H)。

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

或

R^1　表示選自以下之基團：

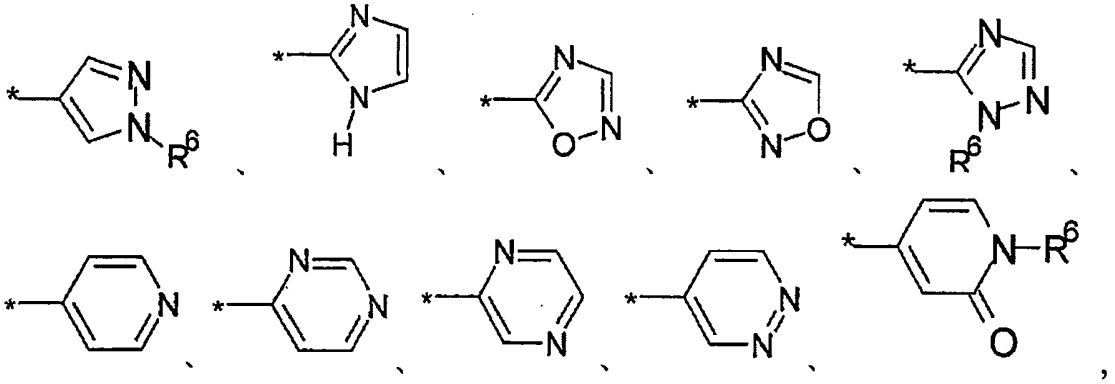


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：

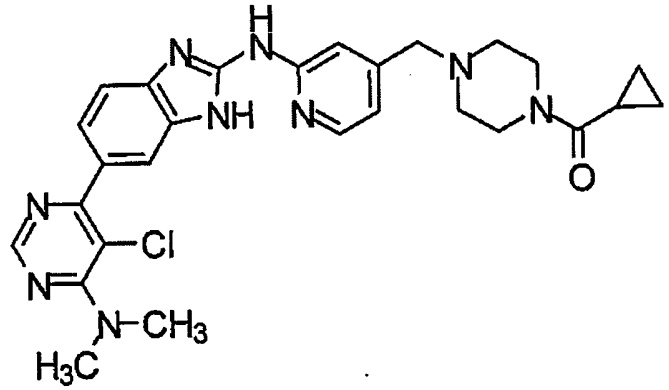
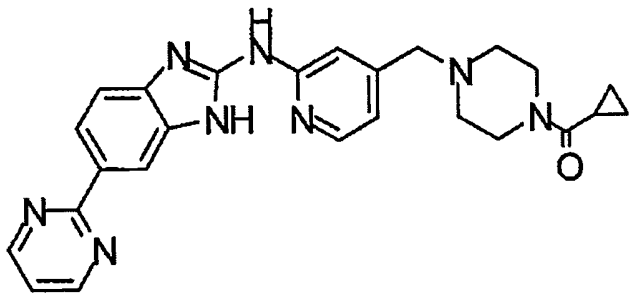


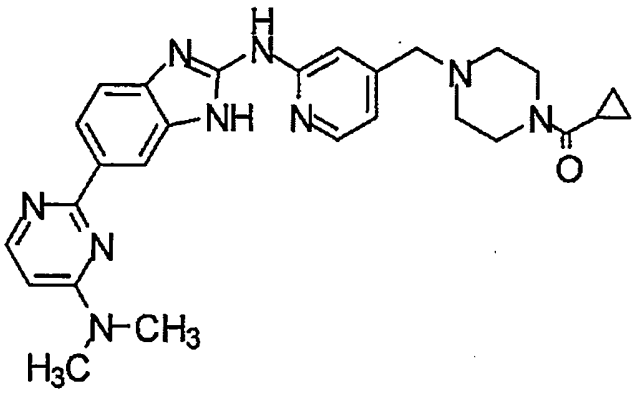
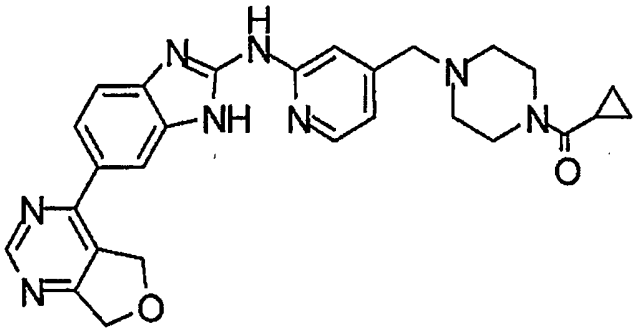
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

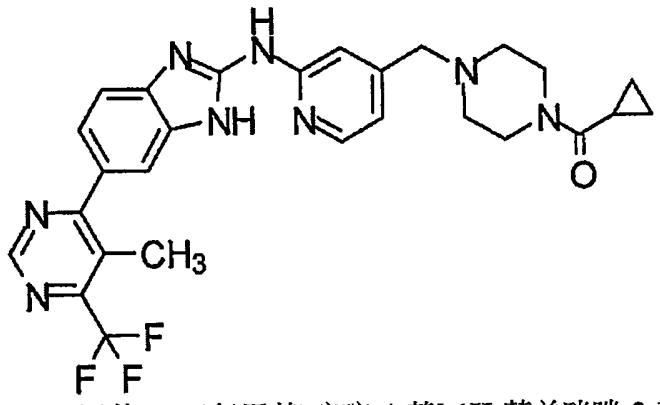
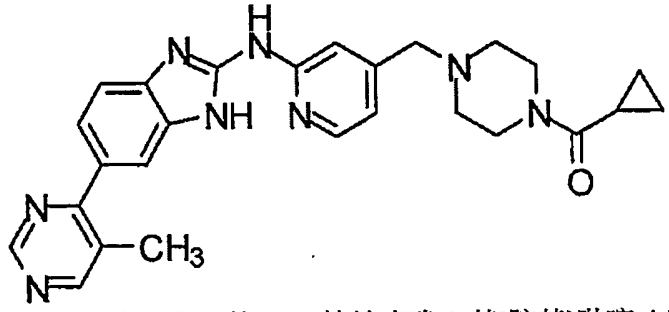
除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

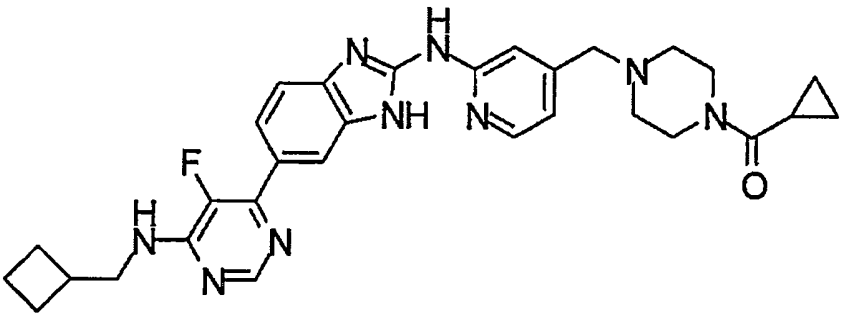
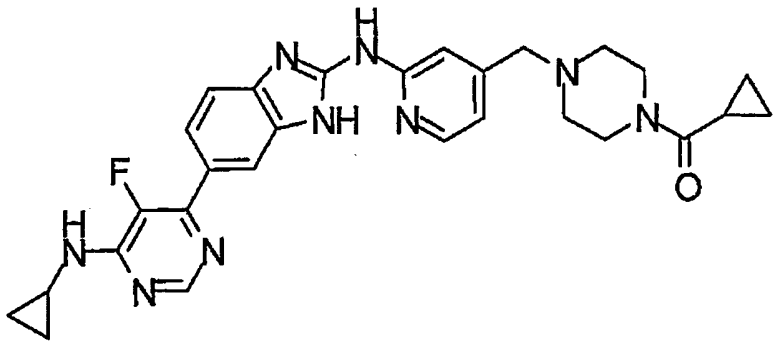
及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

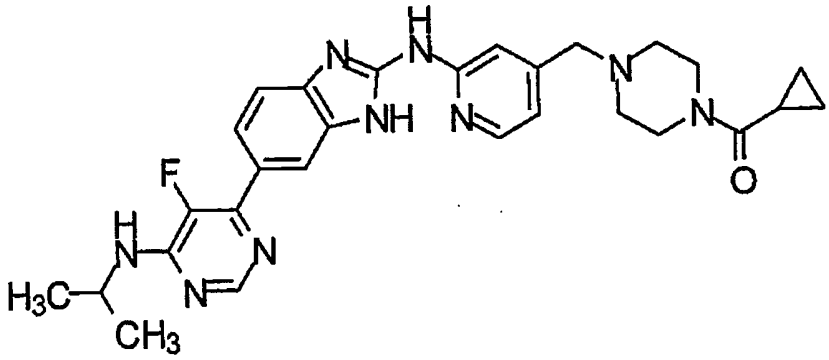
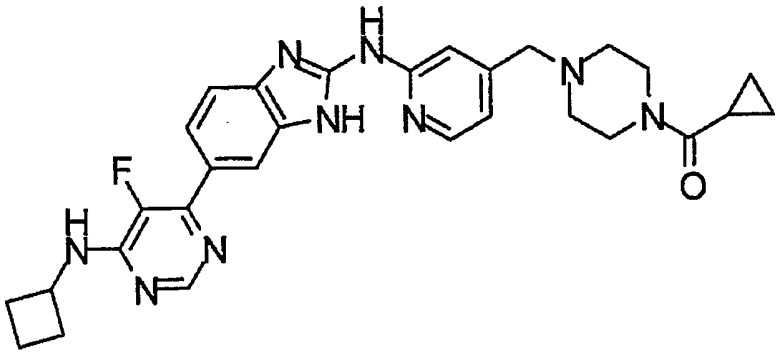
在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

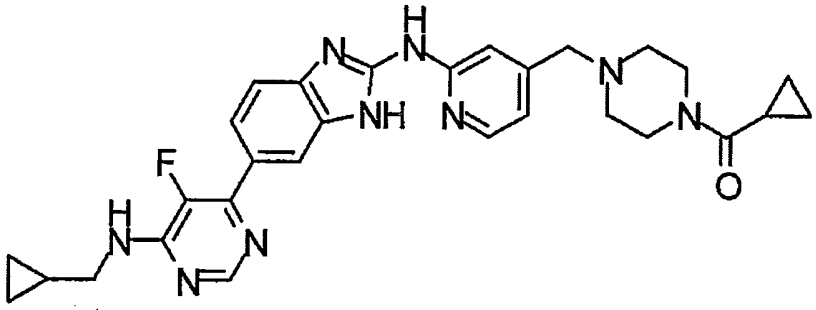
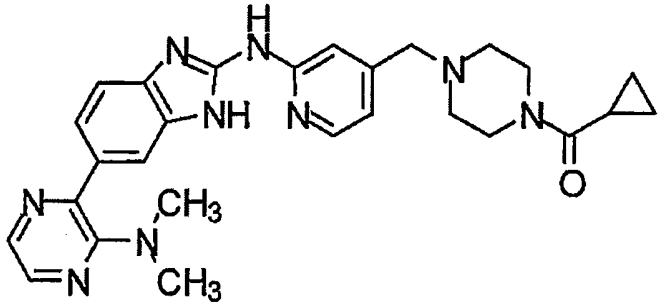
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例179.03	 **(4-{[2-({6-[5-氯-6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.10 min；MS (ESIpos): m/z = 532 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.66 - 0.74 (m, 4H), 1.91 - 2.01 (m, 1H), 2.36 (br s, 2H), 2.44 (br s, 2H), 3.18 (s, 6H), 3.46 - 3.54 (m, 4H), 3.71 (br s, 2H), 6.95 (dd, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.44 - 7.58 (m, 1H), 7.66 - 7.95 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H), 12.25 (br d, 1H)。
實例180.03	 **環丙基{4-[(2-{[6-(嘧啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 0.96 min；MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.66 - 0.75 (m, 4H) 1.93 - 2.00 (m, 1H) 2.34 - 2.47 (m, 3H) 3.44 - 3.59 (m, 4H) 3.71 (br s, 2H) 6.95 (d, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.33 (t, 1H) 7.38 - 7.62 (m, 1H) 8.19 (br d, 1H) 8.28 (d, 1H) 8.36 - 8.66 (m, 1H) 8.84 (d, 2H) 10.75 (br s, 1H) 12.28 (br s, 1H)

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例181.03	 **環丙基(4-{[2-({6-[4-(二甲胺基)嘧啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 498.3 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.66 - 0.75 (m, 4H) 1.92 - 2.03 (m, 1H) 2.34 - 2.46 (m, 4H) 3.16 (br s, 5H) 3.53 (s, 4H) 3.71 (br s, 2H) 6.52 (d, 1H) 6.93 (d, 1H) 7.11 - 7.49 (m, 2H) 8.13 (br d, 1H) 8.20 - 8.30 (m, 2H) 8.48 (br s, 1H) 10.73 (s, 1H) 12.26 (s, 1H)
實例182.03	 **環丙基{4-[(2-{[6-(5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 0.93 min；MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.66 - 0.75 (m, 4H), 1.91 - 2.02 (m, 1H), 2.36 (br s, 2H), 2.43 (br s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.51 (br d, 1H), 7.72 (br d, 1H), 8.04 (br s, 1H), 8.25 - 8.31 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.79 (br s, 1H), 12.13 - 12.58 (m, 1H)。

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例183.03	 **環丙基(4-{[2-({6-[5-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.63 - 0.77 (m, 4H), 1.91 - 2.03 (m, 1H), 2.30 - 2.40 (m, 2H), 2.41 - 2.47 (m, 2H), 2.51 - 2.54 (m, 2H), 3.50 (br s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.26 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.92 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.24 (s, 1H), 10.78 (br d, 1H), 12.31 (s, 1H)。
實例184.03	 **環丙基{4-[(2-{[6-(5-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 0.94 min；MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.60 - 0.78 (m, 4H), 1.90 - 2.02 (m, 1H), 2.31 - 2.47 (m, 7H), 3.43 - 3.59 (m, 4H), 3.71 (br s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.33 - 7.98 (m, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 10.75 (br s, 1H), 12.28 (br s, 1H)。

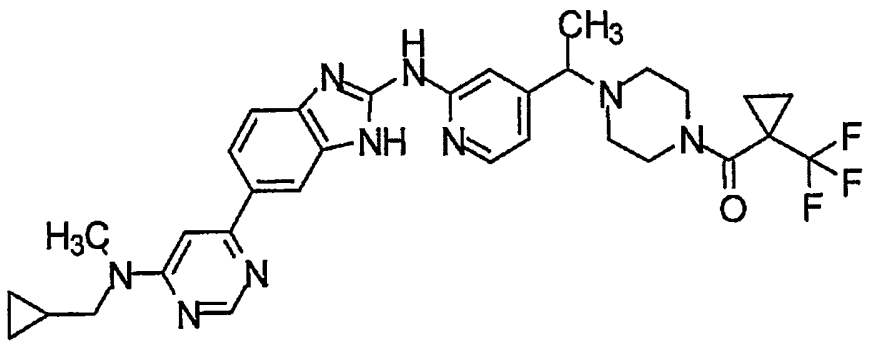
實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例191.03	 **[4-({2-[(6-{6-[(環丁基甲基)胺基]-5-氟嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基](環丙基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.22 min；MS (ESIpos): m/z = 556 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.66 - 0.75 (m, 4H) 1.69 - 1.89 (m, 4H) 1.91 - 2.05 (m, 3H) 2.34 - 2.47 (m, 4H) 2.58 - 2.65 (m, 1H) 3.42 - 3.49 (m, 2H) 3.49 - 3.56 (m, 4H) 3.71 (br s, 2H) 6.95 (d, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.37 - 7.62 (m, 1H) 7.63 - 7.81 (m, 2H) 7.91 - 8.23 (m, 1H) 8.24 - 8.33 (m, 2H) 10.69 - 10.78 (m, 1H) 12.23 - 12.31 (m, 1H)
實例192.03	 **環丙基(4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.59 - 0.77 (m, 8H) 1.92 - 2.00 (m, 1H) 2.34 - 2.48 (m, 4H) 2.83 - 2.94 (m, 1H) 3.50 (br s, 2H) 3.52 (s, 2H) 3.70 (br s, 2H) 6.95 (d, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.38 - 7.62 (m, 1H) 7.66 - 7.81 (m, 2H) 7.91 - 8.22 (m, 1H) 8.27 (d, 1H) 8.36 (d, 1H) 10.74 (br s, 1H) 12.23 - 12.33 (m, 1H)

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例193.03	 **環丙基(4-{[2-({6-[5-氟-6-(丙烷-2-基胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.1 min；MS (ESIpos): m/z = 530 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.66 - 0.76 (m, 4H) 1.23 (d, 6H) 1.96 (tt, 1H) 2.33 - 2.47 (m, 4H) 3.52 (s, 4H) 3.70 (br s, 2H) 4.25 - 4.37 (m, 1H) 6.95 (dd, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.36 - 7.42 (m, 1H) 7.42 - 7.62 (m, 1H) 7.63 - 7.81 (m, 1H) 7.89 - 8.23 (m, 1H) 8.28 (d, 1H) 8.30 (d, 1H) 10.74 (br s, 1H) 12.24 - 12.32 (m, 1H)
實例194.03	 **(4-{[2-({6-[6-(環丁胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 542 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.66 - 0.76 (m, 4H) 1.61 - 1.75 (m, 2H) 1.96 (tt, 1H) 2.06 - 2.18 (m, 2H) 2.22 - 2.32 (m, 2H) 2.33 - 2.47 (m, 4H) 3.43 - 3.60 (m, 4H) 3.70 (br s, 2H) 4.56 (sxt, 1H) 6.95 (dd, 1H) 7.22 (br s, 1H) 7.49 (br s, 1H) 7.73 (br d, 1H) 7.83 (br d, 1H) 7.96 - 8.21 (m, 1H) 8.23 - 8.36 (m, 2H) 10.75 (br s, 1H) 12.28 (br s, 1H)

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
實例195.03	 **環丙基[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-氟嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]甲酮** LC-MS (方法4): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 542 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.25 - 0.31 (m, 2H) 0.39 - 0.48 (m, 2H) 0.66 - 0.75 (m, 4H) 1.09 - 1.19 (m, 1H) 1.93 - 2.00 (m, 1H) 2.33 - 2.47 (m, 4H) 3.30 (t, 2H) 3.46 - 3.54 (m, 4H) 3.70 (br s, 2H) 6.95 (dd, 1H) 7.20 (s, 1H) 7.45 (br s, 1H) 7.70 - 7.80 (m, 2H) 7.88 - 8.23 (m, 1H) 8.24 - 8.31 (m, 2H) 10.74 (br s, 1H) 12.28 (br s, 1H)
實例196.03	 **環丙基(4-{[2-({6-[3-(二甲胺基)吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.66 - 0.77 (m, 4H) 1.91 - 2.00 (m, 1H) 2.34 - 2.47 (m, 4H) 2.73 (s, 6H) 3.52 (s, 4H) 3.71 (br s, 2H) 6.94 (d, 1 H) 7.19 (s, 1H) 7.30 - 7.60 (m, 2H) 7.64 - 7.94 (m, 1H) 8.05 (d, 2H) 8.27 (d, 1H) 10.68 (br s, 1H) 12.19 (br s, 1H)

實例197.04

{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮



在室溫下將6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(115 mg)、1-(三氟甲基)環丙烷甲酸(89.6 mg)、固體$NaHCO_3$ (97.7 mg)及HATU (221 mg)之混合物於DMF (1.2 ml)中攪拌隔夜。藉由製備型HPLC在無處理之情況下純化粗混合物，得到35.3 mg (95%純度)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 620 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.26 - 0.54 (m, 4H), 1.01 - 1.20 (m, 3H), 1.22 - 1.35 (m, 5H), 2.29 - 2.47 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.42 - 3.50 (m, 1H), 3.51 - 3.66 (m, 6H), 6.96 (d, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.38 - 7.52 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.14 - 8.34 (m, 2H), 8.52 (d, 1H), 10.72 (br s, 1H), 12.26 (br s, 1H)。

實驗章節 - 生物分析與生物資料部分

縮寫：

下表24列出本文中，尤指實驗章節之生物分析與生物資料部分中所用之縮寫：

表24：

µg	微克
µl	微升
µM	微莫耳濃度
ALS	家族性肌肉萎縮性側索硬化
ATP	三磷酸腺苷
CCL5	趨化激素(C-C基元)配位體5

CDK9	週期素依賴性激酶9
CMV	巨細胞病毒
CycT1	週期素T1
DMEM	杜爾貝科氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium)
DMSO	二甲亞碸
EDTA	乙二胺四乙酸
ERα	雌激素受體α
FCS	胎牛血清
h	小時
HEPES	4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙磺酸
HTRF	均相時間解析螢光
HUVEC	人類臍靜脈內皮細胞
IC_{50}	半最大抑制濃度
IFN	干擾素
IFN-β	干擾素β
IkBa	B細胞抑制劑中之κ輕多肽基因強化子之核因子，α
IKK	I κ B*激酶*
IKKα	B細胞中之κ輕多肽基因強化子之抑制劑，激酶α
IKKβ	B細胞中之κ輕多肽基因強化子之抑制劑，激酶β
IKKε	B細胞中之κ輕多肽基因強化子之抑制劑，激酶ε
IL-6	介白素6 (干擾素，β 2)
IRF	干擾素調節因子
Kras	v-Ki-ras2 Kirsten大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物
Luc2	螢火蟲螢光素酶2
$MgCl_2$	氯化鎂
μM	微莫耳濃度
mM	毫莫耳濃度
NF-kB	B細胞中之κ輕多肽基因強化子之核因子
Ni-NTA	氮基三乙酸
nM	奈莫耳濃度
nm	奈米
ON	隔夜
Pca	前列腺癌
polyIC	多聚肌苷酸:多聚胞苷酸
Poly (I:C)_HMW	多聚肌苷酸:多聚胞苷酸，高分子量
pSer	磷酸化-絲胺酸
RalB	v-ral猿猴白血病病毒致癌基因同源物B (ras相關；GTP結合蛋白)
RANTES	趨化激素(C-C基元)配位體5
TBK1	TANK結合激酶1
TR-FRET	時間解析-螢光共振能量轉移
v/v	體積比體積

實例在所選生物分析中測試一或多次。當測試超過一次時，資料係以

平均值形式抑或以中位值形式報導，其中

● 平均值(亦稱為算術平均值)表示所獲得值之總和除以所測試次數，且

● 中位值表示該組值當以升序或降序排列時之中間數。若資料集中之值數目為奇數，則中位值為中間值。若資料集中之值數目為偶數，則中位值為兩個中間值之算術平均值。

實例合成一或多次。當合成超過一次時，來自生物分析之資料表示利用獲自一或多個合成批次之測試的資料集計算之平均值或中位值。

本發明化合物之活體外活性可在以下分析中展現：

活體外分析1：TBK1低ATP激酶分析

如以下段落中所描述利用基於TR-FRET之TBK1分析定量本發明化合物在預培育酶及測試化合物之後在低ATP濃度下的TBK1抑制活性。

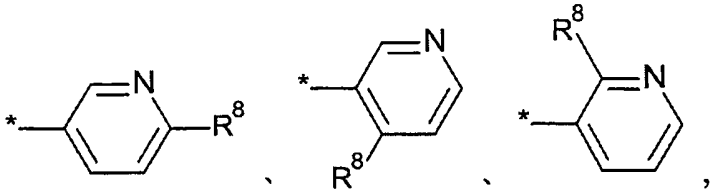
表現於昆蟲細胞中且藉由Ni-NTA親和層析純化的重組全長N末端加His標籤之人類TBK1係購自Life Technologies (目錄號PR5618B)且用作酶。作為激酶反應之受質，使用可購自例如Biosyntan公司(Berlin-Buch, Germany)之生物素標記肽生物素-Ahx-GDEDFSSFAEPG(醯胺形式中之C末端)。

在分析中，將50 nl之測試化合物於DMSO中之100倍濃溶液吸入黑色低體積384孔微量滴定盤或黑色1536孔微量滴定盤(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中，添加2 μl之TBK1於分析緩衝水溶液[50 mM HEPES pH 7.0，10 mM $MgCl_2$，1.0 mM二硫蘇糖醇，0.05% (w/v)牛血清白蛋白，0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)，蛋白酶抑制劑混合物(來自Roche之「Complete w/o EDTA」，1錠劑/5 ml)]中之溶液，且將混合物在

22℃下培育15分鐘以使測試化合物預結合至酶，隨後開始激酶反應。隨後藉由添加3 μl之三磷酸腺苷(ATP，16.7 μM => 5 μl分析體積中之最終濃度為10 μM)及受質(1.67 μM => 5 μl分析體積中之最終濃度為1 μM)於分析緩衝液中之溶液使激酶反應開始，且將所得混合物在22℃下培育30分鐘之反應時間。TBK1之濃度視酶批次之活性而調節，且經選擇適於使分析在線性範圍中，典型濃度為0.03 μg/ml。藉由添加3 μl之TR-FRET偵測試劑(0.33 μM抗生蛋白鏈菌素-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France]，2.5 nM抗-磷酸化絲胺酸抗體[Merck Millipore，「STK antibody」，目錄號35-002]及1.25 nM LANCE EU-W1024標記之抗小鼠IgG抗體[Perkin-Elmer，產品號AD0077])於EDTA水溶液(167 mM EDTA，0.13% (w/v)牛血清白蛋白於100 mM HEPES/NaOH pH 7.5中)中之溶液使反應停止。

將所得混合物在22℃下培育1小時以使磷酸化生物素標記肽與偵測試劑之間形成複合物。隨後，藉由量測Eu螯合劑至抗生蛋白鏈菌素-XL之共振能量轉移來評估磷酸化受質之量。因此，在TR-FRET讀取器，例如Pherastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) 或 Viewlux (Perkin-Elmer)中量測350 nm下激發後620 nm及665 nm下之螢光發射。665 nm及622 nm下之發射比用作磷酸化受質之量的量度。將資料標準化(無抑制劑之酶反應＝0%抑制，不包括酶之所有其他分析組分＝100%抑制)。通常，在相同微量滴定盤上以20 μM至0.07 nM範圍內之11個不同濃度(20 μM、5.7 μM、1.6 μM、0.47 μM、0.13 μM、38 nM、11 nM、3.1 nM、0.9 nM、0.25 nM及0.07 nM，在分析前藉由連續稀釋以於DMSO中之100倍濃溶液的水準單獨地製備之稀釋系列，確切濃度可視所使用移液器而變化)，對各濃度以一式兩份值對測試化合物進行測試，且使用Genedata

R^1 表示選自以下之基團：

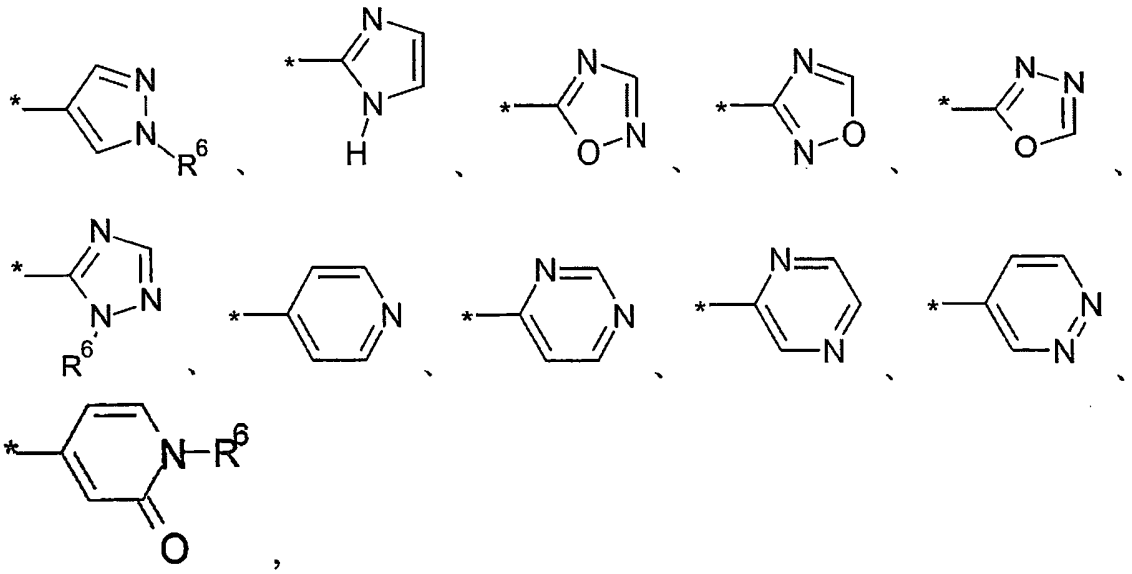


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

或

R^1 表示選自以下之基團：

Screener™軟體計算IC_{50}值。

活體外分析2：TBK1高ATP激酶分析

如以下段落中所描述利用基於TR-FRET之TBK1分析定量本發明化合物在預培育酶及測試化合物之後在高ATP濃度下的TBK1抑制活性。

表現於昆蟲細胞中且藉由Ni-NTA親和層析純化的重組全長N末端加His標籤之人類TBK1係購自Life Technologies (目錄號PR5618B)且用作酶。作為激酶反應之受質，使用可購自例如Biosyntan公司(Berlin-Buch, Germany)之生物素標記肽生物素-Ahx-GDEDFSSFAEPG(醯胺形式中之C末端)。

在分析中，將50 nl之測試化合物於DMSO中之100倍濃溶液吸入黑色低體積384孔微量滴定盤或黑色1536孔微量滴定盤(均來自Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中，添加2 μl之TBK1於分析緩衝水溶液[50 mM HEPES pH 7.0，10 mM $MgCl_2$，1.0 mM二硫蘇糖醇，0.05% (w/v)牛血清白蛋白，0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)，蛋白酶抑制劑混合物(來自Roche之「Complete w/o EDTA」，1錠劑/5 ml)]中之溶液，且將混合物在22℃下培育15分鐘以使測試化合物預結合至酶，隨後開始激酶反應。隨後藉由添加3 μl之三磷酸腺苷(ATP，1.67 mM => 5 μl分析體積中之最終濃度為1 mM)及受質(1.67 μM => 5 μl分析體積中之最終濃度為1 μM)於分析緩衝液中之溶液使激酶反應開始，且將所得混合物在22℃下培育30分鐘之反應時間。TBK1之濃度視酶批次之活性而調節，且經選擇適於使分析在線性範圍中，典型濃度在0.002-0.004 μg/ml範圍內。藉由添加3 μl之TR-FRET偵測試劑(0.33 μM抗生蛋白鏈菌素-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France]，2.5 nM抗-磷酸化絲胺酸抗體[Merck Millipore，「STK

antibody」，目錄號35-002]及1.25 nM LANCE EU-W1024標記之抗小鼠IgG抗體[Perkin-Elmer，產品號AD0077])於EDTA水溶液(100 mM EDTA，0.13% (w/v)牛血清白蛋白於100 mM HEPES/NaOH pH 7.5中)中之溶液使反應停止。

將所得混合物在22℃下培育1小時以使磷酸化生物素標記肽與偵測試劑之間形成複合物。隨後，藉由量測Eu螯合劑至抗生蛋白鏈菌素-XL之共振能量轉移來評估磷酸化受質之量。因此，在TR-FRET讀取器，例如Pherastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) 或 Viewlux (Perkin-Elmer)中量測350 nm下激發後620 nm及665 nm下之螢光發射。665 nm及622 nm下之發射比用作磷酸化受質之量的量度。將資料標準化(無抑制劑之酶反應 = 0%抑制，不包括酶之所有其他分析組分 = 100%抑制)。通常，在相同微量滴定盤上以20 μM至0.07 nM範圍內之11個不同濃度(20 μM、5.7 μM、1.6 μM、0.47 μM、0.13 μM、38 nM、11 nM、3.1 nM、0.9 nM、0.25 nM及0.07 nM，在分析前藉由連續稀釋以於DMSO中之100倍濃溶液的水準單獨地製備之稀釋系列，確切濃度可視所使用移液器而變化)，對各濃度以一式兩份值對測試化合物進行測試，且使用Genedata Screener™軟體計算IC_{50}值。

活體外分析3：CDK9/CycT1高ATP激酶分析

如以下段落中所描述利用CDK9/CycT1 TR-FRET分析定量本發明化合物在預培育酶及測試化合物之後在高ATP濃度下的CDK9/CycT1抑制活性。

表現於昆蟲細胞中且藉由Ni-NTA親和層析純化的重組全長加His標籤之人類CDK9及CycT1係購自Life Technologies(目錄號PV4131)。作為

激酶反應之受質，使用可購自例如JERINI peptide technologies公司(Berlin, Germany)之生物素標記肽生物素-Ttds-YISPLKSPYKISEG(醯胺形式中之C末端)。

在分析中，將50 nl之測試化合物於DMSO中之100倍濃溶液吸入黑色低體積384孔微量滴定盤或黑色1536孔微量滴定盤(均來自Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中，添加2 μl之CDK9/CycT1於分析緩衝水溶液[50 mM Tris/HCl pH 8.0，10 mM $MgCl_2$，1.0 mM二硫蘇糖醇，0.1 mM原釩酸鈉，0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)]中之溶液，且將混合物在22℃下培育15分鐘以使測試化合物預結合至酶，隨後開始激酶反應。隨後藉由添加3 μl之三磷酸腺苷(ATP，3.3 mM => 5 μl分析體積中之最終濃度為2 mM)及受質(1.67 μM => 5 μl分析體積中之最終濃度為1 μM)於分析緩衝液中之溶液使激酶反應開始，且將所得混合物在22℃下培育25分鐘之反應時間。CDK9/CycT1之濃度係視酶批次之活性而調節，且經選擇適於使分析在線性範圍內，典型濃度在0.5 μg/ml之範圍內。藉由添加3 μl之TR-FRET偵測試劑(0.33 μM抗生蛋白鏈菌素-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] 及 1.67 nM 來自 BD Pharmingen 之抗 RB (pSer807/pSer811)抗體[編號558389]及2 nM LANCE EU-W1024標記之抗小鼠IgG抗體[Perkin-Elmer，產品號AD0077])於EDTA水溶液(167 mM EDTA，0.2% (w/v)牛血清白蛋白於100 mM HEPES pH 7.5中)中之溶液使反應停止。

將所得混合物在22℃下培育1小時以使磷酸化生物素標記肽與偵測試劑之間形成複合物。隨後，藉由量測Eu螯合劑至抗生蛋白鏈菌素-XL之共振能量轉移來評估磷酸化受質之量。因此，在TR-FRET讀取器，例如

Pherastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) 或 Viewlux (Perkin-Elmer)中量測350 nm下激發後620 nm及665 nm下之螢光發射。665 nm及622 nm下之發射比用作磷酸化受質之量的量度。將資料標準化(無抑制劑之酶反應 = 0%抑制，不包括酶之所有其他分析組分 = 100%抑制)。通常，在相同微量滴定盤上以20 μM至0.07 nM範圍內之11個不同濃度(20 μM、5.7 μM、1.6 μM、0.47 μM、0.13 μM、38 nM、11 nM、3.1 nM、0.9 nM、0.25 nM及0.07 nM，在分析前藉由連續稀釋以於DMSO中之100倍濃溶液的水準單獨地製備之稀釋系列，確切濃度可視所使用移液器而變化)，對各濃度以一式兩份值對測試化合物進行測試，且使用Genedata Screener™軟體計算IC_{50}值。

活體外分析4：IKKε低ATP激酶分析

如以下段落中所描述利用基於TR-FRET之IKKε分析定量本發明化合物在預培育酶及測試化合物之後在低ATP濃度下的IKKε抑制活性。

表現於昆蟲細胞中且藉由麩胱甘肽親和層析純化的GST (N末端)及全長人類IKKε之重組融合蛋白係購自Life Technologies(目錄號PV4876)且用作酶。作為激酶反應之受質，使用可購自例如Biosyntan公司(Berlin-Buch, Germany)之生物素標記肽生物素-Ahx-GDEDFSSFAEPG(醯胺形式中之C末端)。

在分析中，將50 nl之測試化合物於DMSO中之100倍濃溶液吸入黑色低體積384孔微量滴定盤或黑色1536孔微量滴定盤(均來自Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中，添加2 μl之IKKε於分析緩衝水溶液[50 mM HEPES pH 7.0，10 mM $MgCl_2$，1.0 mM二硫蘇糖醇，0.05% (w/v)牛血清白蛋白，0.01% (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)，蛋白酶抑制劑混合物(來

自Roche之「Complete w/o EDTA」，1錠劑/5 ml)]中之溶液，且將混合物在22℃下培育15分鐘以使測試化合物預結合至酶，隨後開始激酶反應。隨後藉由添加3 μl之三磷酸腺苷(ATP，16.7 μM => 5 μl分析體積中之最終濃度為10 μM)及受質(1.67 μM => 5 μl分析體積中之最終濃度為1 μM)於分析緩衝液中之溶液使激酶反應開始，且將所得混合物在22℃下培育30分鐘之反應時間。IKKε之濃度視酶批次之活性而調節，且經選擇適於使分析在線性範圍中，典型濃度為0.01 μg/ml。藉由添加3 μl之TR-FRET偵測試劑(0.33 μM抗生蛋白鏈菌素-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France]，2.5 nM抗-磷酸化絲胺酸抗體[Merck Millipore，「STK antibody」，目錄號35-002]及1.25 nM LANCE EU-W1024標記之抗小鼠IgG抗體[Perkin-Elmer，產品號AD0077])於EDTA水溶液(167 mM EDTA，0.13% (w/v)牛血清白蛋白於100 mM HEPES/NaOH pH 7.5中)中之溶液使反應停止。

將所得混合物在22℃下培育1小時以使磷酸化生物素標記肽與偵測試劑之間形成複合物。隨後，藉由量測Eu螯合劑至抗生蛋白鏈菌素-XL之共振能量轉移來評估磷酸化受質之量。因此，在TR-FRET讀取器，例如Pherastar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) 或 Viewlux (Perkin-Elmer)中量測350 nm下激發後620 nm及665 nm下之螢光發射。665 nm及622 nm下之發射比用作磷酸化受質之量的量度。將資料標準化(無抑制劑之酶反應 = 0%抑制，不包括酶之所有其他分析組分 = 100%抑制)。通常，在相同微量滴定盤上以20 μM至0.07 nM範圍內之11個不同濃度(20 μM、5.7 μM、1.6 μM、0.47 μM、0.13 μM、38 nM、11 nM、3.1 nM、0.9 nM、0.25 nM及0.07 nM，在分析前藉由連續稀釋以於DMSO中之100倍濃溶液的水準單獨地製備之稀釋系列，確切濃度可視所使用移液器而變

化)，對各濃度以一式兩份值對測試化合物進行測試，且使用Genedata Screener™軟體計算IC_{50}值。

活體外分析5：用於偵測MDA-MB231細胞中之Ikke/TBK1抑制的分析

TBK1/IKKε激酶參與調節Toll樣受體3依賴性先天性免疫反應路徑。TLR3藉由poly-I:C之刺激可活化TBK1/IKKε，其又使轉錄因子IRF3磷酸化。IRF3易位至細胞核中且活化干擾素調節基因(例如IFN-β，RANTES)之轉錄。在響應於IRF3穩定表現ISRE-螢光素酶報導子之MDA-MB231細胞(ATCC，Manassas, USA)中進行用於測定IKKε及TBK1之抑制的細胞分析。啟動子序列係基於含有ISRE強化子元件之五個複本的pISRE-TA-Luc載體(可獲自Clontech)，位於最小TA啟動子之上游。經最佳化螢火蟲螢光素酶luc2 (Promega)之編碼序列位於ISRE-TA元件之下游。含有潮黴素抗性基因之最終報導子pISRE-TA-luc2整合於用以產生穩定報導子細胞之慢病毒表現系統中。ISRE啟動子及螢光素酶基因之編碼序列如下：

ISRE-TA-luc2序列

```
1843 AATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAACTAAAGAATTACAAAAACAAATTACAAA
1903 AATTCAAAATTTTATCGATACTAGTTCTTACGCGTGGTACCGAGCTCTTACGCGTGCTAG
1963 CGAAACTGAAACTGAAACTGAAACTGAAACTGAAACTGAAACTGAAACTGAAACTGAAAC
2023 TAGATCTGGGTATATAATGGAAGCTTGGCATTCCGGTACTGTTGGTAAAGCCACCATGGA
2083 AGATGCCAAAAACATTAAGAAGGGCCCAGCGCCATTCTACCCACTCGAAGACGGGACCGC
2143 CGGCGAGCAGCTGCACAAAGCCATGAAGCGCTACGCCCTGGTGCCCGGCACCATCGCCTT
2203 TACCGACGCACATATCGAGGTGGACATTACCTACGCCGAGTACTTCGAGATGAGCGTTCG
2263 GCTGGCAGAAGCTATGAAGCGCTATGGGCTGAATACAAACCATCGGATCGTGGTGTGCAG
2323 CGAGAATAGCTTGCAGTTCTTCATGCCCGTGTTGGGTGCCCTGTTCATCGGTGTGGCTGT
2383 GGCCCCAGCTAACGACATCTACAACGAGCGCGAGCTGCTGAACAGCATGGGCATCAGCCA
2443 GCCCACCGTCGTATTCGTGAGCAAGAAAGGGCTGCAAAAGATCCTCAACGTGCAAAAGAA
2503 GCTACCGATCATACAAAAGATCATCATCATGGATAGCAAGACCGACTACCAGGGCTTCCA
2563 AAGCATGTACACCTTCGTGACTTCCCATTTGCCACCCGGCTTCAACGAGTACGACTTCGT
2623 GCCCGAGAGCTTCGACCGGGACAAAACCATCGCCCTGATCATGAACAGTAGTGGCAGTAC
2683 CGGATTGCCCAAGGGCGTAGCCCTACCGCACCGCACCGCTTGTGTCCGATTCAGTCATGC
2743 CCGCGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCCGACACCGCTATCCTCAGCGTGGTGCC
2803 ATTTCACCACGGCTTCGGCATGTTCACCACGCTGGGCTACTTGATCTGCGGCTTTCGGGT
```

```
2863 CGTGCTCATGTACCGCTTCGAGGAGGAGCTATTCTTGCGCAGCTTGCAAGACTATAAGAT
2923 TCAATCTGCCCTGCTGGTGCCCACACTATTTAGCTTCTTCGCTAAGAGCACTCTCATCGA
2983 CAAGTACGACCTAAGCAACTTGCACGAGATCGCCAGCGGCGGGGCGCCGCTCAGCAAGGA
3043 GGTAGGTGAGGCCGTGGCCAAACGCTTCCACCTACCAGGCATCCGCCAGGGCTACGGCCT
3103 GACAGAAACAACCAGCGCCATTCTGATCACCCCCGAAGGGGACGACAAGCCTGGCGCAGT
3163 AGGCAAGGTGGTGCCCTTCTTCGAGGCTAAGGTGGTGGACTTGGACACCGGTAAGACACT
3223 GGGTGTGAACCAGCGCGGCGAGCTGTGCGTCCGTGGCCCCATGATCATGAGCGGCTACGT
3283 TAACAACCCCGAGGCTACAAACGCTCTCATCGACAAGGACGGCTGGCTGCACAGCGGCGA
3343 CATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTGGACCGGCTGAAGAGCCTGAT
3403 CAAATACAAGGGCTACCAGGTAGCCCCAGCCGAACTGGAGAGCATCCTGCTGCAACACCC
3463 CAACATCTTCGACGCCGGGGTCGCCGGCCTGCCCGACGACGATGCCGGCGAGCTGCCCGC
3523 CGCAGTCGTCGTGCTGGAACACGGTAAAACCATGACCGAGAAGGAGATCGTGGACTATGT
3583 GGCCAGCCAGGTTACAACCGCCAAGAAGCTGCGCGGTGGTGTTGTGTTCGTGGACGAGGT
3643 GCCTAAAGGACTGACCGGCAAGTTGGACGCCCGCAAGATCCGCGAGATTCTCATTAAGGC
3703 CAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAATAATTCTAGAACGAAGCGGCCGCAGGGTTTAA
```

ISRE-TA 1945-2040

Luc2 2078-3730 (1652bp)

將ISRE-luc2-MDA-MB231細胞培養於補充有10%胎牛血清(典型地(但非排他地)使用：FCS Gold Gibco編號10500-064)、2 mM L-麩醯胺酸(Gibco編號35050-038)、150 μg/ml潮黴素B之DMEM/Ham's F12 (Gibco編號21041)中，冷凍保存於90% FCS + 10%二甲亞碸(DMSO)中，且以典型地500-1000萬個細胞/小瓶之冷凍等分試樣形式在-150℃或更低溫度下儲存直至進一步使用。

在分析中，將充足細胞於37℃水浴中快速解凍且吸入預溫熱分析培養基(DMEM/Ham's F12，10% FCS，2 mM L-麩醯胺酸，1%青黴素/鏈黴素(Biochrom AG；編號A2213))中。使細胞在180×g下離心5分鐘。移除上清液，且將細胞集結粒再懸浮於新鮮培養基中，得到240萬個細胞/毫升之懸浮液。將Poly (I:C)_HMW (InvivoGen，編號tlrl-pic)於分析培養基中稀釋至0.2 mg/L，且隨後以1:1比率與細胞懸浮液混合。

將五十nl之測試化合物於DMSO中之100倍濃溶液轉移至白色微量滴定測試盤(384或1536，Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中。對

此使用Hummingbird液體處置器(Digilab, MA, USA)或Echo聲學系統(Labcyte, CA, USA)。添加五μl之新製備的細胞懸浮液至測試盤之孔中，且將其在37℃下在5% CO_2氛圍中培育。在測試盤之側添加抑制劑對照細胞懸浮液至空孔中。完成培育20-24小時後，添加2.5 μl之如供應商所推薦而製備的Steady-Glo®螢光素酶偵測溶液(Promega)至所有孔中。將測試盤在20℃下培育30分鐘，隨後在微量盤讀取器(典型地BMG, Germany之Pherastar或Perkin-Elmer, USA之ViewLux)中量測發光。將資料標準化(無抑制劑之細胞 = 0%抑制，有參考抑制劑之細胞 = 100%抑制)。在多達11個濃度(例如20 μM、5.7 μM、1.6 μM、0.47 μM、0.13 μM、38 nM、11 nM、3.1 nM、0.89 nM、0.25 nM及0.073 nM)下一式兩份測試化合物。製備稀釋系列，隨後藉由連續稀釋以100倍濃形式進行分析。藉由4參數擬合使用商業套裝軟體(Genedata Screener, Switzerland)計算IC_{50}值。

為製備抑制劑對照細胞懸浮液，向一部分所製備之細胞懸浮液混合物補充10 μM之參考抑制劑，以便產生上文提及之100%抑制參考用於資料標準化。

活體外分析6：用於偵測MDA-MB231細胞中之脫靶抑制的計數分析(Counterassay)

在穩定表現組成性活性CMV-螢光素酶報導子之MDA-MB231(ATCC, Manassas, USA)細胞中進行用於測定IKKε及TBK1之脫靶抑制的細胞分析。選擇性IKKε/TBK1抑制劑無活性，而螢火蟲螢光素酶分析之抑制指示脫靶抑制(例如轉錄或轉譯抑制)，螢光素酶活性之毒性或抑制。CMV啟動子及螢光素酶基因之編碼序列如下：

```
1 CTCGAGATCCGGCCATTAGCCATATTATTCATTGGTTATATAGCATAAATCAATATTGGC
61 TATTGGCCATTGCATACGTTGTATCCATATCATAATATGTACATTTATATTGGCTCATGT
121 CCAACATTACCGCCATGTTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACG
181 GGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGC
241 CCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCC
301 ATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACT
361 GCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAAT
421 GACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACT
481 TGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTAC
541 ATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGAC
601 GTCAATGGGAGTTTGTTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAAC
661 TCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCATGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGA
721 GCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCAT
781 AGAAGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGGCCCCAAGCTTGGCAATCCGGTACTGTTG
841 GTAAAGCCACCATGGAAGATGCCAAAAACATTAAGAAGGGCCCAGCGCCATTCTACCCAC
901 TCGAAGACGGGACCGCCGGCGAGCAGCTGCACAAAGCCATGAAGCGCTACGCCCTGGTGC
961 CCGGCACCATCGCCTTTACCGACGCACATATCGAGGTGGACATTACCTACGCCGAGTACT
1021 TCGAGATGAGCGTTCGGCTGGCAGAAGCTATGAAGCGCTATGGGCTGAATACAAACCATC
1081 GGATCGTGGTGTGCAGCGAGAATAGCTTGCAGTTCTTCATGCCCGTGTTGGGTGCCCTGT
1141 TCATCGGTGTGGCTGTGGCCCCAGCTAACGACATCTACAACGAGCGCGAGCTGCTGAACA
1201 GCATGGGCATCAGCCAGCCCACCGTCGTATTCGTGAGCAAGAAAGGGCTGCAAAAGATCC
1261 TCAACGTGCAAAAGAAGCTACCGATCATACAAAAGATCATCATCATGGATAGCAAGACCG
1321 ACTACCAGGGCTTCCAAAGCATGTACACCTTCGTGACTTCCCATTTGCCACCCGGCTTCA
1381 ACGAGTACGACTTCGTGCCCGAGAGCTTCGACCGGGACAAAACCATCGCCCTGATCATGA
1441 ACAGTAGTGGCAGTACCGGATTGCCCAAGGGCGTAGCCCTACCGCACCGCACCGCTTGTG
1501 TCCGATTCAGTCATGCCCGCGACCCCATCTTCGGCAACCAGATCATCCCCGACACCGCTA
1561 TCCTCAGCGTGGTGCCATTTCACCACGGCTTCGGCATGTTCACCACGCTGGGCTACTTGA
1621 TCTGCGGCTTTCGGGTCGTGCTCATGTACCGCTTCGAGGAGGAGCTATTCTTGCGCAGCT
1681 TGCAAGACTATAAGATTCAATCTGCCCTGCTGGTGCCCACACTATTTAGCTTCTTCGCTA
1741 AGAGCACTCTCATCGACAAGTACGACCTAAGCAACTTGCACGAGATCGCCAGCGGCGGGG
1801 CGCCGCTCAGCAAGGAGGTAGGTGAGGCCGTGGCCAAACGCTTCCACCTACCAGGCATCC
1861 GCCAGGGCTACGGCCTGACAGAAACAACCAGCGCCATTCTGATCACCCCCGAAGGGGACG
1921 ACAAGCCTGGCGCAGTAGGCAAGGTGGTGCCCTTCTTCGAGGCTAAGGTGGTGGACTTGG
1981 ACACCGGTAAGACACTGGGTGTGAACCAGCGCGGCGAGCTGTGCGTCCGTGGCCCCATGA
2041 TCATGAGCGGCTACGTTAACAACCCCGAGGCTACAAACGCTCTCATCGACAAGGACGGCT
2101 GGCTGCACAGCGGCGACATCGCCTACTGGGACGAGGACGAGCACTTCTTCATCGTGGACC
2161 GGCTGAAGAGCCTGATCAAATACAAGGGCTACCAGGTAGCCCCAGCCGAACTGGAGAGCA
2221 TCCTGCTGCAACACCCCAACATCTTCGACGCCGGGGTCGCCGGCCTGCCCGACGACGATG
2281 CCGGCGAGCTGCCCGCCGCAGTCGTCGTGCTGGAACACGGTAAAACCATGACCGAGAAGG
2341 AGATCGTGGACTATGTGGCCAGCCAGGTTACAACCGCCAAGAAGCTGCGCGGTGGTGTTG
2401 TGTTCGTGGACGAGGTGCCTAAAGGACTGACCGGCAAGTTGGACGCCCGCAAGATCCGCG
2461 AGATTCTCATTAAGGCCAAGAAGGGCGGCAAGATCGCCGTGTAATAATTCTAGAACGAAG
2521 CGGCCGCAGGGTTTAAACACGGTCGACGGTACCGCGGGCCCAACATCGATAAAATAAAAG
2581 ATTTTATTTAGTCTCCAGAAAAAGGGGGGAATGAAAGACCCCACCTGTAGGTTTGGCAAG
2641 CTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAGAAG
2701 TTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTG
```

CMV啟動子1-813

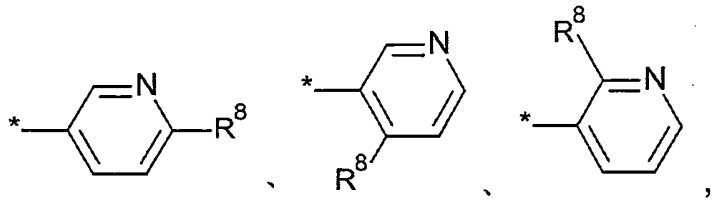
Luc2 852-2504(1652bp)

將CMV-luc2-MDA-MB231細胞培養於補充有10%胎牛血清(典型地(但非排他地)使用：FCS Gold Gibco編號10500-064)、150 μg/ml潮黴素B之DMEM/Ham's F12 (Gibco編號21041)中，冷凍保存於90%培養基+ 10%二甲亞碸(DMSO)中，且以典型地500-1000萬個細胞/小瓶之冷凍等分試樣形式在-150℃或更低溫度下儲存直至進一步使用。

在分析中，將充足細胞於37℃水浴中快速解凍且吸入預溫熱分析培養基(DMEM/Ham's F12，10% FCS，2 mM L-麩醯胺酸，1%青黴素/鏈黴素(Biochrom AG；編號A2213))中。使細胞在180×g下離心5分鐘。移除上清液，且將細胞集結粒再懸浮於新鮮培養基中，得到30萬個細胞/毫升之懸浮液。將Poly (I:C)_HMW (InvivoGen，編號tlrl-pic)於分析培養基中稀釋至0.2 mg/L，且隨後以1:1比率與細胞懸浮液混合。

為製備抑制劑對照細胞懸浮液，向一部分所製備之細胞懸浮液混合物補充5 μM之放線菌素D (Sigma A1410)。

將五十nl之測試化合物於DMSO中之100倍濃溶液轉移至白色微量滴定測試盤(384或1536，Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中。對此使用Hummingbird液體處置器(Digilab, MA, USA)或Echo聲學系統(Labcyte, CA, USA)。添加五μl之新製備的細胞懸浮液至測試盤之孔中，且將其在37℃下在5% CO_2氛圍中培育。在測試盤之側添加抑制劑對照細胞懸浮液至空孔中。完成培育20-24小時後，添加2.5 μl之如供應商所推薦而製備的Steady-Glo®螢光素酶偵測溶液(Promega)至所有孔中。將測試盤在20℃下培育30分鐘，隨後在微量盤讀取器(典型地BMG, Germany之Pherastar或Perkin-Elmer, USA之ViewLux)中量測發光。將資料標準化(無抑制劑之細胞 = 0%抑制，有參考抑制劑之細胞 = 100%抑制)。在多達11

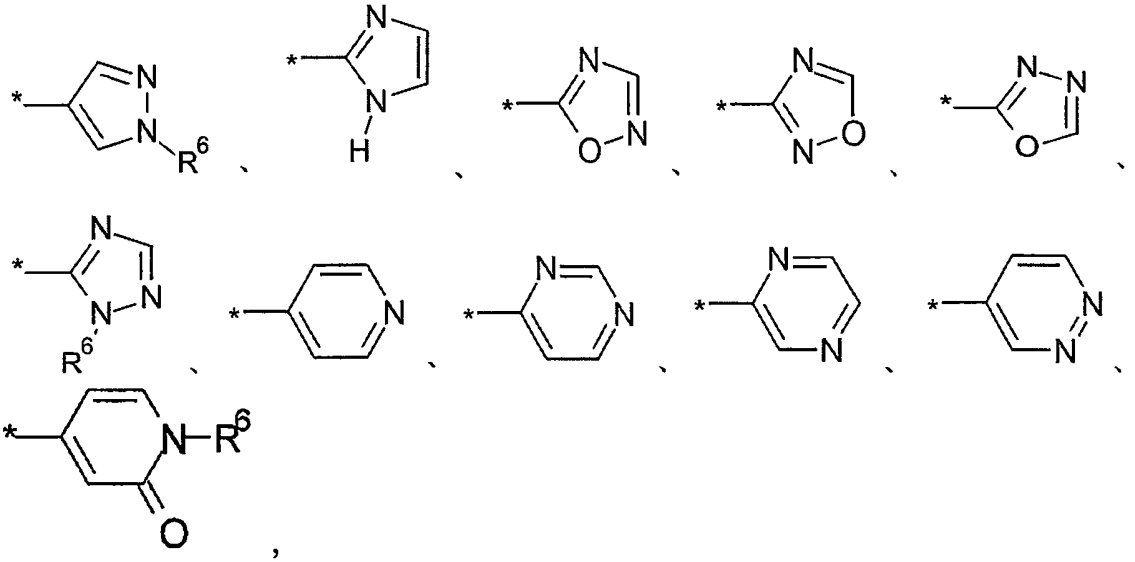


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：

個濃度(例如20 μM、5.7 μM、1.6 μM、0.47 μM、0.13 μM、38 nM、11 nM、3.1 nM、0.89 nM、0.25 nM及0.073 nM)下一式兩份測試化合物。製備稀釋系列，隨後藉由連續稀釋以100倍濃形式進行分析。藉由4參數擬合使用商業套裝軟體(Genedata Screener, Switzerland)計算IC_{50}值。

活體外分析7：基於pIRF3細胞之機制分析

IKKε及TBK1為參與先天性抗病毒免疫性且使干擾素調節因子3磷酸化之高度同源的絲胺酸/蘇胺酸激酶。在HTRF分析(CisBio, Codolet, France)中量測pIRF3 (Ser 386)。此分析經設計用於定量測定人類IRF3蛋白之phosphoSer(385/386)。使用2種不同特異性抗體以夾心分析形式量測pSer(385/386) IRF3，一種特異性抗體經穴狀化合物(Cryptate) (供體)標記且第二種經d2 (受體)標記。兩種結合物結合至樣品中存在之磷酸化IRF3，從而產生FRET。所獲得之信號之強度與所形成之抗原-抗體複合物之數目成比例，且因此螢光與pSer(385/386) IRF3之濃度成比例。

方案：

在於CMV啟動子之控制下穩定過度表現人類IRF3 (人類干擾素調節因子3 (IRF3；NM_001571))之MDA-MB231細胞(ATCC，Manassas, USA)中進行用於測定IKKε及TBK1之抑制的細胞分析。將人類IRF3之編碼序列(來自cDNA純系pCMV6-XL4-IRF3，Origene, Rockville, MD; USA)選殖至含有潮黴素抗性基因之慢病毒表現系統中。衍生之慢病毒顆粒用以產生穩定報導子細胞。純系MDA MB 231 mIRF3 #12經選擇用於分析。

CMV啟動子及IRF3基因之編碼序列如下：

ACTAGTATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTAC
GTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGTGGA
TAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTG
TTTTGGCACCAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACAACTCCGCCCCATTGACG
CAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAAC
CGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACCTCCATAGAAGATTCTAGAGC
TAGCGCTCAACTTTGTATAGAAAAGTTGACTAGTCCAGTGTGGTGGAATTCTGCAGATAT
CAACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTGCCACCATGGGAACCCCAAAGCCACGGATCCTG
CCCTGGCTGGTGTCGCAGCTGGACCTGGGGCAACTGGAGGGCGTGGCCTGGGTGAACAAG
AGCCGCACGCGCTTCCGCATCCCTTGGAAGCACGGCCTACGGCAGGATGCACAGCAGGAG
GATTTCGGAATCTTCCAGGCCTGGGCCGAGGCCACTGGTGCATATGTTCCCGGGAGGGAT
AAGCCAGACCTGCCAACCTGGAAGAGGAATTTCCGCTCTGCCCTCAACCGCAAAGAAGGG
TTGCGTTTAGCAGAGGACCGGAGCAAGGACCCTCACGACCCACATAAAATCTACGAGTTT
GTGAACTCAGGAGTTGGGGACTTTTCCCAGCCAGACACCTCTCCGGACACCAATGGTGGA
GGCAGTACTTCTGATACCCAGGAAGACATTCTGGATGAGTTACTGGGTAACATGGTGTTG
GCCCCACTCCCAGATCCGGGACCCCCAAGCCTGGCTGTAGCCCCTGAGCCCTGCCCTCAG
CCCCTGCGGAGCCCCAGCTTGGACAATCCCACTCCCTTCCCAAACCTGGGGCCCTCTGAG
AACCCACTGAAGCGGCTGTTGGTGCCGGGGGAAGAGTGGGAGTTCGAGGTGACAGCCTTC
TACCGGGGCCGCCAAGTCTTCCAGCAGACCATCTCCTGCCCGGAGGGCCTGCGGCTGGTG
GGGTCCGAAGTGGGAGACAGGACGCTGCCTGGATGGCCAGTCACACTGCCAGACCCTGGC
ATGTCCCTGACAGACAGGGGAGTGATGAGCTACGTGAGGCATGTGCTGAGCTGCCTGGGT
GGGGGACTGGCTCTCTGGCGGGCCGGGCAGTGGCTCTGGGCCCAGCGGCTGGGGCACTGC
CACACATACTGGGCAGTGAGCGAGGAGCTGCTCCCCAACAGCGGGCATGGGCCTGATGGC
GAGGTCCCCAAGGACAAGGAAGGAGGCGTGTTTGACCTGGGGCCCTTCATTGTAGATCTG
ATTACCTTCACGGAAGGAAGCGGACGCTCACCACGCTATGCCCTCTGGTTCTGTGTGGGG
GAGTCATGGCCCCAGGACCAGCCGTGGACCAAGAGGCTCGTGATGGTCAAGGTTGTGCCC
ACGTGCCTCAGGGCCTTGGTAGAAATGGCCCGGGTAGGGGGTGCCTCCTCCCTGGAGAAT
ACTGTGGACCTGCACATTTCCAACAGCCACCCACTCTCCCTCACCTCCGACCAGTACAAG
GCCTACCTGCAGGACTTGGTGGAGGGCATGGATTTCCAGGGCCCTGGGGAGAGCTGA

將MDA MB 231 mIRF3 #12細胞以10.000個細胞/孔接種於384孔培養盤中30 µl DMEM/Ham's F12 + 10% FCS/孔中。在於37℃/5% CO_2下開放培育之後，將培養基交換為不含酚紅之培養基。藉由HP分配器添加化合物，化合物於DMSO中稀釋，最大化合物濃度為30 µM，隨後使用HP D300數位分配器(Tecan, Germany)應用1:3稀釋步驟，即30 µM、10 µM、3.3 µM等。用DMSO進行標準化至0.6%/孔之最終濃度。將細胞於培育箱中培育1小時，隨後添加poly IC以刺激細胞，將100 µM poly IC於1000 µl OptiMEM (Gibco)中稀釋；平行地，將300 µl脂染胺2000 (Life Technologies)於1000

μl OptiMEM中稀釋。將兩種溶液混合且在室溫下培育20分鐘，隨後添加3 μl/孔(= 0.15 μg/30 μl (5 μg/ml) PolyIC/脂染胺2000)。將細胞於培育箱中再培育一小時，隨後根據製造商(Cisbio Bioassays, Codolet, France，商品編號6FRF3PEH，IRF3 phospho-S385/386套組)對培養盤進行分析：移除培養基，隨後添加18 μl之補充溶胞緩衝液2號(1.9 ml溶胞緩衝液2號(4×)，+ 58 μl阻斷試劑，包括於套組中(100×)，+3.84 ml超純水)。將16 μl之溶胞物轉移至384孔小體積白色培養盤(Greiner Bio-One, Germany)中，添加抗體(包括於套組中)，且將培養盤用箔片密封且在室溫下培育3小時。最終，在Pherastar (BMG, Germany)中在2個波長(665 nm及620 nm)下進行量測。藉由4參數擬合使用商業套裝軟體(Genedata Screener, Switzerland)計算IC_{50}值。

活體外分析8：ACHN抗增殖分析

將組織培養之ACHN人類腎臟腎細胞腺癌細胞(ATCC, Manassas, USA)以300個細胞/孔接種於384孔微量滴定盤(Corning 3707白色/透明底部，Corning, Germany)中50 μl Earle's MEM (Biochrom；編號FG 0325，具有穩定麩醯胺酸及10% FCS，典型地(但非排他地)使用：FCS Gold Gibco編號10500-064)中。將所有培養盤在培育箱中在37℃，5% CO_2下開放培育。次日，量測一個培養盤以用於時間零點確定(使用CTG溶液，參見下文)。將其餘培養盤藉由HP D300數位分配器(Tecan, Germany)用測試化合物以30 μM之起始濃度及後續1:3稀釋步驟處理。將培養盤在37℃下培育96小時。隨後，藉由以下方式量測培養盤：添加40 μl/孔CTG溶液(Promega Cell Titer Glo溶液(目錄號G755B及G756B))，在暗處在震盪器(Heidolph Titramax 1000，Heidolph, Germany)上培育30分鐘，且隨後在VICTOR V

(Perkin Elmer)中量測發光。藉由4參數擬合使用商業套裝軟體(Genedata Screener, Switzerland)計算IC_{50}值。

活體外分析9：Calu-1抗增殖分析

將組織培養之Calu-1人類肺表皮樣癌瘤細胞(CLS Cell Lines Services, Eppelheim, Germany)以870個細胞/孔接種於384孔微量滴定盤(Corning 3707白色/透明底部，Corning, Germany)中50 µl McCoy's 5A (Biochrom；編號F 1015及10% FCS，典型地(但非排他地)使用：FCS Gold Gibco編號10500-064)中。將所有培養盤在培育箱中在37℃，5% CO_2下開放培育。次日，量測一個培養盤以用於時間零點確定(使用CTG溶液，參見下文)。將其餘培養盤藉由HP D300數位分配器(Tecan, Germany)用測試化合物以30 µM之起始濃度及後續1:3稀釋步驟處理。將培養盤在37℃下培育96小時。隨後，藉由以下方式量測培養盤：添加40 µl/孔CTG溶液(Promega Cell Titer Glo溶液(目錄號G755B及G756B))，在暗處在震盪器(Heidolph Titramax 1000，Heidolph, Germany)上培育30分鐘，且隨後在VICTOR V (Perkin Elmer)中量測發光。藉由4參數擬合使用商業套裝軟體(Genedata Screener, Switzerland)計算IC_{50}值。

表25：TBK1低ATP激酶分析：活體外分析1中之實例之IC_{50}值

實例	TBK1低ATP激酶分析IC_{50} [M]
實例01.01	1.50E-7
實例01.02	4.20E-8
實例01.03	5.35E-8
實例01.04	5.55E-8
實例01.05	7.09E-8
實例02.01	1.31E-7
實例02.02	3.07E-8
實例02.03	3.68E-8
實例02.04	4.34E-8
實例02.05	4.98E-8
實例03.01	1.98E-7

實例03.02	2.32E-7
實例03.03	2.79E-7
實例03.04	2.88E-7
實例04.01	2.85E-8
實例04.02	1.64E-8
實例04.03	1.93E-8
實例04.04	2.24E-8
實例04.05	2.53E-8
實例04.06	3.02E-8
實例05.01	5.22E-8
實例06.01	4.31E-9
實例06.02	7.12E-9
實例06.03	8.26E-9
實例07.01	2.24E-7
實例07.02	2.77E-7
實例07.03	3.84E-7
實例07.04	4.44E-7
實例08.01	6.24E-7
實例09.01	2.51E-7
實例09.02	2.97E-7
實例09.03	3.24E-7
實例09.04	3.52E-7
實例10.01	2.26E-6
實例11.01	3.61E-6
實例12.01	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5 1.00 E-5 8.12 E-6
實例12.02	9.24E-7
實例12.03	5.35E-7
實例13.01	1.25E-6
實例13.02	1.66E-7
實例13.03	1.90E-7
實例14.01	1.95E-7
實例14.02	2.83E-7
實例14.03	5.50E-7
實例15.01	3.39E-7
實例15.02	4.01E-7
實例15.03	3.81E-6
實例16.01.01	2.30E-7
實例16.01.02	1.09E-7
實例16.01.03	1.15E-7
實例16.01.04	6.70E-8
實例16.01.05	1.46E-7

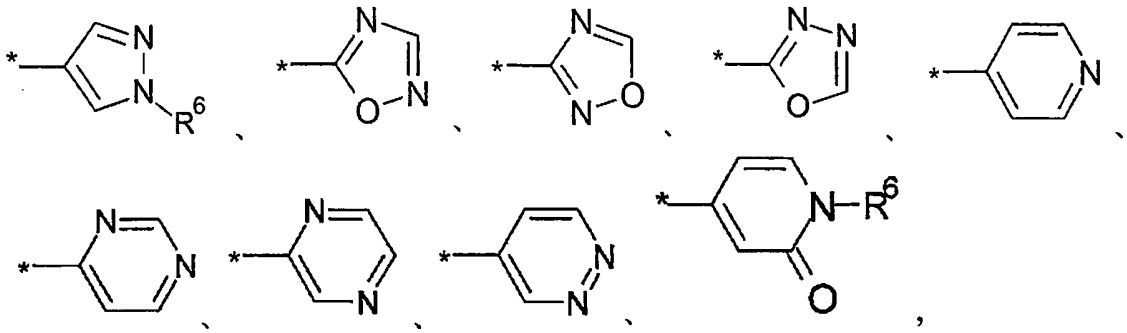
實例16.01.06	2.08E-7
實例16.02.01	2.26E-6
實例16.02.02	3.35E-7
實例16.02.03	2.27E-7
實例16.02.04	2.68E-7
實例16.02.05	4.05E-7
實例16.03.01	1.25E-7
實例16.03.02	6.31E-8
實例16.03.03	6.70E-8
實例16.03.04	5.46E-8
實例16.03.05	8.47E-8
實例16.04.01	> 2.00 E-5 > 2.00 E-5 1.40 E-6 2.61 E-6
實例16.04.02	4.96E-7
實例16.04.03	3.78E-7
實例16.04.04	4.97E-7
實例16.04.05	4.91E-7
實例16.05.01	8.25E-8
實例16.05.02	3.30E-8
實例16.05.03	4.31E-8
實例16.06.01.A	未測定
實例16.06.02.A	1.05E-7
實例16.06.02.B	1.72E-8
實例16.06.03.A	1.38E-8
實例17.01	9.78E-8
實例17.02	6.49E-8
實例17.03	5.65E-8
實例17.04	1.02E-7
實例17.05	3.82E-8
實例17.06	6.13E-8
實例17.07	1.02E-7
實例18.01	7.24E-8
實例18.02	1.54E-7
實例19.01	4.14E-7
實例20.01	6.85E-7
實例21.01	1.93E-7
實例22.01	4.81E-7
實例22.02	7.79E-7
實例23.01.01	3.34E-8
實例23.01.02	2.21E-8
實例23.02.01	2.04E-8
實例23.02.02	1.36E-8

實例23.03.01	1.61E-7
實例23.04.01	3.44E-9
實例23.04.02	2.42E-9
實例23.04.03	2.47E-9
實例23.05.01.A	2.05E-9
實例23.05.01.B	1.24E-8
實例23.05.02.A	8.23E-9
實例23.05.02.B	1.86E-9
實例23.05.03.A	2.99E-9
實例23.05.03.B	1.45E-8
實例24.01.01	3.54E-8
實例24.01.02	3.99E-8
實例24.01.03	4.32E-8
實例24.01.04	4.44E-8
實例24.02.01	4.58E-8
實例24.02.02	6.31E-8
實例24.03.01	4.78E-7
實例24.04.01	9.19E-9
實例24.04.02	1.61E-8
實例24.04.03	1.24E-8
實例24.04.04	1.44E-8
實例24.05.01.A	4.54E-8
實例24.05.01.B	6.62E-9
實例24.05.02.A	1.10E-8
實例24.05.02.B	5.51E-8
實例24.05.03.A	4.54E-8
實例24.05.03.B	1.38E-8
實例24.05.04.A	6.67E-9
實例24.05.04.B	3.39E-8
實例25.01.01	1.74E-7
實例25.01.02	2.18E-7
實例25.01.03	9.67E-8
實例25.01.04	7.90E-8
實例25.01.05	6.45E-8
實例25.02.01	3.46E-7
實例26.01.01	3.57E-8
實例26.01.02	8.58E-9
實例26.01.03	1.30E-8
實例26.01.04	1.16E-8
實例26.01.05	1.41E-8
實例26.02.01	4.68E-9
實例26.03.01.A	2.98E-9
實例26.03.01.B	1.95E-8
實例27.01	1.64E-7

實例27.02	2.20E-7
實例27.03	2.03E-7
實例27.04	1.97E-7
實例28.01	1.11E-7
實例29.01.01	未測定
實例29.01.02	3.47E-9
實例29.02.01.A	9.23E-8
實例29.02.01.B	8.64E-9
實例30.01.01	1.50E-8
實例30.01.02	1.85E-8
實例30.01.03	1.69E-8
實例30.01.04	1.23E-8
實例30.02.01	4.46E-9
實例30.02.02	7.86E-9
實例30.02.03	3.73E-9
實例30.02.04	9.35E-9
實例30.03.01.A	1.80E-8
實例30.03.01.B	2.15E-9
實例30.03.02.A	4.15E-9
實例30.03.02.B	2.75E-8
實例30.03.03.A	3.06E-9
實例30.03.03.B	1.40E-8
實例31.01	8.68E-8
實例31.02	7.70E-8
實例32.01	9.51E-7
實例32.02	1.17E-6
實例32.03	5.19E-6
實例33.01	3.54E-6
實例33.02	1.59E-6
實例33.03	1.50E-6
實例33.04	2.12E-6
實例34.01.01	5.06E-8
實例34.02.01	1.24E-8
實例34.02.02	9.10E-9
實例34.03.01.A	1.21E-8
實例34.03.01.B	5.01E-8
實例34.03.02.A	4.64E-8
實例34.03.02.B	7.22E-9
實例35.01.01	1.89E-8
實例35.01.02	1.80E-8
實例35.01.03	5.91E-8
實例35.01.04	2.69E-8
實例35.01.05	4.80E-8
實例35.01.06	4.79E-8

實例35.01.07	7.73E-8
實例35.01.08	2.43E-8
實例35.01.09	4.06E-8
實例35.01.10	3.50E-8
實例35.01.11	2.86E-8
實例35.01.12	3.24E-8
實例35.01.13	6.09E-8
實例35.01.14	2.28E-8
實例35.01.15	3.80E-8
實例35.01.16	4.59E-8
實例35.01.17	3.92E-8
實例35.01.18	4.18E-8
實例35.02.01	7.67E-9
實例35.02.02	1.15E-8
實例35.02.03	6.29E-9
實例35.02.04	1.04E-8
實例35.03.01.A	3.85E-9
實例35.03.01.B	3.00E-8
實例35.03.02.A	8.33E-9
實例35.03.02.B	3.28E-8
實例35.03.03.A	5.62E-9
實例35.03.03.B	3.17E-8
實例35.03.04.A	8.38E-9
實例35.03.04.B	3.45E-8
實例36.01	未測定
實例36.02	1.96E-9
實例36.03	2.13E-9
實例36.04	2.50E-9
實例37.01	5.53E-8
實例37.02	6.25E-8
實例37.03	5.27E-8
實例37.04	7.39E-8
實例38.01	未測定
實例38.02	5.04E-8
實例38.03	5.58E-8
實例39.01.01	未測定
實例39.01.02	5.89E-9
實例39.01.03	5.35E-9
實例 39.02.01	8.61E-9
實例39.02.02	1.80E-9
實例39.02.03	1.66E-9
實例40.01	1.13E-6
實例40.02	1.27E-6
實例40.03	9.88E-7

實例40.04	1.39E-6
實例41.01	未測定
實例41.02	6.81E-7
實例41.03	7.70E-7
實例42.01	5.77E-7
實例42.02	3.97E-7
實例43.01	2.62E-7
實例43.02	1.84E-6
實例43.03	6.96E-7
實例44.01	9.40E-8
實例44.02	6.68E-8
實例44.03	8.58E-8
實例45.01.01	3.23E-7
實例45.01.02	3.97E-7
實例45.01.03	2.05E-7
實例45.02.01	1.24E-7
實例45.02.02	3.80E-7
實例45.03.01	3.79E-6
實例45.03.02	1.33E-6
實例45.04.01	2.24E-6
實例45.05.01	1.43E-6
實例45.05.02	1.02E-6
實例45.05.03	8.40E-7
實例46.01	3.25E-8
實例46.02	7.22E-8
實例47.01	3.94E-7
實例47.02	5.04E-7
實例48.01	1.93E-7
實例49.01	2.17E-7
實例50.01	4.99E-7
實例50.02	3.33E-7
實例50.03	6.45E-7
實例51.01	1.48E-7
實例51.02	2.70E-7
實例51.03	1.13E-7
實例51.04	2.03E-7
實例52.01	6.47E-8
實例52.02	3.69E-8
實例53.01	1.32E-7
實例53.02	1.21E-7
實例54.01	2.43E-7
實例54.02	2.29E-7
實例55.01	4.05E-9
實例55.02	1.06E-9



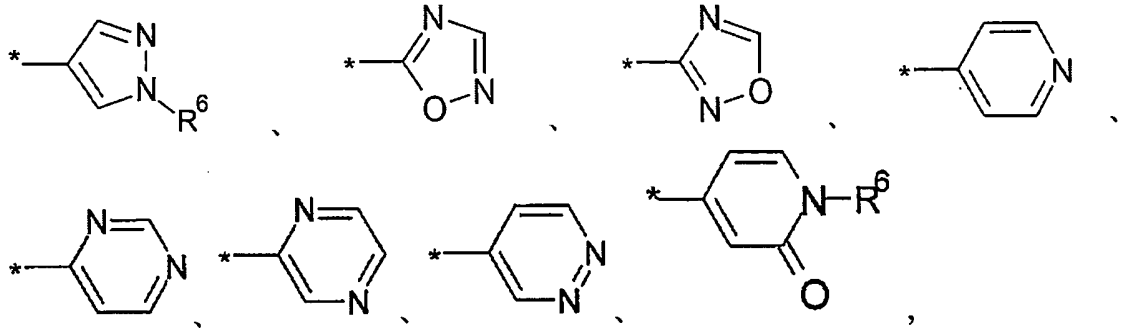
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：

實例55.03	5.64E-10
實例56.01	1.65E-8
實例56.02	2.63E-9
實例57.01	7.83E-9
實例58.01.01	1.28E-8
實例58.01.02	9.81E-9
實例58.01.03	6.44E-9
實例59.01.01	1.42E-8
實例59.01.02	1.88E-9
實例59.01.03	2.59E-9
實例59.02.01	7.56E-9
實例59.02.02	6.71E-9
實例60.01	4.30E-8
實例61.01.01	1.97E-8
實例61.01.02	2.30E-8
實例62.01.01	5.73E-8
實例62.01.02	9.54E-9
實例62.01.03	3.38E-9
實例62.01.04	5.19E-9
實例63.01.01	3.64E-8
實例64.01.01	2.17E-7
實例64.01.02	3.37E-8
實例64.01.03	4.70E-8
實例65.01.01	2.55E-7
實例65.01.02	5.84E-8
實例66.01.01	3.33E-8
實例66.01.02	3.30E-8
實例55.01.01	5.5E-9
實例55.01.02	4.8E-9
實例55.02.01	7.2E-10
實例55.02.02	1.3E-9
實例55.03.01	6.1E-10
實例55.03.02	6.6E-10
實例67.01	4.6E-8
實例67.02	2.9E-9
實例67.03	2.0E-9
實例68.01	2.6E-8
實例68.02	1.5E-9
實例69.01	1.2E-8
實例69.02	6.4E-10
實例70.01	8.8E-10
實例70.02	7.3E-10
實例71.01	1.0E-7
實例71.02	7.1E-9

實例72.01	8.0E-7
實例72.02	2.5E-7
實例72.03	1.0E-7
實例73.01	6.7E-8
實例74.01	1.2E-7
實例74.02	1.9E-8
實例75.01	2.0E-8
實例75.02	1.4E-9
實例75.03	8.8E-10
實例76.01	3.2E-9
實例76.02	9.4E-9
實例77.01	9.2E-9
實例78.01	2.2E-8
實例78.02	1.5E-8
實例79.01	8.3E-9
實例79.02	4.8E-9
實例79.03	3.3E-9
實例80.01	3.3E-8
實例80.02	4.5E-9
實例80.03	2.9E-9
實例81.01	1.3E-8
實例82.01	3.6E-9
實例83.01	1.4E-8
實例83.02	1.0E-8
實例83.03	2.2E-9
實例83.04	1.5E-9
實例83.05	2.9E-9
實例84.01	1.1E-9
實例84.02	7.0E-10
實例84.03	1.7E-9
實例85.01	5.7E-9
實例85.02	1.4E-8
實例85.03	1.8E-9
實例86.01	1.1E-8
實例86.02	2.1E-9
實例86.03	1.5E-9
實例87.01	2.3E-9
實例87.02	2.0E-9
實例88.01	1.1E-5
實例88.02	8.6E-7
實例88.03	9.9E-7
實例89.01	6.1E-7
實例89.02	4.5E-7
實例89.03	3.2E-7

實例90.01	5.7E-9
實例90.02	1.1E-8
實例91.01	1.7E-8
實例91.02	1.2E-8
實例91.03	1.3E-8
實例92.01	8.8E-8
實例92.02	4.5E-7
實例93.01	2.3E-9
實例94.01	7.2E-9
實例95.01	6.6E-9
實例95.02	9.5E-9
實例96.01	4.6E-8
實例96.02	2.2E-8
實例97.01	2.1E-8
實例97.02	1.8E-8
實例97.03	2.9E-8
實例98.01	1.0E-7
實例98.02	4.4E-8
實例98.03	7.6E-8
實例99.01	3.3E-8
化合物95.01	3.9E-8
實例100.03	2.0E-9
實例100.01	1.5E-9
實例101.01	6.8E-7
實例101.02	6.8E-7
實例101.03	6.9E-7
實例101.04	3.0E-6
實例101.05	7.8E-7
實例101.06	9.9E-7
實例101.07	1.7E-7
實例101.08	> 2.0E-5
實例101.09	4.6E-7
實例101.10	1.8E-7
實例101.11	> 2.0E-5
實例101.12	4.5E-7
實例101.13	3.6E-7
實例101.14	4.3E-7
實例101.15	2.1E-7
實例101.16	1.9E-7
實例101.17	1.5E-7
實例101.18	1.5E-6
實例101.19	3.4E-7
實例101.20	5.6E-7
實例101.21	> 5.7 E-5

實例101.22	未測定
實例101.23	2.8E-7
實例101.24	1.6E-7
實例101.26	3.1E-7
實例101.27	3.5E-7
實例101.28	2.1E-7
實例101.29	4.5E-7
實例101.30	5.6E-7
實例101.31	5.1E-7
實例102.01	7.1E-7
實例103.01	3.6E-7
實例104.01	2.6E-6
實例105.01	2.7E-7
實例106.01	1.5E-6
化合物60.01	1.1E-7
實例107.01.01	5.2E-8
實例107.01.02	1.6E-8
實例107.01.03	1.3E-8
實例107.02.01	2.1E-8
實例107.02.02	5.9E-9
實例107.02.03	5.4E-9
實例107.02.04	5.2E-9
實例108.01	3.5E-8
實例108.02	8.2E-9
實例108.03	8.9E-9
實例109.01.01	9.2E-9
實例109.01.02	5.4E-9
實例109.01.03	8.7E-9
實例109.02.01	8.0E-9
實例109.02.02	2.0E-9
實例109.02.03	2.4E-9
實例110.01	未測定
實例110.02	3.0E-8
實例110.03	5.2E-8
實例110.04	6.2E-8
實例111.01	2.6E-9
實例111.02	1.0E-9
實例111.03	1.4E-9
實例112.01	8.2E-9
實例112.02	1.3E-9
實例112.03	1.4E-9
實例113.01	6.1E-9
實例113.02	1.6E-9
實例113.03	1.1E-9

實例114.01	6.1E-8
實例115.01	1.4E-9
實例115.02	7.6E-10
實例115.03	6.2E-10
實例116.02	7.6E-10
實例116.03	1.3E-9
實例116.04	1.0E-9
實例117.01	2.0E-9
實例117.02	3.3E-10
實例117.03	4.9E-10
實例118.01	7.9E-9
實例118.02	3.3E-9
實例118.03	1.4E-9
實例118.04	2.6E-9
實例119.01	未測定
實例120.02	1.7E-8
實例121.01	1.1E-8
實例121.02	2.5E-9
實例121.03	1.6E-9
實例122.01	9.3E-9
實例122.02	1.2E-9
實例122.03	1.1E-9
實例123.01	3.6E-8
實例123.02	3.5E-8
實例123.03	2.6E-8
實例124.02	1.0E-7
實例125.02	6.5E-7
實例126.02	3.9E-9
實例130.01	8.9E-7
實例130.02	1.9E-7
實例130.03	2.5E-7
實例131.01	1.4E-7
實例131.02	6.2E-8
實例131.03	3.2E-8
實例132.01	1.8E-7
實例132.02	1.9E-7
實例132.03	2.6E-7
實例133.01	2.8E-7
實例133.02	1.4E-7
實例134.01	5.7E-8
實例134.02	1.1E-8
實例134.03	1.9E-8
實例135.01	7.1E-8
實例135.02	2.3E-8

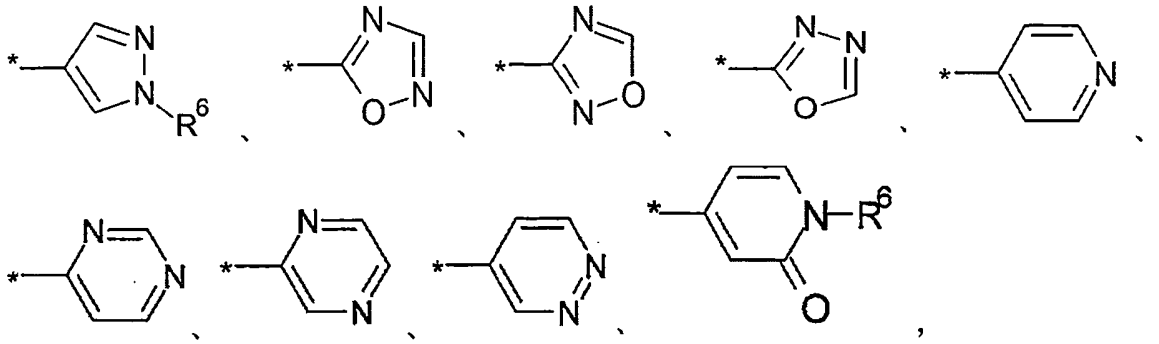
實例135.03	3.0E-8
實例136.01	5.3E-8
實例136.02	3.8E-8
實例136.03	2.1E-8
實例137.01	1.3E-8
實例137.02	5.8E-9
實例137.03	2.0E-8
實例138.01	5.8E-9
實例138.02	4.1E-9
實例138.03	4.3E-9
實例139.01	5.5E-8
實例139.02	1.5E-8
實例139.03	9.7E-9
實例140.01	1.3E-8
實例140.02	5.4E-7
實例140.03	2.9E-7
實例141.01	4.3E-8
實例141.02	1.9E-8
實例141.03	1.3E-8
實例142.01	7.5E-9
實例142.02	6.6E-9
實例142.03	3.0E-9
實例143.01	1.8E-8
實例143.02	8.2E-9
實例143.03	4.8E-9
實例144.01	5.1E-7
實例144.02	3.5E-7
實例144.03	4.4E-7
實例145.01	1.3E-8
實例145.02	2.9E-9
實例145.03	2.1E-9
實例146.01	1.4E-8
實例146.02	9.8E-9
實例147.01	未測定
實例147.02	1.8E-9
實例148.01	2.5E-8
實例148.02	6.5E-9
實例148.03	4.8E-9
實例149.01	4.7E-9
實例149.02	2.0E-9
實例149.03	2.3E-9
實例150.01	1.5E-8
實例150.02	9.6E-9
實例150.03	5.4E-9

實例151.02	2.1E-9
實例151.03	1.0E-9
實例152.02	4.8E-10
實例152.03	9.6E-10
實例153.01	1.4E-8
實例153.02	5.9E-9
實例153.03	5.0E-9
實例154.01	4.2E-9
實例154.02	3.3E-9
實例154.03	1.4E-9
實例155.01	3.6E-8
實例155.02	1.5E-8
實例155.03	1.7E-8
實例156.01	3.8E-8
實例156.02	9.3E-9
實例156.03	1.9E-8
實例157.01	2.5E-8
實例157.02	8.9E-9
實例157.03	7.6E-9
實例158.01	1.6E-7
實例158.02	2.1E-8
實例158.03	1.3E-8
實例159.01	3.1E-7
實例159.02	1.5E-8
實例160.01	6.4E-8
實例160.02	1.3E-8
實例160.03	8.5E-9
實例161.01	未測定
實例161.02	7.7E-9
實例161.03	6.7E-9
實例162.02	2.0E-8
實例163.02	1.9E-8
實例163.03	1.8E-8
實例04.07	1.00E-8
實例04.08	1.38E-8
實例04.09	2.85E-8
實例04.10	2.83E-8
實例16.06.04	2.17E-8
實例16.06.05	1.81E-8
實例16.06.06	7.30E-8
實例114.02	8.27E-9
實例114.03	8.07E-9
實例117.04	8.19E-10
實例117.05	4.73E-10

實例117.06	8.60E-10
實例117.07	2.70E-9
實例119.02	6.69E-9
實例119.03	5.93E-9
實例119.04	1.09E-8
實例119.05	6.35E-9
實例164.01	5.48E-9
實例164.02	9.43E-10
實例164.03	5.58E-10
實例164.04	8.32E-10
實例164.05	5.66E-10
實例165.01	未測定
實例165.02	1.71E-9
實例165.03	1.79E-9
實例166.01	3.00E-7
實例166.02	2.05E-8
實例166.03	2.11E-8
實例166.04	5.42E-8
實例166.05	3.42E-8
實例167.01	2.22E-7
實例167.02	3.50E-8
實例167.03	4.13E-8
實例167.04	2.37E-8
實例168.01	未測定
實例168.02	4.18E-9
實例168.03	7.12E-9
實例169.01	未測定
實例169.02	1.16E-8
實例169.03	1.66E-8
實例170.01	未測定
實例170.02	5.21E-9
實例171.01	未測定
實例171.02	5.95E-9
實例171.03	2.85E-9
實例172.01	3.98E-8
實例172.02	1.21E-8
實例172.03	1.50E-8
實例172.04	2.09E-8
實例173.01	3.96E-7
實例173.02	7.71E-8
實例173.03	5.06E-8
實例173.04	1.49E-7
實例174.01	1.11 E-8
實例174.02	3.63 E-9

實例174.03	3.26 E-9
實例175.01	未測定
實例175.02	3.53 E-7
實例175.03	2.23 E-7
實例176.01	未測定
實例176.02	3.58 E-6
實例177.01	2.27 E-7
實例177.02	7.45 E-8
實例178.01	8.90 E-7
實例178.02	4.02 E-7
實例179.01	3.01 E-6
實例179.02	1.14 E-6
實例179.03	1.26 E-6
實例180.01	5.76 E-7
實例180.02	5.56 E-7
實例180.03	3.64 E-7
實例181.01	7.91 E-7
實例181.02	1.52 E-7
實例181.03	3.62 E-7
實例182.01	2.75 E-7
實例182.02	1.10 E-7
實例182.03	1.36 E-7
實例183.01	7.28 E-6
實例183.02	2.10 E-6
實例183.03	2.24 E-6
實例184.01	未測定
實例184.02	2.01 E-7
實例184.03	2.16 E-7
實例185.01	2.12 E-7
實例186.01	5.91 E-8
實例187.01	未測定
實例188.01	未測定
實例189.01	未測定
實例189.02	2.86 E-8
實例190.01	未測定
實例190.02	8.68 E-7
實例191.01	未測定
實例191.02	9.53 E-8
實例191.03	9.48 E-8
實例192.01	未測定
實例192.02	1.83 E-8
實例192.03	8.30 E-9
實例193.01	4.21 E-8
實例193.02	3.46 E-8

實例193.03	1.78 E-8
實例194.01	未測定
實例194.02	4.59 E-8
實例194.03	4.94 E-8
實例195.01	1.05 E-7
實例195.02	3.37 E-8
實例195.03	3.41 E-8
實例196.01	1.53 E-6
實例196.02	1.83 E-6
實例196.03	1.42 E-6
實例197.01	未測定
實例198.01	4.38 E-8
實例199.01	未測定
實例199.02	4.19 E-8
實例197.04	6.46 E-9



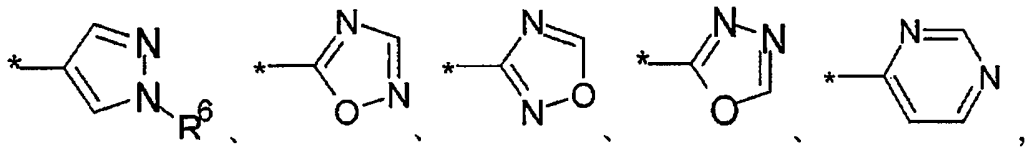
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：



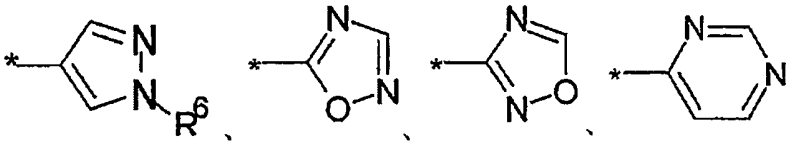
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：



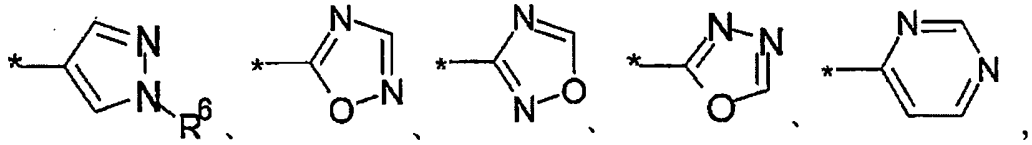
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



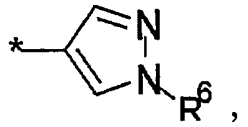
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



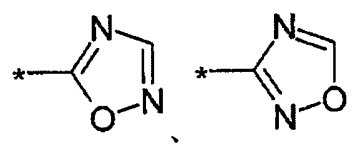
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



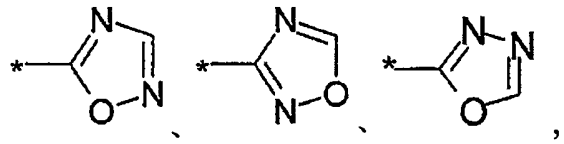
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



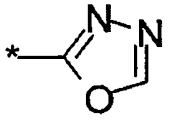
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



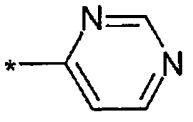
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



，

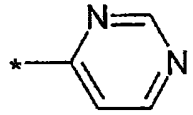
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示基團



，

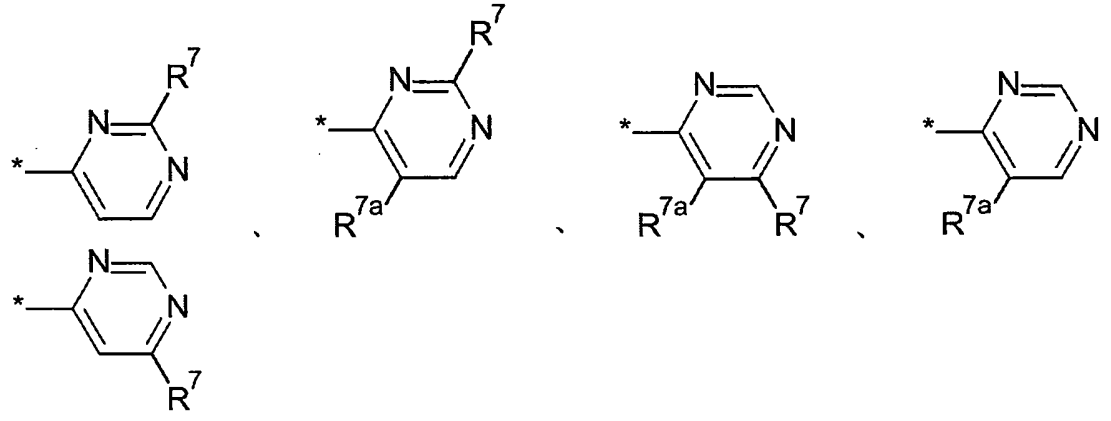
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

該基團之環視情況經一或兩個另一R^7基團取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

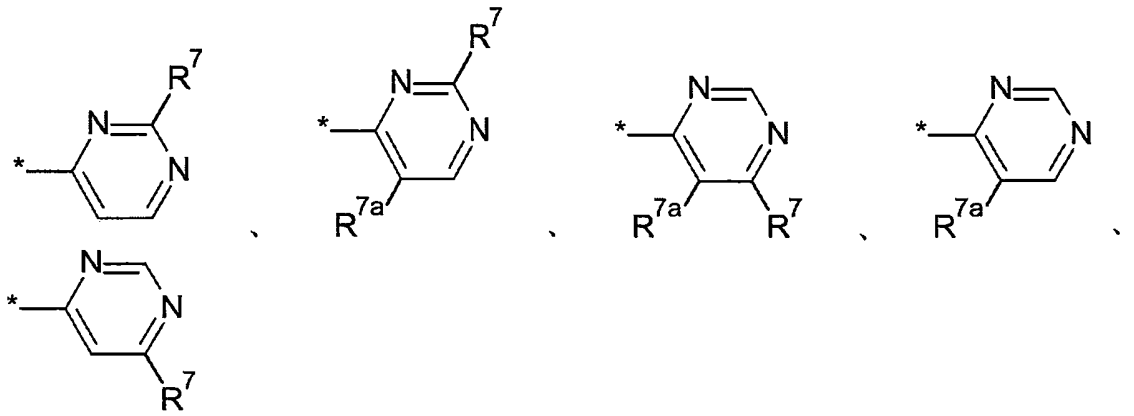
且其中R^7表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、環丙基、二甲胺基、環丙胺基、C_1-C_3烷氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

且R^{7a}表示另一R^7基團，其選自氫原子及選自C_1-C_3烷氧基及(環丙基)-(甲氧基)-之基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

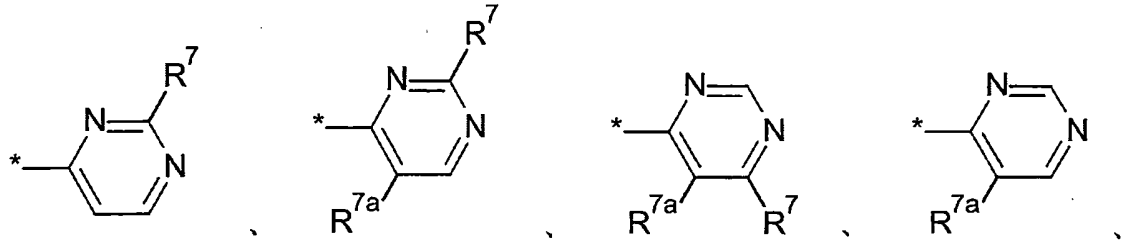
且其中R^7表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

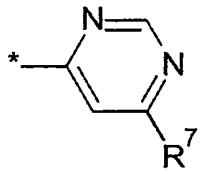
且R^{7a}表示另一R^7基團，其表示C_1-C_3烷氧基；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：





其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

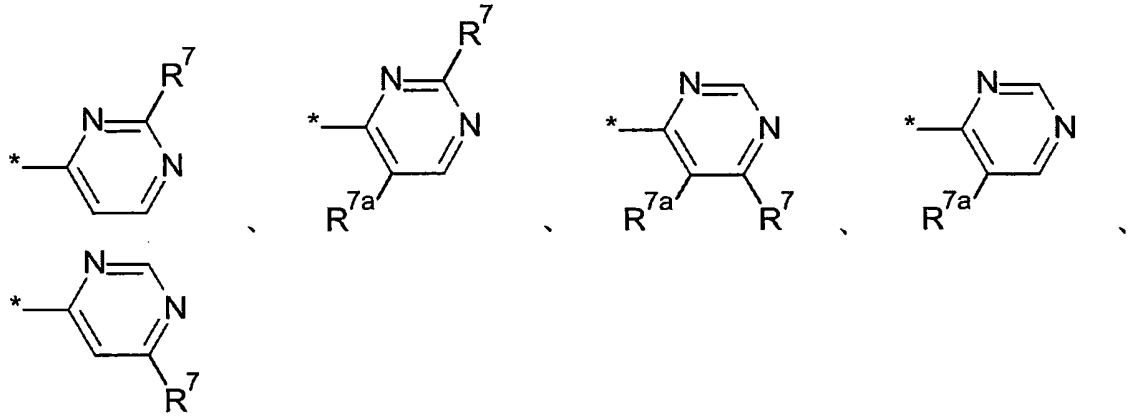
且其中R^7表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

且R^{7a}表示另一R^7基團，其表示C_1-C_3烷氧基；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

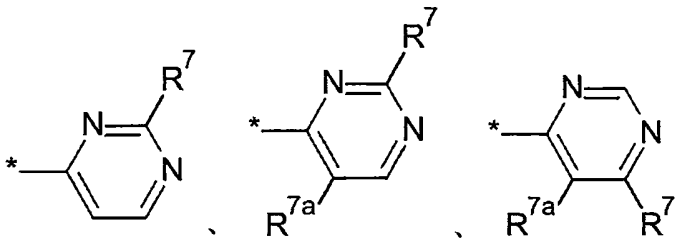
且其中R^7表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

且R^{7a}表示另一R^7基團，其表示甲氧基；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

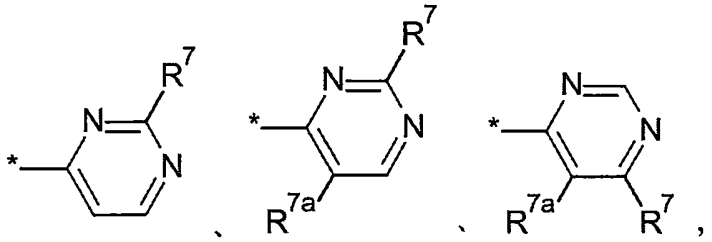
且其中R^7表示氯原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

且R^{7a}表示另一R^7基團，其選自氯原子及選自C_1-C_3烷氧基及(環丙基)-(甲氧基)-之基團；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

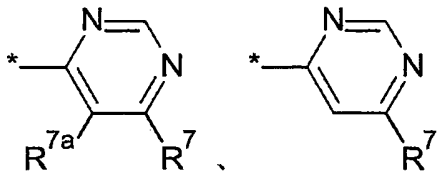
且其中R^7表示選自以下之基團：甲基、甲氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

且R^{7a}表示另一R^7基團，其選自甲氧基及(環丙基)-(甲氧基)-；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

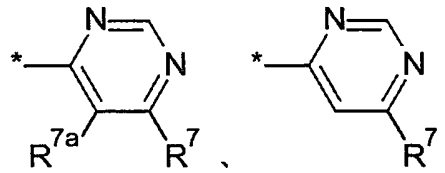
且其中R^7表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

且R^{7a}表示另一R^7基團，其表示C_1-C_3烷氧基；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

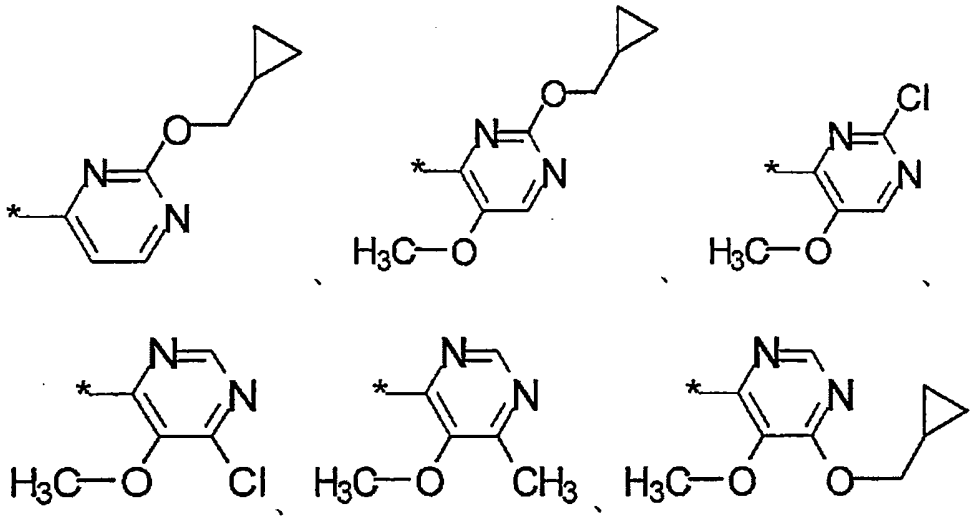
且其中R^7表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

且R^{7a}表示另一R^7基團，其表示甲氧基；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：

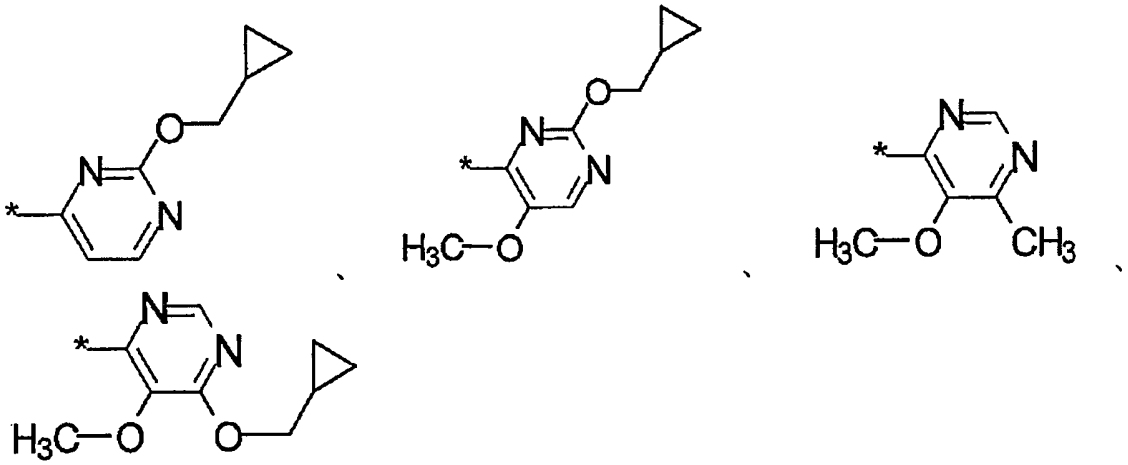


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：

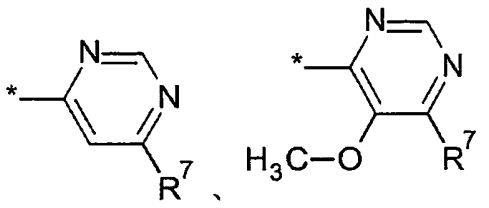


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



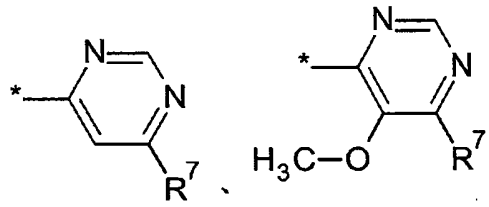
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示選自以下之基團：甲基、三氟甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2,2,2-三氟乙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



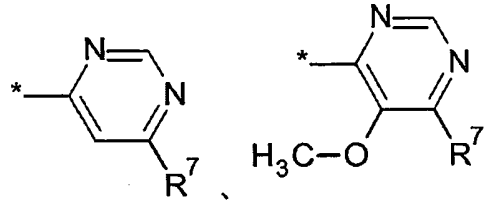
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示選自以下之基團：甲基、三氟甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



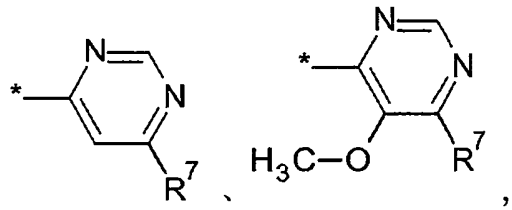
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示異丙氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



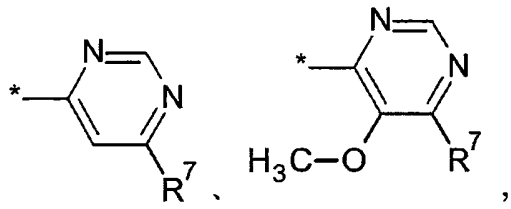
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示2,2,2-三氟乙氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



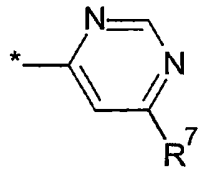
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示選自以下之基團：甲基、乙胺基、異丙胺基、(環丙基)-(甲基)-胺基-、環丙胺基、環丁胺基、二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基及嗎啉基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



，

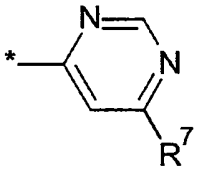
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示選自以下之基團：乙胺基、異丙胺基、環丙胺基、環丁胺基、二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基及3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



，

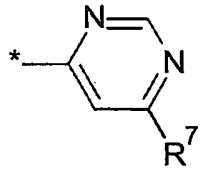
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示選自以下之基團：異丙胺基、環丙胺基、環丁胺基、二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基及3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



，

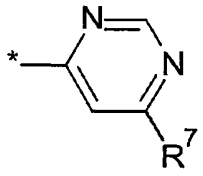
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示選自以下之基團：(甲氧基)-(甲基)-及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



，

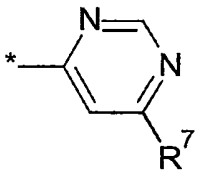
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示乙胺基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



，

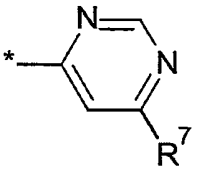
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示異丙胺基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



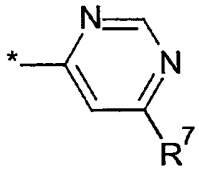
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示環丙胺基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



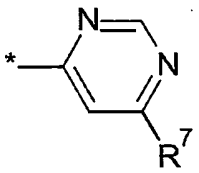
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示環丁胺基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



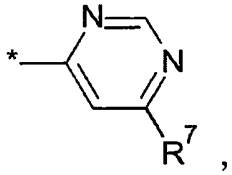
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示二甲胺基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



，

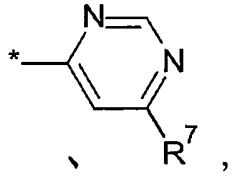
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示氮雜環丁烷-1-基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



，

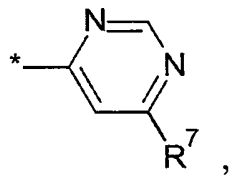
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



，

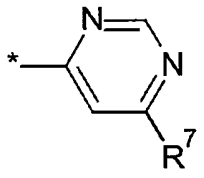
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示(甲氧基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



，

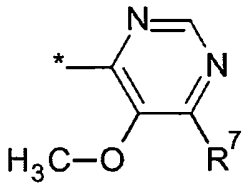
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



，

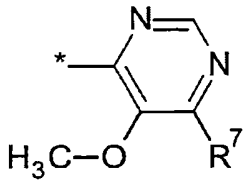
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示選自以下之基團：甲基、(環丙基)-(甲基)-胺基-、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基及吡咯啶-1-基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



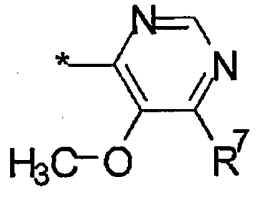
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示選自以下之基團：氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基及吡咯啶-1-基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



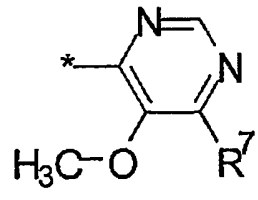
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



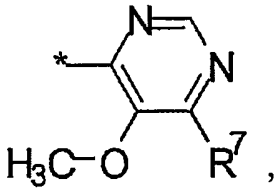
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示(環丙基)-(甲基)-胺基-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



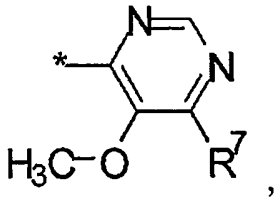
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示氮雜環丁烷-1-基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



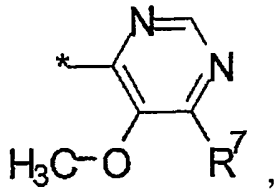
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

且其中R^7表示3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



，

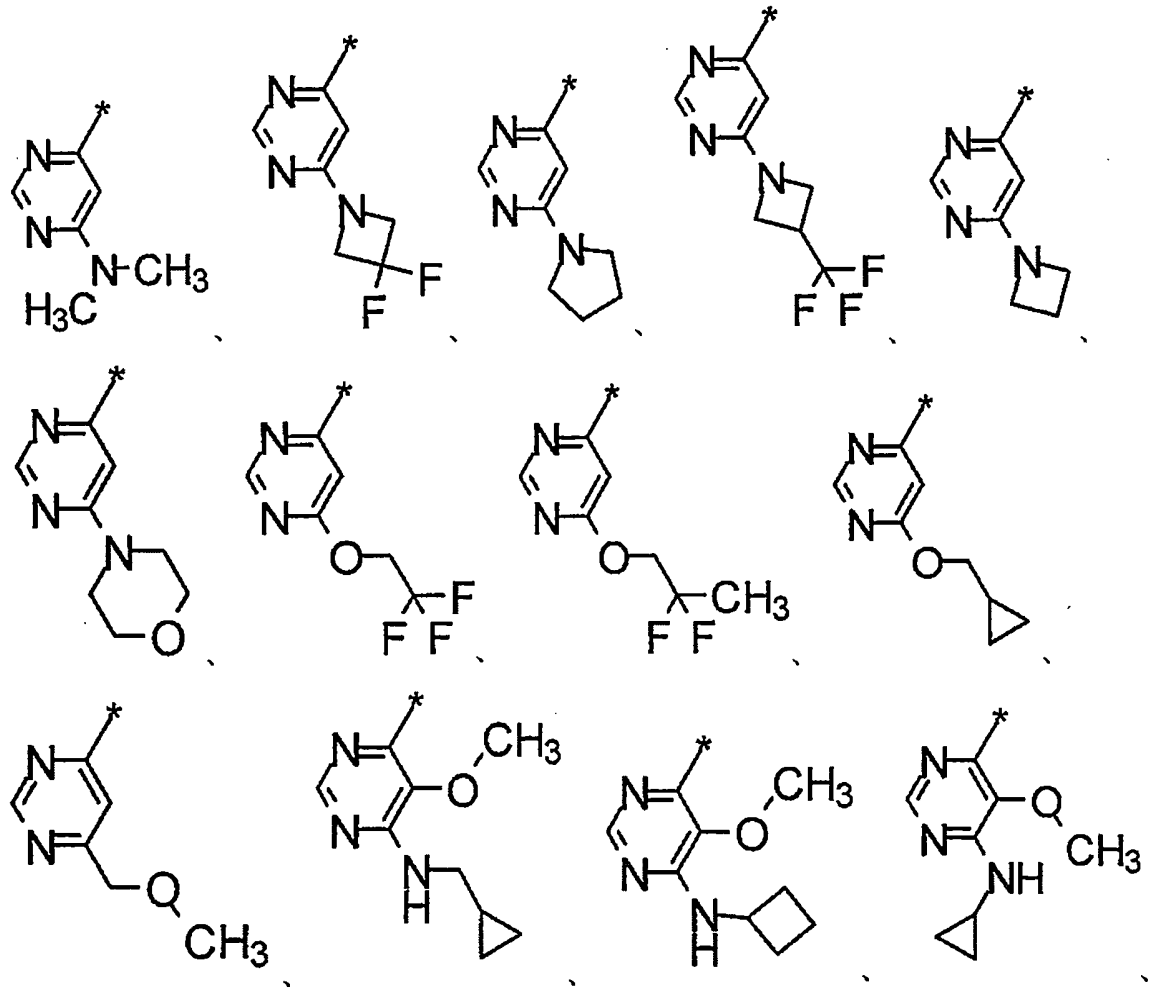
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

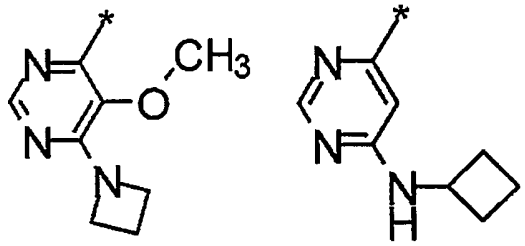
且其中R^7表示吡咯啶-1-基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：



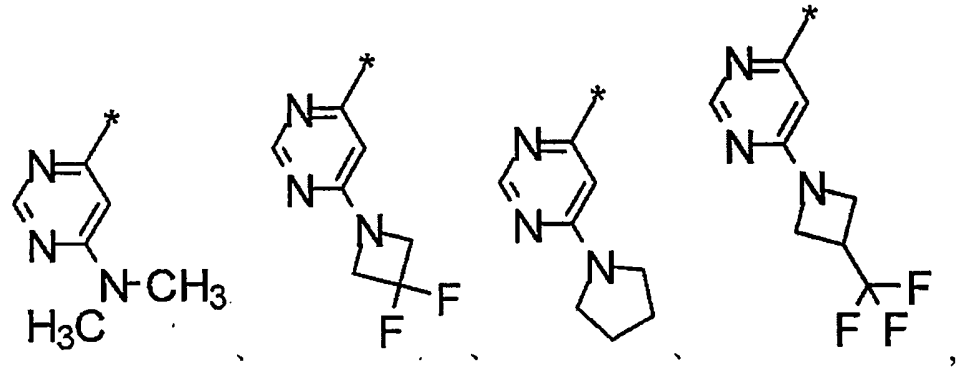


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：

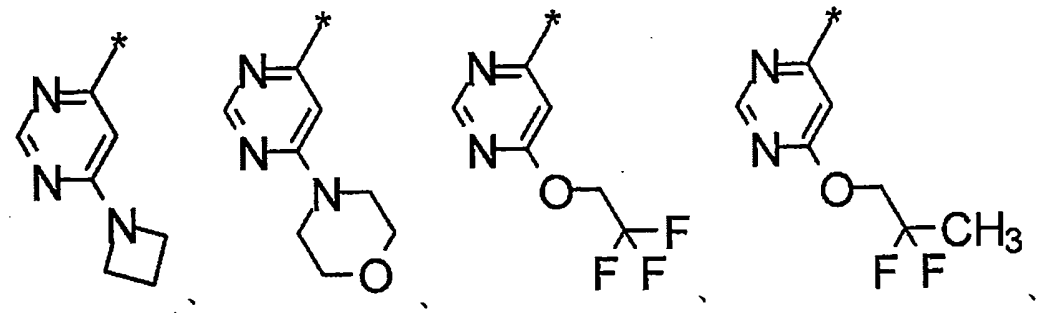


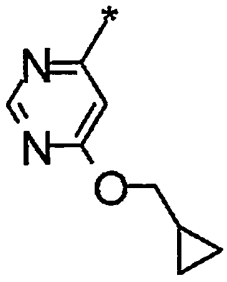
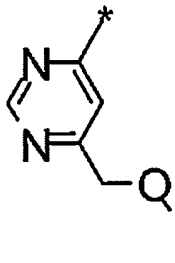
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：



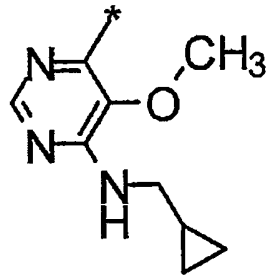
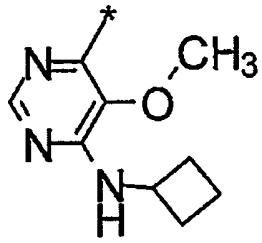
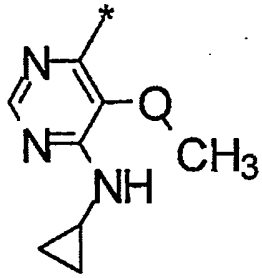
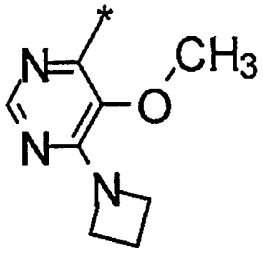
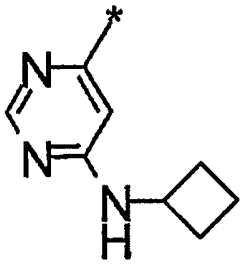

、

，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示選自以下之基團：

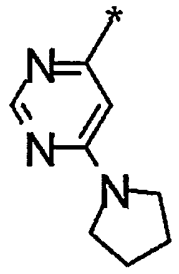

、

、

、

、


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



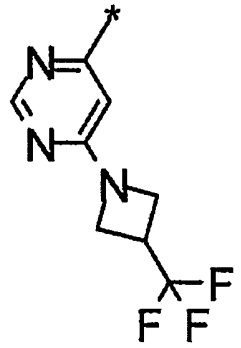
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



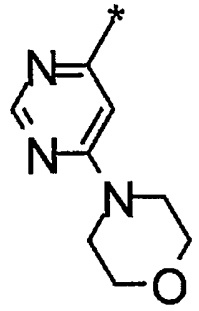
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



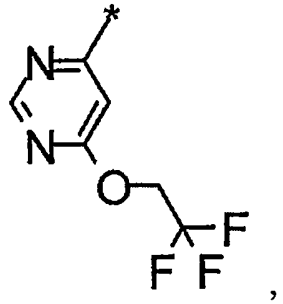
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



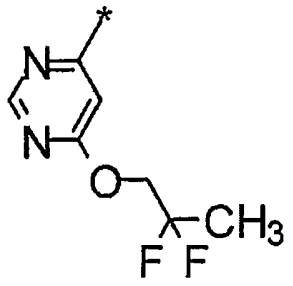
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



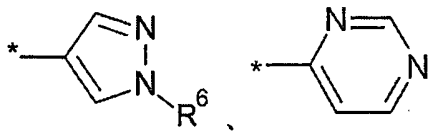
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



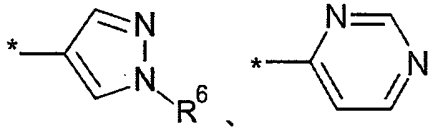
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



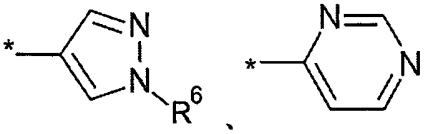
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經一或兩個另一R^7基團取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



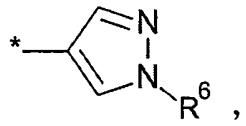
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



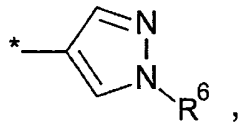
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經一或兩個另一R^7基團取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團

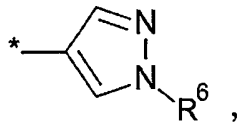


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

且

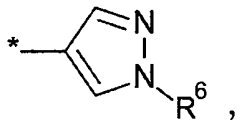
R^6 表示(環烷基)-(甲基)-，

該(環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子或甲基取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

且

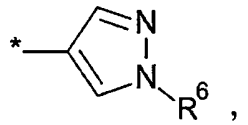
R^6 表示氫原子或選自以下之基團：(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及C_2-C_4氟烷基，

該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子或甲基取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

且

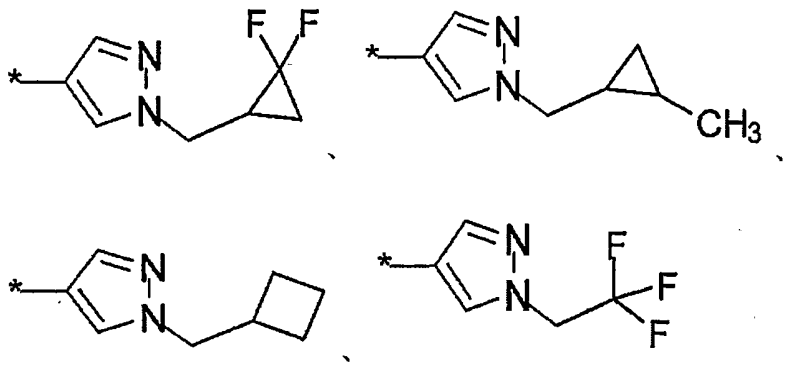
R^6 表示選自以下之基團：(環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-及2,2,2-三氟乙基，

該(環丙基)-(甲基)-視情況經氟原子或甲基取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1 表示基團

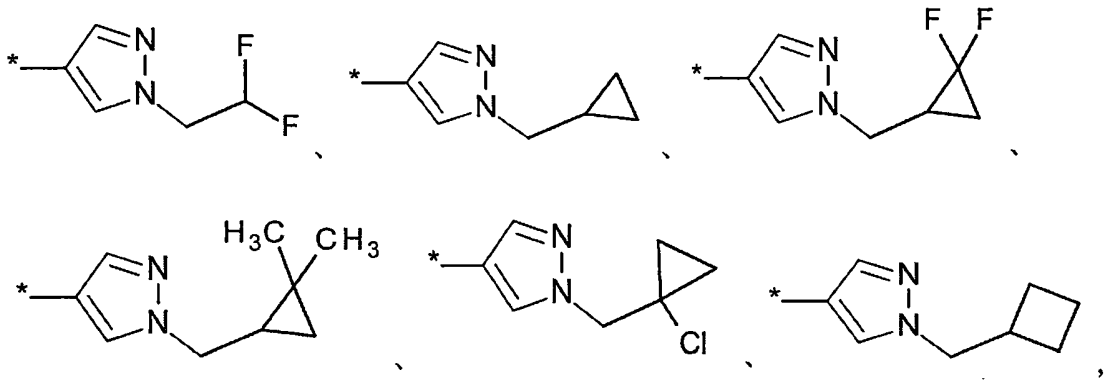


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示基團

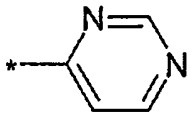


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示選自以下之基團：



，

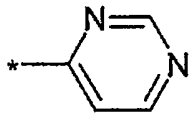
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

該基團視情況經不同或相同之R^7基團取代一次或兩次；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示基團



，

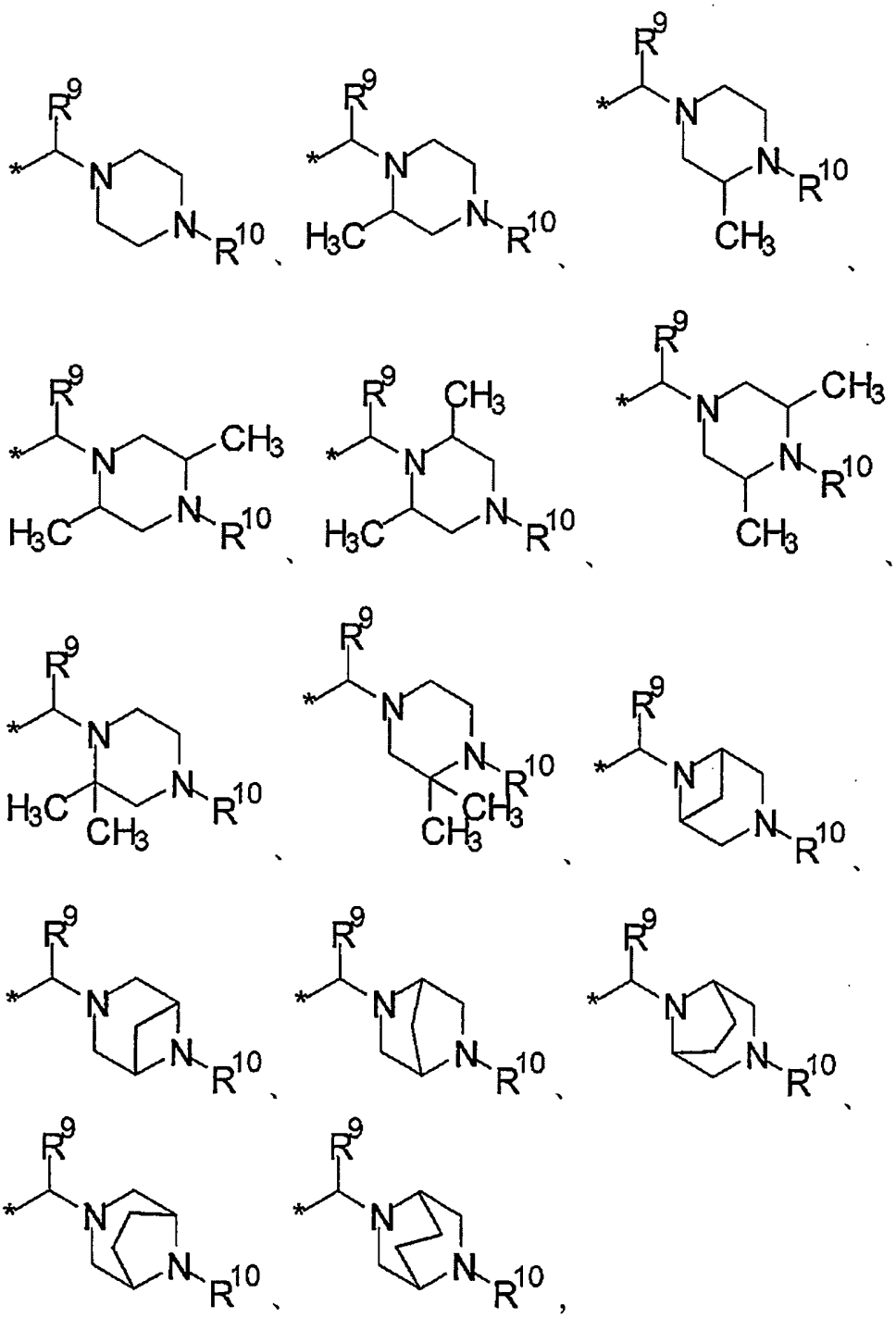
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

該基團視情況經一個R^7基團取代，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2　表示選自以下之基團：

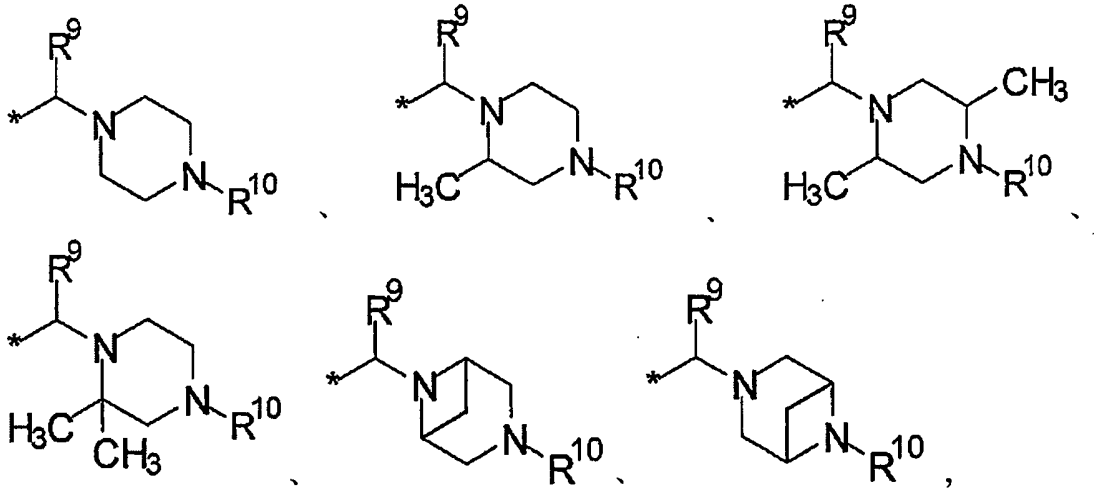


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2　表示選自以下之基團：

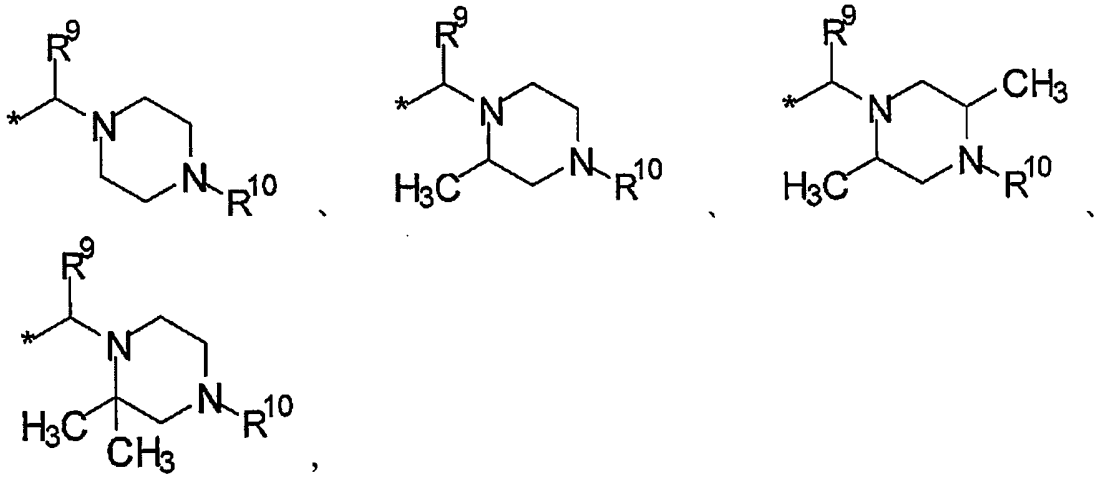


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示選自以下之基團：

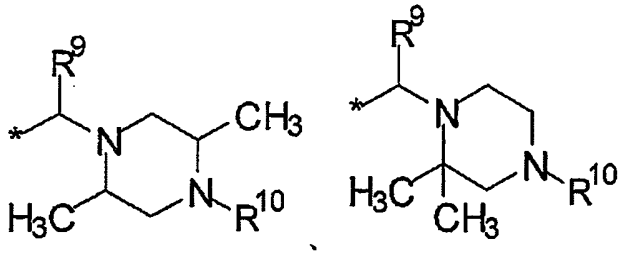


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示選自以下之基團：

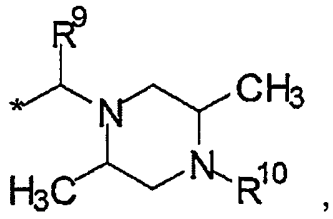


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團

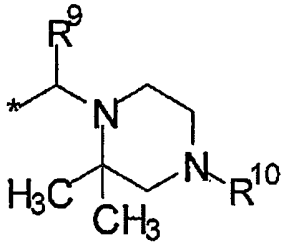


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團

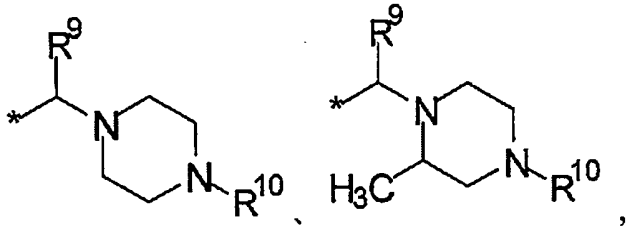


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示選自以下之基團：

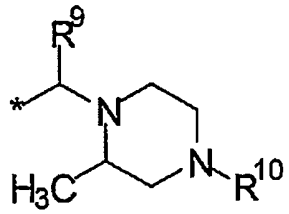


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團

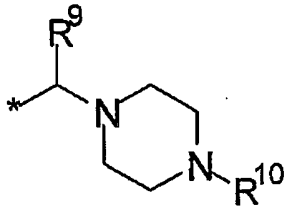


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



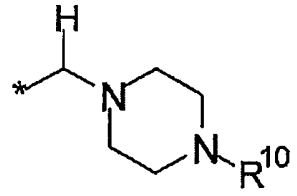
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，

及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



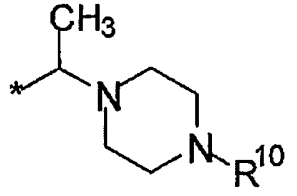
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



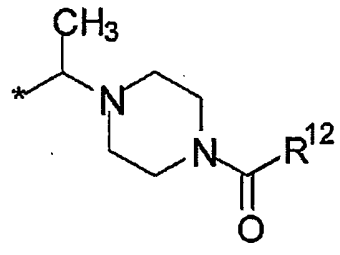
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



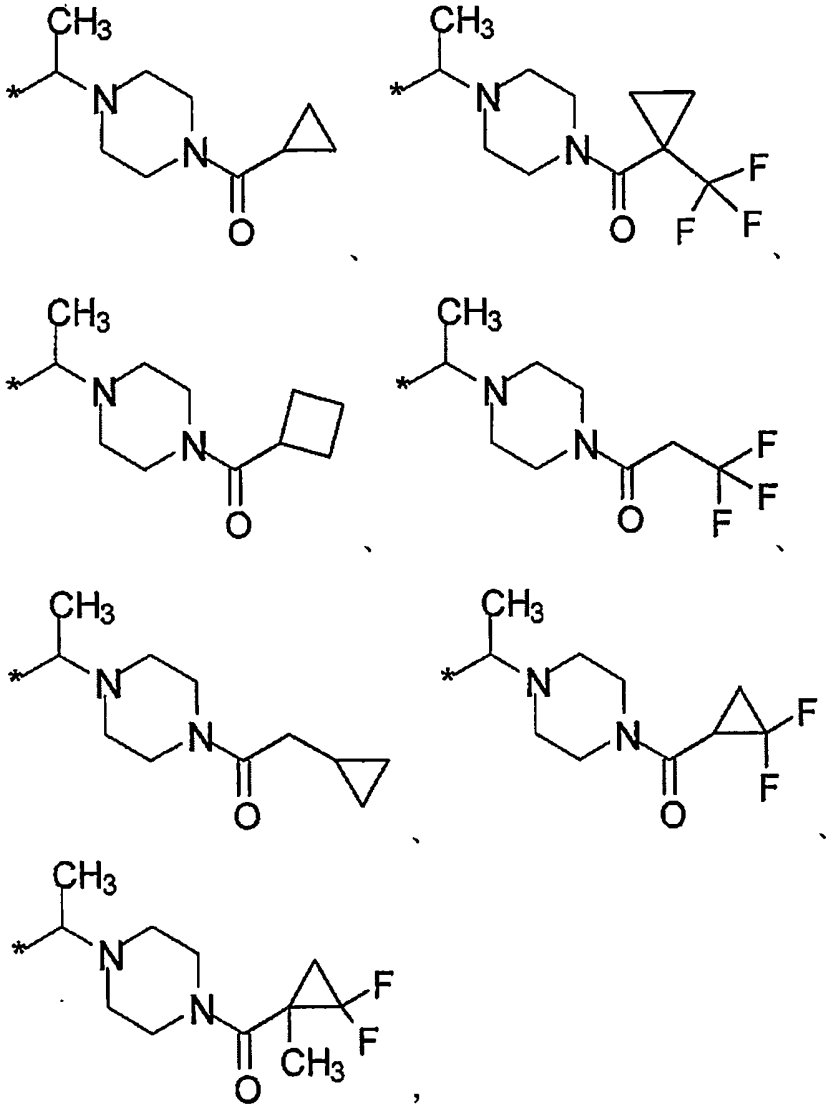
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示選自以下之基團：

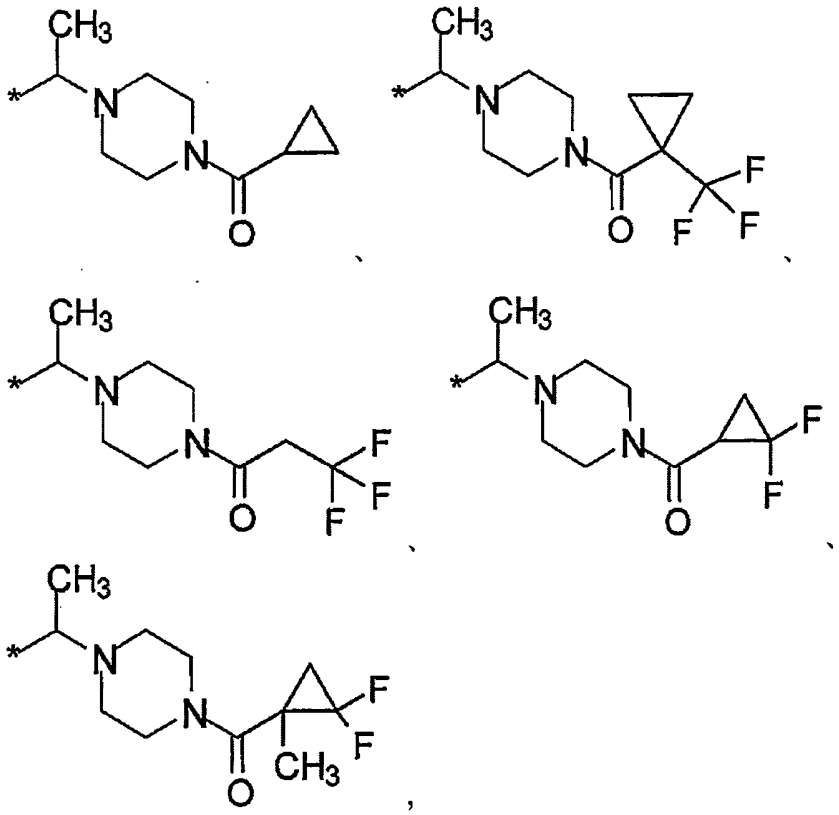


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示選自以下之基團：

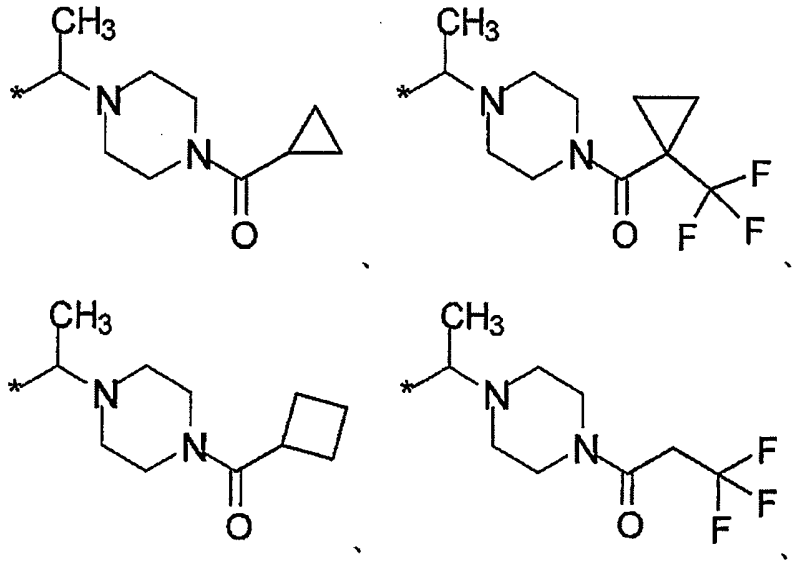


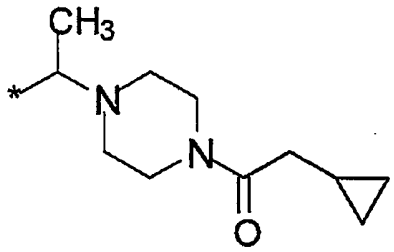
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示選自以下之基團：



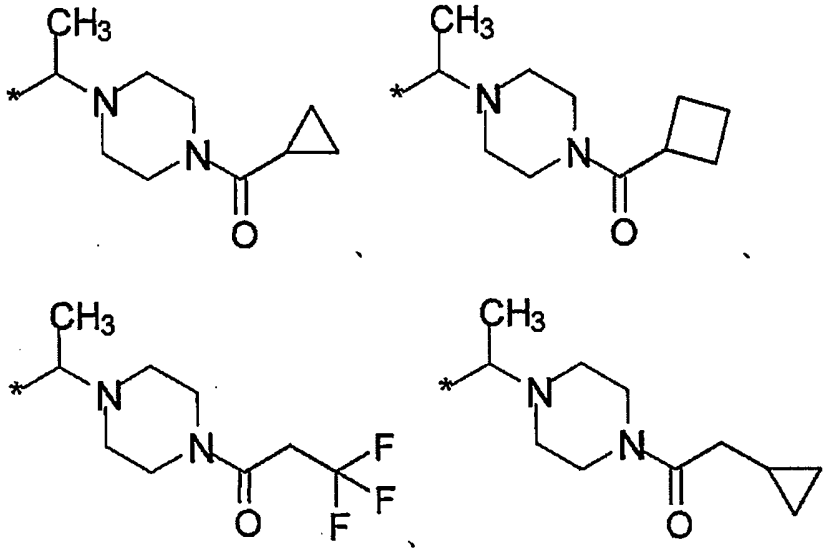


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示選自以下之基團：

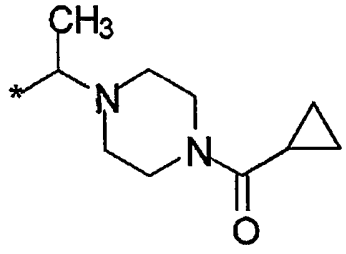


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



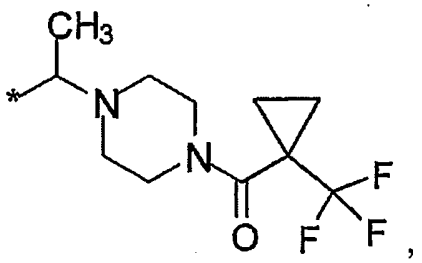
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



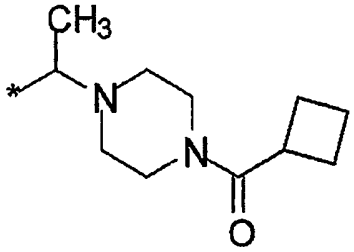
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



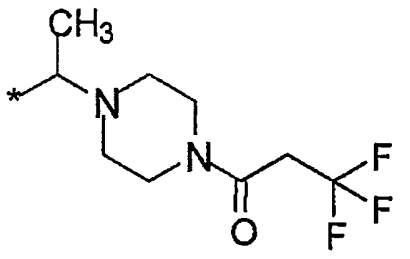
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



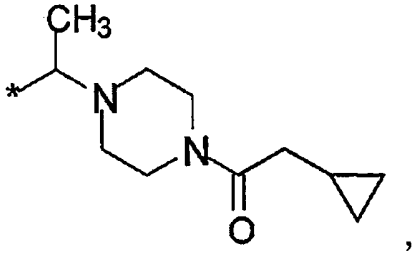
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



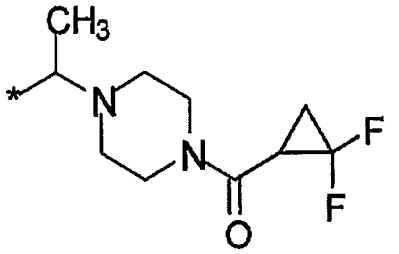
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



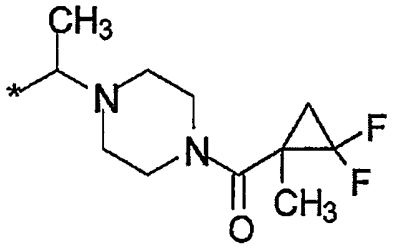
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



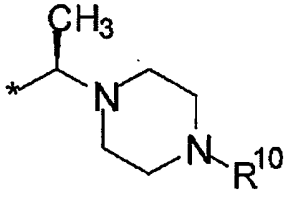
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



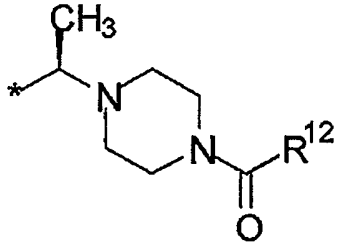
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



，

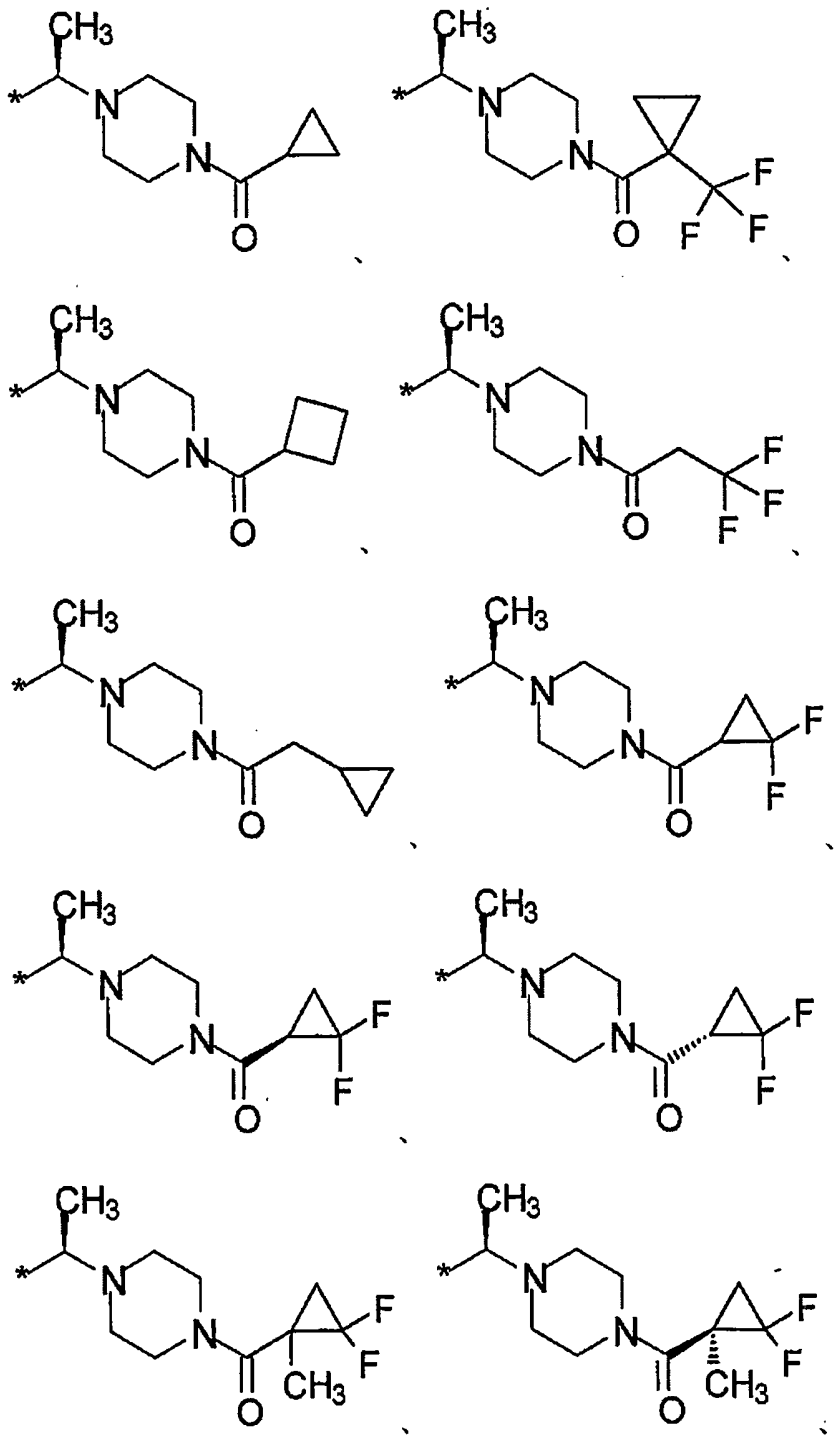
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

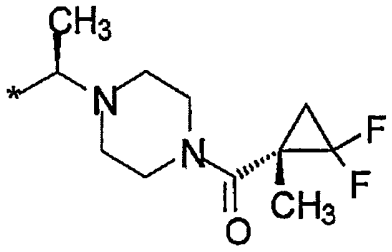
及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，

及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示選自以下之基團：



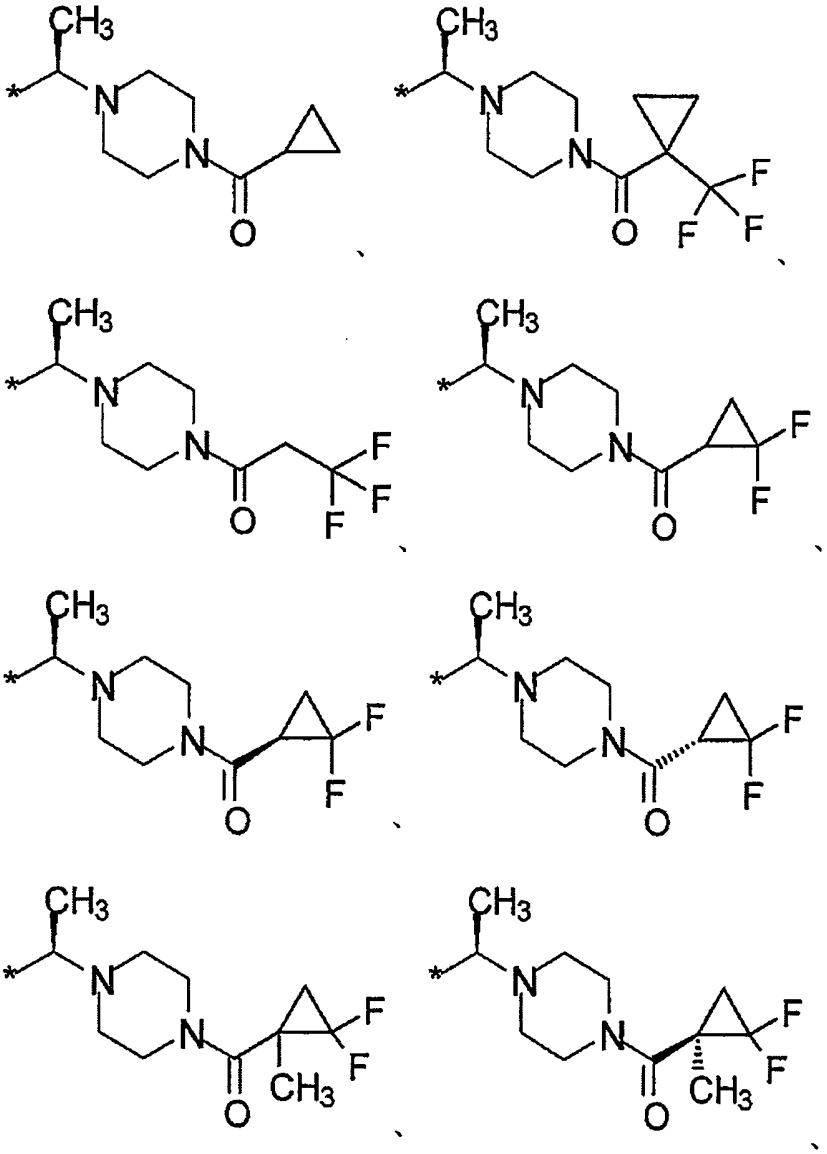


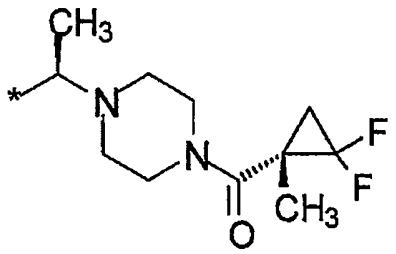
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2　表示選自以下之基團：



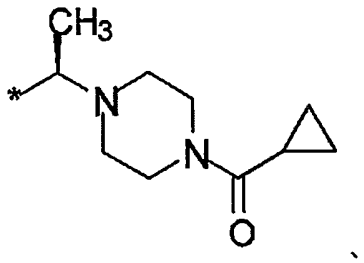


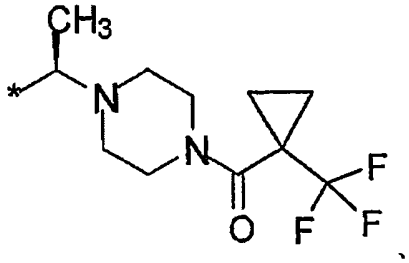
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

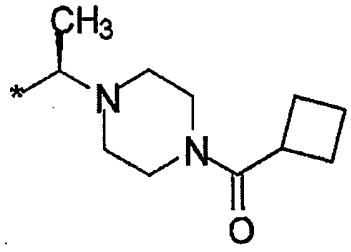
及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

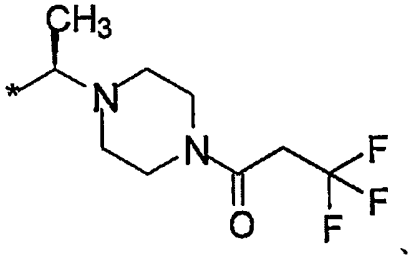
在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

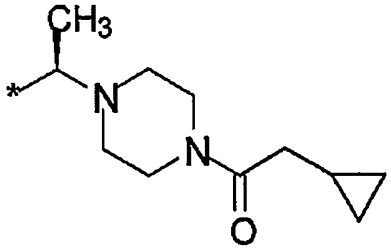
R^2 表示選自以下之基團：









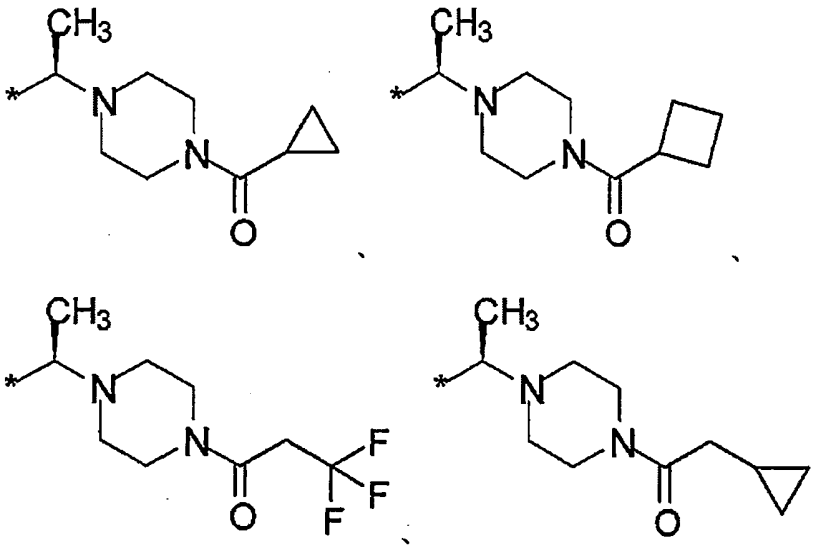


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示選自以下之基團：

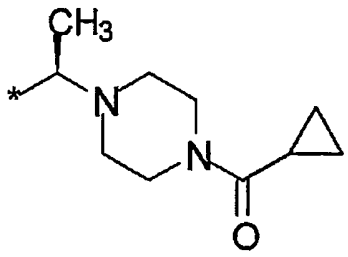


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



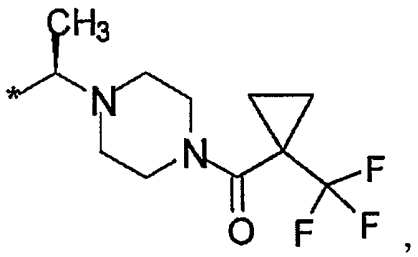
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團

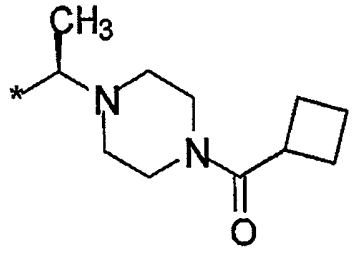


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團

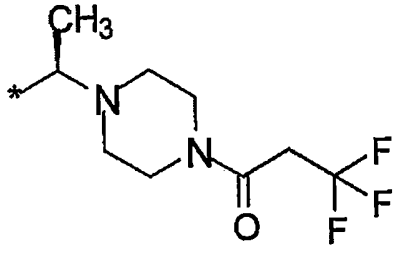


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團

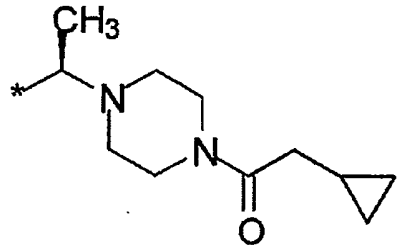


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



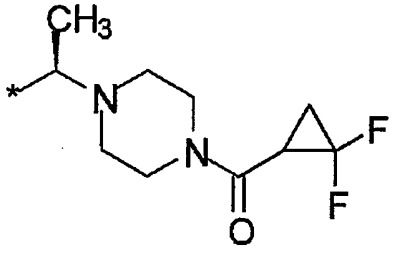
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



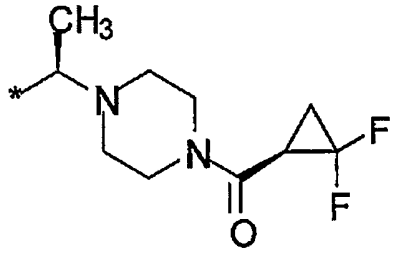
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



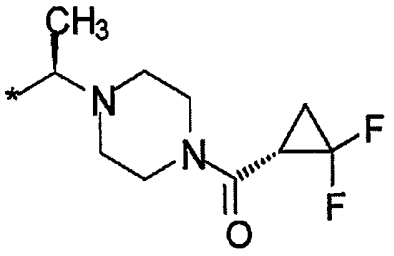
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



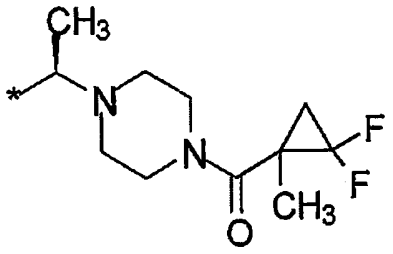
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



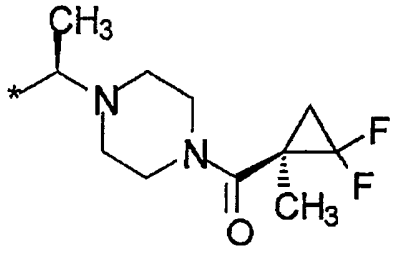
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團

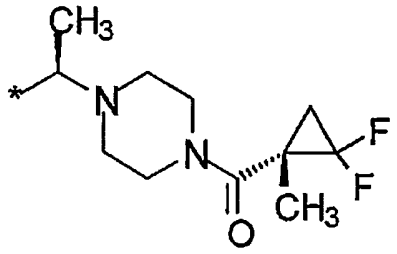


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團

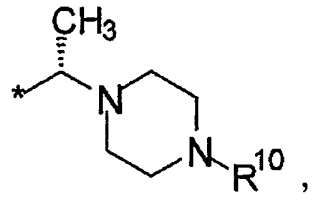


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團

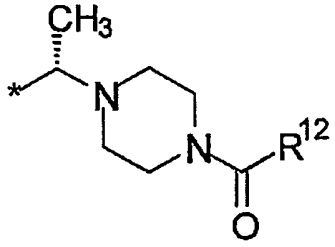


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



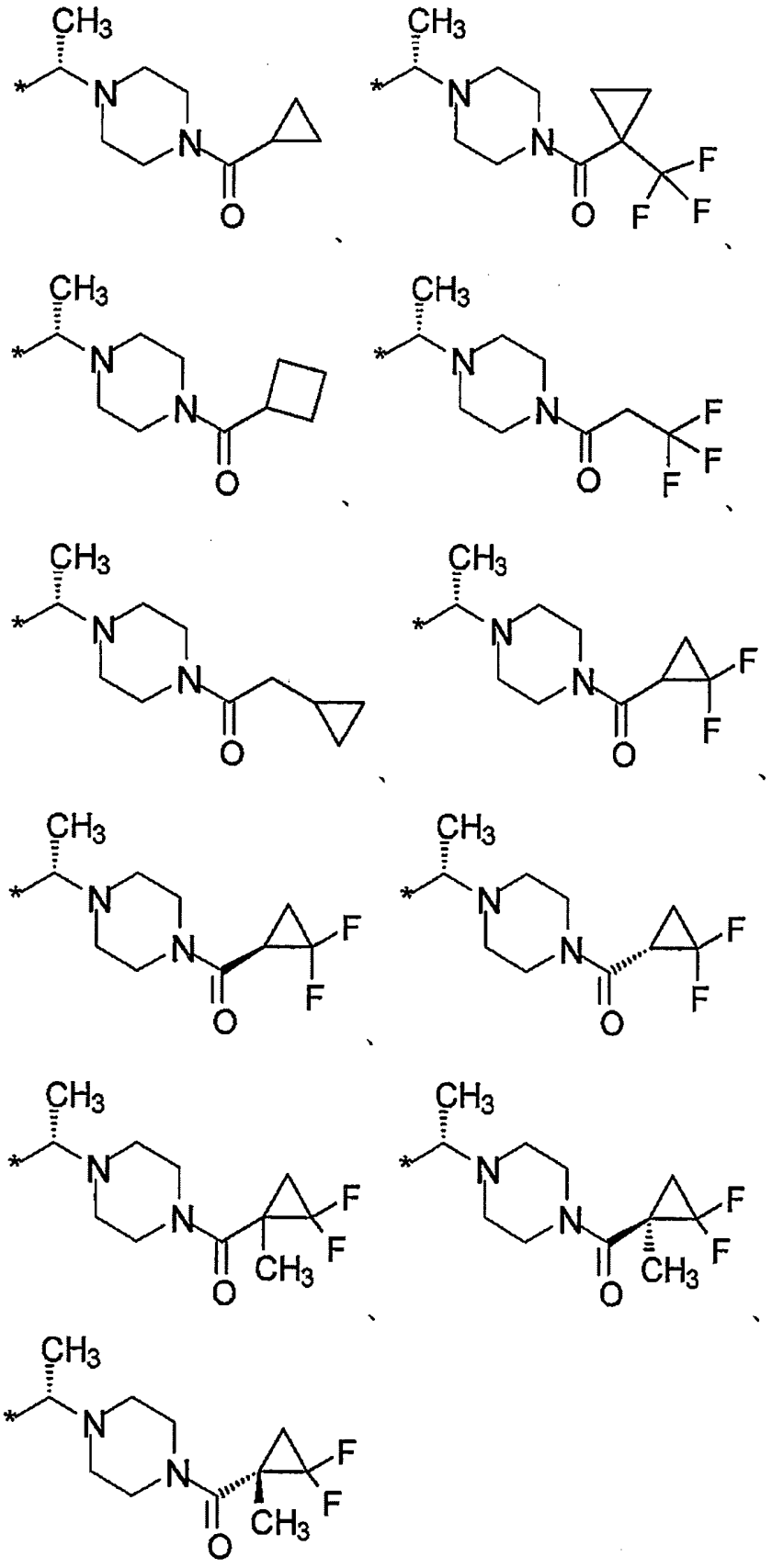
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示選自以下之基團：



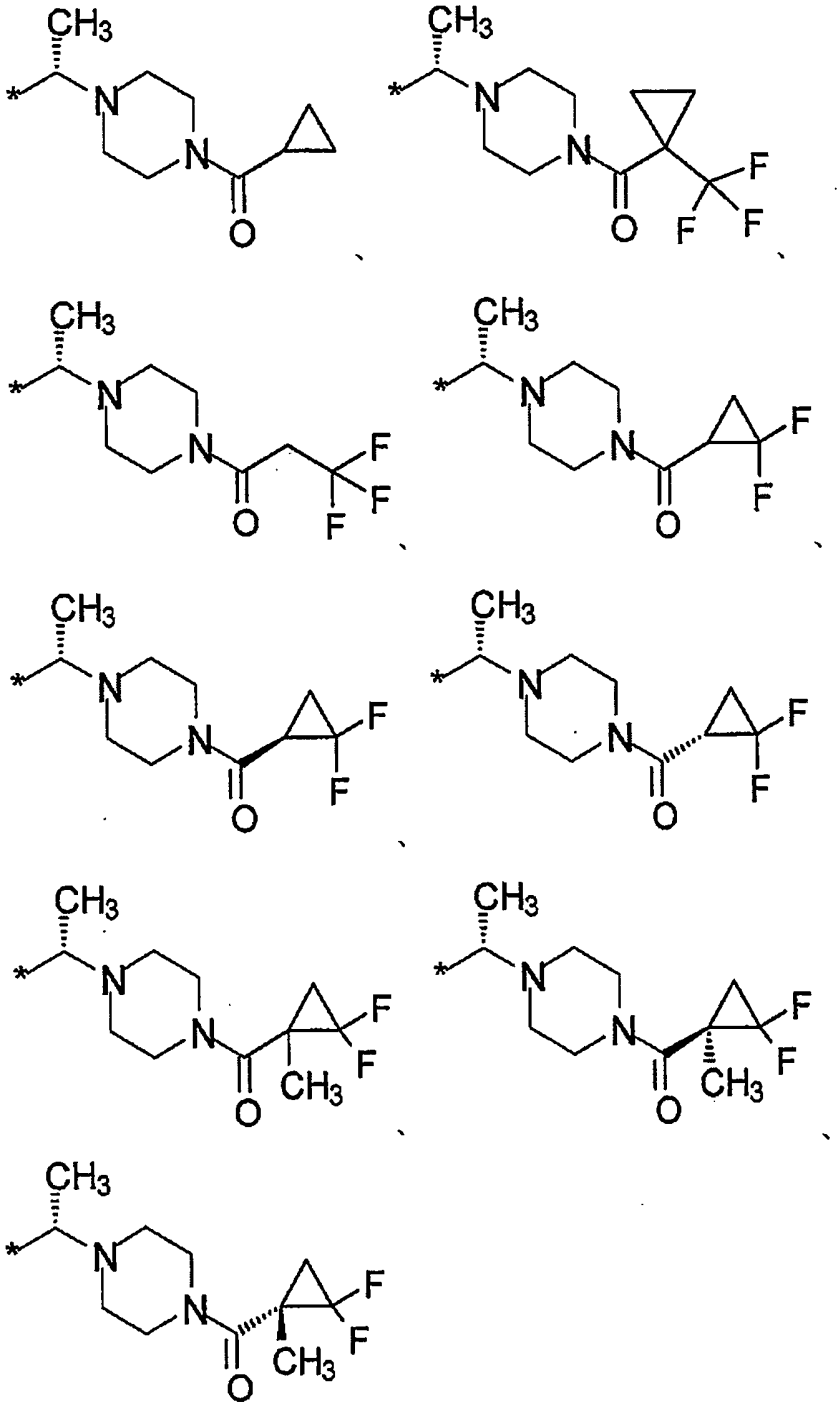
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，

及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2　表示選自以下之基團：



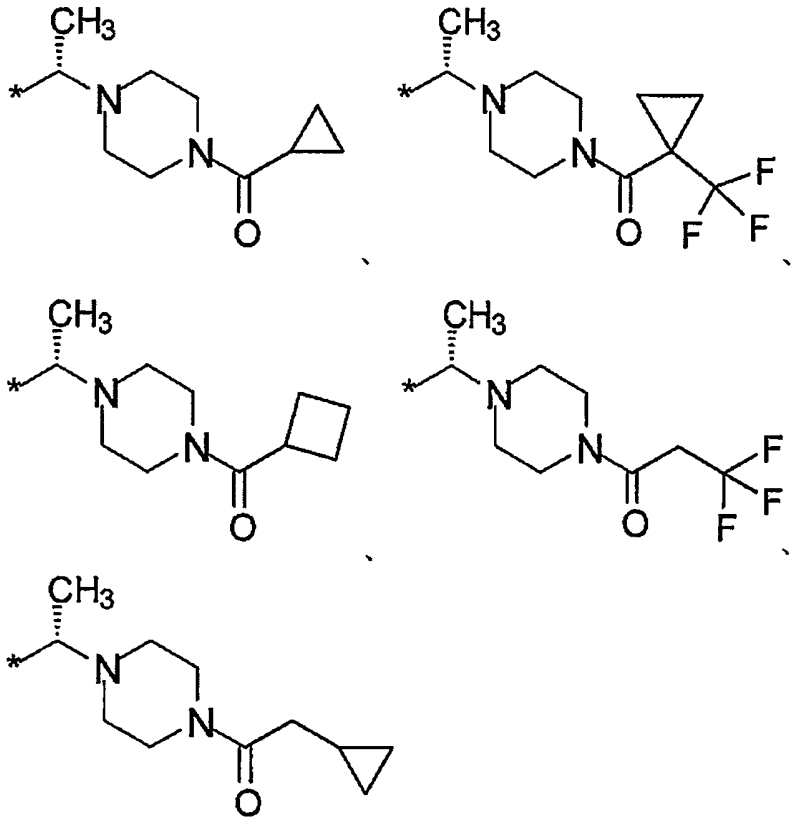
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，

及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示選自以下之基團：

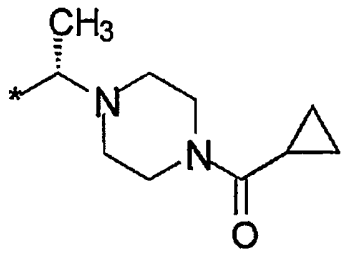
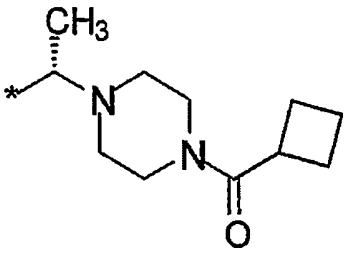
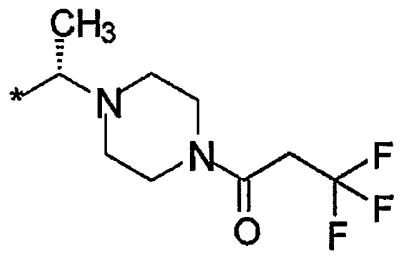
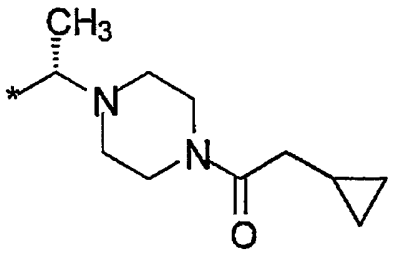


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示選自以下之基團：

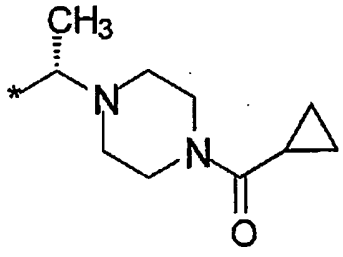





其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



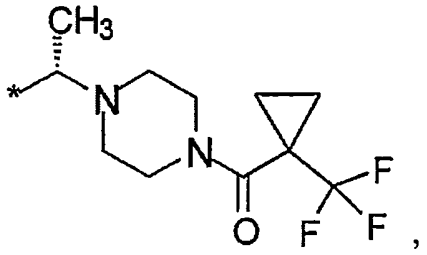
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



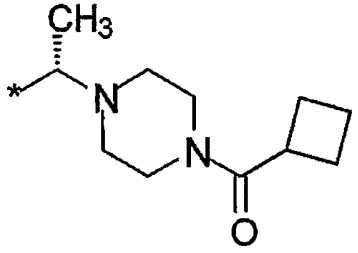
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



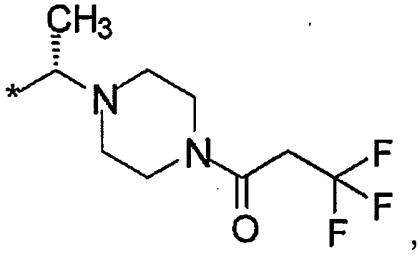
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



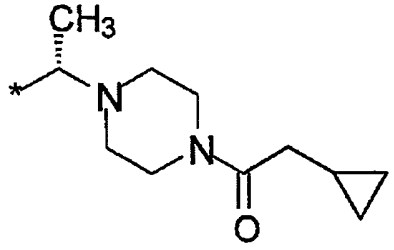
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



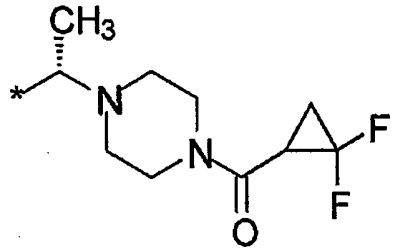
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



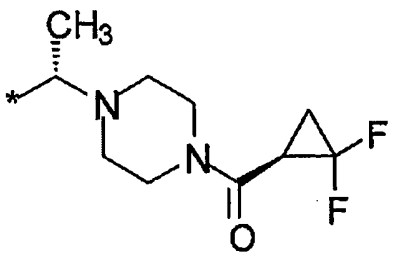
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



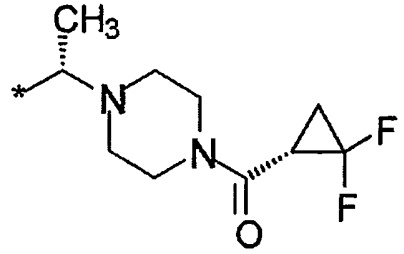
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



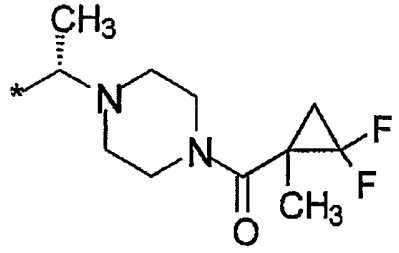
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



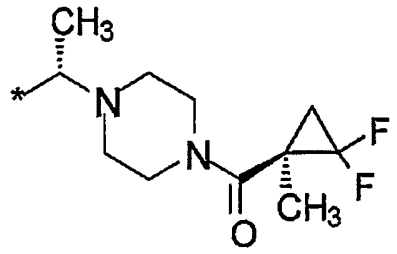
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



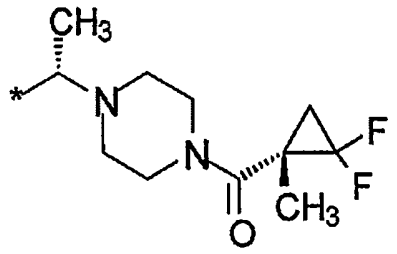
，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2 表示基團



，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^3 表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基及C_1-C_6烷氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^3 表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基及C_1-C_4烷氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^3 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基及C_1-C_4烷氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^3 表示氫原子、氟原子、氯原子、溴原子或選自甲基、乙氧基及異丁氧基之基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^3 表示氫原子或選自以下之基團：甲基、乙氧基及異丁氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^3 表示氫原子、氟原子或氯原子，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^3 表示氫原子，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^3 表示氟原子，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^3 表示氯原子，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^4 表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4鹵烷氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^4 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基及C_1-C_3氟烷基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^4 表示氫原子或選自甲基及三氟甲基之基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^4 表示氫原子或甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^4 表示甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^4 表示氫原子，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^5 表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基及C_3-C_6環烷基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^5 表示氫原子或氟原子或氯原子或溴原子或選自甲基、三氟甲基及環丙基之基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^5 表示氫原子或氟原子或氯原子或選自甲基、三氟甲基及環丙基之基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^5 表示氫原子或氟原子或氯原子或選自甲基、三氟甲基及環丙基之基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^5 表示氫原子或溴原子，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^5 表示氫原子；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_6環烷基及(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-，

該C_3-C_6環烷基及該(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-視情況經氟原子、氯原子或選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，

及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_3-C_6環烷基及(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-，

該C_3-C_6環烷基及該(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-視情況經氟原子、氯原子或C_1-C_3烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_5環烷基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該C_3-C_5環烷基及該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_3-C_4環烷基及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

該C_3-C_4環烷基及該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(甲氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_5環烷基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該C_3-C_5環烷基及該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、環丙基及(環丙基)-(甲基)-，

該環丙基及(環丙基)-(甲基)-視情況經氟原子取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：C_2-C_4烷基、C_2-C_4氟烷基及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子或氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：C_2-C_4烷基、C_2-C_4氟烷基及(環丙基)-(甲基)-，

該(環丙基)-(甲基)-視情況經氟原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：C_2-C_4氟烷基及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子或氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：C_2-C_4氟烷基及(環丙基)-(甲基)-，

該(環丙基)-(甲基)-視情況經氟原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：C_2-C_3氟烷基及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子或氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：C_2-C_3氟烷基及(環丙基)-(甲基)-，

該(環丙基)-(甲基)-視情況經氟原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：C_2-C_4氟烷基及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子或甲基之相同或不同基團取

代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6　表示選自以下之基團：C_2-C_4氟烷基及(環丙基)-(甲基)-，

該(環丙基)-(甲基)-視情況經氟原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6　表示(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子或氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6　表示(環丙基)-(甲基)-，

該(環丙基)-(甲基)-視情況經氟原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6　表示(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示(環丙基)-(甲基)-，

該(環丙基)-(甲基)-視情況經氟原子或甲基相同或不同地取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基及(環丙基)-(甲基)-，

該(環丙基)-(甲基)-視情況經氟原子取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-及(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-

及(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示乙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示2,2,2-三氟乙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-及(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：(環丙基)-(甲基)-及(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示氫原子或選自以下之基團：(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及C_2-C_4氟烷基，

該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子或甲基取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示氫原子或選自以下之基團：(環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-及2,2,2-三氟乙基，

該(環丙基)-(甲基)-視情況經氟原子或甲基取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：(環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-及2,2,2-三氟乙基，

該(環丙基)-(甲基)-視情況經氟原子或甲基取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，

及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-及2,2,2-三氟乙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示(2-甲基環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示(環丁基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-及(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-,

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙

基)-(甲基)-及(1-氯環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：(環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：2,2-二氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-及(環丁基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示2,2-二氟乙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示(1-氯環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示(環丁基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-及(1-氯環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-及(2,2-二甲基

環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6 表示選自以下之基團：2,2-二氟乙基、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-及(環丁基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示鹵素原子或選自以下之基團：羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_3鹵烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8環烷基、C_4-C_8環烯基、(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、(苯基)-C_1-C_3烷基-、4至7員雜環烷基、5至7員雜環烯基、雜螺環烷基、苯基、雜芳基、-CN、$-(CH_2)_x-N(R^{11})R^{11a}$、$-C(=O)R^{13}$、$-C(=O)-OR^{13}$、$-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}$、$-N(R^{11})R^{11a}$、$-N(R^{16})-C(=O)-R^{13}$、$-N(R^{16})-S(=O)_2-R^{13}$、$-N(R^{16})-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}$、$-N(R^{16})-C(=O)-OR^{13}$、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、$C_3$-$C_8$環烷氧基、($C_3$-$C_8$環烷基)-($C_1$-$C_3$烷氧基)-、苯氧基-、雜芳氧基-、$-O-(CH_2)_x$-苯基、$-O-(CH_2)_x$-雜芳基、$-O-C(=O)-R^{13}$、$-O-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}$、$C_1$-$C_6$烷硫基、$C_1$-$C_6$鹵烷硫基、$-S(=O)-R^{13}$、$-S(=O)_2-R^{13}$、$-S(=O)_2-N(R^{11})R^{11a}$及$-S(=O)(=NR^{17})R^{13}$，

該C_3-C_8環烷基、該(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷基)-及該(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷氧基)-視情況經氟原子、氯原子或選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷

基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該4至7員雜環烷基、該5至7員雜環烯基及該雜螺環烷基視情況經氟原子、氯原子或選自側氧基、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，且

該雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、三氟甲基、C_1-C_3烷氧基及三氟甲氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

-(O-CH_2-O)-、-(O-$(CH_2)_2$-O)-、-(O-$(CH_2)_2$)-、-(CH_2-O-CH_2)-、-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-、-(NR^{16}-$(CH_2)_3$-O)-、-(S-$(CH_2)_2$)-、-(O-$(CH_2)_3$)-、-($(CH_2)_3$)-、-($(CH_2)_4$)-、-(O-CH=CH)-、-(S-CH=CH)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7　表示鹵素原子或選自以下之基團：羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_3鹵烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8環烷基、C_4-C_8環烯基、(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、(苯基)-C_1-C_3烷基-、4至7員雜環烷基、5至7員雜環烯基、雜螺環烷基、苯基、雜芳基、-CN、-$(CH_2)_x$-$N(R^{11})R^{11a}$、-$C(=O)R^{13}$、-C(=O)-OR^{13}、-$C(=O)$-$N(R^{11})R^{11a}$、-$N(R^{11})R^{11a}$、-$N(R^{16})$-C(=O)-R^{13}、-$N(R^{16})$-$S(=O)_2$-R^{13}、-$N(R^{16})$-C(=O)-$N(R^{11})R^{11a}$、-$N(R^{16})$-C(=O)-OR^{13}、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_3-C_8環烷氧基、(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷

氧基)-、苯氧基-、雜芳氧基-、-O-$(CH_2)_x$-苯基、-O-$(CH_2)_x$-雜芳基、-O-C(=O)-R^{13}、-O-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、C_1-C_6烷硫基、C_1-C_6鹵烷硫基、-S(=O)-R^{13}、-S(=O)$_2$-R^{13}、-S(=O)$_2$-N(R^{11})R^{11a}及-S(=O)(=NR^{17})R^{13}，

該C_3-C_8環烷基、該(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷基)-及該(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷氧基)-視情況經氟原子、氯原子或選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該4至7員雜環烷基、該5至7員雜環烯基及該雜螺環烷基視情況經氟原子、氯原子或選自側氧基、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，且

該雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、三氟甲基、C_1-C_3烷氧基及三氟甲氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

-(O-CH_2-O)-、-(O-$(CH_2)_2$-O)-、-(O-$(CH_2)_2$)-、-(CH_2-O-CH_2)-、-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-、-(NR^{16}-$(CH_2)_3$-O)-、-(S-$(CH_2)_2$)-、-(O-$(CH_2)_3$)-、-($(CH_2)_3$)-、-($(CH_2)_4$)-、-(O-CH=CH)-、-(S-CH=CH)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7　表示鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、

C_1-C_6羥烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8環烷基、C_4-C_8環烯基、(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、(苯基)-C_1-C_3烷基-、4至7員雜環烷基、5至7員雜環烯基、苯基、雜芳基、-CN、-C(=O)R^{13}、-C(=O)-OR^{13}、-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、-N(R^{11})R^{11a}、-N(R^{16})-C(=O)-R^{13}、-N(R^{16})-S(=O)$_2$-R^{13}、-N(R^{16})-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、-N(R^{16})-C(=O)-OR^{13}、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_3-C_8環烷氧基-、(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷氧基)-、苯氧基-、雜芳氧基-、-O-(CH_2)$_x$-苯基、-O-(CH_2)$_x$-雜芳基、-O-C(=O)-R^{13}、-O-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、C_1-C_6烷硫基、C_1-C_6鹵烷硫基、-S(=O)$_2$-R^{13}、-S(=O)$_2$-N(R^{11})R^{11a}及-S(=O)(=NR^{17})R^{13}；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

-(O-CH_2-O)-、-(O-(CH_2)$_2$-O)-、-(O-(CH_2)$_2$)-、-(S-(CH_2)$_2$)-、-(O-(CH_2)$_3$)-、-((CH_2)$_3$)-、-((CH_2)$_4$)-、-(O-CH=CH)-、-(S-CH=CH)，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7　表示鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8環烷基、C_4-C_8環烯基、(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、(苯基)-C_1-C_3烷基-、4至7員雜環烷基、5至7員雜環烯基、苯基、雜芳基、-CN、-C(=O)R^{13}、-C(=O)-OR^{13}、-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、-N(R^{11})R^{11a}、-N(R^{16})-C(=O)-R^{13}、-N(R^{16})-S(=O)$_2$-R^{13}、-N(R^{16})-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、-N(R^{16})-C(=O)-OR^{13}、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6鹵烷氧基、C_3-C_8環烷氧基-、(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷氧基)-、苯氧基-、雜芳氧基-、-O-(CH_2)$_x$-苯基、

-O-$(CH_2)_x$-雜芳基、-O-C(=O)-R^{13}、-O-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、C_1-C_6烷硫基、C_1-C_6鹵烷硫基、-S(=O)$_2$-R^{13}、-S(=O)$_2$-N(R^{11})R^{11a}及-S(=O)(=NR^{17})R^{13}；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

-(O-CH_2-O)-、-(O-$(CH_2)_2$-O)-、-(O-$(CH_2)_2$)-、-(S-$(CH_2)_2$)-、-(O-$(CH_2)_3$)-、-($(CH_2)_3$)-、-($(CH_2)_4$)-、-(O-CH=CH)-、-(S-CH=CH)；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7　表示鹵素原子或選自以下之基團：羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_2氟烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_4環烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、(苯基)-(C_1-C_3烷基)-、4至7員雜環烷基、雜螺環烷基、5至6員雜芳基、-CN、-$(CH_2)_x$-N(R^{11})R^{11a}、-C(=O)R^{13}、-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、-N(R^{11})R^{11a}、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-、C_1-C_4烷硫基、S(=O)-R^{13}及-S(=O)$_2$-R^{13}，

該C_3-C_4環烷基、該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及該(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該4至7員雜環烷基及該雜螺環烷基視情況經氟原子或選自側氧基、甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，且

該5至6員雜芳基視情況經鹵素原子或選自甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

-(O-CH_2-O)-、-(O-$(CH_2)_2$-O)-、-(O-$(CH_2)_2$)-、-(CH_2-O-CH_2)-、-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-、-(($CH_2)_3$)-、-(($CH_2)_4$)-、-(O-CH=CH)-、-(S-CH=CH)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7　表示鹵素原子或選自以下之基團：羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_2氟烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_4環烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、(苯基)-(C_1-C_3烷基)-、4至7員雜環烷基、雜螺環烷基、5至6員雜芳基、-CN、-$(CH_2)_x$-N(R^{11})R^{11a}、-C(=O)R^{13}、-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、-N(R^{11})R^{11a}、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-、C_1-C_4烷硫基、S(=O)-R^{13}及-$S(=O)_2$-R^{13}，

該C_3-C_4環烷基、該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及該(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該4至7員雜環烷基及該雜螺環烷基視情況經氟原子或選自側氧基、甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，且

該5至6員雜芳基視情況經鹵素原子或選自甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

-(O-CH_2-O)-、-(O-$(CH_2)_2$-O)-、-(O-$(CH_2)_2$)-、-(CH_2-O-CH_2)-、-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-、-($(CH_2)_3$)-、-($(CH_2)_4$)-、-(O-CH=CH)-、-(S-CH=CH)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7　表示鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_3-C_4環烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、(苯基)-(C_1-C_3烷基)-、-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及C_1-C_4烷硫基；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

-(O-CH_2-O)-、-(O-$(CH_2)_2$-O)-、-(O-$(CH_2)_2$)-、-($(CH_2)_3$)-、-($(CH_2)_4$)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7　表示鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_3-C_4環烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、(苯基)-(C_1-C_3烷基)-、

-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及C_1-C_4烷硫基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

-(O-CH_2-O)-、-(O-(CH_2)$_2$-O)-、-(O-(CH_2)$_2$)-、-((CH_2)$_3$)-、-((CH_2)$_4$)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7　表示鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_4環烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、(苯基)-(C_1-C_3烷基)-、4至7員雜環烷基、雜螺環烷基、-CN、-(CH_2)$_x$-N(R^{11})R^{11a}、-C(=O)R^{13}、-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、-N(R^{11})R^{11a}、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-，

該C_3-C_4環烷基、該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及該(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，且

該4至7員雜環烷基及該雜螺環烷基視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選

自以下之基團：

-(O-CH=CH)-及-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_4環烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、(苯基)-(C_1-C_3烷基)-、4至7員雜環烷基、雜螺環烷基、-CN、-$(CH_2)_x$-$N(R^{11})R^{11a}$、-$C(=O)R^{13}$、-$C(=O)$-$N(R^{11})R^{11a}$、-$N(R^{11})R^{11a}$、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-，

該C_3-C_4環烷基、該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及該(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，且

該4至7員雜環烷基及該雜螺環烷基視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

-(O-CH=CH)-及-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及C_1-C_4烷硫基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、二氟甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、-$NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3氟烷氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及[1-(三氟甲基)環丙基]-(甲氧基)-，

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

-(O-CH=CH)-及-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、二氟甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、-$NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3氟烷氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及[1-(三氟甲基)環丙基]-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7　表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、二氟甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基-、$-NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及[1-(三氟甲基)環丙基]-(甲氧基)-，

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

-(O-CH=CH)-及$-(NR^{16}-(CH_2)_2-O)-$，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7　表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、二氟甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚基-、$-NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及[1-(三氟甲基)環丙基]-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7　表示選自以下之基團：

C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及C_1-C_4烷硫基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、-$NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3氟烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、-$NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：

C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：

C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：

C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、C_1-C_4烷氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：

C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：

C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、甲氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：

甲氧基、C_1-C_4氟烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示-$NR^{11}R^{11a}$基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示C_1-C_4氟烷氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示C_1-C_3氟烷氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示氟原子或選自以下之基團：C_1-C_5烷基、C_1-C_2氟烷基、環

丙基、苯甲基、-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_2氟烷氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、三氟甲基、環丙基、C_1-C_3烷氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲基、三氟甲基、環丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2,2,2-三氟乙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲基及三氟甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2-二氟丙氧基、異丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、異丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2-二氟丙氧基及異丙氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲氧基、乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基及異丙氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲氧基、乙氧基、異丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲氧基、乙氧基及異丙氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示甲氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙氧基及2,2-二氟丙氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示2,2-二氟丙氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示2,2,2-三氟乙氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示乙氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示異丙氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示氯原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、環丙基、二甲胺基、環丙胺基、C_1-C_3烷氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示氯原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基及(環丙基)-(甲

氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：C_1-C_3烷氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示氫原子或選自以下之基團：甲基、甲氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲基、甲氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示氫原子或選自以下之基團：甲氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、乙胺基、異丙胺基、(環丙基)-(甲基)-胺基-、環丙胺基、環丁胺基、二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、3-三氟甲基氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2-二氟丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、乙胺基、異丙胺基、(環丙基)-(甲基)-胺基-、環丙胺基、環丁胺基、二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-

基、嗎啉基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲基、(甲氧基)-(甲基)-、乙胺基、異丙胺基、(環丙基)-(甲基)-胺基-、環丙胺基、環丁胺基、二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、3-三氟甲基氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2-二氟丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲基、(甲氧基)-(甲基)-、乙胺基、異丙胺基、(環丙基)-(甲基)-胺基-、環丙胺基、環丁胺基、二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲基、三氟甲基及(甲氧基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：甲基及(甲氧基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示(甲氧基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：乙胺基、異丙胺基、(環丙基)-(甲基)-胺基-、環丙胺基、環丁胺基、二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、3-三氟甲基氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基及嗎啉基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：乙胺基、異丙胺基、(環丙基)-(甲基)-胺基-、環丙胺基、環丁胺基、二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基及嗎啉基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，

及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：乙胺基、異丙胺基、(環丙基)-(甲基)-胺基-、環丙胺基、環丁胺基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示乙胺基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示異丙胺基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示(環丙基)-(甲基)-胺基-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示環丙胺基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示環丁胺基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、3-三氟甲基氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基及嗎啉基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基及嗎啉基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示二甲胺基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、3-三氟甲基氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基及嗎啉基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示選自以下之基團：氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基及嗎啉基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示氮雜環丁烷-1-基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示3-三氟甲基氮雜環丁烷-1-基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示哌啶-1-基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^7 表示嗎啉基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^8 表示氫原子或選自以下之基團：甲基、乙基、甲氧基、乙氧基及二甲胺基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^8 表示氫原子或選自以下之基團：甲基、乙基、甲氧基及乙氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^8 表示氫原子或選自以下之基團：甲氧基及乙氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^8 表示氫原子或甲氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^8 表示甲氧基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^9 表示氫原子或-CN或C_1-C_3烷基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^9 表示氫原子或C_1-C_3烷基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^9 表示氫原子或甲基或乙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^9 表示氫原子或甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^9 表示氫原子，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^9 表示甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，

及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示選自以下之基團：$-C(=O)R^{12}$、$-C(=O)OR^{13}$、$-C(=O)N(R^{14})R^{14a}$、$-S(=O)_2R^{15}$、$-S(=O)_2N(R^{14})R^{14a}$、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示選自以下之基團：$-C(=O)R^{12}$、$-C(=O)OR^{13}$、$-C(=O)N(R^{14})R^{14a}$、$-S(=O)_2R^{15}$、$-S(=O)_2N(R^{14})R^{14a}$、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經氟原子、氯原子或溴原子或選自-CN、甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示選自以下之基團：$-C(=O)R^{12}$、$-C(=O)OR^{13}$、$-C(=O)N(R^{14})R^{14a}$、$-S(=O)_2R^{15}$、$-S(=O)_2N(R^{14})R^{14a}$及苯基，

該苯基視情況經氟原子、氯原子或溴原子或選自-CN、甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}、-C(=O)N(R^{14})R^{14a}、-S(=O)$_2$$R^{15}$、-S(=O)$_2$N($R^{14}$)$R^{14a}$及2-氯苯基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}、-C(=O)N(R^{14})R^{14a}、-S(=O)$_2$$R^{15}$及-S(=O)$_2$N($R^{14}$)$R^{14a}$，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}及-C(=O)N(R^{14})R^{14a}，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示-C(=O)N(R^{14})R^{14a}基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，

及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示-$S(=O)_2R^{15}$基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示-$S(=O)_2N(R^{14})R^{14a}$基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示-$C(=O)R^{12}$基團，且其中R^{12}表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、環丁基及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示-$C(=O)R^{12}$基團，且其中R^{12}表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、環丁基及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示-$C(=O)R^{12}$基團，且其中R^{12}表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基及(1-三氟甲基)-(環丙基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，

及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團，且其中R^{12}表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、2-羥基丙-2-基、(2-甲氧基)-(丙-2-基)-、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基、2,2-二氟-1-甲基環丙基及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團，且其中R^{12}表示選自以下之基團：2-羥基丙-2-基、(2-甲氧基)-(丙-2-基)-、2,2,2-三氟乙基、環丙基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基及2,2-二氟-1-甲基環丙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團，且其中R^{12}表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基及2,2-二氟-1-甲基環丙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團，且其中R^{12}表示2,2,2-三氟乙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，

及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團，且其中R^{12}表示環丙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團，且其中R^{12}表示(1-三氟甲基)-(環丙基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-及苯甲基，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經鹵素原子或選自羥基、側氧基、-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、-C(=O)R^{18}、-C(=O)OR^{18}及-S(=O)$_2R^{18}$之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、

(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-及苯甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經鹵素原子或選自羥基、側氧基、-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、$-C(=O)R^{18}$、$-C(=O)OR^{18}$及$-S(=O)_2R^{18}$之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_3-C_6環烷基及苯甲基，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經鹵素原子或選自羥基、側氧基、-CN、C_1-C_3烷基、$-C(=O)R^{18}$、$C(=O)OR^{18}$及$S(=O)_2R^{18}$之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_3-C_6環烷基及苯甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，

及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經鹵素原子或選自羥基、側氧基、-CN、C_1-C_3烷基、-C(=O)R^{18}、C(=O)OR^{18}及S(=O)$_2R^{18}$之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、C_3-C_4環烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及苯甲基，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或選自羥基、側氧基、-CN、甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、C_3-C_4環烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及苯甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或選自羥基、側氧基、-CN、甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自C_1-C_4烷基及苯甲基之基團，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示5至6員雜環烷基，該基團視情況經甲基取代一次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自C_1-C_4烷基及苯甲基之基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示5至6員雜環烷基，該基團視情況經甲基取代一次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、C_3-C_4環烷基、C_1-C_3羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及苯甲基，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、C_3-C_4環烷基、C_1-C_3羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及苯甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自甲基及乙基之基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或三氟甲基取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或三氟甲基取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷

基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、環丙基、環丁基及(環丙基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之基團：氮雜環丁烷-1-基、3-氟氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、3-三氟甲基氮雜

環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、環丙基、環丁基及(環丙基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之基團：氮雜環丁烷-1-基、3-氟氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、環丙基、環丁基及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之基團：氮雜環丁烷-1-基、3-氟氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、3-三氟甲基氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之基團：氮雜環丁烷-1-基、3-氟氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、環丙基、環丁基及(環丙基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之基團：氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之基團：氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、3-三氟甲基氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之基團：氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示氫原子或選自以下之基團：表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、4至7員雜環烷基、5至7員雜環烯基、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該C_3-C_6環烷基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、4至7員雜環烷基、5至7員雜環烯基、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該C_3-C_6環烷基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、4至7員雜環烷基、5至7員雜環烯基、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_2烷基)-、C_2-C_4烯基、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經氟原子、氯原子或選自甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該C_3-C_6環烷基視情況經氟原子、氯原子或選自-CN、甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、C_3-C_6

環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_2烷基)-、C_2-C_4烯基、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經氟原子、氯原子或選自甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該C_3-C_6環烷基視情況經氟原子、氯原子或選自-CN、甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_2烷基)-及C_2-C_4烯基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_3氟烷基、C_1-C_3羥烷基、(甲氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_4環烷基、(環丙基)-(甲基)-及烯丙基，

該C_3-C_4環烷基視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示C_3-C_4環烷基，

該C_3-C_4環烷基視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示環丙基，

該環丙基視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示選自以下之基團：(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基及2,2-二氟-1-甲基環丙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_3氟烷基、C_3-C_4環烷基、(環丙基)-(甲基)-及烯丙基，

該C_3-C_4環烷基視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_3氟烷基、C_3-C_4環烷基、(環丙基)-(甲基)-及烯丙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、2-羥基丙-2-基、(2-甲氧基)-(丙-2-基)-、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基、2,2-二氟-1-甲基環丙基及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示C_1-C_2氟烷基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示C_3-C_4環烷基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、環丁基、2-羥基丙-2-基、(2-甲氧基)-(丙-2-基)-、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基、2,2-二氟-1-甲基環丙基及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、環丁基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、環丁基及(環丙基)-(甲基)-；

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基及(1-三氟甲基)-(環丙基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示2,2,2-三氟乙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示環丙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示環丁基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示(1-三氟甲基)-(環丙基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示2,2-二氟環丙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示2,2-二氟-1-甲基環丙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{12} 表示(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{13} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基及苯甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{13} 表示選自以下之基團：甲基、乙基、第三丁基及苯甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{13} 表示苯甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{13} 表示C_1-C_4烷基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{13} 表示選自以下之基團：甲基、乙基及第三丁基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{13} 表示第三丁基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_3-C_6環烷基及苯甲基，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經鹵素原子或選自羥基、-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、

C_1-C_4鹵烷基、C_3-C_6環烷基及苯甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經鹵素原子或選自羥基、-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、三氟甲基及環丙基，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經選自C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、C_1-C_3烷氧基、三氟甲氧基及(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_2烷基)-之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、三氟甲基及環丙基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，

及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經選自C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、C_1-C_3烷氧基、三氟甲氧基及(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_2烷基)-之相同或不同基團取代一次或兩次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自甲基及乙基之基團，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之5至6員雜環烷基：吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基，該基團視情況經選自甲基、甲氧基及(甲氧基)-(甲基)-之基團取代一次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自甲基及乙基之基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之5至6員雜環烷基：吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基，該基團視情況經選自甲基、甲氧基及(甲氧基)-(甲基)-之基團取代一次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{15} 表示選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_6烷基)-、(C_1-C_3烷氧基)-(C_2-C_3烷氧基)-(C_1-C_6烷基)-、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、4至7員雜環烷基、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{15} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_2烷氧基)-(乙氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_2烷基)-及4至7員雜環烷基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{15} 表示選自以下之基團：乙基、3,3,3-三氟丙基、(3-甲氧基)-(丙基)-、(2'-甲氧基)-(2-乙氧基)-(乙基)-、環丙基、環己基及四氫哌喃基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{15} 表示選自以下之基團：乙基、3,3,3-三氟丙基、(3-甲氧基)-(丙基)-、(2'-甲氧基)-(2-乙氧基)-(乙基)-、環丙基、環己基及四氫哌喃基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{15} 表示選自以下之基團：乙基、3,3,3-三氟丙基、(3-甲氧基)-(丙基)-、(2'-甲氧基)-(2-乙氧基)-(乙基)-、環丙基、環己基及四氫哌喃基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{16} 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基及苯甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{16} 表示氫原子或C_1-C_3烷基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{16} 表示氫原子或C_1-C_2烷基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{16} 表示氫原子或甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^{16} 表示氫原子或甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

x 表示選自1、2、3及4之整數，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

x 表示選自1及2之整數，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

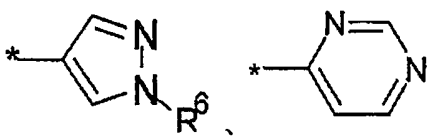
在第一態樣之另一實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

x 表示整數1，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

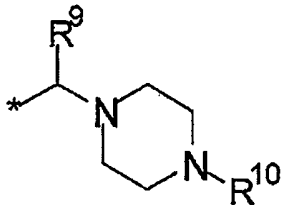
R^1 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2 表示基團



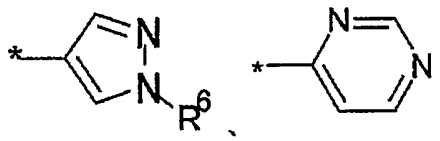
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，且

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

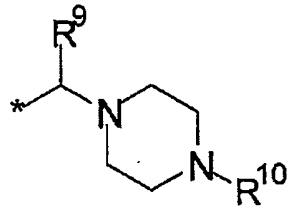
R^1 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

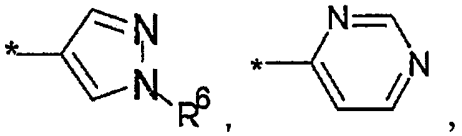
R^9 表示甲基，且

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

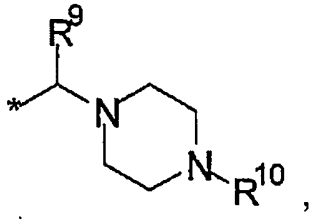
R^1 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代；

R^2 表示基團



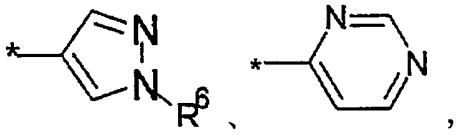
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，且

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

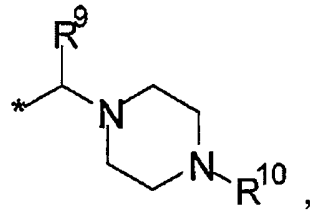
R^1 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

R^3 表示氫原子，

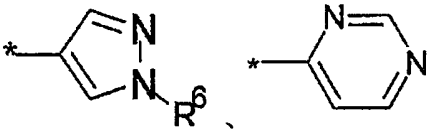
R^9 表示甲基，且

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

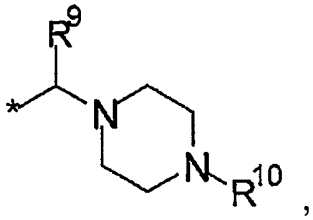
R^1 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代；

R^2 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

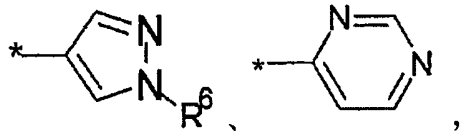
R^3 表示氫原子，且

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

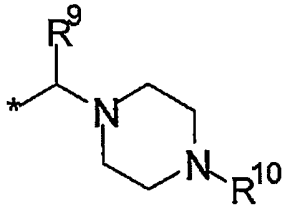
R^1 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

R^3 表示氫原子，

R^4 表示氫原子，

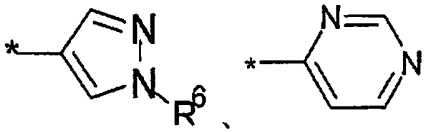
R^5 表示氫原子，且

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

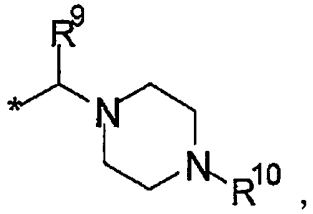
R^1 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

R^3　表示氫原子，

R^4　表示氫原子，

R^5　表示氫原子，

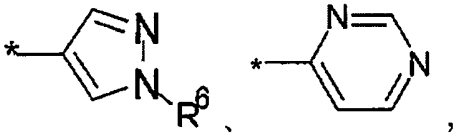
R^9　表示甲基，且

R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

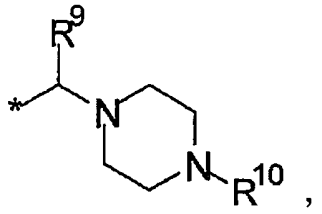
R^1　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代；

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

R^3　表示氫原子，

R^4　表示氫原子，

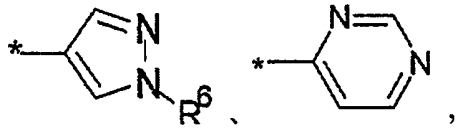
R^5　表示氫原子，且

R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^3　表示氫原子，

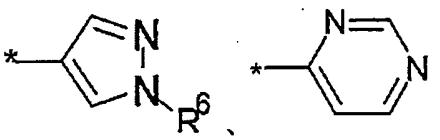
R^4　表示氫原子，

R^5　表示氫原子，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^3　表示氫原子，

R^4　表示氫原子，

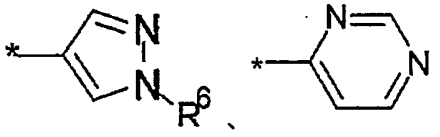
R^5　表示氫原子，且

R^9　表示甲基，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^1　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代；

R^3　表示氫原子，

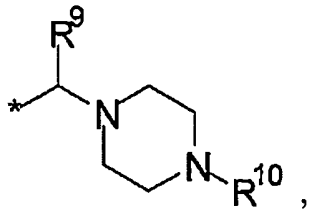
R^4　表示氫原子，

R^5　表示氫原子，且

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

R^3 表示氫原子，

R^4 表示氫原子，

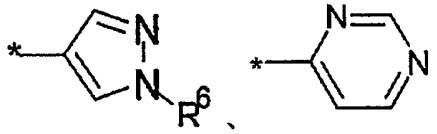
R^5 表示氫原子，且

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

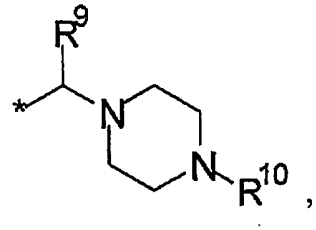
R^1 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

R^3 表示氫原子，

R^4 表示氫原子，

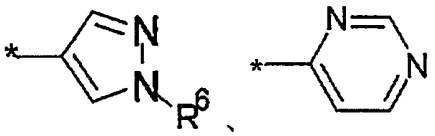
R^5　表示氫原子，且

R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團，其中R^{12}表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、環丁基及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋上述式(I)化合物，其中：

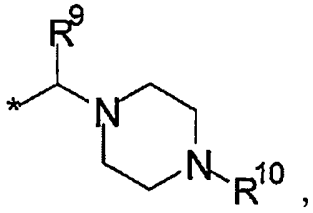
R^1　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

除R^6以外，該基團之環視情況經一個另一R^7基團取代；

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

R^3　表示氫原子，

R^4　表示氫原子，

R^5　表示氫原子，且

R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團，其中R^{12}表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、環丁基及(環丙基)-(甲基)-，

及其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，

及其混合物。

在第一態樣之另一特定實施例中，本發明涵蓋標題「本發明之第一態樣之其他實施例」下之上文所提及實施例中之兩者或多於兩者的組合。

本發明涵蓋上述通式(I)化合物之本發明之任何實施例或態樣內的任何子組合。

本發明涵蓋通式(XL)之中間化合物的本發明之任何實施例或態樣內之任何子組合。

本發明涵蓋本文本之下文實例章節中所揭示的通式(I)化合物。

式(I)化合物之通用合成

以下各段概述適合於製備通式(I)化合物之各種合成方法及適用於其合成之中間物。

根據熟習有機合成技術者之公共常識，除下文描述之途徑之外，其他途徑亦可用以合成通式(I)化合物。因此，以下流程中所例示之轉化次序並不意欲為限制性的，且可組合來自各個流程之適合合成步驟以形成其他合成順序。另外，任一取代基(諸如R^1、R^2、R^3、R^4或R^5)或其中所含之取代基(諸如R^2中之R^{10})的修飾可在例示之轉化之前及/或之後實現。此等修飾可為諸如保護基之引入、保護基之裂解、官能基之還原或氧化、鹵化、烷基化、醯化、磺醯化、金屬化、金屬催化之偶合反應(例示為(但不限於)鈴木(Suzuki)、薗頭(Sonogashira)、根岸(Negishi)及烏爾曼(Ullmann)偶合)、酯皂化、醯胺偶合反應、醚之形成及裂解、還原胺化、例如鍵結至芳環的鹵素原子之氫解、醇與親核體在偶氮二甲酸二烷酯(諸如DIAD (偶氮二甲酸二異丙酯))及三級膦(諸如三苯基膦)存在下之光延(*Mitsunobu*)型反應及/或取代或熟習此項技術者已知之其他反應。此等轉化包括引入允許取代基

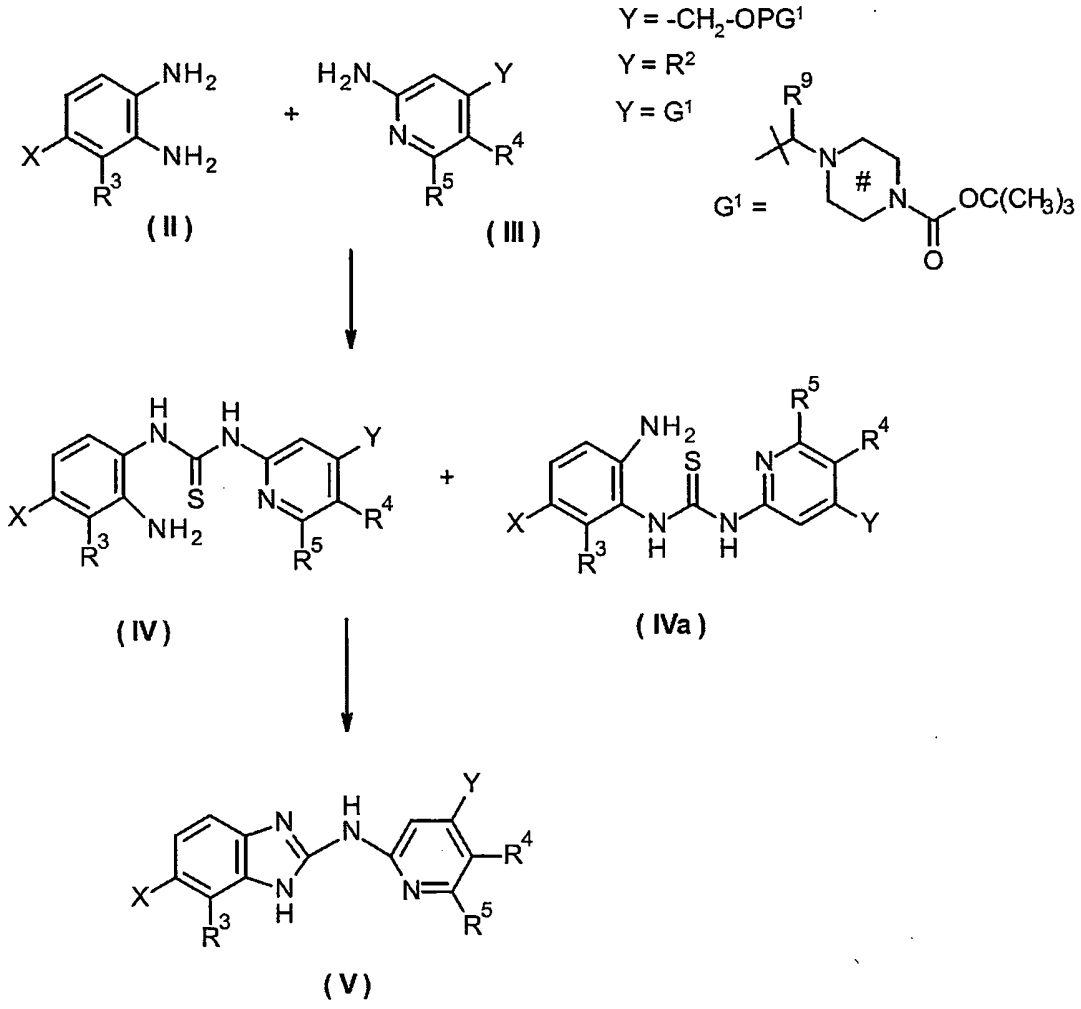
之進一步修飾之官能基的轉化。適當保護基及其引入及裂解為熟習此項技術者所熟知(參見例如T.W. Greene及P.G.M. Wuts Protective Groups in Organic Synthesis, 第4版, Wiley **2006**)。

式(**I**)化合物及其合成中所用之中間物可為對掌性的，例如在R^9不同於氫之情況下，且隨後可形成為立體異構體之混合物。該等立體異構體混合物可藉由熟習此項技術者熟知之方法分離，該等方法諸如使用對掌性固定相之製備層析(諸如高壓液相層析(HPLC)或超流體層析(SFC))，該等固定相可以可觀種類商購。若式(**I**)化合物或其合成中所用之中間物足夠鹼性或酸性，則立體異構混合物，尤指對映異構體混合物可分別使用對掌性對映異構性純的酸(諸如酒石酸及2,3-雙(苯甲醯氧基)丁二酸)或對掌性對映異構性純的胺(諸如1-苯乙胺或番木鼈鹼)經由形成可經分離之非對映異構鹽而解析。

通式(**I**)化合物之通用合成策略概述於流程1中。作為起始物質，可利用式(**II**)之二胺基苯衍生物，其中R^3如關於通式(**I**)化合物所定義，且X表示選自醚酸、醚酸酯、-CN基團、-C(=O)-O-R^E基團(其中R^E表示C_1-C_3烷基)及如關於通式(**I**)化合物所定義之R^1基團之基團；及式(**III**)之胺基吡啶衍生物，其中R^4及R^5如關於通式(**I**)化合物所定義，且其中Y表示選自-CH_2-O-PG^1(其中PG^1表示適用於羥基之保護基，如例如存在於醇中，如上文所定義，諸如第三丁基二甲基矽烷基)、如關於通式(**I**)化合物所定義之R^2基團及G^1基團(其中R^9如關於通式(**I**)化合物所定義，且其中「#」指示哌嗪環可根據通式(**I**)中R^2之定義未經取代或經橋接或經一或兩個甲基取代)之基團。

在第一關鍵步驟中，該等式(**III**)之胺基吡啶可與二-1H-咪唑-1-基甲

硫酮或硫光氣在催化量之1H-咪唑存在下在溶劑(諸如二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺或二噁烷)中反應，隨後添加式(**II**)之二胺基苯衍生物，以得到呈區位異構混合物形式的式(**IV**)及(**IVa**)之硫脲。在第二關鍵步驟中，該等式(**IV**)及(**IVa**)之硫脲可藉由與碳化二亞胺(諸如N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺或1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺)或其鹽在作為溶劑之脂族氯化烴(諸如二氯甲烷及氯仿)中反應而進一步轉化為式(**V**)之苯并咪唑衍生物。值得注意地，式(**IV**)及(**IVa**)之硫脲之區位異構混合物由於咪唑互變異構而產生均質苯并咪唑異構體。

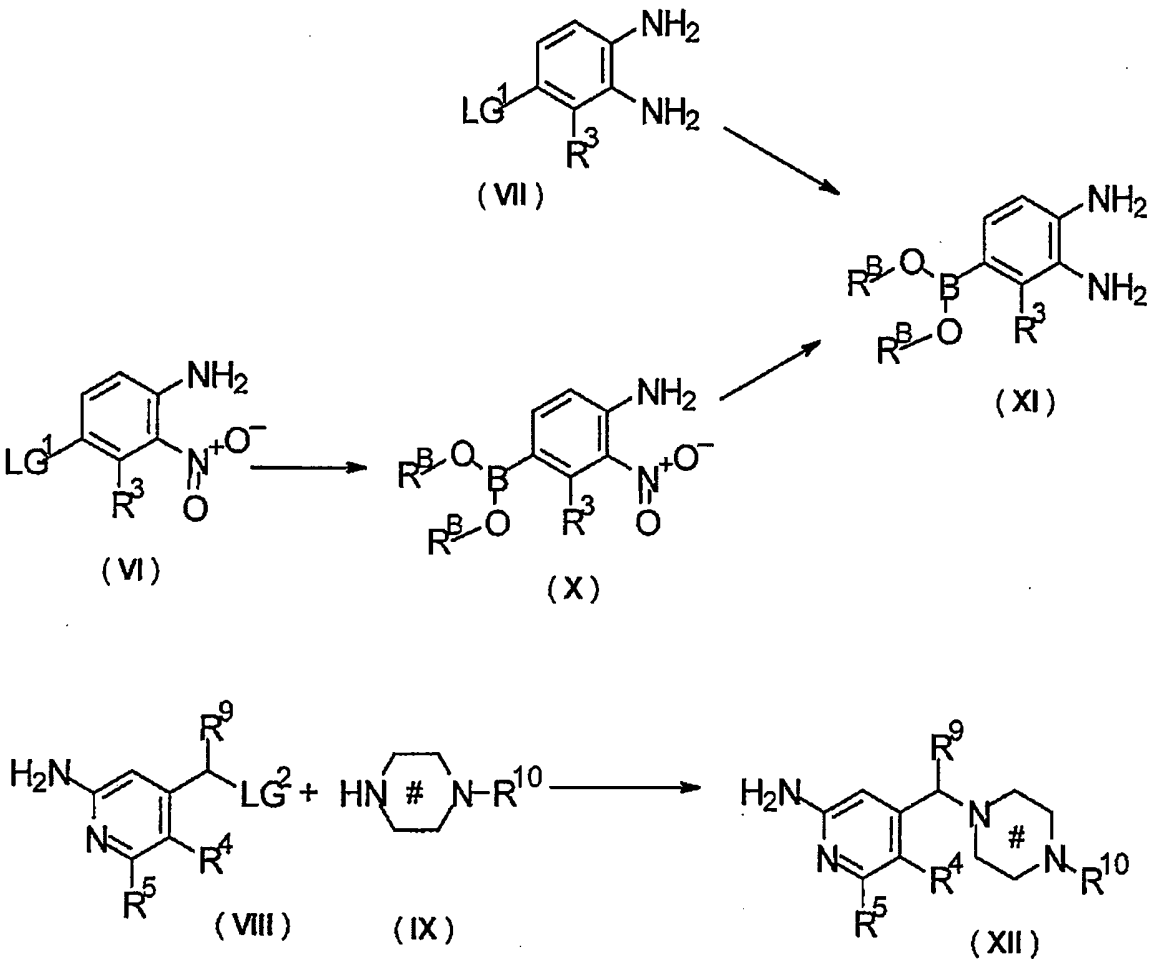


流程1：用於製備本發明化合物之通用合成策略.

視X及Y基團之性質而定，式(**V**)化合物可已構成通式(**I**)化合物或其各

種合成中間物。通式(I)化合物之更詳細合成途徑在下文給出，如流程2a、2b、2c、2d、2e、2f、3a、3b、3c、4及5中所概述。

流程2a及2d概述得到通式(**I**)化合物之方法，其中R^1可在後期步驟中藉助於熟知鈴木偶合自式(**VI**)之硝基苯胺衍生物、式(**VII**)之二胺基苯衍生物、式(**VIII**)之胺基吡啶衍生物及式(**IX**)之哌嗪衍生物引入。



流程2a：自式(**VI**)、(**VII**)、(**VIII**)及(**IX**)之起始物質合成式(**XI**)及(**XII**)之中間物.

其中R^3如關於通式(**I**)化合物所定義且其中LG^1表示離去基(較佳氯化物、溴化物或碘化物)的式(**VI**)之硝基苯胺可使用熟習此項技術者熟知之方

法，例如藉由與適合硼試劑(諸如4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧硼咪)在鈀催化劑(諸如雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷加合物)存在下反應而轉化，以得到式(**X**)之硼酸衍生物。該等式(**X**)之硼酸衍生物可為硼酸(R^B = -H)或硼酸之酯，例如其異丙酯(R^B = C_1-C_4烷基，例如-$CH(CH_3)_2$)或衍生自二醇(諸如頻哪醇)之酯，其中硼酸中間物形成環狀硼酸酯，諸如4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪(R^B-R^B = C_2-C_6伸烷基，例如-$C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$-)。許多硼酸及其酯為可商購的且為熟習此項技術者所熟知；參見例如D.G. Hall, Boronic Acids, **2005** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8及其中引用之參考文獻。隨後，式(**X**)之硼酸衍生物可藉由熟習此項技術者熟知之方法，例如藉由鈀催化之氫解而還原為相應式(**XI**)之二胺。

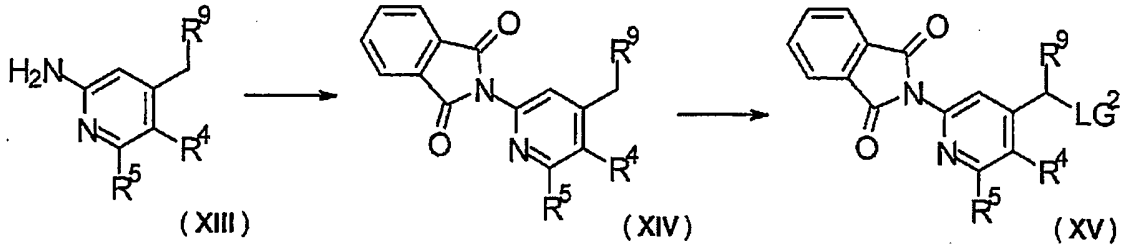
以如上文關於式(**VI**)化合物向式(**X**)之硼酸衍生物之轉化所描述類似的方式，其中R^3如關於通式(**I**)化合物所定義且其中LG^1表示離去基(較佳氯化物、溴化物或碘化物)的式(**VII**)之二胺基苯衍生物可在一個步驟中轉化為式(**XI**)化合物。較佳地，二氯鈀-三環己基磷烷(1:2)在此鈴木偶合反應中用作催化劑。

此外，其中R^4、R^5及R^9如關於通式(**I**)化合物所定義且其中LG^2表示離去基(較佳氯化物或溴化物)的式(**VIII**)之胺基吡啶可與其中R^{10}如關於通式(**I**)化合物所定義且其中「#」指示哌嗪環可根據通式(**I**)中R^2之定義未經取代或經橋接或經一或兩個甲基取代的式(**IX**)之哌嗪衍生物反應，以得到式(**XII**)之中間物。式(**VIII**)之胺基吡啶可以游離鹼或鹽形式使用；此外，其胺基可視情況受在後期移除之保護基保護。適用於保護胺之基團(例如鄰苯二醯亞胺基)及適用於其引入及移除之方法為熟習此項技術者所熟知，參見

例如T.W. Greene及P.G.M. Wuts Protective Groups in Organic Synthesis, 第4版, Wiley **2006**。

讀者進一步參考如下事實，通式(**I**)化合物之R^{10}之定義包括可在後期裂解且經另一R^{10}基團置換之一些保護基(諸如第三丁氧羰基)。

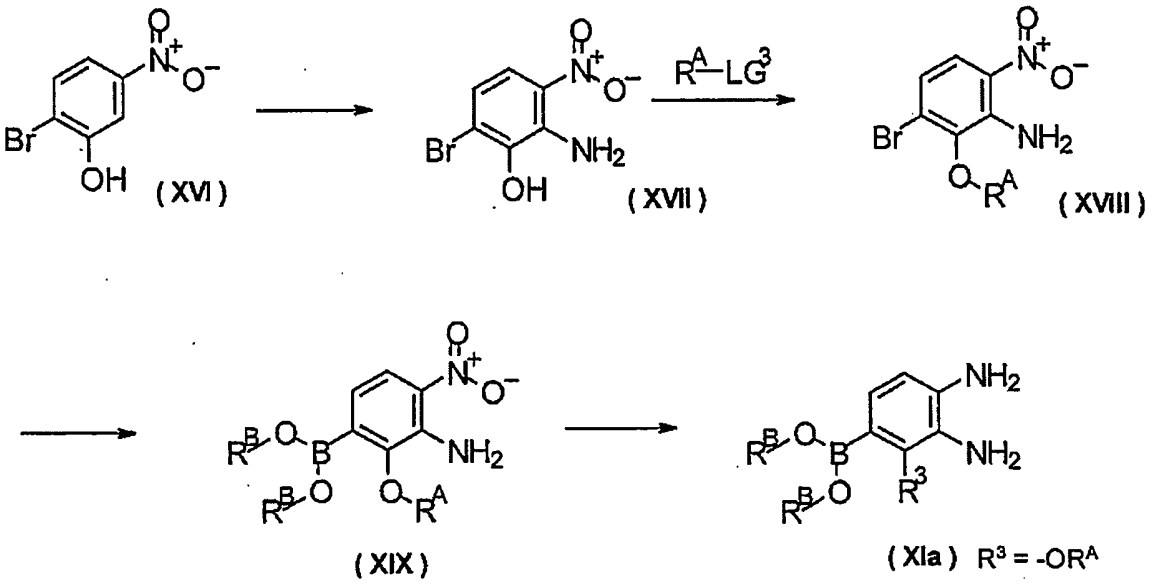
式(**VI**)、(**VII**)、(**VIII**)及(**IX**)之起始物質為熟習此項技術者所熟知且可以可觀種類商購，或可藉由熟知的合成方法製備。特別參考式(**XV**)之受保護的胺基吡啶衍生物，其尤其適用於製備通式(**I**)化合物及其高級中間物，其中R^9不同於氫原子。其可根據流程2b自其中R^4、R^5及R^9如關於通式(**I**)化合物所描述、限制條件為R^9不同於氫原子的式(**XIII**)之胺基吡啶，藉由與苯-1,2-二羰醯二氯(亦稱為酞醯氯)在鹼(例如脂族三級胺，諸如三乙胺)存在下在作為溶劑之脂族鹵化烴(諸如二氯甲烷)中反應而製備，以得到式(**XIV**)之鄰苯二甲醯亞胺衍生物。該等鄰苯二甲醯亞胺衍生物隨後可與適用於引入LG^2之試劑(諸如*N*-鹵基丁二醯亞胺，例如*N*-溴丁二醯亞胺)及自由基起動子(諸如2,2'-(*E*)-二氮烯-1,2-二基雙(2-甲基丙腈)(亦稱為AIBN))反應，以得到其中R^4、R^5及R^9如關於通式(**I**)化合物所描述、限制條件為R^9不同於氫且其中LG^2表示離去基(較佳氯化物或溴化物)的式(**XV**)化合物。



流程2b：合成式(**XV**)之受保護的胺基吡啶中間物.

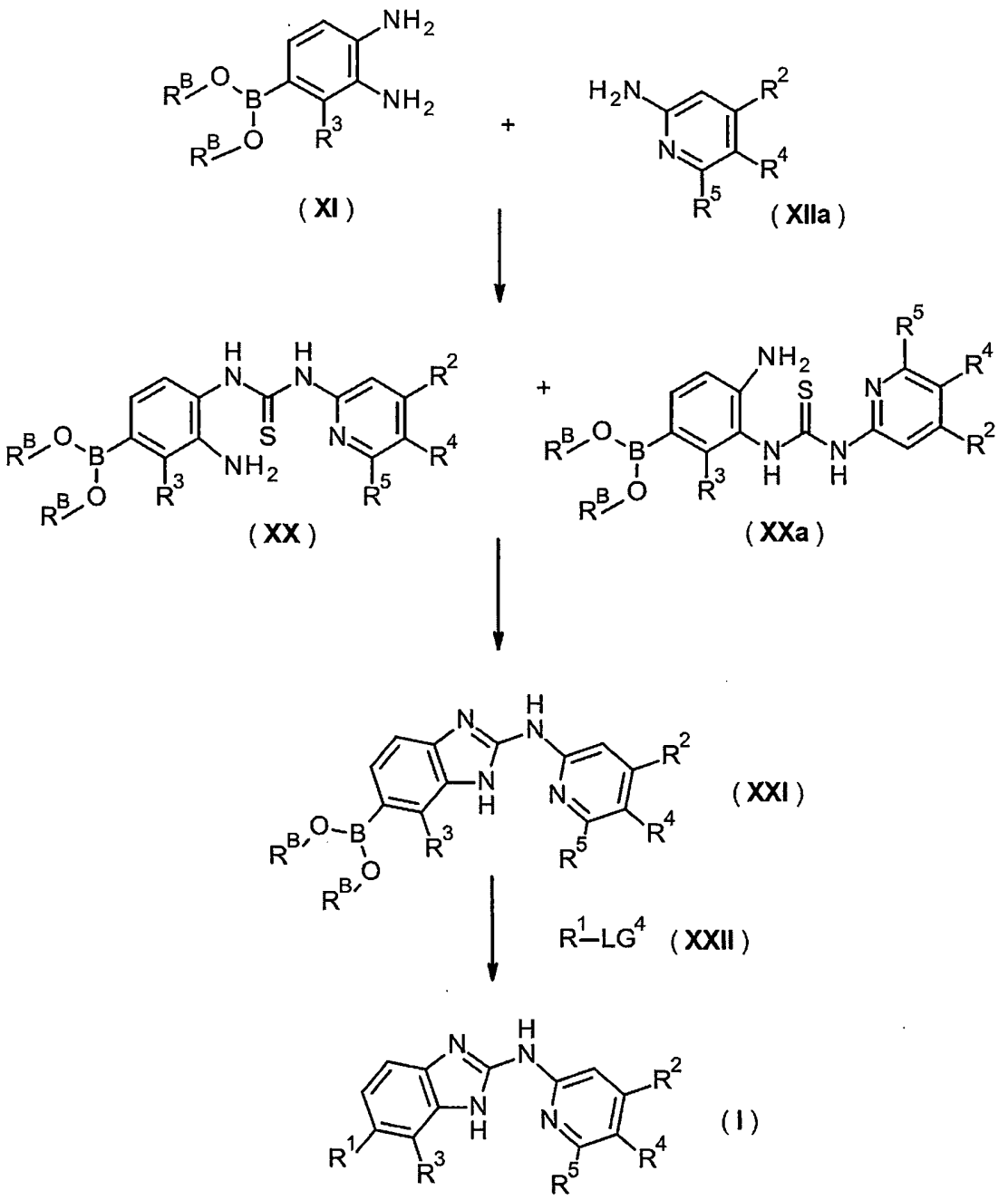
其中R^3表示C_1-C_4烷氧基、因此構成式(**XI**)之子區間的式(**XIa**)之二胺

可有利地使用以下流程2c中展示之經修改方法得到。市售2-溴-5-硝基苯酚(**XVI**)可與1,1,1-三-(C_1-C_3烷基)甲基肼鎓鹽(諸如1,1,1-三甲基肼鎓碘化物)在適合鹼(諸如鹼金屬醇鹽，諸如2-甲基丁-2-醇鈉)存在下反應，以得到2-胺基-6-溴-3-硝基苯酚(**XVII**)，其又可與其中R^A表示C_1-C_4烷基且LG^3表示離去基(較佳溴化物或碘化物)的式R^A-LG^3化合物在鹼(諸如碳酸鈉)存在下在溶劑(諸如乙腈或N,N-二甲基甲醯胺)中反應，以得到式(**XVIII**)之苯醚化合物。該等式(**XVIII**)之芳基醚化合物可以如上文關於式(**VI**)化合物向式(**X**)之硼酸衍生物之轉化所描述類似的方式轉化為相應式(**XIX**)之硼酸衍生物，該硼酸衍生物可為硼酸(R^B = -H)或硼酸之酯，例如其異丙酯(R^B = C_1-C_4烷基，例如-$CH(CH_3)_2$)或衍生自二醇(諸如頻哪醇)之酯，其中硼酸中間物形成環狀硼酸酯，諸如4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咗(R^B-R^B = C_2-C_6伸烷基，例如-$C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$-)。隨後，式(**XIX**)之硼酸衍生物可藉由熟習此項技術者熟知之方法，例如藉由鈀催化之氫解而還原為其中R^3表示-OR^A(亦即C_1-C_4烷氧基)的相應式(**XIa**)之二胺。



流程2c：自2-溴-5-硝基苯酚(**XVI**)合成式(**XIa**)之中間物.

如下文流程2d中所概述，式(**XIIa**)等效於流程2a中之式(**XII**)的式(**XIIa**)化合物可與二-1H-咪唑-1-基甲硫酮或硫光氣在催化量之1H-咪唑存在下在溶劑(諸如二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺或二噁烷，較佳二氯甲烷)中反應，隨後添加式(**XI**)之二胺基苯衍生物，以得到呈區位異構混合物形式的式(**XX**)及(**XXa**)之硫脲。該等硫脲衍生物可藉由與其中R^{D1}及R^{D2}彼此獨立地表示視情況經一個N,N-二甲胺基取代之C_1-C_4烷基(較佳R^{D1}為乙基且R^{D2}為3-N,N-二甲胺基丙基或R^{D1}及R^{D2}兩者均為異丙基)的式R^{D1}-N=C=N-R^{D2}之碳化二亞胺(或其鹽)在作為溶劑的包含1、2或3個碳原子及1、2、3、4、5或6個鹵素原子、較佳氯原子之鹵化脂族烴(尤其較佳之溶劑為二氯甲烷及氯仿)中反應而進一步轉化為式(**XXI**)之苯并咪唑衍生物。如上文所提及，式(**XX**)及(**XXa**)之硫脲之區位異構混合物由於咪唑互變異構而產生均質苯并咪唑異構體。在最終步驟中，所得式(**XXI**)之苯并咪唑衍生物可與其中R^1如關於通式(**I**)化合物所定義且其中LG^4表示離去基(較佳氯化物、溴化物或碘化物)的式(**XXII**)化合物在鈴木偶合中反應，以得到通式(**I**)化合物。特定實例描述於實驗章節中。



流程2d：式(**XI**)及(**XIIa**)之中間物向通式(**I**)化合物之轉化.

該鈴木偶合反應藉由鈀催化劑催化，該等鈀催化劑例如Pd(0)催化劑，諸如肆(三苯基膦)鈀(0) [$Pd(PPh_3)_4$]、參(二苯亞甲基丙酮)二-鈀(0) [$Pd_2(dba)_3$]；或Pd(II)催化劑，諸如二氯雙(三苯基膦)-鈀(II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$]、二氯鈀-三環己基磷烷(1:2)及乙酸鈀(II)與三苯基膦之組合；或[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀，呈游離形式[$Pd(dppf)Cl_2$]

或呈二氯甲烷加合物形式[$Pd(dppf)Cl_2$ x CH_2Cl_2]。較佳使用二氯雙(三苯基膦)-鈀(II) [$Pd(PPh_3)_2Cl_2$]與三苯基膦之組合或使用[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀二氯甲烷加合物[$Pd(dppf)Cl_2$ x CH_2Cl_2]作為催化劑。

反應較佳在溶劑(諸如1,2-二甲氧基乙烷、二噁烷、DMF、THF或異丙醇)與水之混合物中且在鹼(諸如碳酸鉀水溶液、碳酸氫鈉或磷酸鉀水溶液)存在下進行。

反應在室溫(亦即20℃)至溶劑沸點之範圍內的溫度下進行。此外，反應可使用壓力管及微波烘箱在高於沸點之溫度下進行。(綜述：D.G. Hall, Boronic Acids, **2005** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8及其中引用之參考文獻)。

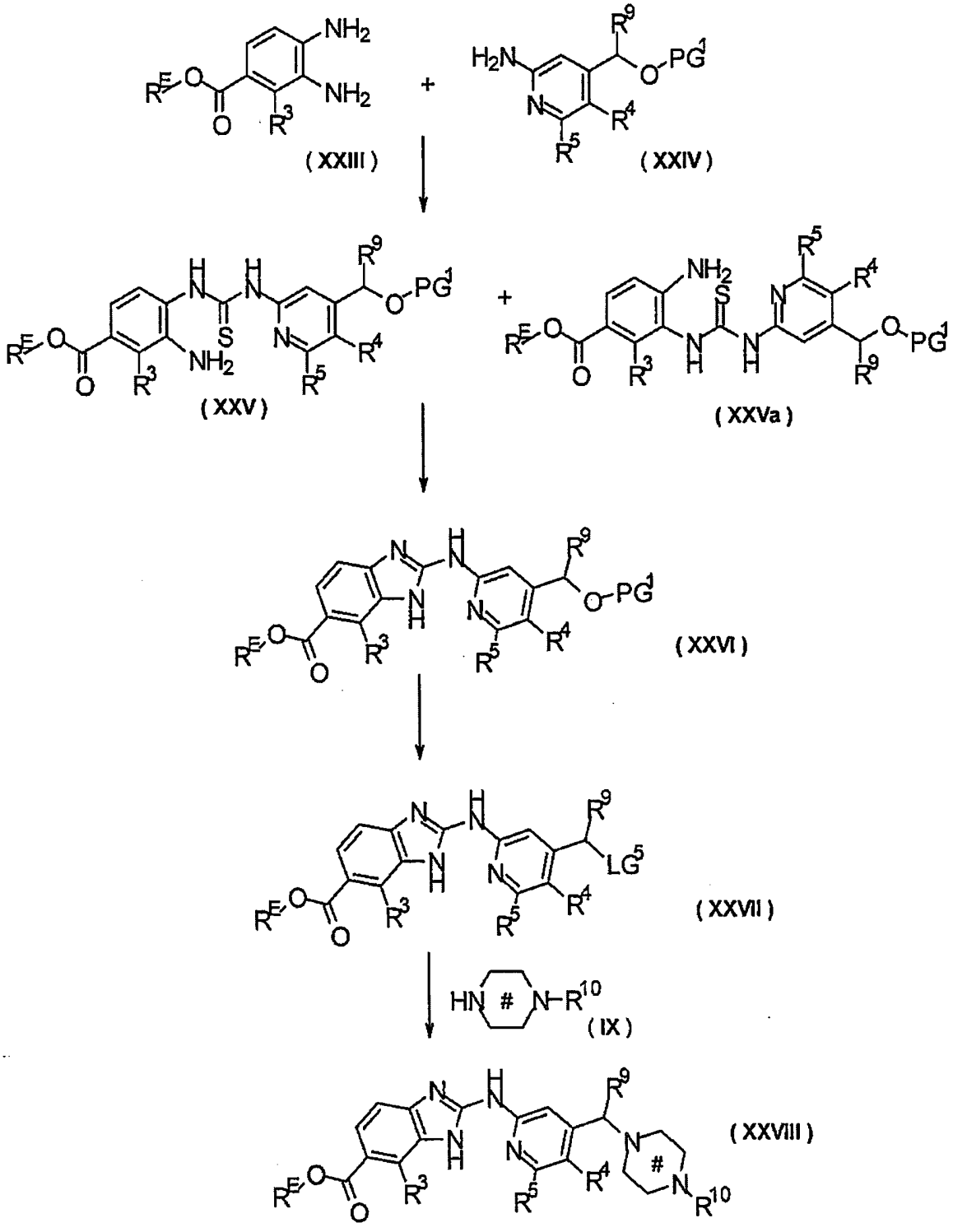
反應較佳在1至36小時之反應時間之後完成。

式(**XXII**)化合物為熟習此項技術者所熟知且可以可觀種類商購，或可藉由熟知的合成方法製備。為了製備較少的共同式(**XXII**)化合物，讀者亦參考實驗章節中所描述之方法，參見例如描述合成化合物07.04及08.06之方案。

在某種程度上相關的方法中，某些R^1基團(諸如1,2,4-噁二唑-5-基及1,2,4-三唑-5-基)可由非環狀前驅基團形成。

如流程2e中所示，其中R^4、R^5及R^9如關於通式(**I**)化合物所定義且其中PG^1表示適用於羥基之保護基(如例如存在於醇中，如上文所定義，諸如第三丁基二甲基矽烷基)的式(**XXIV**)之胺基吡啶衍生物與二-1H-咪唑-1-基甲硫酮或硫光氣在催化量之1H-咪唑存在下在作為溶劑之二氯甲烷中反應，隨後添加其中R^3如關於通式(**I**)化合物所定義且其中R^E表示C_1-C_3烷基的式(**XXIII**)之3,4-二胺基苯甲酸之酯，以得到呈區位異構混合物形式的式(**XXV**)及(**XXVa**)之硫脲衍生物。該等硫脲衍生物可藉由與碳化二亞胺(諸

如N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺或1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺)或其鹽在作為溶劑之脂族氯化烴(諸如二氯甲烷或氯仿)中反應而進一步轉化為式(**XXVI**)之苯并咪唑衍生物。如上文所提及，式(**XXV**)及(**XXVa**)之硫脲之區位異構混合物由於咪唑互變異構而產生均質苯并咪唑異構體。



流程2e：自式(**XXIII**)及(**XXIV**)之起始物質合成式(**XXVIII**)之中間物.

式(**XXVI**)中存在之部分-OPG^1隨後藉由以下方式轉化為基團LG^5(其為如上文所定義之離去基，較佳氯化物)而產生式(**XXVII**)化合物：首先藉由熟習此項技術者已知之方法，例如在該PG^1為第三丁基二甲基矽烷基之情況下藉由用氟化四正丁銨處理使該保護基PG^1裂解，隨後例如用鹵化劑(諸如亞硫醯氯($SOCl_2$)、磷醯氯($POCl_3$)或三氯化磷(PCl_3))或磺醯氯(諸如甲磺醯氯)處理。以如上述流程2a之情形中所論述類似的方式，該等式(**XXVII**)化合物可與其中R^{10}如關於通式(**I**)化合物所定義且其中「#」指示哌嗪環可根據通式(**I**)中R^2之定義未經取代或經橋接或經一或兩個甲基取代的式(**IX**)之哌嗪衍生物反應，以得到式(**XXVIII**)之中間物。

式(**XXIII**)及(**XXIV**)之起始物質為熟習此項技術者所熟知，且在許多情況下可商業上購買或可藉由已知方法製備。

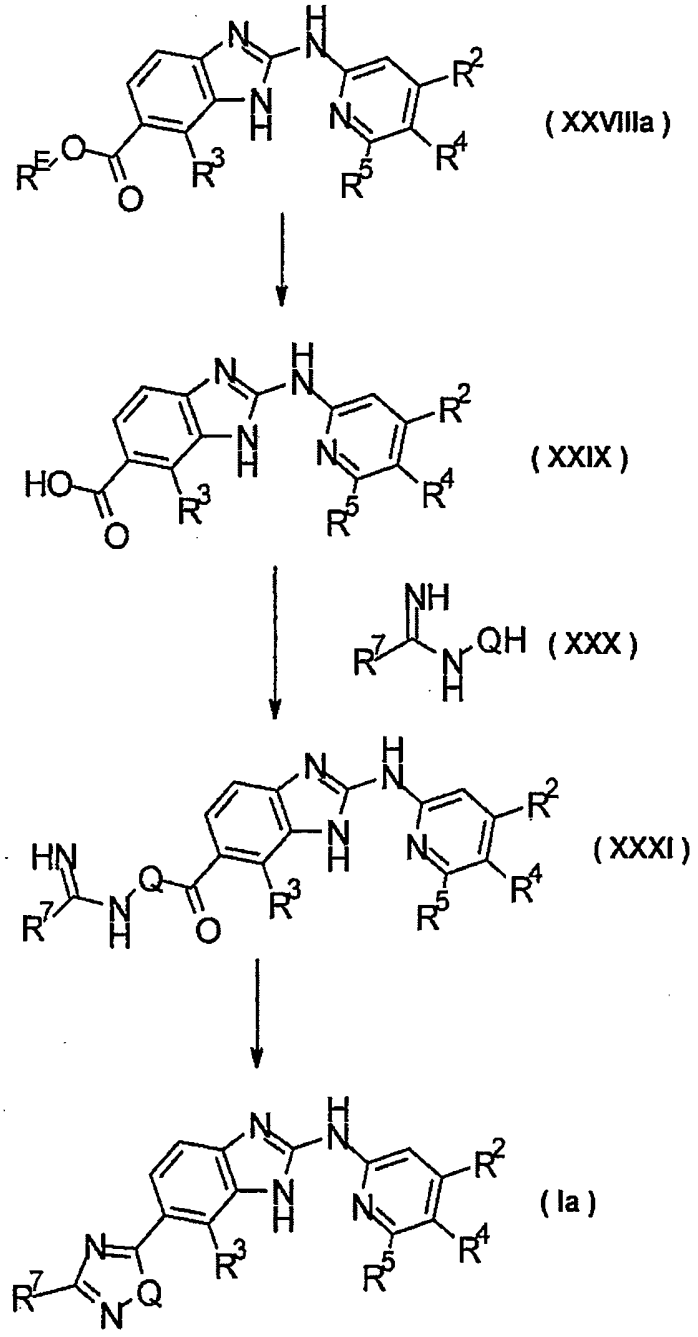
如流程2f中所示，等效於流程2e中之式(**XXVIII**)的式(**XXVIIIa**)化合物之進一步加工開始於使用熟習此項技術者熟知之方法，諸如藉由用鹼金屬氫氧化物(諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀)水溶液在溶劑(諸如甲醇、乙醇或四氫呋喃或其混合物)中在高溫下、較佳40℃與80℃之間處理而使式(**XXVIII**)及(**XXVIIIa**)中存在之羧酸酯部分水解分裂，以得到式(**XXIX**)之羧酸。該等式(**XXIX**)之羧酸隨後可與其中R^7如關於通式(**I**)化合物所定義且其中Q表示-O-或-N(R^6)-(其中R^6又如關於通式(**I**)化合物所定義)的式(**XXX**)化合物在適合偶合劑(諸如六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻(PyBOP))及鹼(諸如N,N'-二異丙基乙胺)存在下反應，以得到式

(**XXXI**)之中間物。向構成通式(**I**)之子區間的式(**Ia**)化合物之環化可藉由在式C_1-C_4烷基-OH之脂族醇(諸如正丙醇)及水之混合物中在鹼金屬乙酸鹽(諸如乙酸鈉或乙酸鉀)存在下加熱該等式(**XXXI**)化合物而實現。視情況，基於羧醯胺之溶劑(諸如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺或N-甲基吡咯啶-2-酮)可作為共溶劑添加以增強反應物之溶解性。特定實例描述於實驗章節中。

式(**XXX**)化合物為熟習此項技術者所熟知，且可使用已知方法製備，讀者進一步參考實驗章節中例如用於製備化合物18.01、19.01、20.01及42.02之方案。

以類似方式，R^1 = 1,2,4-噁二唑-3-基可自氰基加工，參見實驗章節中之實例22.01及22.02及相應前驅體(例如化合物22.06及22.07)。

以類似方式，R^1 = 1,3,4-噁二唑-2-基可自羧基加工，參見例如實驗章節中之化合物126.01、126.02及126.03。

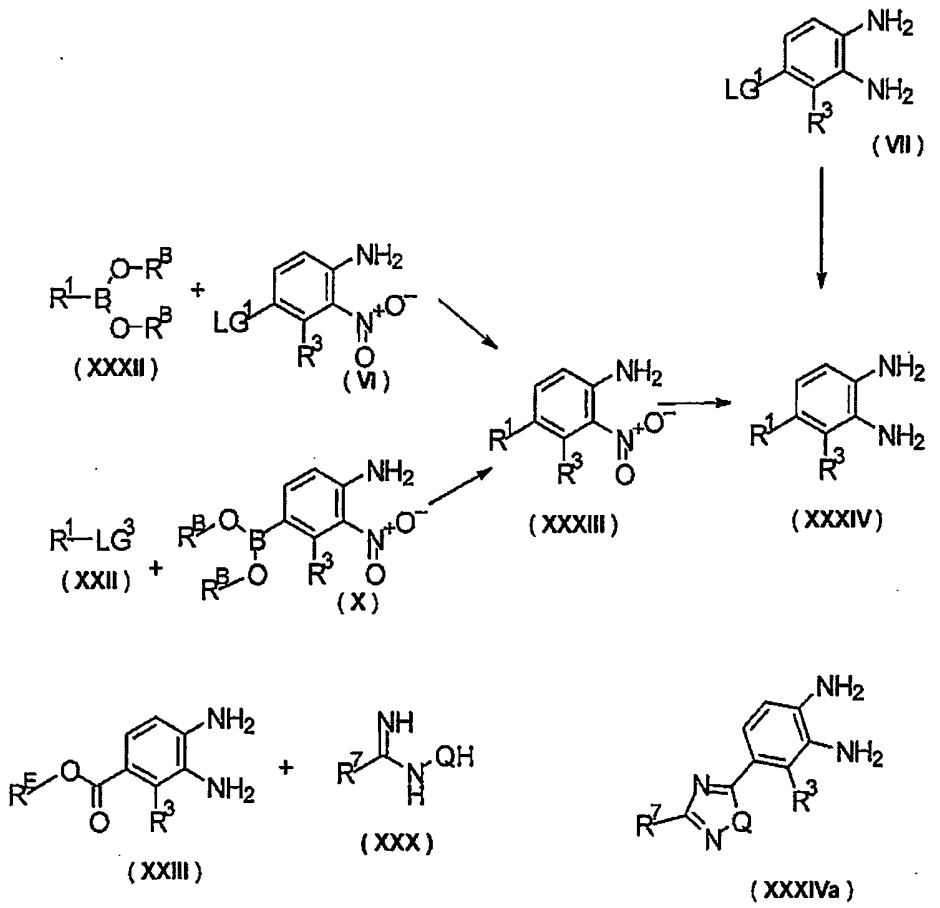


流程2f：式(**XVIa**)之中間物向式(**Ia**)化合物之轉化.

在一替代性方法中，式(**I**)中之苯并咪唑核心在後期構築。此合成途徑經由式(**XXXIV**)之二胺進行，該等二胺之合成概述於流程3a中，且其可由式(**XXXIII**)之硝基苯胺衍生物藉由熟習此項技術者熟知之方法，諸如催化氫解，例如藉由使式(**XXXIII**)化合物之乙醇溶液與氫氣氛圍在鈀/碳存在下反應而製備。或者，式(**XXXIV**)之二胺可藉由如上述所論述之鈴木偶合，

自其中R^3如關於通式(**I**)化合物所定義且其中LG^1表示離去基(較佳氯化物、溴化物或碘化物)的式(**VII**)化合物製備(參見流程2a)。該等式(**XXXIII**)之硝基苯胺衍生物亦可藉由如上述所論述之鈴木偶合，利用式(**XXXII**)之硼酸衍生物及式(**VI**)之硝基苯胺衍生物(參見實驗章節中化合物39.01、39.02及39.03之方案)或利用式(**X**)之硼酸衍生物及式(**XXII**)化合物製備。在該等式(**VI**)、(**X**)、(**XXII**)及(**XXXII**)之化合物中，R^1及R^3如關於通式(**I**)化合物所定義，LG^1及LG^4彼此獨立地表示離去基，較佳氯化物、溴化物或碘化物；且R^B表示氫、C_1-C_4烷基(諸如異丙基)；或R^B-R^B一起形成C_2-C_6伸烷基，諸如-$C(CH_3)_2$-$C(CH_3)_2$-基團，產生例如4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪。式(**VI**)、(**VII**)、(**X**)及(**XXII**)之化合物之可用性在上文描述；式(**XXXII**)之硼酸衍生物為熟習此項技術者所熟知且可以可觀種類商購。

構成式(**XXXIV**)之子區間的式(**XXXIVa**)之二胺基苯衍生物可在一個步驟中自其中R^3如關於通式(**I**)化合物所定義且其中R^E表示C_1-C_3烷基的式(**XXIII**)之二胺基苯甲酸酯衍生物，藉由與式(**XXX**)化合物(亦參見流程2f)在溶劑(諸如二噁烷)中在鹼(諸如碳酸銫)存在下反應而製備。式(**XXIII**)之二胺基苯甲酸酯衍生物為熟習此項技術者所已知，且可藉由已知方法製備且在某些情況下可商業上購買。

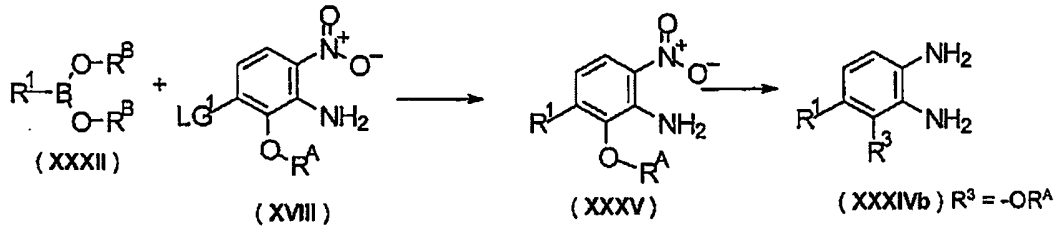


流程3a：合成式(**XXXIV**)及(**XXXIVa**)之中間物.

在得到式(**XXXIV**)之二胺的該等合成途徑內，構成雜芳族R^1基團之取代基的R基團(諸如R^6或R^7基團)可如此章之最初各段中所概述而經修飾。該等修飾之指導性實例可容易見於實驗章節中，關於其中R^1為經取代之嘧啶的式(**XXXIV**)之二胺，參見例如化合物36.01、36.02、36.03及36.04之方案；且關於其中R^1為吡唑的式(**XXXIV**)之二胺，參見例如化合物39.01、67.01、68.01、69.02及78.01之方案。

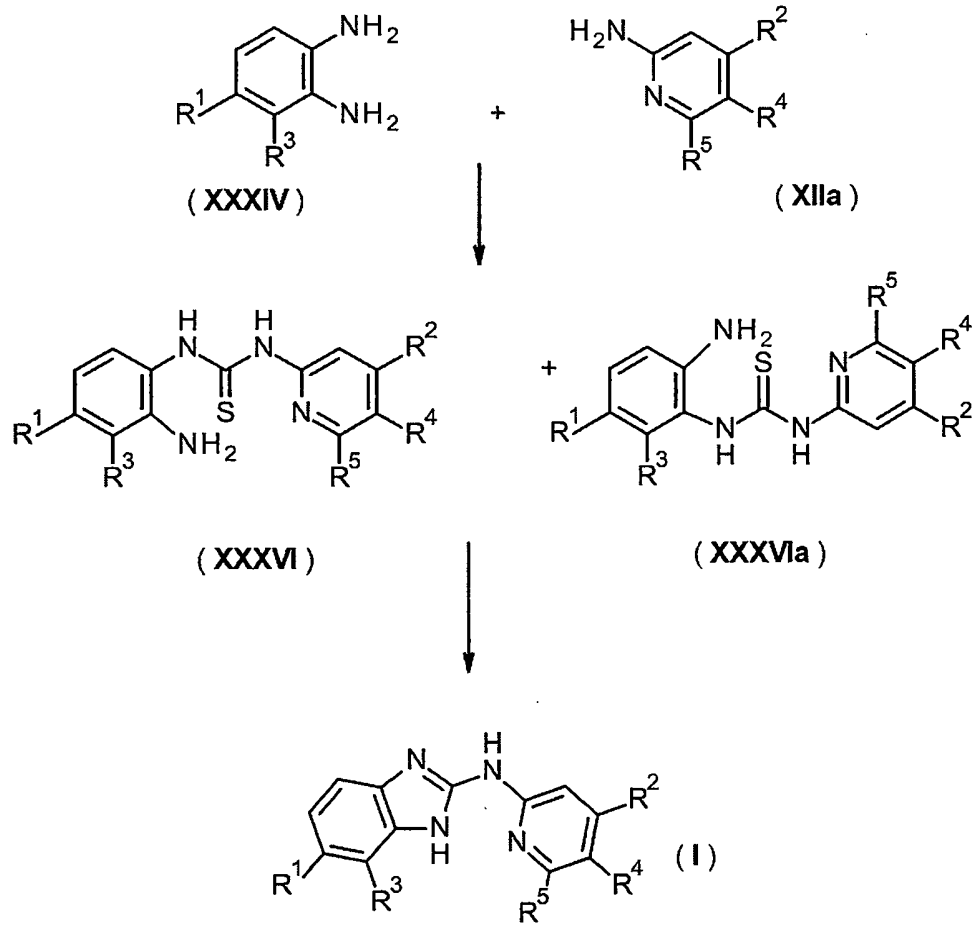
如下文流程3b中所示，其中R^1如關於通式(**I**)化合物所定義且其中R^3表示C_1-C_4烷氧基的式(**XXXIVb**)之二胺(該等二胺構成式(**XXXIV**)之另一子區間)在某些情況下可有利地自其中R^A表示C_1-C_4烷基的式(**XVIII**)之芳基醚衍生物(參見流程2c)，藉助於如上述所論述之鈴木偶合，藉由與式

(**XXXII**)之醚酸衍生物反應產生式(**XXXV**)之中間物、隨後例如藉由鈀催化之氫解使硝基還原而製備，以得到式(**XXXIVb**)之二胺。



流程3b：合成式(**XXIIb**)之中間物.

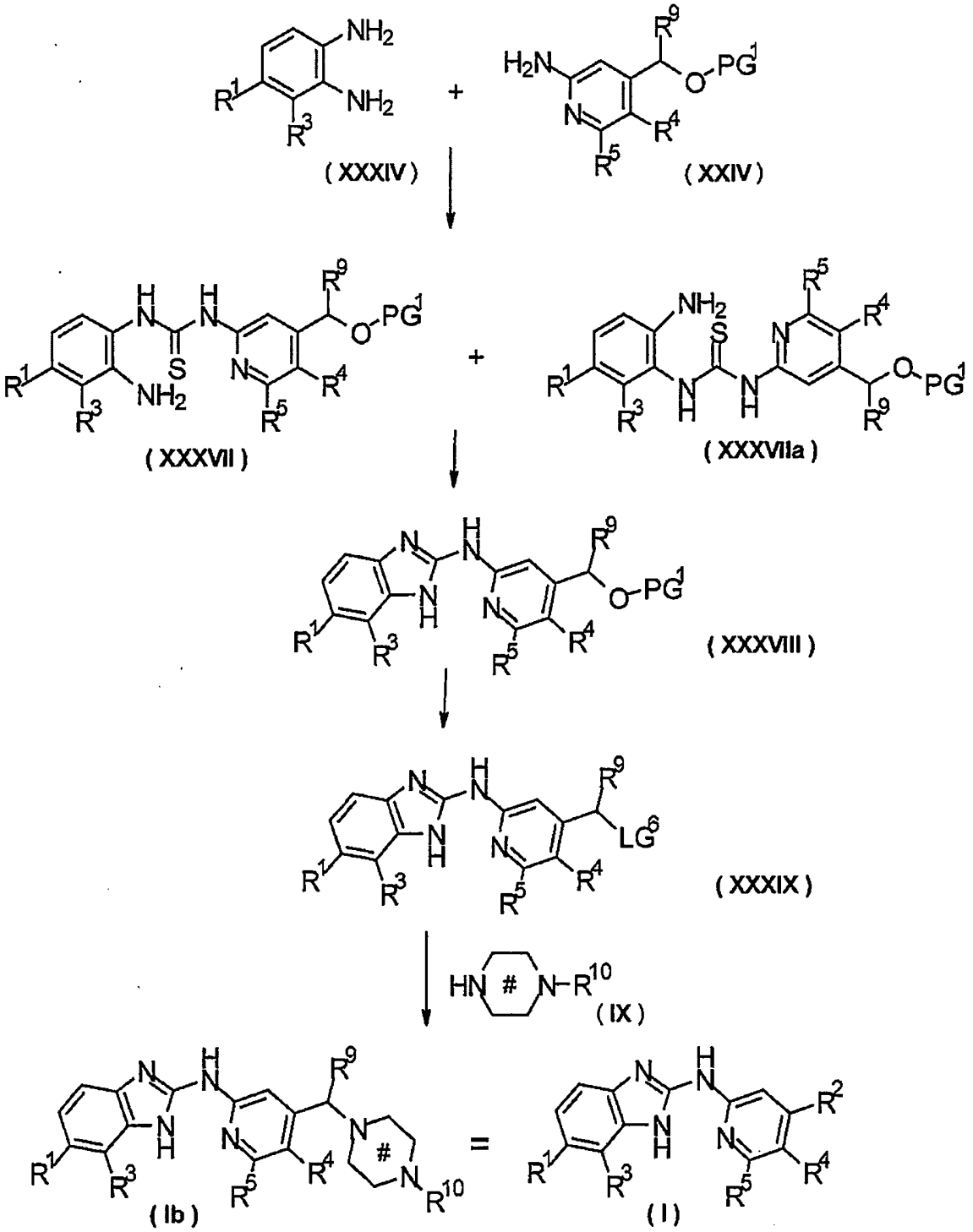
如流程3c中所概述，該等式(**XXXIV**)之二胺中間物之進一步轉化可藉由以下方式實現：使其中R^2、R^4及R^5如關於通式(**I**)化合物所定義的式(**XIIa**)之胺基吡啶(參見流程2d)與二-1H-咪唑-1-基甲硫酮或硫光氣在催化量之1H-咪唑存在下在溶劑(諸如二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺或二噁烷)中反應，隨後添加式(**XXXIV**)之二胺基苯衍生物，以得到呈區位異構混合物形式的式(**XXXVI**)及(**XXXVIa**)之硫脲。該等硫脲衍生物可藉由與其中R^{D1}及R^{D2}彼此獨立地表示視情況經一個N,N-二甲胺基取代之C_1-C_4烷基(較佳R^{D1}為乙基且R^{D2}為3-N,N-二甲胺基丙基或R^{D1}及R^{D2}兩者均為異丙基)的式R^{D1}-N=C=N-R^{D2}之碳化二亞胺(或其鹽)在作為溶劑的包含1、2或3個碳原子及1、2、3、4、5或6個鹵素原子、較佳氯原子之鹵化脂族烴(尤其較佳之溶劑為二氯甲烷及氯仿)中反應而進一步轉化為通式(**I**)化合物。如上文所提及，式(**XXXVI**)及(**XXXVIa**)之硫脲之區位異構混合物由於咪唑互變異構而產生均質苯并咪唑異構體。特定實例描述於實驗章節中。



流程3c：自式(**XXXIV**)之二胺中間物合成通式(**I**)化合物.

第三方法經由後期藉由使用親核取代來連接其哌嗪藥效團以加工R^2部分而進行。如流程4中所示，其中R^4、R^5及R^9如關於通式(**I**)化合物所定義且其中PG^1表示適用於羥基之保護基(如例如存在於醇中，如上文所定義，諸如第三丁基二甲基矽烷基)的式(**XXIV**)之胺基吡啶衍生物(亦參見流程2e)可與二-1H-咪唑-1-基甲硫酮或硫光氣在催化量之1H-咪唑存在下在溶劑(諸如二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺或二噁烷)中反應，隨後添加其中R^1及R^3如關於通式(**I**)化合物所定義的式(**XXXIV**)之二胺中間物(亦參見流程3a)，以得到呈區位異構混合物形式的式(**XXXVII**)及(**XXXVIIa**)之硫脲衍生物。該等硫脲衍生物可藉由與碳化二亞胺(諸如N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺或1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺)或

其鹽在作為溶劑之脂族氯化烴(諸如二氯甲烷或氯仿)中反應而進一步轉化為式(**XXXVIII**)之苯并咪唑衍生物。如上文所提及，式(**XXXVII**)及(**XXXVIIa**)之硫脲之區位異構混合物由於咪唑互變異構而產生均質苯并咪唑異構體。式(**XXXVIII**)中存在之部分-OPG^1隨後藉由以下方式轉化為基團LG^6(其為如上文所定義之離去基，較佳氯化物或(甲磺醯基)氧基)而產生式(**XXXIX**)化合物：首先藉由熟習此項技術者已知之方法，例如在該PG^1為第三丁基二甲基矽烷基之情況下藉由用氟化四正丁銨處理使該保護基PG^1裂解，隨後例如用鹵化劑(諸如亞硫醯氯($SOCl_2$)、磷醯氯($POCl_3$)或三氯化磷(PCl_3))或磺醯氯(諸如甲磺醯氯)處理。以如上述流程2a及2e之情形中所論述類似的方式，該等式(**XXXIX**)化合物可與其中R^{10}如關於通式(**I**)化合物所定義且其中「#」指示哌嗪環可根據通式(**I**)中R^2之定義未經取代或經橋接或經一或兩個甲基取代的式(**IX**)之哌嗪衍生物反應，以得到等效於通式(**I**)之式(**Ib**)化合物。特定實例描述於實驗章節中。

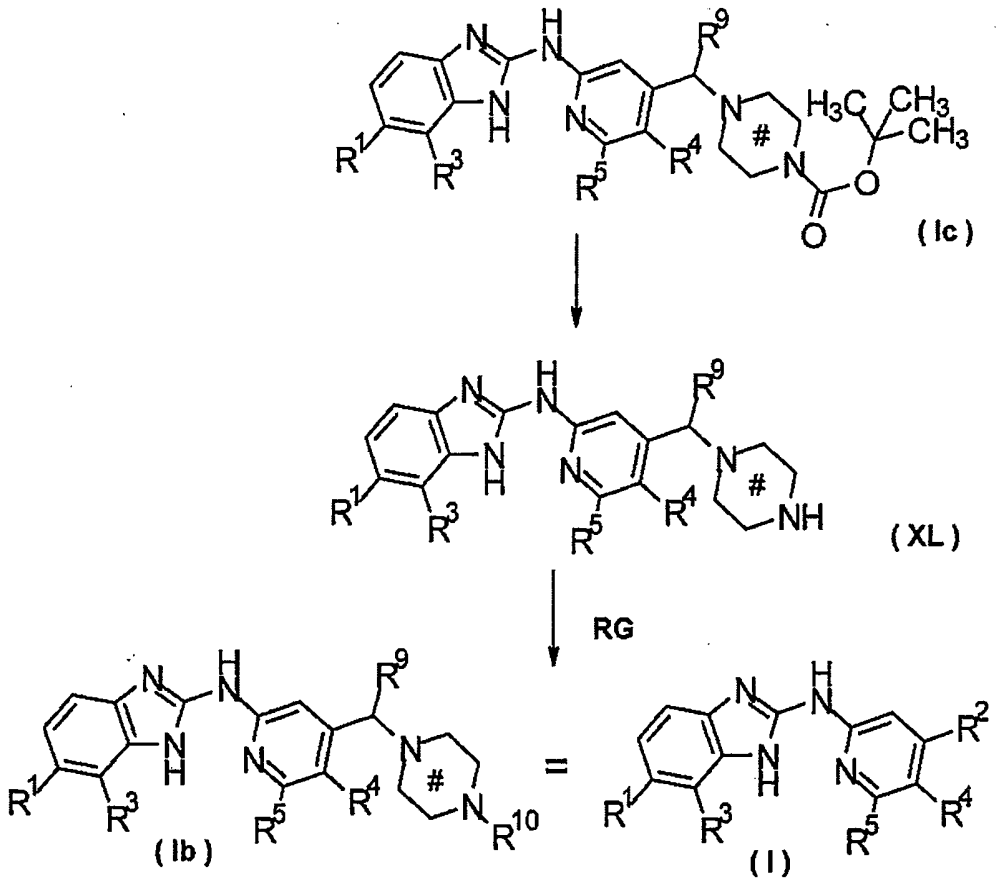


流程4：自式(**XXXIV**)之二胺中間物及式(**XXIV**)之胺基吡啶衍生物合成通式(**I**)化合物.

讀者參考如下事實，通式(**I**)化合物之R^{10}之定義包括可在後期裂解且經另一R^{10}基團置換之一些保護基(諸如第三丁氧羰基)，因此使此合成途徑

尤其適用於後期使R^{10}多樣化，藉由例如使該第三丁氧羰基酸性裂解，隨後使所得游離NH基團與適用於引入R^{10}基團之試劑(**RG**)(諸如R^{12}-C(=O)OH、R^{12}-C(=O)-LG^7、R^{13}O-C(=O)-LG^7、$R^{14a}(R^{14})$N-C(=O)-LG^7、$R^{14a}(R^{14})$N-S(=O)$_2$-LG^7及R^{15}-S(=O)$_2$-LG^7，其中R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{14a}及R^{15}如關於通式(**I**)化合物所定義，且其中LG^7表示如上文所定義之離去基、較佳氯化物)使用熟習此項技術者所熟知且如實驗章節中廣泛例示之方法反應。

此順序亦概述於流程5中，根據該流程，其中R^1、R^3、R^4、R^5及R^9如關於通式(**I**)化合物所定義且其中「#」指示哌嗪環可根據通式(**I**)中R^2之定義未經取代或經橋接或經一或兩個甲基取代的式(**Ic**)之第三丁氧羰基衍生物(其呈現式(**Ic**)，通式(**I**)之另一子組)可藉由用強酸(較佳鹽酸或三氟乙酸)處理而轉化為相應式(**XL**)之經單取代之哌嗪。該等式(**XL**)之經單取代之哌嗪可形成為游離鹼或鹽，且可與一種選自由以下組成之群的試劑(**RG**)反應：R^{12}-C(=O)OH、R^{12}-C(=O)-LG^7、R^{13}O-C(=O)-LG^7、$R^{14a}(R^{14})$N-C(=O)-LG^7、$R^{14a}(R^{14})$N-S(=O)$_2$-LG^7及R^{15}-S(=O)$_2$-LG^7，其中R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{14a}及R^{15}如關於通式(**I**)化合物所定義，且其中LG^7表示如上文所定義之離去基、較佳氯化物，如前一段落中所描述。該等試劑均為熟習此項技術者所熟知且可以可觀種類商購。



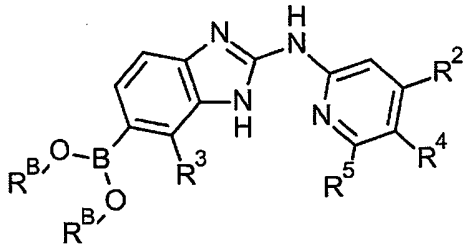
流程5：經由式(**XL**)之經單取代之哌嗪衍生物自式(**Ic**)化合物合成通式(**I**)化合物.

特定言之，該游離NH基團可藉由與其中R^{12}如關於通式(**I**)化合物所定義的式R^{12}-C(=O)OH之羧酸在選自以下之肽偶合劑存在下在鹼(諸如式$N(C_1-C_4烷基)_3$之三級脂族胺或碳酸氫鈉)存在下在適當溶劑(諸如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲亞碸或N-甲基吡咯啶-2-酮)中反應而經歷肽偶合：HATU (六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲鎓)、TBTU (四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲鎓)、PyBOP (六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻)或T3P (2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物)，其均為熟習此項技術者所熟知且其均可商購。特定實例描述於實驗章節中。

根據第二態樣，本發明涵蓋製備如上文所定義的通式(I)化合物之方

法。

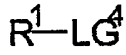
在本發明之一個實施例中，該等方法包含以下步驟：使通式(XXI)之中間化合物：



(XXI)，

其中R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，且其中可不同或相同之R^B表示氫原子或C_1-C_4烷基，或兩個R^B基團一起形成C_2-C_6伸烷基，

與通式(XXII)化合物：

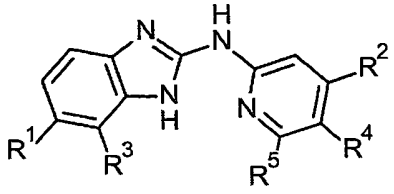


(XXII)，

其中R^1如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，且其中LG^4表示離去基，

在鈀催化劑存在下反應，

從而得到通式(I)化合物：

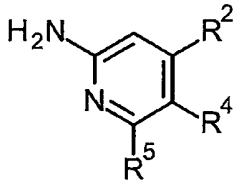


(I)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義。

在本發明之另一實施例中，該等方法包含以下步驟：

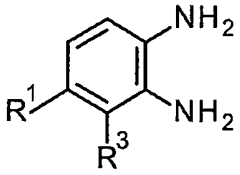
i. 使通式(XIIa)之中間化合物：



(XIIa)，

其中R^2、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，

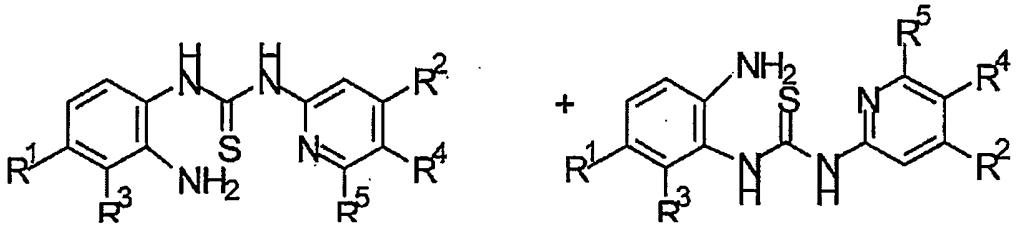
與選自硫光氣及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮之試劑在催化量之1H-咪唑存在下反應，隨後添加通式(XXXIV)之中間化合物：



(XXXIV)，

其中R^1及R^3如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，

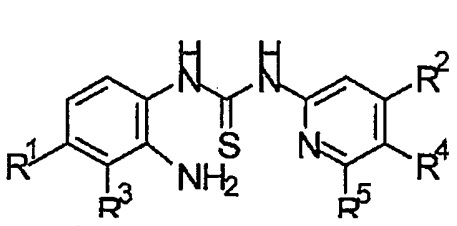
從而得到式(XXXVI)及(XXXVIa)之中間物之區位異構混合物：



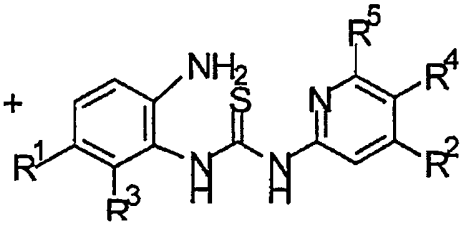
(XXXVI)　　(XXXVIa)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，隨後

ii.　使式(XXXVI)及(XXXVIa)之中間物之該區位異構混合物：



(XXXVI)

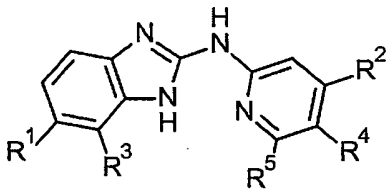


(XXXVIa)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，

與式R^{D1}-N=C=N-R^{D2}之碳化二亞胺反應，其中R^{D1}及R^{D2}彼此獨立地表示視情況經一個N,N-二甲胺基取代之C_1-C_4烷基，

從而得到通式(I)化合物：

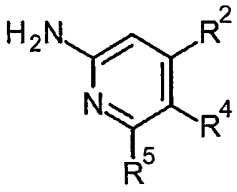


(I)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義。

在本發明之另一實施例中，該等方法包含以下步驟：

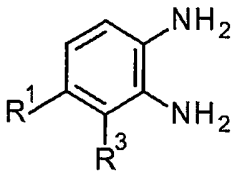
i. 使通式(XIIa)之中間化合物：



(XIIa)，

其中R^2、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，

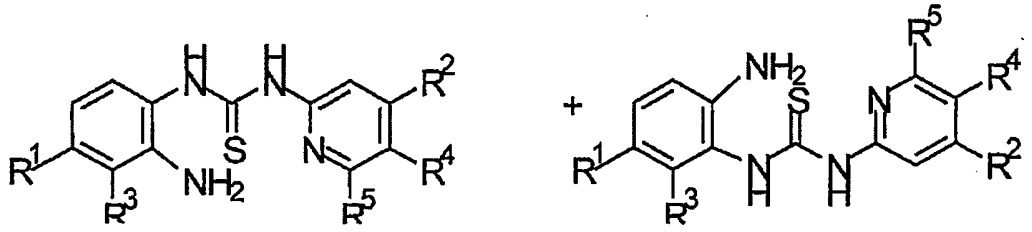
與選自硫光氣及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮之試劑在催化量之1H-咪唑存在下反應，隨後添加通式(XXXIV)之中間化合物：



(XXXIV)，

其中R^1及R^3如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，

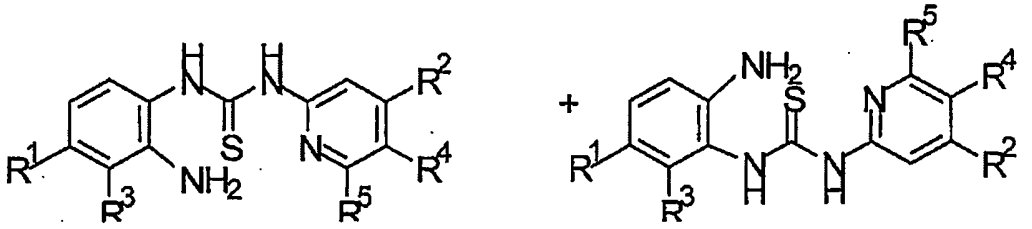
從而得到式(XXXVI)及(XXXVIa)之中間物之區位異構混合物：



(XXXVI)　　(XXXVIa)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，隨後

ii.　使式(XXXVI)及(XXXVIa)之中間物之該區位異構混合物：

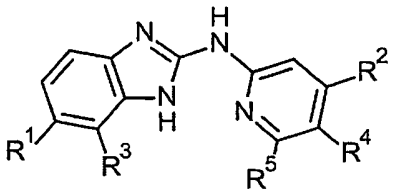


(XXXVI)　　(XXXVIa)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，

與式R^{D1}-N=C=N-R^{D2}之碳化二亞胺或其鹽反應，其中R^{D1}及R^{D2}彼此獨立地表示視情況經一個N,N-二甲胺基取代之C_1-C_4烷基，

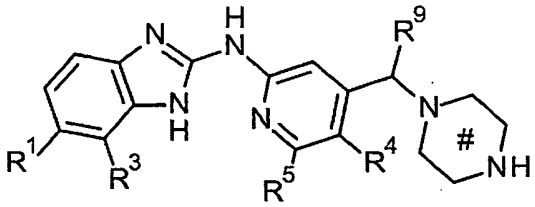
從而得到通式(I)化合物：



(I)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義。

在本發明之另一實施例中，該等方法包含以下步驟：使通式(XL)之中間化合物或其鹽：

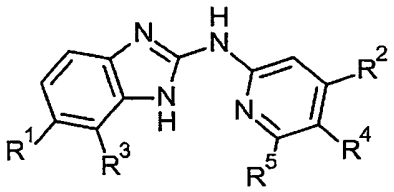


(XL)，

其中R^1、R^3、R^4、R^5及R^9如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，且其中「#」指示哌嗪環可根據如上文所定義之通式(I)中R^2之定義未經取代或經橋接或經一或兩個甲基取代，

與一種選自由以下組成之群的試劑(RG)反應：R^{12}-C(=O)OH、R^{12}-C(=O)-LG^7、R^{13}O-C(=O)-LG^7、$R^{14a}(R^{14})$N-C(=O)-LG^7、$R^{14a}(R^{14})$N-S(=O)$_2$-LG^7及R^{15}-S(=O)$_2$-LG^7，其中R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{14a}及R^{15}如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，且其中LG^7表示離去基，

從而得到通式(I)化合物：

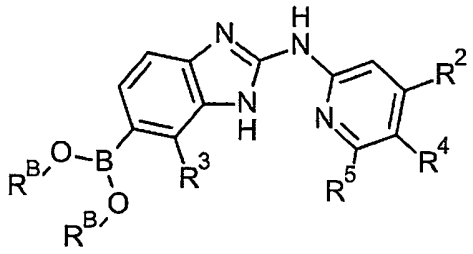


(I)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義。

根據第三態樣，本發明涵蓋製備如上文所定義之通式(I)化合物之其他方法。

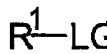
在本發明之一個實施例中，該等方法包含以下步驟：使通式(XXI)之中間化合物：



(XXI)，

其中R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(**I**)化合物所定義，且其中可不同或相同之R^B表示氫原子或C_1-C_4烷基，或兩個R^B基團一起形成C_2-C_6伸烷基，

與通式(XXII)化合物：

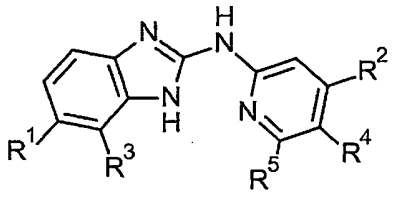


(XXII)，

其中R^1如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，且其中LG^4表示離去基，

在鈀催化劑存在下反應，

從而得到通式(I)化合物：



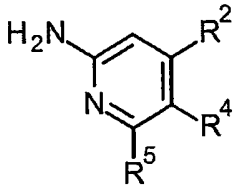
(I)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，

隨後視情況使用相應(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物轉化為溶劑合物、鹽及/或該等鹽之溶劑合物。

在本發明之另一實施例中，該等方法包含以下步驟：

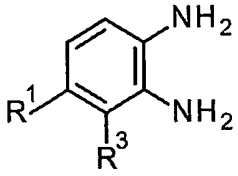
i. 使通式(XIIa)之中間化合物：



(XIIa)，

其中R^2、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，

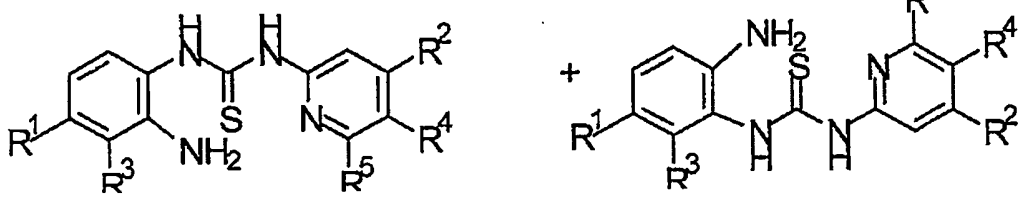
與選自硫光氣及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮之試劑在催化量之1H-咪唑存在下反應，隨後添加通式(XXXIV)之中間化合物：



(XXXIV)，

其中R^1及R^3如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，

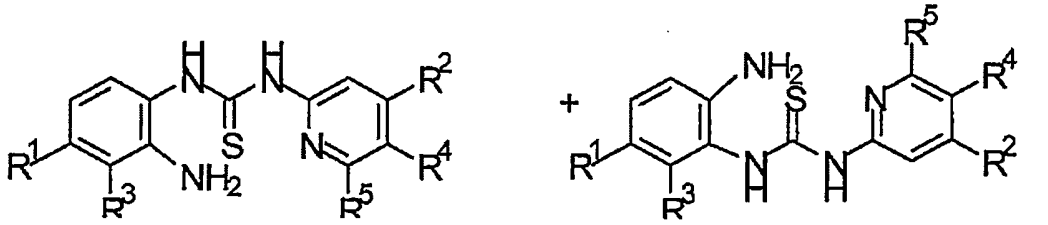
從而得到式(XXXVI)及(XXXVIa)之中間物之區位異構混合物：



(XXXVI)　　(XXXVIa)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，隨後

ii. 使式(XXXVI)及(XXXVIa)之中間物之該區位異構混合物：

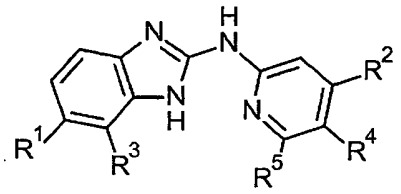


(XXXVI) (XXXVIa)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，

與式R^{D1}-N=C=N-R^{D2}之碳化二亞胺反應，其中R^{D1}及R^{D2}彼此獨立地表示視情況經一個N,N-二甲胺基取代之C_1-C_4烷基，

從而得到通式(I)化合物：



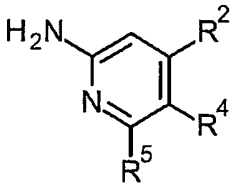
(I)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，

隨後視情況使用相應(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物轉化為溶劑合物、鹽及/或該等鹽之溶劑合物。

在本發明之另一實施例中，該等方法包含以下步驟：

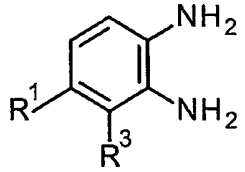
i. 使通式(XIIa)之中間化合物：



(XIIa)，

其中R^2、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，

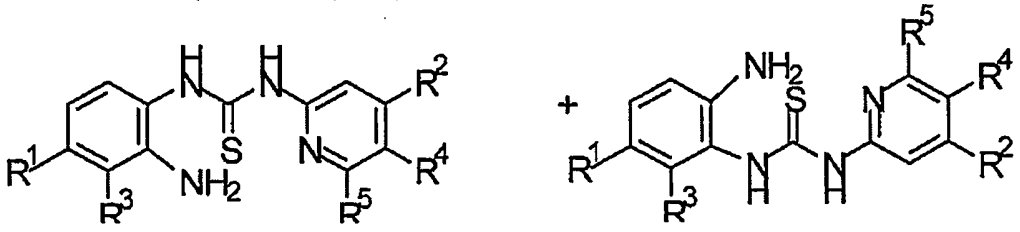
與選自硫光氣及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮之試劑在催化量之1H-咪唑存在下反應，隨後添加通式(XXXIV)之中間化合物：



(XXXIV)，

其中R^1及R^3如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，

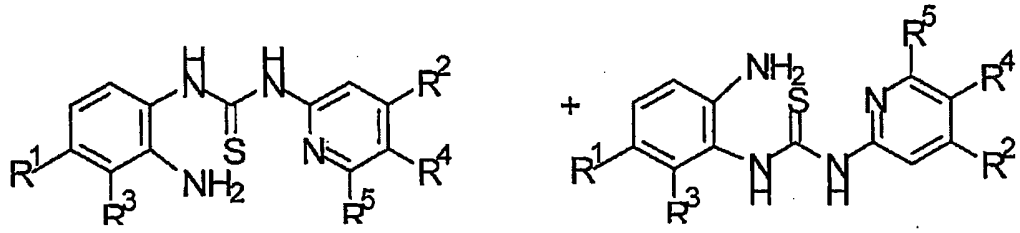
從而得到式(XXXVI)及(XXXVIa)之中間物之區位異構混合物：



(XXXVI)　　(XXXVIa)　，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，隨後

ii. 使式(XXXVI)及(XXXVIa)之中間物之該區位異構混合物：

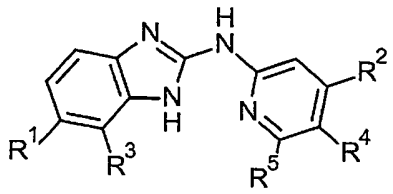


(XXXVI)　　(XXXVIa)　，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，

與式R^{D1}-N=C=N-R^{D2}之碳化二亞胺或其鹽反應，其中R^{D1}及R^{D2}彼此獨立地表示視情況經一個N,N-二甲胺基取代之C_1-C_4烷基，

從而得到通式(I)化合物：

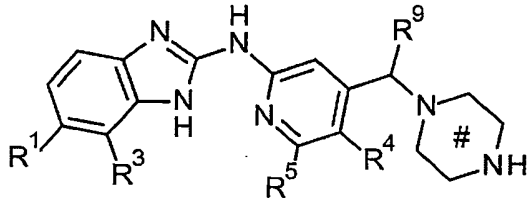


(I)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，

隨後視情況使用相應(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物轉化為溶劑合物、鹽及/或該等鹽之溶劑合物。

在本發明之另一實施例中，該等方法包含以下步驟：使通式(XL)之中間化合物或其鹽：

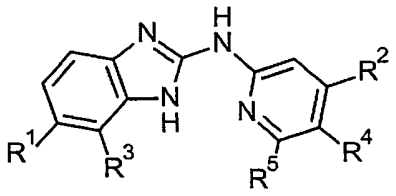


(XL)，

其中R^1、R^3、R^4、R^5及R^9如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，且其中「#」指示哌嗪環可根據如上文所定義之通式(I)中R^2之定義未經取代或經橋接或經一或兩個甲基取代，

與一種選自由以下組成之群的試劑(RG)反應：R^{12}-C(=O)OH、R^{12}-C(=O)-LG^7、R^{13}O-C(=O)-LG^7、$R^{14a}(R^{14})$N-C(=O)-LG^7、$R^{14a}(R^{14})$N-S(=O)$_2$-LG^7及R^{15}-S(=O)$_2$-LG^7，其中R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{14a}及R^{15}如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，且其中LG^7表示離去基，

從而得到通式(I)化合物：



(I)，

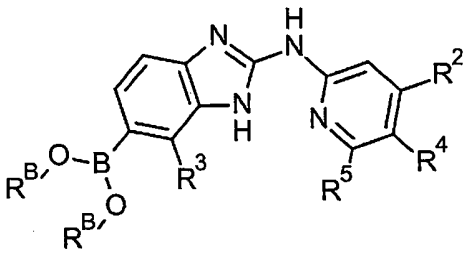
其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，

隨後視情況使用相應(i)溶劑及/或(ii)鹼或酸將該化合物轉化為溶劑合物、鹽及/或該等鹽之溶劑合物。

本發明涵蓋製備本發明通式(I)化合物之方法，該等方法包含如本文實驗章節中所描述之步驟。

根據第四態樣，本發明涵蓋適用於製備上述通式(I)化合物之中間化合物。

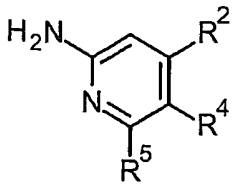
在一個實施例中，本發明涵蓋通式(XXI)之中間化合物：



(XXI)，

其中R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，且其中可不同或相同之R^B表示氫原子或C_1-C_4烷基，或兩個R^B基團一起形成C_2-C_6伸烷基。

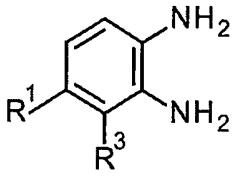
在另一實施例中，本發明涵蓋通式(XIIa)之中間化合物：



(XIIa)，

其中R^2、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義。

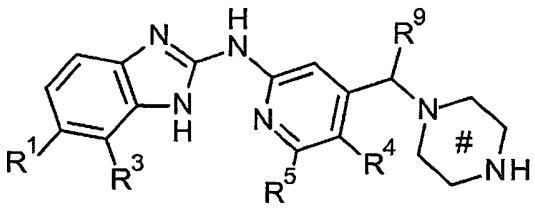
在另一實施例中，本發明涵蓋通式(XXXIV)之中間化合物：



(XXXIV)，

其中R^1及R^3如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義。

在另一實施例中，本發明涵蓋通式(XL)之中間化合物：

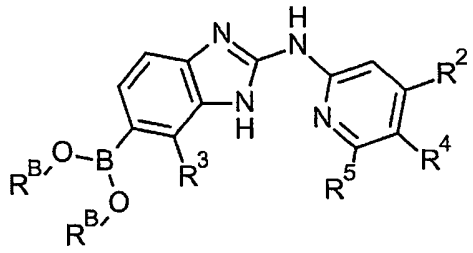


(XL)，

其中R^1、R^3、R^4、R^5及R^9如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，且其中「#」指示哌嗪環可根據如上文所定義之通式(I)中R^2之定義未經取代或經橋接或經一或兩個甲基取代。

根據第五態樣，本發明涵蓋該等中間化合物之用途，其用於製備如上文所定義之通式(I)化合物。

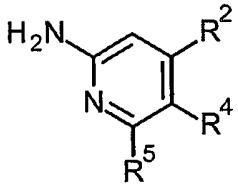
在一個實施例中，本發明涵蓋通式(XXI)之中間化合物之用途：



(XXI)，

其中R^2、R^3、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，且其中可不同或相同之R^B表示氫原子或C_1-C_4烷基，或兩個R^B基團一起形成C_2-C_6伸烷基，其用於製備如上文所定義之通式(I)化合物。

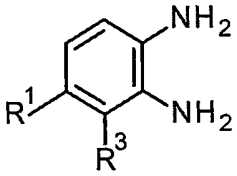
在另一實施例中，本發明涵蓋通式(XIIa)之中間化合物之用途：



(XIIa)，

其中R^2、R^4及R^5如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，其用於製備如上文所定義之通式(I)化合物。

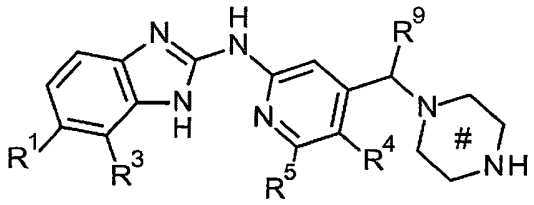
在另一實施例中，本發明涵蓋通式(XXXIV)之中間化合物之用途：



(XXXIV)，

其中R^1及R^3如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，其用於製備如上文所定義之通式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明涵蓋通式(XL)之中間化合物之用途：



(XL)，

其中R^1、R^3、R^4、R^5及R^9如關於如上文所定義之通式(I)化合物所定義，且其中「#」指示哌嗪環可根據如上文所定義之通式(I)中R^2之定義未經取代或經橋接或經一或兩個甲基取代，其用於製備如上文所定義之通式(I)化合物。

本發明涵蓋本文本之下文實例章節中所揭示的中間化合物。

本發明涵蓋上述通式(XL)之中間化合物的本發明之任何實施例或態樣內之任何子組合。

本發明之通式(I)化合物可如本文所述，藉由熟習此項技術者已知之任何方法轉化為任何鹽、較佳醫藥學上可接受之鹽。類似地，本發明之通式(I)化合物之任何鹽可藉由熟習此項技術者已知之任何方法轉化為游離化合物。

本發明之通式(**I**)化合物展現可能尚未預計之有價值的藥理學作用範圍。本發明化合物已令人驚訝地發現可有效抑制TBK1激酶及/或IKKε激酶，且因此該等化合物有可能用於治療或預防人類及動物中之疾病、較佳過度增殖性及/或發炎性病症。

本發明化合物可用以抑制TBK1及/或IKKε激酶之活性。此方法包含向有需要之哺乳動物(包括人類)投與有效治療過度增殖性及/或發炎性病症之量的本發明之通式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、多晶型

物、代謝物、水合物、溶劑合物或酯。

過度增殖性病症包括(但不限於)例如：牛皮癬、瘢痕瘤及影響皮膚之其他增生；良性前列腺增生(BPH)；實體腫瘤，諸如乳癌、呼吸道癌、腦癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮膚癌、頭頸癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌及其遠端轉移。彼等病症亦包括淋巴瘤、肉瘤及白血病。

乳癌之實例包括(但不限於)侵襲性乳腺管癌、侵襲性小葉癌、乳腺管原位癌及小葉原位癌。

呼吸道癌之實例包括(但不限於)小細胞肺癌及非小細胞肺癌，以及支氣管腺瘤及胸膜肺母細胞瘤。

腦癌之實例包括(但不限於)腦幹及下丘腦神經膠質瘤、小腦及大腦星形細胞瘤、神經管母細胞瘤、室管膜瘤以及神經外胚層及松果體腫瘤。

男性生殖器官腫瘤包括(但不限於)前列腺癌及睾丸癌。

女性生殖器官腫瘤包括(但不限於)子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌、陰道癌及外陰癌以及子宮肉瘤。

消化道腫瘤包括(但不限於)肛門癌、結腸癌、結腸直腸癌、食道癌、膽囊癌、胃癌、胰臟癌、直腸癌、小腸癌及唾液腺癌。

泌尿道腫瘤包括(但不限於)膀胱癌、陰莖癌、腎癌、腎盂癌、輸尿管癌、尿道癌及人類乳頭狀腎癌。

眼癌包括(但不限於)眼內黑素瘤及視網膜母細胞瘤。

肝癌之實例包括(但不限於)肝細胞癌(有或無纖維板層變異之肝細胞癌)、膽管癌(肝內膽管癌)及混合型肝細胞膽管癌。

皮膚癌包括(但不限於)鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's

sarcoma)、惡性黑色素瘤、梅克爾細胞皮膚癌(Merkel cell skin cancer)及非黑色素瘤皮膚癌。

頭頸癌包括(但不限於)喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇及口腔癌及鱗狀細胞癌。

淋巴瘤包括(但不限於) AIDS相關淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、皮膚T細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)及中樞神經系統淋巴瘤。

肉瘤包括(但不限於)軟組織肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤及橫紋肌肉瘤。

白血病包括(但不限於)急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性骨髓性白血病及毛細胞白血病。

本發明亦提供治療血管生成病症之方法，該等血管生成病症包括與過量及/或異常血管生成相關之疾病。

血管生成之不當及異位表現可能對生物體有害。多種病理性病況與額外血管生長相關。其包括例如糖尿病性視網膜病變、局部缺血性視網膜靜脈閉塞及早產兒視網膜病[Aiello等人, New Engl. J. Med., 1994, 331, 1480；Peer等人, Lab. Invest., 1995, 72, 638]、年齡相關之黃斑變性(AMD)[Lopez等人, Invest. Opththalmol. Vis. Sci., 1996, 37, 855]、新生血管性青光眼、牛皮癬、晶狀體後纖維組織增生、血管纖維瘤、發炎、類風濕性關節炎(RA)、再狹窄、支架中再狹窄、血管移植再狹窄等。另外，與癌性及贅生性組織相關之血液供應增加促進生長，導致快速腫瘤擴大及轉移。此外，腫瘤中新血管及淋巴管之生長向反叛細胞提供逃脫途徑，從而促進轉移及隨後之癌擴散。因此，本發明之通式(I)化合物可用以例如藉由抑制

及/或減少血管形成；藉由抑制、阻斷、減少、降低等內皮細胞增殖或參與血管生成之其他類型，以及導致該等細胞類型之細胞死亡或細胞凋亡，來治療及/或預防前述血管生成病症中之任一者。

在另一態樣中，本發明提供治療或預防與發炎相關之疾病或病況、代謝病症、感染或免疫疾病或病況之方法，其藉由向具有該種病況或疾病之個體投與治療有效量之本發明之化合物或組合物來進行。在一組實施例中，人類或其他物種之疾病或病況(包括慢性疾病)可藉由經由抑制TBK1激酶及/或IKKε激酶來抑制IRF-3磷酸化而治療或預防。此等疾病或病況包括(1)發炎性或過敏性疾病，諸如全身性過敏反應及過敏性反應、藥物過敏、昆蟲螫針過敏及食物過敏；(2)發炎性腸病，諸如克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、迴腸炎及腸炎；(3)陰道炎；(4)牛皮癬及發炎性皮膚病，諸如皮炎、濕疹、異位性皮炎、過敏性接觸性皮炎及風疹；(5)血管炎；(6)脊椎關節病；(7)硬皮病；(8)哮喘及呼吸道過敏性疾病，諸如過敏性哮喘、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、過敏性肺病及其類似疾病；及(9)自體免疫疾病，諸如關節炎(包括類風濕性及牛皮癬性)、全身紅斑性狼瘡、I型糖尿病、絲球體腎炎及其類似疾病；(10)移植排斥(包括同種異體移植排斥及移植物抗宿主疾病)；(11)非所要發炎性反應有待抑制之其他疾病，例如動脈粥樣硬化、肌炎，神經病症，諸如中風、局部缺血性再灌注損傷、創傷性腦損傷及閉合性頭部損傷，神經退化性疾病(例如帕金森氏病(Parkinson's disease))、多發性硬化症、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、腦炎、腦膜炎、骨質疏鬆、痛風、肝炎、腎炎、膽囊疾病、敗血症、肉狀瘤病、結膜炎、耳炎、慢性阻塞性肺病、鼻竇炎及白塞氏症候群(Behcet's syndrome)；(12)對TNF或IL-1信號傳導之抑制敏感的代謝障礙，

諸如肥胖、II型糖尿病、症候群X、胰島素抗性、高血糖症、高尿酸血症、高胰島素血症、惡病質、高膽固醇血症、高脂質血症、血脂異常、混合血脂異常與高三酸甘油脂血症、進食障礙(諸如神經性厭食症及貪食症)；(13)傳染性疾病，例如菌血症及敗血性休克；(14)心血管病症，諸如急性心臟衰竭、低血壓、高血壓、心絞痛、心肌梗塞、心肌病、充血性心臟衰竭、動脈粥樣硬化、冠狀動脈疾病、再狹窄及血管狹窄；及(15)免疫疾病或病況。

此等病症在人類中已得到充分表徵，且在其他哺乳動物中亦以類似病源學存在，且可藉由投與本發明之醫藥組合物來治療。

如遍及本文件所陳述之術語「治療(treating/treatment)」係習知地使用，例如管理或護理個體以達到對抗、減輕、減少、緩解、改良疾病或病症(諸如癌瘤)之病況之目的。

本發明化合物尤其可用於治療及預防(prevention，亦即prophylaxis)腫瘤生長及轉移，尤其用於在有或無腫瘤生長之預治療的情況下治療所有適應症及階段之實體腫瘤。

一般而言，化學治療劑及/或抗癌劑與本發明之化合物或醫藥組合物組合的使用將用以：

相較於單獨投與任一藥劑，產生減少腫瘤生長或甚至消除腫瘤之較佳功效，

使得所投與之化學治療劑的投與量減低，

相比於使用單一藥劑化學療法及某些其他組合療法所觀測，獲得在患者中良好耐受之化學治療且具有較少有害藥理學併發症，

對哺乳動物，尤指人類之較廣泛範圍的不同癌症類型提供治療，

在所治療患者中獲得較高反應率，

相較於標準化學療法治療，在所治療患者中獲得較長存活時間，

提供較長腫瘤發展時間，及/或

相較於其他癌症藥劑組合產生拮抗作用之已知情形，產生至少與單獨使用之藥劑一樣好的功效及耐受性結果。

另外，本發明之通式(I)化合物亦可與放射療法及/或手術介入組合使用。

在本發明之另一實施例中，本發明之通式(I)化合物可用以使細胞對輻射敏感，亦即用本發明化合物處理細胞，隨後輻射處理細胞使得細胞比在不存在任何本發明化合物處理情況下之細胞更易於DNA損傷及細胞死亡。在一個態樣中，將細胞用至少一種本發明之通式(I)化合物處理。

因此，本發明亦提供一種殺死細胞之方法，其中向細胞投與一或多種本發明化合物以及習知輻射療法。

本發明亦提供一種使得細胞更易於細胞死亡之方法，其中將細胞用一或多種本發明之通式(I)化合物處理，隨後處理細胞以導致或誘導細胞死亡。在一個態樣中，在將細胞用一或多種本發明之通式(I)化合物處理之後，將細胞用至少一種化合物或至少一種方法或其組合處理以便導致DNA損傷，以用於抑制正常細胞之功能或殺死細胞之目的。

在本發明之其他實施例中，藉由用至少一種DNA損傷劑處理細胞來殺死細胞，亦即在用一或多種本發明之通式(I)化合物處理細胞以使細胞對細胞死亡敏感之後，將細胞用至少一種DNA損傷劑處理以殺死細胞。適用於本發明之DNA損傷劑包括(但不限於)化學治療劑(例如順鉑)、電離輻射(X射線、紫外輻射)、致癌劑及突變誘發劑。

在其他實施例中，藉由用至少一種方法處理細胞以導致或誘導DNA損傷來殺死細胞。該等方法包括(但不限於)活化細胞信號傳導路徑，當路徑得以活化時導致DNA損傷；抑制細胞信號傳導路徑，當路徑得以抑制時導致DNA損傷；及在細胞中誘發生物化學改變，其中該改變導致DNA損傷。藉由非限制性實例之方式，可抑制細胞中之DNA修復路徑，從而防止DNA損傷之修復且導致DNA損傷在細胞中異常積累。

在本發明之一個態樣中，本發明之通式(I)化合物係在輻射或細胞中之其他DNA損傷誘導之前向細胞投與。在本發明之另一態樣中，本發明之通式(I)化合物係與輻射或細胞中之其他DNA損傷誘導同時向細胞投與。在本發明之另一態樣中，本發明之通式(I)化合物係緊接在輻射或細胞中之其他DNA損傷誘導開始之後向細胞投與。

在另一態樣中，細胞為活體外的。在另一實施例中，細胞為活體內的。

此等病症在人類中已得到充分表徵，且在其他哺乳動物中亦以類似病源學存在，且可藉由投與本發明之醫藥組合物來治療。

如本發明文本中所用，術語「治療(treating/treatment)」係習知地使用，例如管理或護理個體以達到對抗、減輕、減少、緩解、改良疾病或病症(諸如癌瘤)之病況之目的。

本發明化合物尤其可用於治療及預防(prevention，亦即prophylaxis)過度增殖性及/或發炎性病症。

根據另一態樣，本發明涵蓋如上文所描述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，尤指其醫藥學上可接受之鹽或其混合物，其用於治療或預防疾病，尤指過度增殖性及/或發炎性病症。

本發明化合物之醫藥活性可藉由其作為TBK1及/或IKKε激酶之抑制劑的活性來解釋。

根據另一態樣，本發明涵蓋如上文所描述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，尤指其醫藥學上可接受之鹽或其混合物之用途，其用於治療或預防疾病，尤指過度增殖性及/或發炎性病症，尤指癌症。

根據另一態樣，本發明涵蓋如上文所描述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，尤指其醫藥學上可接受之鹽或其混合物之用途，其用於治療或預防疾病，尤指過度增殖性及/或發炎性病症，尤指癌症之方法中。

根據另一態樣，本發明涵蓋如上文所描述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，尤指其醫藥學上可接受之鹽或其混合物之用途，其用於製備用於預防或治療疾病，尤指過度增殖性及/或發炎性病症，尤指癌症之醫藥組合物、較佳藥物。

根據另一態樣，本發明涵蓋一種治療或預防疾病，尤指過度增殖性及/或發炎性病症，尤指癌症之方法，其使用有效量之如上文所描述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物及鹽，尤指其醫藥學上可接受之鹽或其混合物。

根據另一態樣，本發明涵蓋一種抑制TBK1激酶及/或IKKε激酶之化合物，其用於治療過度增殖性及/或發炎性疾病(諸如癌症)。

根據另一態樣，本發明涵蓋一種控制人類及動物中之TBK1激酶及/或IKKε激酶之活性的方法，其藉由投與有效量之至少一種如上文所定義之通式(I)化合物或包含其之藥物來進行。

根據另一態樣，本發明涵蓋一種控制人類及動物中之IRF-3磷酸化之活性的方法，其藉由投與有效量之至少一種如上文所定義之通式(I)化合物或包含其之藥物來進行。

根據另一態樣，本發明涵蓋一種控制人類及動物中之過度增殖性及/或發炎性疾病(諸如癌症)之方法，其藉由投與有效量之至少一種如上文所定義之通式(I)化合物或包含其之藥物來進行。

根據另一態樣，本發明涵蓋醫藥組合物，尤指藥物，其包含如上文所描述之通式(I)化合物或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物、鹽，尤指醫藥學上可接受之鹽或其混合物；及一或多種賦形劑，尤指一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。可使用將該等醫藥組合物製備成適當劑型之習知程序。

本發明此外涵蓋醫藥組合物，尤指藥物，其包含至少一種根據本發明之化合物，習知地以及一或多種醫藥學上適合之賦形劑；及其用於上文所提及目的之用途。

本發明化合物有可能具有全身性及/或局部活性。出於此目的，其可以適合方式投與，諸如經由經口、非經腸、經肺、經鼻、舌下、經舌、經頰、經直腸、經陰道、經皮、透皮、經結膜、經耳途徑，或以植入物或支架形式。

就此等投藥途徑而言，本發明化合物有可能以投藥投與形式投與。

就口服投藥而言，有可能將本發明化合物調配為此項技術中已知的快速及/或以經調節之方式傳遞本發明化合物之劑型，諸如錠劑(非包衣或包衣錠劑，例如具有延遲溶解或不可溶之腸溶或控制釋放包衣)、經口崩解錠劑、薄膜/粉片、薄膜/凍乾製劑、膠囊(例如硬或軟明膠膠囊)、糖包衣錠劑、

顆粒劑、丸劑、粉劑、乳液、懸浮液、氣霧劑或溶液。有可能將本發明化合物以結晶及/或非晶形及/或溶解形式併入該等劑型中。

非經腸投藥可在避免吸收步驟之情況下(例如靜脈內、動脈內、心內、脊椎內或腰內)或在包括吸收之情況下(例如肌肉內、皮下、皮內、經皮或腹膜內)實現。適用於非經腸投藥之投藥形式尤其為用於注射及輸注之呈溶液、懸浮液、乳液、凍乾製劑或無菌粉劑形式的製劑。

適用於其他投藥途徑之實例為用於吸入之醫藥形式[尤其粉劑吸入器、噴霧器]、滴鼻劑、鼻用溶液、噴鼻劑；用於經舌、舌下或經頰投藥之錠劑/薄膜/粉片/膠囊；栓劑；滴眼劑、眼膏、洗眼液、眼部插入物、滴耳劑、噴耳劑、耳用粉劑、沖耳劑、耳塞；陰道膠囊、水性懸浮液(洗劑，震盪混合物(mixturae agitandae))、親脂性懸浮液、乳液、軟膏、乳膏、透皮治療性系統(諸如貼片)、牛奶、糊劑、泡沫、敷粉、植入物或支架。

本發明化合物可併入所陳述之投藥形式中。此可以本身已知之方式藉由與醫藥學上適合之賦形劑混合而實現。醫藥學上適合之賦形劑尤其包括

- 填充劑及載劑(例如纖維素、微晶纖維素(諸如Avicel®)、乳糖、甘露糖醇、澱粉、磷酸鈣(諸如Di-Cafos®))，
- 軟膏基質(例如石油膏、石蠟、三酸甘油酯、蠟、羊毛蠟、羊毛蠟醇、羊毛脂、親水性軟膏、聚乙二醇)，
- 栓劑用基質(例如聚乙二醇、可可脂、硬脂肪)，
- 溶劑(例如水、乙醇、異丙醇、甘油、丙二醇、中鏈長三酸甘油酯脂肪油、液體聚乙二醇、石蠟)，
- 界面活性劑、乳化劑、分散劑或潤濕劑(例如十二烷基硫酸鈉)、卵磷脂、磷脂、脂肪醇(諸如Lanette®)、脫水山梨糖醇脂肪酸酯(諸如Span®)、

聚氧乙烯脫水山梨糖醇脂肪酸酯(諸如Tween®)、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯(諸如Cremophor®)、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、甘油脂肪酸酯、泊洛沙姆(諸如Pluronic®)，

● 緩衝劑、酸及鹼(例如磷酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸、乙酸、鹽酸、氫氧化鈉溶液、碳酸銨、胺丁三醇、三乙醇胺)，

● 等滲劑(例如葡萄糖、氯化鈉)，

● 吸附劑(例如高分散二氧化矽)，

● 增黏劑、凝膠形成劑、增稠劑及/或黏合劑(例如聚乙烯吡咯啶酮、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、澱粉、卡波姆、聚丙烯酸(諸如Carbopol®)、海藻酸鹽、明膠)，

● 崩解劑(例如改質澱粉、羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉(諸如Explotab®)、交聯聚乙烯吡咯啶酮、交聯羧甲纖維素鈉(諸如AcDiSol®))，

● 流量調節劑、潤滑劑、滑動劑及脫模劑(例如硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、高分散二氧化矽(諸如Aerosil®))，

● 包衣材料(例如糖、蟲膠)及快速或以經調節之方式溶解之用於薄膜或擴散膜之成膜劑(例如聚乙烯吡咯啶酮(諸如Kollidon®)、聚乙烯醇、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(諸如Eudragit®))，

● 膠囊材料(例如明膠、羥丙基甲基纖維素)，

● 合成聚合物(例如聚乳酸交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(諸如Eudragit®)、聚乙烯吡咯啶酮(諸如Kollidon®)、聚乙烯醇、聚乙烯乙酸酯、聚氧乙烯、聚乙二醇及其共聚物及嵌段共聚物)，

● 塑化劑(例如聚乙二醇、丙二醇、甘油、三醋酸甘油酯、檸檬酸三乙醯酯、鄰苯二甲酸二丁酯)，

● 穿透增強劑，

● 穩定劑(例如抗氧化劑，諸如抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、抗壞血酸鈉、丁基羥基苯甲醚、丁基羥基甲苯、沒食子酸丙酯)，

● 防腐劑(例如對羥基苯甲酸酯、山梨酸、硫柳汞、苯紮氯銨、乙酸氯己定、苯甲酸鈉)，

● 著色劑(例如無機顏料，諸如氧化鐵、二氧化鈦)，

● 調味劑、甜味劑、味道及/或氣味遮蔽劑。

本發明此外係關於一種醫藥組合物，其包含至少一種根據本發明之化合物，習知地以及一或多種醫藥學上適合之賦形劑；及其根據本發明之用途。

根據另一態樣，本發明涵蓋醫藥組合，尤指藥物，其包含至少一種本發明之通式(I)化合物及至少一或多種其他活性成分，其尤其用於治療及/或預防過度增殖性病症，尤指癌症。

特定言之，本發明涵蓋一種醫藥組合，其包含：

● 一或多種第一活性成分，尤其如上文所定義之通式(I)化合物，及

● 一或多種其他活性成分，尤其用於治療及/或預防過度增殖性病症、更尤其癌症。

術語「組合」在本發明中如熟習此項技術者所已知般使用，該組合有可能為固定組合、非固定組合或分裝部分之套組。

「固定組合」在本發明中如熟習此項技術者所已知般使用，且定義為其中例如第一活性成分(諸如一或多種本發明之通式(I)化合物)及另一活性

成分一起存在於一個單位劑量或一個單一實體中之組合。「固定組合」之一個實例為其中第一活性成分與另一活性成分存在於用於同時投與之混雜物(諸如調配物)中的醫藥組合物。「固定組合」之另一實例為其中第一活性成分與另一活性成分存在於一個單位中而未經混雜之醫藥組合。

本發明中之非固定組合或「分裝部分之套組」如熟習此項技術者所已知般使用，且定義為其中第一活性成分與另一活性成分存在於多於一個單位中之組合。非固定組合或分裝部分之套組之一個實例為其中第一活性成分與另一活性成分單獨存在之組合。非固定組合或分裝部分之套組之組分有可能單獨、依序、同時、並行或按交錯時間順序投與。

本發明化合物可以單一醫藥劑之形式或與一或多種其他醫藥學上活性之成分組合投與，其中該組合不會引起不可接受之不良作用。本發明亦涵蓋該等醫藥組合。舉例而言，本發明化合物可與用於治療及/或預防癌症之已知藥劑組合。

用於治療及/或預防癌症之藥劑之實例包括：

131I-chTNT、阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、阿柔比星(aclarubicin)、阿多-曲妥珠單抗恩他新(ado-trastuzumab emtansine)、阿法替尼(afatinib)、阿法利貝(aflibercept)、阿地介白素(aldesleukin)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿侖膦酸(Alendronic acid)、亞利崔托寧(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、阿米福汀(amifostine)、胺魯米特(aminoglutethimide)、胺基乙醯丙酸己酯、胺柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、安西司亭(ancestim)、茴香腦二硫雜環戊二烯硫酮(anethole dithiolethione)、血管收縮素II、抗凝血酶III、阿匹坦(aprepitant)、阿西莫單抗(arcitumomab)、阿加來濱(arglabin)、三氧

化二砷、天冬醯胺酶、阿西替尼(axitinib)、阿紮胞苷(azacitidine)、巴利昔單抗(basiliximab)、貝洛替康(belotecan)、苯達莫司汀(bendamustine)、貝林司他(belinostat)、貝伐單抗(bevacizumab)、貝瑟羅汀(bexarotene)、比卡魯胺(bicalutamide)、比生群(bisantrene)、博萊黴素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、布舍瑞林(buserelin)、伯舒替尼(bosutinib)、貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)、白消安(busulfan)、卡巴他賽(cabazitaxel)、卡博替尼(cabozantinib)、亞葉酸鈣、左亞葉酸鈣、卡培他濱(capecitabine)、卡羅單抗(capromab)、卡鉑(carboplatin)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、卡托莫西單抗(catumaxomab)、塞內昔布(celecoxib)、西莫介白素(celmoleukin)、色瑞替尼(ceritinib)、西妥昔單抗(cetuximab)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)、氯地孕酮(chlormadinone)、雙氯乙基甲胺(chlormethine)、西多福韋(cidofovir)、西那卡塞(cinacalcet)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(cladribine)、氯膦酸(clodronic acid)、氯法拉濱(clofarabine)、考班昔布(copanlisib)、克裡沙納塔斯蛋白酶(crisantaspase)、環磷醯胺、環丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷、達卡巴嗪(dacarbazine)、放線菌素(dactinomycin)、阿法達貝泊汀(darbepoetin alfa)、達拉菲尼(dabrafenib)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼介白素迪夫托斯(denileukin diftitox)、德諾單抗(denosumab)、地普奧肽(depreotide)、地洛瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、二溴螺氯銨、衛康醇(dianhydrogalactitol)、雙氯芬酸(diclofenac)、多西他賽(docetaxel)、多拉司瓊(dolasetron)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、小紅莓(doxorubicin)、小紅莓+雌酮、屈大麻酚(dronabinol)、艾庫組單抗

(eculizumab)、依決洛單抗(edrecolomab)、依利醋銨(依利醋銨)、艾曲波帕(eltrombopag)、內皮抑制素、依諾他濱(enocitabine)、恩雜魯胺(enzalutamide)、表柔比星(epirubicin)、環硫雄醇(epitiostanol)、阿法依泊汀(epoetin alfa)、倍他依泊汀(epoetin beta)、澤塔依伯汀(epoetin zeta)、依鉑(eptaplatin)、艾瑞布林(eribulin)、埃羅替尼(erlotinib)、埃索美拉唑(esomeprazole)、雌二醇、雌莫司汀(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、芬太尼(fentanyl)、非格司亭(filgrastim)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、氟尿苷、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶、氟他胺(flutamide)、醛葉酸(folinic acid)、福美司坦(formestane)、福沙匹坦(fosaprepitant)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、釓布醇(gadobutrol)、釓特醇(gadoteridol)、釓特酸葡甲胺(gadoteric acid meglumine)、釓弗塞胺(gadoversetamide)、釓塞酸酸(gadoxetic acid)、硝酸鎵、加尼瑞克(ganirelix)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、穀卡匹酶(Glucarpidase)、氧化型谷胱甘肽(glutoxim)、GM-CSF、戈舍瑞林(goserelin)、格拉司瓊(granisetron)、粒細胞群落刺激因子、組織胺二鹽酸鹽、組胺瑞林(histrelin)、羥基脲(hydroxycarbamide)、I-125粒子、蘭索拉唑(lansoprazole)、伊班膦酸(ibandronic acid)、替伊莫單抗泰澤坦(ibritumomab tiuxetan)、依魯替尼(ibrutinib)、艾達黴素(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、英丙舒凡(improsulfan)、吲地司瓊(indisetron)、英卡膦酸(incadronic acid)、巨大戟二萜醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate)、干擾素α、干擾素β、干擾素γ、碘比醇(iobitridol)、碘苄胍(iobenguane) (123I)、

碘美普爾(iomeprol)、伊匹單抗(ipilimumab)、伊立替康(irinotecan)、伊曲康唑(Itraconazole)、伊沙匹隆(ixabepilone)、蘭瑞肽(lanreotide)、拉帕替尼(lapatinib)、Iasocholine、來那度胺(lenalidomide)、來格司亭(lenograstim)、香菇多醣(lentinan)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuprorelin)、左旋咪唑(levamisole)、左炔諾孕酮(levonorgestrel)、左旋甲狀腺素鈉(levothyroxine sodium)、麥角乙脲(lisuride)、洛鉑(lobaplatin)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、馬索羅酚(masoprocol)、甲羥孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美拉胂醇(melarsoprol)、美法侖(melphalan)、美雄烷(mepitiostane)、巰基嘌呤、美司鈉(mesna)、美沙酮(methadone)、甲胺喋呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、胺基乙醯丙酸甲酯、甲潑尼龍(methylprednisolone)、甲基睾酮、甲酪胺酸(metirosine)、米伐木肽(mifamurtide)、米替福新(miltefosine)、米鉑(miriplatin)、二溴甘露醇(mitobronitol)、米托胍腙(mitoguazone)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、莫格利珠單抗(mogamulizumab)、莫拉司亭(molgramostim)、莫哌達醇(mopidamol)、鹽酸嗎啡鹼、硫酸嗎啡鹼、納比隆(nabilone)、納比系莫耳(nabiximol)、那法瑞林(nafarelin)、納洛酮+戊唑星(naloxone + pentazocine)、納曲酮(naltrexone)、那托司亭(nartograstim)、奈達鉑(nedaplatin)、奈拉濱(nelarabine)、奈立膦酸(neridronic acid)、尼魯單抗噴曲肽(nivolumabpentetreotide)、尼羅替尼(nilotinib)、尼魯米特(nilutamide)、尼莫唑(nimorazole)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、尼莫司汀(nimustine)、尼曲吖啶(nitracrine)、尼魯單抗(nivolumab)、歐比托珠單

抗(obinutuzumab)、奧曲肽(octreotide)、奧法木單抗(ofatumumab)、奧馬西他辛美匹辛雷(omacetaxine mepesuccinate)、奧美拉唑(omeprazole)、昂丹司瓊(ondansetron)、奧普瑞介白素(oprelvekin)、奧古蛋白(orgotein)、奧瑞洛替莫德(orilotimod)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、羥考酮(oxycodone)、羥甲烯龍(oxymetholone)、奧佐米星(ozogamicine)、p53基因療法、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、帕利夫明(palifermin)、鈀-103粒子、帕洛諾司瓊(palonosetron)、帕米膦酸(pamidronic acid)、帕尼單抗(panitumumab)、泮托拉唑(pantoprazole)、帕唑帕尼(pazopanib)、培門冬酶(pegaspargase)、PEG-倍他依泊汀(甲氧基PEG-倍他依泊汀)、派立珠單抗(pembrolizumab)、乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇化干擾素α-2b (peginterferon alfa-2b)、培美曲唑(pemetrexed)、戊唑星(pentazocine)、噴司他汀(pentostatin)、培洛黴素(peplomycin)、全氟正丁烷(Perflubutane)、培磷醯胺(perfosfamide)、帕妥珠單抗(Pertuzumab)、皮西板尼(picibanil)、匹魯卡品(pilocarpine)、吡柔比星(pirarubicin)、匹蒽醌(pixantrone)、普樂沙福(plerixafor)、普卡黴素(plicamycin)、聚胺葡糖(poliglusam)、聚磷酸雌二醇(polyestradiol phosphate)、聚乙烯吡咯啶酮+玻尿酸鈉、多醣-K、泊利度胺(pomalidomide)、普納替尼(ponatinib)、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、普拉曲沙(pralatrexate)、潑尼莫司汀(prednimustine)、強的松(prednisone)、丙卡巴肼(procarbazine)、丙考達唑(procodazole)、普萘洛爾(propranolol)、喹高利特(quinagolide)、雷貝拉唑(rabeprazole)、拉克莫單抗(racotumomab)、氯化鐳-223、拉多替尼(radotinib)、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、拉莫司瓊(ramosetron)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、雷諾莫司汀(ranimustine)、拉

布立酶(rasburicase)、雷佐生(razoxane)、瑞法美替尼(refametinib)、瑞格非尼(regorafenib)、利塞膦酸(risedronic acid)、依替膦酸銖-186(rhenium-186 etidronate)、利妥昔單抗(rituximab)、羅米地辛(romidepsin)、羅米司亭(romiplostim)、羅莫肽(romurtide)、羅尼西克萊伯(roniciclib)、釤(153Sm)來昔決南釤(lexidronam)、沙格司亭(sargramostim)、沙妥莫單抗(satumomab)、分泌素(secretin)、西普亮塞-T(sipuleucel-T)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、甘胺雙唑鈉(sodium glycididazole)、索拉非尼(sorafenib)、司坦唑醇(stanozolol)、鏈佐星(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、他拉泊芬(talaporfin)、他米巴羅汀(tamibarotene)、他莫昔芬(tamoxifen)、他噴他多(tapentadol)、他索那明(tasonermin)、替西介白素(teceleukin)、鎝(99mTc)諾非單抗美噴坦(nofetumomab merpentan)、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-奧曲肽(octreotide)、替加氟(tegafur)、替加氟+吉美拉西(gimeracil)+奧特拉西(oteracil)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、坦羅莫司(temsirolimus)、替尼泊苷(teniposide)、睾酮、替曲膦(tetrofosmin)、沙立度胺(thalidomide)、噻替派(thiotepa)、胸腺法新(thymalfasin)、促甲狀腺激素α(thyrotropin alfa)、硫鳥嘌呤(tioguanine)、托西利單抗(tocilizumab)、拓樸替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲貝替定(trabectedin)、曲馬多(tramadol)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、曲妥珠單抗恩他新(trastuzumab emtansine)、曲奧舒凡(treosulfan)、維甲酸(tretinoin)、曲氟尿苷(trifluridine)+替吡嘧啶(tipiracil)、曲洛司坦(trilostane)、曲普瑞林(triptorelin)、曲美替尼(trametinib)、曲洛磷胺(trofosfamide)、血小板生成素(thrombopoietin)、色胺酸、烏苯美司

(ubenimex)、伐拉替尼(valatinib)、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽(vapreotide)、維羅非尼(vemurafenib)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞濱(vinorelbine)、維莫德吉(vismodegib)、伏立諾他(vorinostat)、伏羅唑(vorozole)、釔-90玻璃微球、淨司他丁(zinostatin)、淨司他丁司他美(zinostatin stimalamer)、唑來膦酸(zoledronic acid)、左柔比星(zorubicin)。

基於已知用以評估可用於治療過度增殖性及/或發炎性病症之化合物的標準實驗室技術，藉由標準毒性測試及用於測定哺乳動物中以上所鑑別之病況之治療的標準藥理學分析，且藉由將此等結果與用以治療此等病況之已知活性成分或藥物之結果比較，可容易確定本發明化合物用於治療各種所要適應症之有效劑量。治療此等病況之一所投與之活性成分的量可根據諸如以下考慮因素而變化極大：所用特定化合物及劑量單位、投藥模式、療程、所治療患者之年齡及性別、及所治療病況之性質及程度。

待投與之活性成分之總量的範圍一般為每日每公斤體重約0.001 mg至約200 mg且較佳為每日每公斤體重約0.01 mg至約20 mg。臨床上適用之給藥時程之範圍為一日給藥一至三次至每四週給藥一次。另外，「藥物假期」(其中在一定時間段內不向患者給與藥物)有可能有益於藥理學效應與耐受性之間的整體平衡。單位劑量有可能含有約0.5 mg至約1500 mg活性成分，且可每日投與一或多次或每日投與少於一次。藉由注射(包括靜脈內、肌肉內、皮下及非經腸注射)及使用輸注技術投與之平均日劑量較佳為每公斤總體重0.01至200 mg。平均每日經直腸給藥方案較佳為每公斤總體重0.01至200 mg。平均每日經陰道給藥方案較佳為每公斤總體重0.01至200

mg。平均每日局部給藥方案較佳為0.1至200 mg，每天投與次數介於一次至四次之間。透皮濃度較佳為維持0.01至200 mg/kg之日劑量所需之濃度。平均每日吸入給藥方案較佳為每公斤總體重0.01至100 mg。

當然，各患者之特定初始及連續給藥方案將根據如主治診斷醫師所確定之病況性質及嚴重程度、所用特定化合物之活性、患者之年齡及一般狀況、投藥時間、投藥途徑、藥物之排泄速率、藥物組合及其類似因素而變。所要治療模式及本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽或酯或組合物之劑量數可由熟習此項技術者使用習知治療測試來確定。

【實施方式】

實驗章節

實驗章節 - 通用部分

下表1列出本文中，尤指實驗章節之化合物部分及實例部分中所用之縮寫：

表1

縮寫	含義
Ac	乙醯基
AIBN	2,2'-(E)-二氮烯-1,2-二基雙(2-甲基丙腈)
BINAP	2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
Boc	第三丁氧羰基
br	寬峰
Brett-Phos	2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-異丙基-1,1'-聯苯
c-	環-
氯甲酸1-氯乙酯	氯代甲酸1-氯乙酯
氯甲酸氯甲酯	氯代甲酸氯甲酯
d	二重峰
dd	雙二重峰
DCM	二氯甲烷
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DIPE	二異丙醚
DIPEA	*N*,*N*-二異丙基乙胺
DMA	*N*,*N*-二甲基乙醯胺
DMF	*N*,*N*-二甲基甲醯胺

DIC	二異丙基碳化二亞胺
DMSO	二甲亞碸
Dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDC，EDCI	N-[3-(二甲胺基)丙基]-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽
Eq	當量
ESI	電噴霧電離
HATU	六氟磷酸*N*-[(二甲胺基)(3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-*N*-甲基甲銨
休尼格鹼(Hünig Base)	*N*,*N*-二異丙基乙胺
m	多重峰
m.p.	以℃為單位之熔點
MS	質譜分析
MW	分子量
NaOtBu	第三丁醇鈉；2-甲基丙-2-醇鈉
NBS	2-溴-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮
NMM	N-甲基嗎啉
NMP	*N*-甲基吡咯啶酮
NMR	核磁共振光譜分析：化學位移(δ)以ppm給出
$PdCl_2(PPh_3)_2$	二氯雙(三苯基膦)鈀(II)
$Pd(dba)_2$	雙-(二苯亞甲基丙酮)鈀(0)錯合物
$Pd_2(dba)_3$	參-(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)氯仿錯合物
$Pd(dppf)Cl_2$	二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$	二氯[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯甲烷加合物
Pd-Brett-Phos-pre-cat	氯[2-(二環己基膦基)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-異丙基-1,1'-聯苯][2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)
Pd-tBu-X-Phos-pre-cat	氯(2-二-第三丁基膦-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)
Pd-X-Phos-pre-cat	氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈀(II)甲基-第三丁醚加合物
PPh_3	三苯基膦
$P(oTol)_3$	三-鄰甲苯基膦
PyBOP	六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻
q	四重峰
quin	五重峰
Rac	外消旋
r.t.	室溫
R_t	以分鐘為單位之滯留時間
s	單峰
S-Phos	二環己基(2',6'-二甲氧基聯苯-2-基)膦
t	三重峰
T3P	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物
TBAF	氟化四丁銨
tBu-X-Phos	2-二-第三丁基膦-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯
TBDPS	第三丁基二苯基矽烷基

TBTU	四氟硼酸*N*-[(1*H*-苯并三唑-1-基氧基)(二甲胺基)亞甲基]-*N*-甲基甲銨
TEA	三乙胺
TCDI	二-1H-咪唑-1-基甲硫酮 (硫羰基二咪唑)
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TMS	三甲基矽烷基
Ts	對甲苯磺醯基；(甲苯磺醯基)
UPLC	超高效液相層析
X-Phos	2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯
Xantphos	4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃； CAS RN：161265-03-8

在實驗部分中未描述合成之所有試劑為市售的，或為已知化合物，或可藉由熟習此項技術者已知之方法由已知化合物形成。

無論於何處規定，NMR峰多重性及峰形式如其在光譜中呈現而陳述。尚未考慮可能的更高階效應。

所選化合物及實例之^{1}H-NMR資料以^{1}H-NMR波峰列形式列出。關於各信號峰，給出以ppm為單位之δ值，隨後為在圓括號中報導之信號強度。不同峰之δ值-信號強度對由逗號隔開。因此，波峰列由以下通用形式描述：δ_1 (強度$_1$), δ_2 (強度$_2$), ... , δ_i (強度$_i$), ... , δ_n (強度$_n$)。

尖銳信號之強度與所印刷之NMR譜中信號之高度(以cm為單位)相關。當與其他信號相比時，此資料可與信號強度之真實比率相關。在寬信號之情況下，展示多於一個峰或信號中心以及其相比於光譜中所顯示之最強信號之相對強度。^{1}H-NMR波峰列類似於典型的^{1}H-NMR讀數，且因此通常含有典型NMR說明中所列之所有峰。此外，類似於典型的^{1}H-NMR數據列印，波峰列可展示溶劑信號、來源於標靶化合物(亦為本發明之標的)之立體異構體之信號及/或雜質之峰。立體異構體之峰及/或雜質之峰所展現之強度典型地低於目標化合物(例如純度>90%)之峰。該等立體異構體及/或雜質可能為特定製造過程之典型，且因此其峰可有助於依據「副產物指

紋」鑑別吾等製造過程之再現性。藉由已知方法(MestReC、ACD模擬或藉由使用憑經驗評估之期望值)計算目標化合物之峰的專家可視需要視情況使用其他的強度濾波器分離目標化合物之峰。該種操作將類似於典型的^{1}H-NMR說明中之峰挑選。呈波峰列形式之NMR數據報告的詳細描述可見於公開文獻「專利申請案內NMR波峰列資料之引用(Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications)」中(參見研究揭示內容資料庫第605005號(Research Disclosure Database Number 605005), 2014, 2014年8月01日，或http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures)。在峰挑選例行程序中，如研究揭示內容資料庫第605005號中所述，參數「最小高度(MinimumHeight)」可在1%與4%之間調節。視化學結構而定及/或視所量測化合物之濃度而定，參數「最小高度」可合理地設定在<1%。

根據本發明方法製造之實例及化合物可能需要純化。有機化合物之純化為熟習此項技術者所熟知且相同化合物可能有幾種純化方式。有些情況下，不一定需要純化。有些情況下，可藉由結晶法來純化實例及化合物。有些情況下，可藉由使用適合溶劑或溶劑混合物濕磨來移除雜質。有些情況下，實例及化合物可藉由層析法，尤指急驟層析法純化，其係使用例如用於在本文中稱為「矽膠層析」之純化法的預裝填矽膠濾筒(例如Isolute® Flash矽膠(Separtis)或SNAP濾筒KP-Sil® (Biotage))；或使用例如用於在本文中稱為「胺基相矽膠層析」之純化法的Isolute® Flash NH_2矽膠(Separtis)或SNAP濾筒KP-NH® (Biotage)，該等濾筒係與適合層析系統(諸如Flashmaster II (Separtis)或Isolera®系統(Biotage))及溶離劑(諸如己烷/乙酸乙酯或DCM/甲醇之梯度)組合使用。有些情況下，實例及化合物可藉由製備型HPLC純化，其係使用標準商業HPLC設備(諸如配備有二極體陣列

偵測器及/或連結電噴霧電離質譜儀與合適之預裝填逆相管柱組合之Waters自動純化器)及溶離劑(諸如可含有添加劑(諸如三氟乙酸、甲酸或氨水)之水與乙腈的梯度)。

在一些情況下，如上文所描述之純化方法可提供具有足夠鹼性或酸性官能基、呈鹽形式的彼等本發明化合物，諸如在本發明化合物為足夠鹼性之情況下，例如呈三氟乙酸鹽或甲酸鹽形式；或在本發明化合物為足夠酸性之情況下，例如呈銨鹽形式。此類型之鹽可藉由熟習此項技術者已知之各種方法分別轉化為其游離鹼或游離酸形式，或用作後續生物分析中之鹽。應理解，如所分離且如本文描述之本發明化合物之特定形式(例如鹽、游離鹼等)未必為該化合物可應用於生物分析以便定量特定生物活性之唯一形式。

化學名稱係使用來自ACD/Labs之ACD/Name軟體產生。在一些情況下，使用市售試劑之公認名稱替代ACD/Name產生之名稱。

旋光度係使用JASCO P2000偏光計量測。典型地，濃度為1 mg/mL至15 mg/mL之化合物溶液用於量測。比旋光度$[\alpha]_D$係根據下式計算：

$$[\alpha]D = \frac{\alpha}{\beta \times d}$$

在此方程式中，α為以度為單位之所量測旋光度；d為以公寸為單位之路徑長度；且β為以g/mL為單位之濃度。

UPLC-MS標準程序

分析UPLC-MS如下文所描述進行。

方法1：

儀器：Waters Acquity UPLCMS SingleQuad；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm，50×2.1 mm；溶離劑A：水+ 0.1體積%甲酸(99%)，溶

離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；DAD掃描：210-400 nm。

方法2：

儀器：Waters Acquity UPLCMS SingleQuad；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm，50×2.1 mm；溶離劑A：水+ 0.2體積%氨水溶液(32%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；DAD掃描：210-400 nm。

方法3：

儀器：Waters Acquity UPLCMS SingleQuad；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 mm；溶離劑A：水+ 0.1體積%甲酸(99%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；DAD掃描：210-400 nm。

方法4：

儀器：Waters Acquity UPLCMS SingleQuad；管柱：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1 mm；溶離劑A：水+ 0.2體積%氨水溶液(32%)，溶離劑B：乙腈；梯度：0-1.6 min 1-99% B，1.6-2.0 min 99% B；流速0.8 mL/min；溫度：60℃；DAD掃描：210-400 nm。

方法5：

管柱：　Ascentis Express C18，2.7 μm，3 cm×2.1 mm

管柱溫度：　30℃

注射體積：　1 μl

偵測：　MM-ES + APCI +DAD (254 nm)

片段電勢：　50 V

質量範圍： 80-800 m/z

移動相A： 水/0.1%甲酸

移動相B： 甲醇/0.1%甲酸

系統時滯： 0.2 min

梯度：

以min為單位之時間	%A	%B	以mL/min為單位之流速
1.0	95	5	0.8
4.0	0	100	0.8
5.0	0	100	0.8
6.0	95	5	0.8
6.5	95	5	0.8

方法6：

儀器：Waters Acquity UPLCMS SingleQuad；管柱：Chiralpak IF 3 μ 100×4.6；溶劑：20-50% EtOH/已烷；緩衝液：+ 0.1% DEA；梯度：S6_20_乙醇已烷DEA；溶液：1 mg/mL，流速1.4 mL/min；DAD掃描：254 nm；運行時間：10 min.；注射體積：5.0 μL。

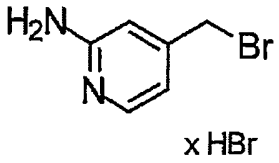
方法7：

MS儀器：Waters ZQ；HPLC儀器：Waters UPLC Acquity；管柱：Acquity BEH C18 (Waters)，50 mm×2.1 mm，1.7 μm；溶離劑A：水+0.1體積%甲酸，溶離劑B：乙腈(Lichrosolv Merck)；梯度：0.0 min 99% A-1.6 min 1% A-1.8 min 1%A - 1.81 min 99% A - 2.0 min 99% A；溫度：60℃；流速：0.8 mL/min；UV偵測PDA 210-400 nm。

實驗章節 - 化合物之描述

化合物01.01

4-(溴甲基)吡啶-2-胺氫溴酸鹽



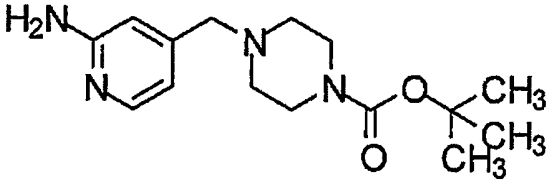
將(2-胺基吡啶-4-基)甲醇(5.00 g，40.3 mmol)及氫溴酸水溶液(50 mL，c=48%，440 mmol)之混合物在100℃下加熱24小時。將混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。添加乙酸乙酯至粗產物中，且將所得固體過濾、用乙酸乙酯洗滌且在減壓下乾燥，得到7.70 g (71%)之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 0.68 min；MS (ESIpos): m/z = 186; 188 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ [ppm] = 8.10 (brs, 2H), 7.90 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 1.8及6.9 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H)。

化合物01.02

4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



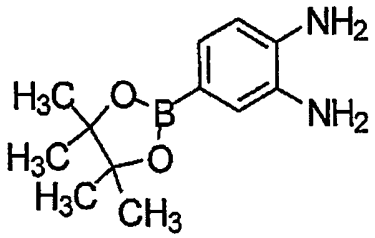
向4-(溴甲基)吡啶-2-胺氫溴酸鹽(9.90 g，36.9 mmol)於乙腈(75 mL)中之攪拌懸浮液中添加碳酸鉀(15.6 g，113 mmol)及哌嗪-1-甲酸第三丁酯(7.50 g，40.3 mmol)。將混合物在75℃下攪拌2小時。對反應混合物進行直接矽膠層析，得到10.3 g (95%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.00 min；MS (ESIpos): m/z = 293 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.386 (16.00), 1.392 (3.05), 2.278 (0.86), 2.291 (1.25), 2.303 (0.96), 5.815 (1.05), 6.383 (0.87), 6.385 (0.70), 6.407 (0.54), 6.419 (0.52), 7.802 (0.68), 7.815 (0.66), 7.817 (0.66)。

化合物**01.03**

4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼㗁-2-基)苯-1,2-二胺



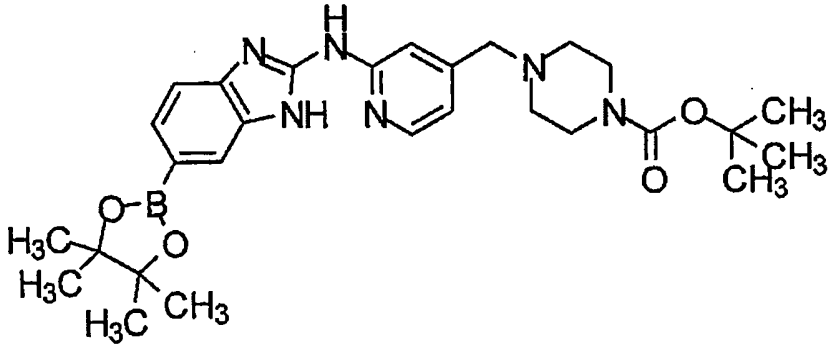
向4-溴苯-1,2-二胺(25.3 g，135 mmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧硼㗁(42.9 g，169 mmol)於二噁烷(120 mL)中之溶液中添加乙酸鉀(19.9 g，203 mmol)，將混合物用氬氣淨化，添加二氯鈀-三環己基磷烷(1:2) (5.00 g，6.77 mmol)，且將混合物在100℃下攪拌5小時。添加乙醚，且經由矽藻土過濾混合物，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到21.7 g (65%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 2.49 min；MS (ESIpos): m/z = 235 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.077 (8.15), 1.161 (4.45), 1.176 (0.50), 1.231 (16.00), 1.988 (0.71), 6.457 (1.17), 6.476 (1.28), 6.765 (0.68), 6.768 (0.71), 6.784 (0.57), 6.787 (0.63), 6.889 (1.18), 6.892 (1.12)。

化合物**01.04**

4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼㗁-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在0℃下向二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(2.14 g，12.0 mmol)及咪唑(159 mg，2.34 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(30 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.18 g，10.9 mmol)。將混合物在0℃下攪拌4小時。添加溶解於二氯甲烷(20 mL)中之4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯-1,2-二胺(2.55 g，10.9 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌18小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。

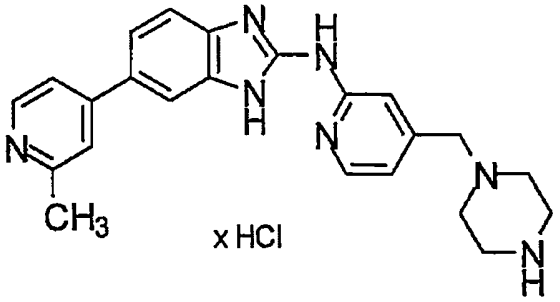
將有機相乾燥(硫酸鎂)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(2.6 mL，17 mmol)，且將混合物在40℃下攪拌24小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鎂)且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，其經乙醚濕磨，得到2.22 g (38%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 3.30 min；MS (ESIpos): m/z = 535$[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.086 (0.41), 1.171 (0.44), 1.299 (16.00), 1.392 (15.47), 1.984 (0.91), 2.336 (1.27), 2.348 (1.85), 2.360 (1.33), 2.495 (0.68), 2.499 (0.91), 2.504 (0.68), 3.320 (3.52), 3.342 (1.92), 3.368 (0.48), 3.481 (2.17), 6.901 (0.63), 6.914 (0.66), 8.235 (0.89), 8.248 (0.89)。

化合物01.05

6-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽

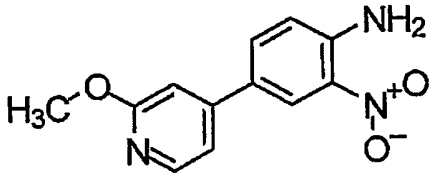


向4-[(2-{[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(388 mg，777 μmol)於二氯甲烷(10 mL)及甲醇(1.6 mL)中之攪拌溶液中添加含HCl之二噁烷(2.9 mL，4.0 M，12 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。在真空中移除溶劑，得到326 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.92 min；MS (ESIneg): m/z = 398 $[M-H]^+$

化合物02.01

4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-硝基苯胺



向4-溴-2-硝基苯胺(3.00 g，13.8 mmol)於1-丙醇(130 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀溶液(21 mL，2.0 M，41 mmol)、(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(4.23 g，27.6 mmol)、三苯基膦(181 mg，691 μmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (485 mg，691 μmol)。將混合物加熱至回流維持2小時，在真空中移除溶劑，添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，其經溫乙醚濕磨，得到2.20 g (65%產率)之標題化合物。

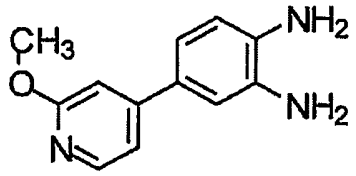
LC-MS (方法2): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 246 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.309 (16.00), 3.903 (0.89),

5.752 (0.76), 7.058 (6.56), 7.062 (7.47), 7.119 (7.28), 7.141 (7.58), 7.271 (4.73), 7.275 (4.50), 7.285 (4.72), 7.289 (4.72), 7.666 (8.49), 7.862 (3.74), 7.867 (3.82), 7.884 (3.49), 7.889 (3.62), 8.169 (6.51), 8.183 (6.28), 8.339 (7.41), 8.345 (7.24)。

化合物02.02

4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯-1,2-二胺



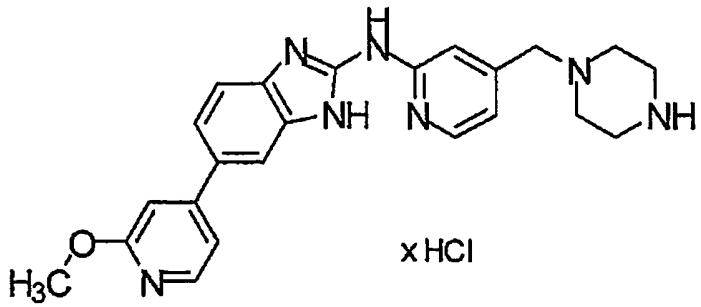
向4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-硝基苯胺(2.20 g，8.97 mmol)於乙醇(30 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(Raney Nickel) (53 mg)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌144小時。過濾混合物，且在真空中濃縮溶液，得到1.90 g (98%產率)之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.83 min；MS (ESIpos): m/z = 216 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.334 (5.14), 4.828 (8.22), 5.752 (5.73), 6.587 (8.30), 6.844 (16.00), 6.947 (10.92), 7.103 (11.29), 7.683 (0.89), 8.070 (9.76)。

化合物02.03

6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(575 mg，1.12 mmol)為起始物質，化合物02.03係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

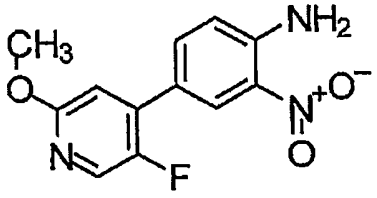
產量：540 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIneg): m/z = 414 $[M-H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.162 (8.02), 3.442 (1.95), 3.561 (16.00), 3.934 (15.50), 4.507 (2.69), 5.751 (2.51), 7.135 (2.88), 7.139 (2.96), 7.333 (1.77), 7.336 (1.71), 7.346 (1.74), 7.350 (1.75), 7.591 (2.75), 7.648 (1.24), 7.661 (1.38), 7.786 (6.74), 7.788 (6.71), 8.021 (2.19), 8.024 (3.45), 8.027 (2.12), 8.272 (2.66), 8.286 (2.55), 8.560 (2.19), 8.574 (2.06), 9.976 (0.86)。

化合物03.01

4-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-2-硝基苯胺



以4-溴-2-硝基苯胺(3.00 g，13.5 mmol)及(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(2.55 g，14.9 mmol)為起始物質，化合物03.01係類似於用於製備化合物02.01之程序而製備。

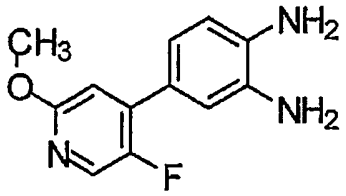
產量：1.70 g (48%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 264 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.319 (16.00), 7.024 (1.93), 7.038 (1.89), 7.126 (1.91), 7.148 (1.99), 7.724 (0.87), 7.730 (1.58), 7.734 (2.38), 7.747 (0.85), 7.752 (0.85), 8.201 (1.92), 8.209 (1.93), 8.300 (1.24), 8.302 (1.31), 8.306 (1.29), 8.308 (1.14)。

化合物03.02

4-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)苯-1,2-二胺



向4-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-2-硝基苯胺(1.70 g，6.46 mmol)於乙醇(200 mL)及二氯甲烷(70 mL)中之攪拌溶液中添加鈀/碳(10% w/w鈀)(344 mg，323 μmol)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌14小時。經由胺基相矽膠過濾混合物，且在真空中濃縮溶液，得到1.50 g (100%產率)之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

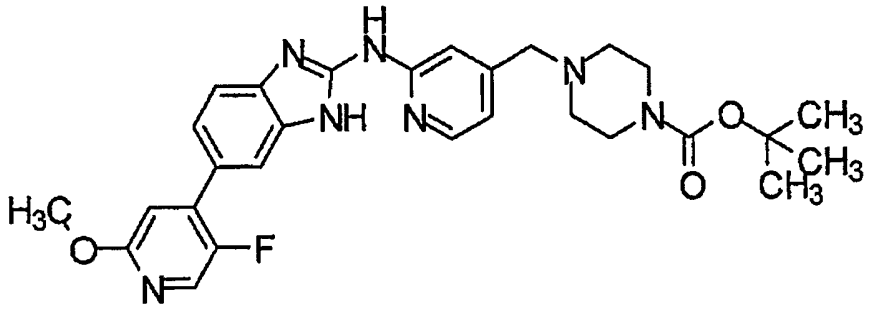
LC-MS (方法2): R_t = 0.87 min；MS (ESIpos): m/z = 234 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.037 (0.99), 1.054 (2.00), 1.071 (1.74), 1.089 (2.01), 1.106 (0.86), 3.321 (16.00), 3.371 (0.86), 3.389 (0.95), 3.424 (0.47), 3.436 (0.48), 3.454 (0.42), 4.344 (0.63), 4.628 (2.93), 4.920 (3.66), 6.573 (2.89), 6.593 (3.49), 6.744 (0.88), 6.749 (1.52), 6.754 (0.97), 6.764 (0.78), 6.769 (1.65), 6.772 (3.61), 6.786 (3.01), 6.859 (1.59), 6.863 (2.64), 6.868 (1.43), 7.546 (0.79), 7.549 (0.71), 7.554 (0.65), 7.557 (0.65), 7.564 (0.94), 7.566 (0.71), 7.572 (0.68), 7.597 (1.01), 7.614 (0.92),

7.622 (0.90), 7.626 (1.33), 7.631 (0.64), 7.643 (0.64), 8.079 (3.09), 8.087 (3.02)。

化合物03.03

4-[(2-{[6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在0℃下向1H-咪唑(61.3 mg，900 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(844 mg，95%純度，4.50 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(50 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.32 g，4.50 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(10 mL)中之4-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)苯-1,2-二胺(1.50 g，70%純度，4.50 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌65小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。

將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(2.8 mL，18 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(2.8 mL，18 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。再次，進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(2.8 mL，18 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，其經乙醇濕磨。將固體藉由過濾移出且丟棄。在

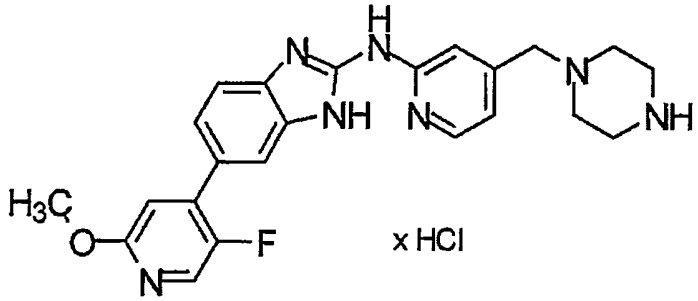
真空中濃縮溶液。相繼進行胺基相矽膠層析及矽膠層析，得到1.20 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.38 min；MS (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.993 (4.37), 1.009 (4.35), 1.038 (0.52), 1.056 (0.95), 1.073 (0.53), 1.387 (2.07), 1.396 (16.00), 1.987 (0.43), 2.350 (0.95), 2.362 (1.36), 2.374 (1.00), 3.351 (1.15), 3.503 (1.68), 3.845 (0.47), 3.879 (5.30), 6.930 (0.56), 7.187 (0.65), 8.201 (0.63), 8.208 (0.62), 8.261 (0.77), 8.274 (0.76)。

化合物**03.04**

6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.20 g，1.80 mmol)為起始物質，化合物03.04係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：0.58 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

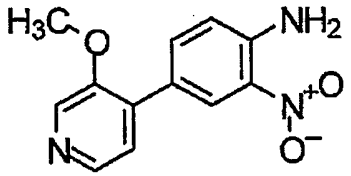
LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.968 (1.58), 0.985 (1.59), 2.296 (2.44), 2.300 (2.59), 2.304 (2.49), 2.309 (2.10), 2.684 (3.09), 2.696 (4.52), 2.708 (2.73), 3.410 (5.47), 3.856 (16.00), 5.733 (0.91), 6.893

(1.33), 6.896 (1.35), 6.906 (1.39), 6.909 (1.37), 7.148 (2.37), 8.182 (2.25), 8.188 (2.15), 8.226 (2.29), 8.239 (2.17)。

化合物04.01

4-(3-甲氧基吡啶-4-基)-2-硝基苯胺



以4-溴-2-硝基苯胺(2.40 g，11.1 mmol)及(3-甲氧基吡啶-4-基)酮酸(3.38 g，22.1 mmol)為起始物質，化合物04.01係類似於用於製備化合物02.01之程序而製備。

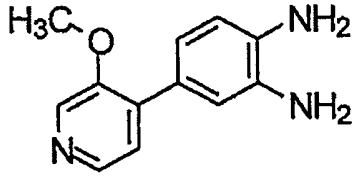
產量：2.20 g (73%)之標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.64 min；MS (ESIpos): m/z = 246 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.917 (16.00), 7.082 (2.37), 7.105 (2.52), 7.382 (2.44), 7.394 (2.50), 7.613 (2.41), 7.677 (1.37), 7.683 (1.37), 7.699 (1.24), 7.705 (1.27), 8.240 (3.19), 8.252 (2.99), 8.271 (2.48), 8.277 (2.46), 8.437 (4.31)。

化合物04.02

4-(3-甲氧基吡啶-4-基)苯-1,2-二胺



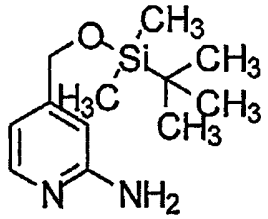
向4-(3-甲氧基吡啶-4-基)-2-硝基苯胺(2.10 g，8.56 mmol)於乙醇(30 mL)中之攪拌溶液中添加雷尼鎳(50 mg)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌16小時。過濾混合物，且在真空中濃縮溶液，得到1.80 g (88%產率)之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.69 min；MS (ESIpos): m/z = 216 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.315 (4.62), 4.614 (1.94), 5.752 (0.66), 6.541 (8.22), 6.562 (10.75), 6.689 (5.56), 6.694 (5.89), 6.709 (4.10), 6.714 (4.55), 6.828 (10.07), 6.833 (9.39), 7.192 (8.70), 7.204 (9.09), 8.150 (10.53), 8.162 (10.08), 8.322 (16.00)。

化合物**04.03**

4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶-2-胺



在0℃下向(2-胺基吡啶-4-基)甲醇(10.0 g，97%純度，78.1 mmol)及1H-咪唑(5.32 g，78.1 mmol)於DMF (70 mL)中之攪拌溶液中添加第三丁基(氯)二甲基矽烷(12.1 g，97%純度，78.1 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。在真空中移除溶劑。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到16.0 g (86%產率)之標題化合物。

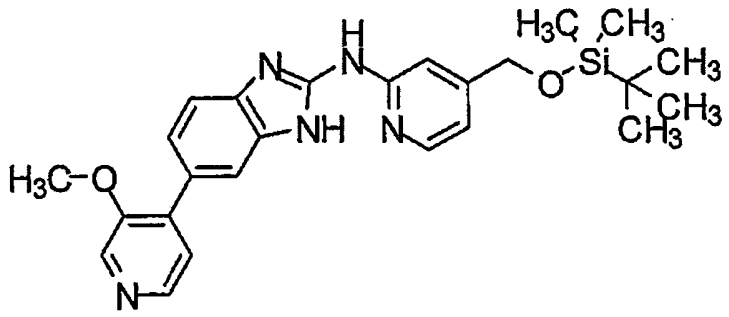
LC-MS (方法2): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 239 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.061 (0.42), 0.059 (11.41), 0.822 (0.66), 0.881 (0.84), 0.889 (16.00), 0.896 (0.76), 4.539 (1.92), 5.830 (0.78), 6.370 (0.66), 6.372 (0.76), 7.780 (0.59), 7.782 (0.52), 7.793 (0.56), 7.795 (0.54)。

化合物**04.04**

N-[4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶-2-基]-6-(3-甲氧基吡啶

-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺



在0℃下向1H-咪唑(92.0 mg，1.35 mmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(1.52 g，95%純度，8.11 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(200 mL)中之4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶-2-胺(1.61 g，6.76 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷中之4-(3-甲氧基吡啶-4-基)苯-1,2-二胺(1.80 g，97%純度，8.11 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌4小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷/甲醇(10:1)萃取。

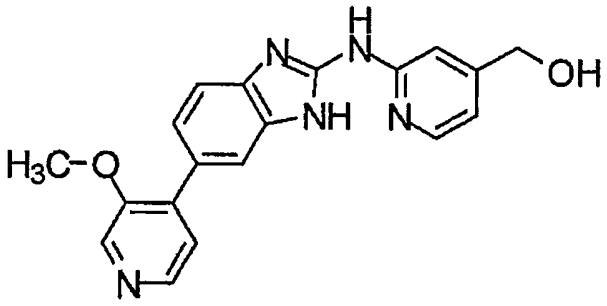
將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(3.1 mL，20 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，其經乙酸乙酯濕磨。將固體藉由過濾移出且丟棄。在真空中濃縮溶液。胺基相矽膠層析得到1.10 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.51 min；MS (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.150 (12.43), 0.970 (1.01), 0.978 (16.00), 0.985 (0.93), 1.015 (0.74), 1.031 (0.76), 1.196 (0.72), 2.010 (1.31), 3.930 (3.13), 4.766 (1.90), 7.394 (0.57), 8.266 (0.79), 8.272 (0.94), 8.280 (0.86), 8.284 (0.91), 8.458 (1.50)。

化合物**04.05**

(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲醇



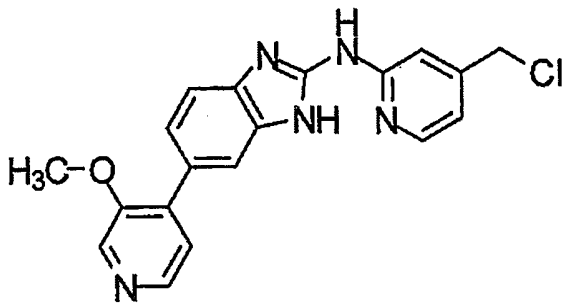
向粗N-[4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶-2-基]-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺(1.10 g，約2.38 mmol)於THF (27 mL)中之攪拌溶液中添加氟化四正丁銨(4.8 mL，1.0 M，4.8 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1小時。添加水，將混合物攪拌30分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取，且隨後用二氯甲烷/甲醇(100:1)萃取。將經合併之有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。將固體用乙醇濕磨，得到700 mg (76%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.87 min；MS (ESIpos): m/z = 348 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.172 (0.73), 1.986 (1.45), 3.906 (16.00), 4.517 (4.11), 4.531 (4.20), 5.430 (1.79), 5.444 (3.84), 5.458 (1.68), 5.755 (0.46), 6.880 (1.85), 6.884 (1.82), 6.894 (1.88), 6.897 (1.84), 7.202 (2.63), 7.268 (0.62), 7.360 (2.65), 7.372 (2.73), 8.236 (2.92), 8.248 (6.20), 8.260 (3.55), 8.434 (6.22), 10.666 (1.23), 12.194 (0.86)。

化合物**04.06**

N-[4-(氯甲基)吡啶-2-基]-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺



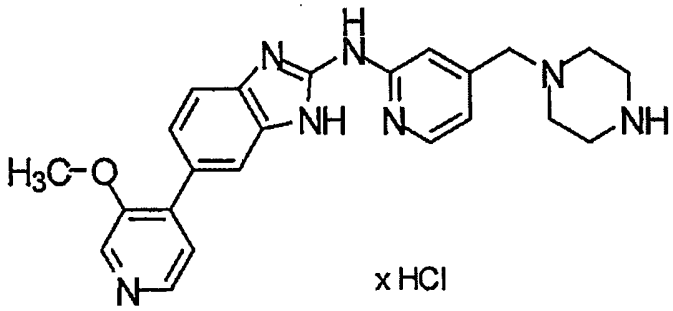
向(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲醇(700 mg，2.02 mmol)於二噁烷(50 mL，580 mmol)中之懸浮液中添加亞硫醯二氯(590 µl，8.1 mmol)，且將混合物攪拌86小時。添加碳酸氫鈉之溶液，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑，得到870 mg之呈粗產物形式的標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 366 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.355 (0.44), 3.311 (16.00), 3.908 (8.77), 4.779 (6.30), 7.007 (1.14), 7.010 (1.09), 7.017 (1.09), 7.020 (1.15), 7.301 (1.13), 7.363 (1.37), 7.372 (1.37), 8.251 (2.25), 8.261 (2.07), 8.321 (1.72), 8.332 (1.63), 8.437 (3.54)。

化合物04.07

6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(800 mg，1.55 mmol)為起始物質，化合物

04.07係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

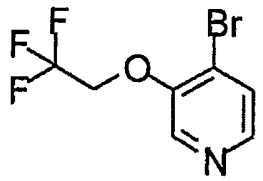
產量：0.80 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.90 min；MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.523 (1.48), 2.526 (1.48), 2.728 (1.49), 2.889 (1.73), 3.258 (0.93), 3.401 (2.10), 4.048 (16.00), 4.322 (0.66), 7.555 (2.55), 7.650 (1.48), 7.654 (1.39), 7.671 (1.78), 7.675 (1.84), 7.795 (2.28), 7.815 (1.71), 7.942 (1.81), 7.956 (1.94), 8.036 (2.43), 8.040 (2.42), 8.529 (1.27), 8.543 (1.19), 8.589 (2.47), 8.603 (2.36), 8.744 (4.60)。

化合物05.01

4-溴-3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶



向4-溴吡啶-3-醇(1.00 g，95%純度，5.46 mmol)於DMA (15 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(981 mg，7.10 mmol)及三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(1.2 mL，97%純度，8.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48小時。添加水(250 mL)，且添加氯化銨直至達至pH7。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑，得到1.43 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

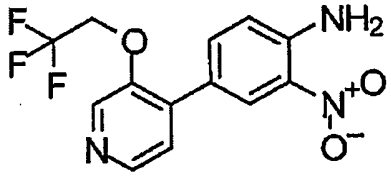
LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 256 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 4.663 (0.53), 4.682 (1.51), 4.700 (1.45), 4.718 (0.46), 4.910 (0.99), 4.928 (0.93), 4.997 (4.67), 5.015

(13.93), 5.033 (13.29), 5.050 (4.20), 6.310 (1.35), 6.325 (1.31), 7.739 (10.77), 7.749 (11.23), 7.845 (0.86), 7.850 (0.75), 8.156 (10.52), 8.166 (10.05), 8.511 (16.00)。

化合物05.02

2-硝基-4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基]苯胺



以粗4-溴-3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶(1.43 g，約5.03 mmol)及2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯胺(1.37 g，97%純度，5.03 mmol)為起始物質，化合物05.02係類似於用於製備化合物02.01之程序而製備。

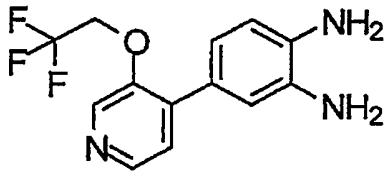
產量：1.25 g之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 314 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.069 (4.06), 2.327 (0.66), 2.523 (1.31), 2.669 (0.61), 3.162 (0.58), 3.175 (0.61), 3.912 (0.67), 4.909 (3.12), 4.931 (9.05), 4.953 (8.56), 4.975 (2.54), 5.752 (1.17), 7.091 (7.76), 7.113 (8.10), 7.470 (7.97), 7.482 (8.31), 7.525 (0.91), 7.528 (1.46), 7.533 (1.18), 7.536 (1.28), 7.540 (1.01), 7.544 (2.45), 7.547 (3.52), 7.549 (3.47), 7.555 (2.81), 7.558 (2.69), 7.564 (4.23), 7.572 (3.19), 7.592 (2.66), 7.597 (5.22), 7.605 (2.18), 7.610 (2.99), 7.614 (4.87), 7.618 (2.57), 7.623 (5.80), 7.626 (8.20), 7.631 (7.26), 7.637 (9.43), 7.644 (6.29), 7.647 (3.90), 7.651 (1.34), 7.673 (4.28), 7.679 (4.38), 7.696 (3.89), 7.701 (3.93), 8.327 (9.81), 8.340 (16.00), 8.346 (8.10), 8.511 (14.24)。

化合物**05.03**

4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基]苯-1,2-二胺



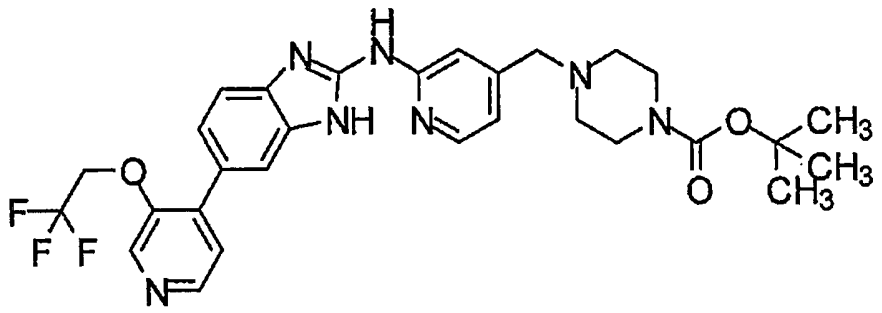
向2-硝基-4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基]苯胺(1.25 g，3.99 mmol)於乙醇(20 mL)及二氯甲烷(40 mL)中之攪拌溶液中添加鈀/碳(10% w/w鈀) (425 mg)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌3小時。過濾混合物，且在真空中濃縮溶液。胺基相矽膠層析得到0.74 g (65%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.82 min；MS (ESIpos): m/z = 284 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 4.514 (8.54), 4.758 (3.76), 4.780 (14.97), 4.785 (11.17), 4.802 (10.43), 4.824 (3.10), 5.752 (16.00), 6.545 (7.92), 6.565 (9.38), 6.753 (4.60), 6.758 (5.54), 6.773 (3.47), 6.778 (4.69), 6.802 (9.61), 6.807 (7.41), 7.262 (8.62), 7.274 (8.94), 7.525 (0.59), 7.528 (1.02), 7.533 (0.81), 7.536 (0.90), 7.544 (1.71), 7.547 (2.38), 7.549 (2.42), 7.555 (2.01), 7.558 (1.77), 7.564 (2.85), 7.566 (2.29), 7.572 (2.19), 7.574 (2.08), 7.594 (1.83), 7.598 (3.47), 7.604 (1.71), 7.607 (1.27), 7.611 (1.89), 7.615 (2.51), 7.619 (1.68), 7.624 (3.79), 7.626 (4.54), 7.631 (2.38), 7.640 (1.20), 7.644 (2.45), 7.647 (1.89), 8.240 (11.48), 8.252 (10.23), 8.392 (15.29)。

化合物**05.04**

4-{[2-({6-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在0℃下向1H-咪唑(43.3 mg，635 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(596 mg，95%純度，3.18 mmol)於二氯甲烷(35 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(18 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(929 mg，3.18 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(18 mL)中之4-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基]苯-1,2-二胺(900 mg，3.18 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。

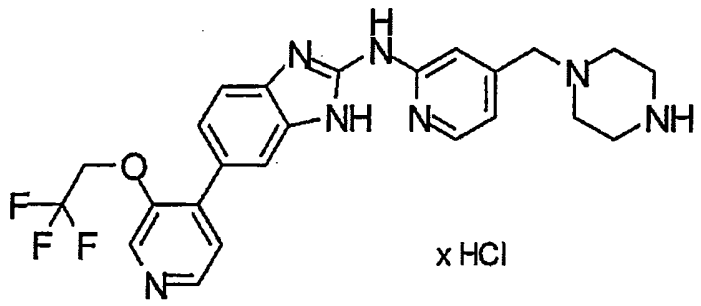
將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(1.4 mL，9.2 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌56小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到130 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 584 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.385 (1.81), 1.389 (11.21), 1.394 (16.00), 2.322 (0.78), 2.327 (0.86), 2.332 (0.98), 2.336 (0.95), 2.346 (1.29), 2.359 (1.27), 2.371 (0.95), 2.518 (3.42), 2.523 (2.13), 3.499 (1.96), 5.760 (1.92), 8.210 (0.46), 8.212 (0.47), 8.224 (0.47), 8.258 (0.70), 8.272 (0.70), 8.513 (1.10)。

化合物05.05

N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-{[2-({6-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(130 mg，223 μmol)為起始物質，化合物05.05係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

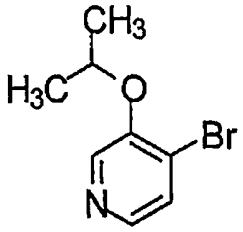
產量：159 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.003 (0.46), 2.083 (0.49), 2.323 (1.09), 2.327 (1.51), 2.332 (1.14), 2.523 (10.22), 2.665 (1.46), 2.669 (1.82), 2.673 (1.41), 3.162 (1.94), 3.296 (1.97), 3.485 (1.19), 3.561 (2.67), 3.563 (16.00), 4.366 (1.24), 5.023 (1.82), 5.045 (4.52), 5.067 (4.35), 5.088 (1.72), 5.760 (4.81), 7.558 (3.59), 7.616 (2.50), 7.620 (2.43), 7.637 (2.79), 7.641 (3.03), 7.778 (3.71), 7.787 (2.38), 7.799 (4.71), 7.913 (4.37), 8.376 (1.36), 8.390 (1.41), 8.547 (1.77), 8.560 (1.89), 8.583 (3.71), 8.596 (3.54), 8.782 (5.97), 9.690 (1.09)。

化合物06.01

4-溴-3-(丙烷-2-基氧基)吡啶



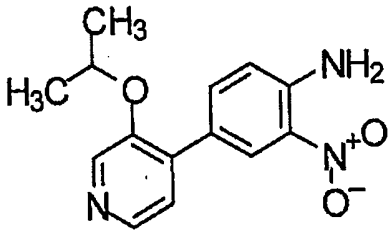
向4-溴吡啶-3-醇(5.00 g，28.7 mmol)於DMA (150 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(11.9 g，86.2 mmol)及2-碘丙烷(4.3 mL，43 mmol)，且將混合物在70℃下攪拌3小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到4.41 g (71%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 216 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.307 (15.82), 1.311 (2.09), 1.322 (16.00), 1.326 (1.88), 4.803 (0.88), 4.818 (1.18), 4.833 (0.88), 7.662 (2.23), 7.674 (2.33), 8.030 (2.72), 8.042 (2.52), 8.413 (3.82)。

化合物06.02

2-硝基-4-[3-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]苯胺



以4-溴-3-(丙烷-2-基氧基)吡啶(1.78 g，8.07 mmol)及(4-胺基-3-硝基苯基)硼酸(2.64 g，14.5 mmol)為起始物質，化合物06.02係類似於用於製備化合物02.01之程序而製備。

產量：1.10 g (45%)之標題化合物。

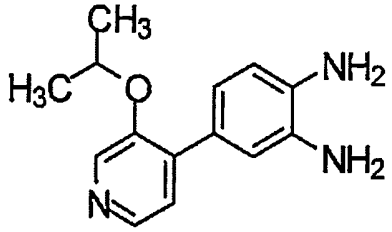
LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIpos): m/z = 274 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.263 (15.64), 1.279

(16.00), 4.716 (0.97), 4.731 (1.31), 4.747 (0.97), 7.077 (2.39), 7.099 (2.51), 7.404 (2.46), 7.417 (2.51), 7.546 (0.77), 7.549 (0.76), 7.554 (0.62), 7.564 (0.86), 7.566 (0.70), 7.571 (0.69), 7.596 (1.10), 7.609 (0.93), 7.613 (1.53), 7.622 (3.99), 7.625 (4.03), 7.630 (1.72), 7.638 (0.70), 7.643 (0.88), 7.712 (1.42), 7.718 (1.37), 7.735 (1.30), 7.740 (1.27), 8.206 (3.03), 8.218 (2.82), 8.412 (3.15), 8.417 (6.33)。

化合物**06.03**

4-[3-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]苯-1,2-二胺



向2-硝基-4-[3-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]苯胺(1.10 g，4.02 mmol)於乙醇(16 mL)中之攪拌溶液中添加鈀/碳(10% w/w鈀) (428 mg，402 μmol)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌48小時。過濾混合物，且在真空中濃縮溶液。矽膠層析得到840 mg (77%產率)之標題化合物。

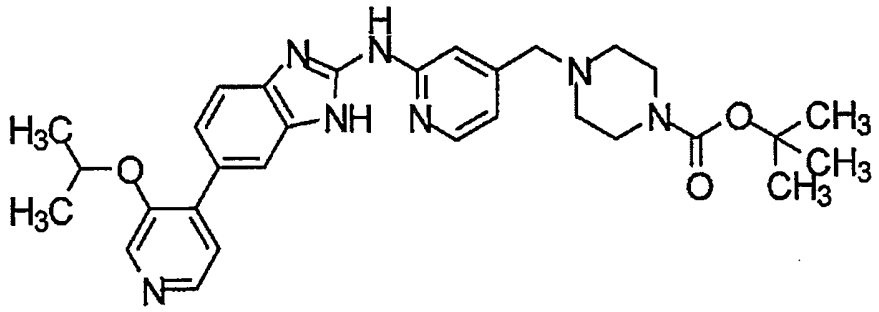
LC-MS (方法2): R_t = 0.80 min；MS (ESIpos): m/z = 244 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.207 (15.79), 1.222 (16.00), 2.083 (0.57), 4.492 (1.02), 4.507 (1.80), 4.516 (2.48), 4.522 (1.99), 4.713 (2.77), 5.751 (0.60), 6.542 (2.17), 6.562 (2.55), 6.744 (1.35), 6.749 (1.48), 6.764 (1.10), 6.769 (1.18), 6.872 (2.44), 6.877 (2.25), 7.198 (2.30), 7.210 (2.34), 7.545 (0.63), 7.548 (0.73), 7.553 (0.64), 7.562 (0.72), 7.565 (0.70), 7.570 (0.61), 7.572 (0.57), 7.598 (1.01), 7.603 (0.58), 7.615 (0.62), 7.625 (1.28), 7.630 (0.72), 7.646 (0.70), 8.127 (3.11), 8.139 (3.13),

8.270 (4.43)。

化合物**06.04**

4-{[2-({6-[3-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在0℃下向1H-咪唑(39.6 mg，582 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(692 mg，90%純度，3.49 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(20 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(851 mg，2.91 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(15 mL)中之4-[3-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]苯-1,2-二胺(840 mg，97%純度，3.35 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。

將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(620 μl，4.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(230 μl，1.5 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘且用二氯甲烷萃取。胺基相矽膠層析得到240 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

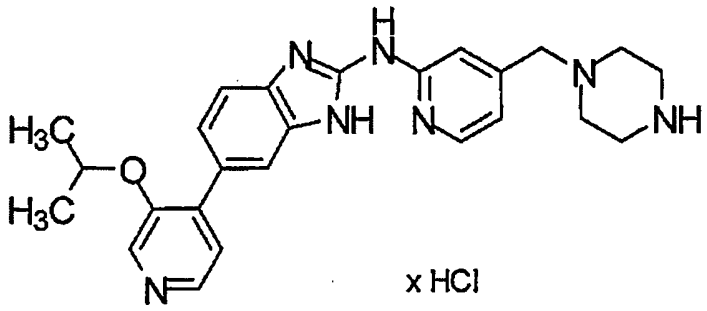
LC-MS (方法2): R_t = 1.32 min；MS (ESIpos): m/z = 544 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.054 (1.16), 1.227 (2.03),

1.241 (2.01), 1.391 (7.80), 1.396 (16.00), 2.349 (1.18), 2.362 (1.33), 2.374 (0.96), 3.349 (1.19), 3.501 (1.96), 8.222 (1.22), 8.234 (0.98), 8.396 (1.66)。

化合物06.05

N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[3-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



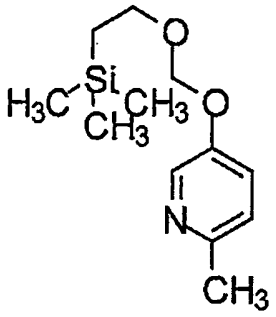
以4-{[2-({6-[3-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(240 mg，441 μmol)為起始物質，化合物06.05係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：340 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$

化合物07.01

2-甲基-5-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲氧基}吡啶



向6-甲基吡啶-3-醇(15.7 g，144 mmol)於二氯甲烷(130 mL)中之攪拌

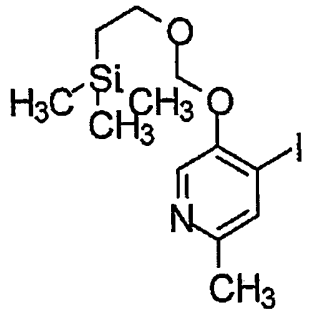
懸浮液中添加N,N-二異丙基乙胺(30 mL，170 mmol)及[2-(氯甲氧基)乙基](三甲基)矽烷(26 mL，150 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌19小時。將混合物用水洗滌，且將有機相乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到32.8 g (95%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 3.26 min；MS (ESIpos): m/z = 240 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.042 (2.31), -0.025 (2.20), 0.000 (1.67), 0.858 (2.60), 0.879 (2.81), 0.881 (2.00), 0.899 (2.80), 2.390 (16.00), 2.498 (0.68), 2.502 (0.97), 2.506 (0.66), 3.315 (6.15), 3.681 (2.75), 3.699 (2.28), 3.701 (3.30), 3.703 (2.44), 3.721 (2.80), 5.237 (13.03), 7.155 (1.62), 7.176 (2.32), 7.322 (1.60), 7.329 (1.74), 7.344 (1.25), 7.350 (1.42), 8.184 (1.85), 8.191 (2.16)。

化合物07.02

4-碘-2-甲基-5-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲氧基}吡啶

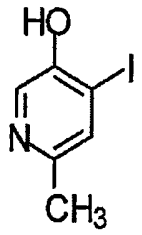


在-70℃下向2-甲基-5-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲氧基}吡啶(22.5 g，94.0 mmol)於乙醚(360 mL)中之攪拌溶液中添加第三丁基鋰於戊烷中之溶液(55 mL，1.9 M，100 mmol)。將溶液在-78℃下攪拌5分鐘。在-70℃下添加溶解於THF (50 mL)中之碘(24.3 g，95.7 mmol)，且將混合物在-78℃下攪拌0.5小時，且隨後使其升溫至室溫。添加硫代硫酸二鈉之水溶液(c = 1 M；300 mL)，且將反應混合物攪拌5分鐘。分離各相，且用乙醚萃取水相。

將經合併之有機相乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。使殘餘物由戊烷結晶，得到24.8 g (72%產率)之標題化合物。

化合物07.03

4-碘-6-甲基吡啶-3-醇

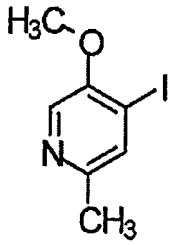


向4-碘-2-甲基-5-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲氧基}吡啶(24.8 g，67.9 mmol)於二噁烷(120 mL)中之攪拌溶液中添加鹽酸水溶液(15 mL，37%，180 mmol)。將混合物在60℃下攪拌0.5小時。添加碳酸氫鈉(45 g)，且將混合物攪拌30分鐘。添加THF (300 mL)，經由硫酸鈉過濾混合物，且在真空中移除溶劑。添加乙醚至殘餘物中，藉由過濾移除固體，且在真空中移除溶劑，得到15.1 g (95%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 0.38 min；MS (ESIpos): m/z = 236 $[M+H]^+$

化合物07.04

4-碘-5-甲氧基-2-甲基吡啶



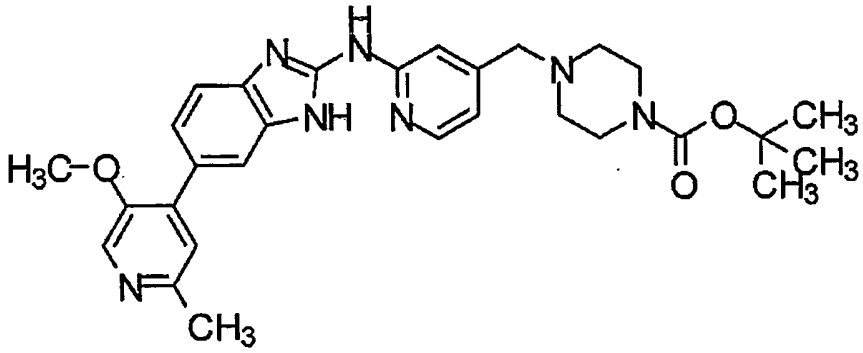
向4-碘-6-甲基吡啶-3-醇(4.80 g，20.4 mmol)於二氯甲烷(60 mL)及甲醇(30 mL)中之攪拌溶液中添加(重氮甲基)(三甲基)矽烷(12 mL，2.0 M之己烷溶液，24 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。在真空中移除溶劑。矽膠層析得到3.5 g (69%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 0.90 min；MS (ESIpos): m/z = 250 $M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.357 (14.33), 2.493 (0.60), 2.499 (0.80), 2.503 (0.59), 3.310 (3.81), 3.891 (16.00), 7.697 (3.86), 8.070 (4.16)。

化合物07.05

4-[(2-{[6-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



向4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.10 g，2.06 mmol)及4-碘-5-甲氧基-2-甲基吡啶(600 mg，2.41 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2.0 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(660 mg，6.23 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2 . CH_2Cl_2$ (250 mg，306 μmol)。將混合物加熱至回流維持24小時。添加氯仿，將混合物乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到915 mg (84%產率)之標題化合物。

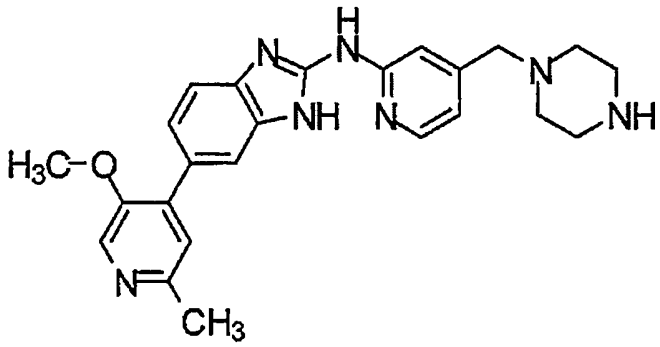
LC-MS (方法5): R_t = 2.56 min；MS (ESIpos): m/z = 530 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.142 (1.07), 1.394 (16.00), 1.909 (0.53), 2.081 (2.48), 2.115 (0.47), 2.354 (0.96), 2.367 (1.45), 2.379 (1.07), 2.451 (4.85), 2.495 (0.89), 2.500 (1.23), 2.505 (0.94), 3.340 (1.11), 3.351 (1.50), 3.364 (1.12), 3.503 (1.71), 3.853 (5.50), 6.915 (0.54), 6.918

(0.56), 6.928 (0.56), 6.931 (0.57), 7.196 (0.97), 7.233 (1.62), 7.242 (0.59), 7.246 (0.56), 7.263 (0.59), 7.267 (0.62), 7.444 (0.62), 7.465 (0.53), 7.661 (0.65), 8.254 (0.85), 8.270 (2.02)。

化合物**07.06**

6-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺



向4-[(2-{[6-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(900 mg，1.70 mmol)於二噁烷(8 mL)中之攪拌溶液中添加鹽酸水溶液(1.4 mL，6.0 M，8.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。添加碳酸氫鈉(5.0 g)，且將混合物攪拌30分鐘。添加THF (50 mL)，經由硫酸鎂過濾混合物，且在真空中移除溶劑。添加乙醚至殘餘物中，藉由過濾移除固體，且在真空中移除溶劑，得到695 mg (95%產率)之標題化合物。

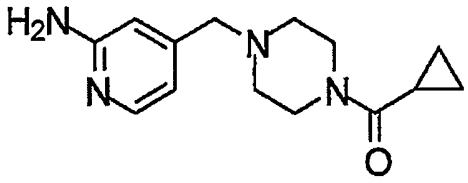
LC-MS (方法5): R_t = 3.30 min；MS (ESIpos): m/z = 535$[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.062 (4.84), 1.079 (9.70), 1.097 (4.89), 1.215 (1.04), 1.730 (2.43), 1.737 (3.18), 1.746 (6.66), 1.754 (3.18), 1.763 (2.43), 2.442 (15.71), 2.495 (5.78), 2.499 (7.44), 2.503 (6.92), 2.508 (5.84), 2.517 (5.16), 2.938 (4.94), 3.163 (1.92), 3.344 (2.08), 3.362 (5.49), 3.379 (5.47), 3.397 (2.11), 3.505 (5.84), 3.573 (3.33), 3.589

(6.93), 3.596 (3.22), 3.606 (2.92), 3.845 (16.00), 6.890 (0.40), 6.905 (2.05), 6.919 (2.00), 7.219 (5.34), 7.249 (4.53), 7.439 (0.74), 7.648 (0.44), 8.243 (2.62), 8.259 (6.56)。

化合物08.01

{4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮



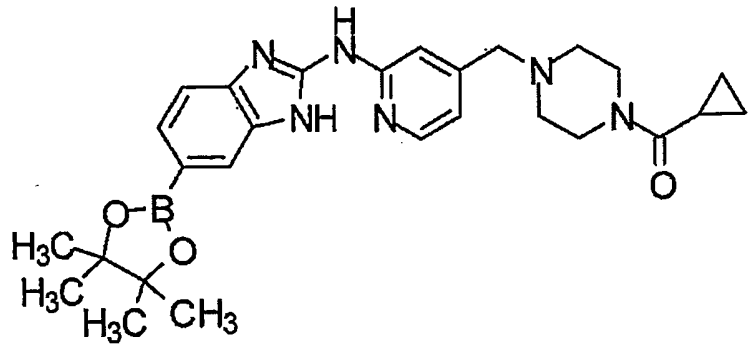
向4-(溴甲基)吡啶-2-胺氫溴酸鹽(10.0 g，37.3 mmol)於乙腈(75 mL)中之攪拌懸浮液中添加碳酸鉀(16.0 g，116 mmol)及環丙基(哌嗪-1-基)甲酮(6.10 g，39.6 mmol) (CAS-RN 59878-57-8)。將混合物在75℃下攪拌2小時。對反應混合物進行直接矽膠層析，得到固體，其經乙醚濕磨，得到7.20 g (74%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 0.14 min；MS (ESIpos): m/z = 261 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.655 (0.49), 0.667 (1.47), 0.674 (3.50), 0.680 (2.08), 0.687 (1.70), 0.694 (4.26), 0.699 (3.30), 0.705 (3.66), 0.712 (3.58), 0.717 (4.34), 0.724 (1.98), 0.737 (0.54), 1.905 (0.42), 1.917 (0.87), 1.924 (0.93), 1.928 (0.69), 1.936 (1.55), 1.942 (0.73), 1.948 (0.90), 1.956 (0.83), 2.304 (1.43), 2.376 (1.45), 2.490 (0.57), 2.495 (1.18), 2.500 (1.61), 2.504 (1.18), 2.509 (0.57), 3.332 (16.00), 3.355 (0.68), 3.462 (1.29), 3.599 (0.53), 3.615 (0.43), 3.661 (1.28), 5.805 (4.16), 6.408 (3.74), 6.428 (2.21), 6.431 (1.88), 6.441 (2.19), 6.444 (1.89), 7.815 (2.34), 7.828 (2.29)。

化合物08.02

環丙基{4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



在0℃下向二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(5.20 g，29.2 mmol)及咪唑(400 mg，5.88 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(50 mL)中之{4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮(7.20 g，27.7 mmol)。將混合物在0℃下攪拌4小時。添加溶解於二氯甲烷(50 mL)中之4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯-1,2-二胺(6.50 g，27.8 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌18小時。添加水，且將混合物用氯仿萃取。

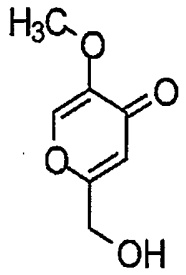
將有機相乾燥(硫酸鎂)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(6.0 mL，39 mmol)，且將混合物在40℃下攪拌8小時。對粗混合物進行直接矽膠層析，得到5.25 g (38%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 2.94 min；MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.666 (0.49), 0.673 (0.85), 0.678 (0.68), 0.686 (0.56), 0.694 (0.98), 0.706 (0.71), 0.711 (0.96), 0.718 (1.06), 0.722 (1.13), 0.730 (0.61), 1.298 (16.00), 1.931 (0.44), 2.360 (0.56), 2.421 (0.56), 2.495 (0.71), 2.499 (0.84), 2.503 (0.58), 3.334 (8.11), 3.501 (2.68), 6.916 (0.70), 6.929 (0.67), 7.185 (0.49), 7.379 (0.50), 8.244 (0.93), 8.257 (0.88)。

化合物**08.03**

2-(羥甲基)-5-甲氧基-4H-哌喃-4-酮



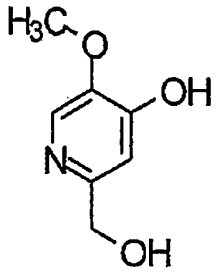
向氫氧化鉀(4.50 g，80.2 mmol)於40 mL水中之溶液中添加5-羥基-2-(羥甲基)-4H-哌喃-4-酮(10.0 g，70.4 mmol，CAS-RN 6269-25-6)，且將混合物在室溫下攪拌直至形成溶液。緩慢添加硫酸二甲酯(6.7 mL，71 mmol)，且將混合物在23℃下攪拌1小時，且隨後在0℃下攪拌1小時。使固體沈澱且藉由過濾收集、用水洗滌且乾燥，得到7.35 g (67%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 0.25 min；MS (ESIpos): m/z = 157 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.499 (0.58), 2.503 (0.45), 3.313 (2.22), 3.644 (16.00), 4.285 (2.03), 4.298 (2.05), 5.657 (0.84), 6.285 (1.58), 6.287 (3.03), 6.289 (1.50), 8.070 (5.73)。

化合物**08.04**

2-(羥甲基)-5-甲氧基吡啶-4-醇



向2-(羥甲基)-5-甲氧基-4H-哌喃-4-酮(6.68 g，42.8 mmol)於甲醇(10 mL)中之攪拌混合物中添加氫氧化銨水溶液(20 mL，c = 25%，130 mmol)。

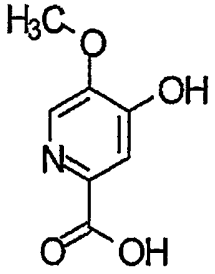
將混合物在密封管中加熱至100℃維持6小時。在真空中移除溶劑。矽膠層析得到4.97 g (75%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 0.14 min；MS (ESIpos): m/z = 156 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.490 (0.83), 2.495 (1.96), 2.499 (2.75), 2.503 (1.80), 2.509 (0.83), 3.320 (16.00), 3.643 (1.52), 4.330 (2.40), 4.343 (2.35)。

化合物08.05

4-羥基-5-甲氧基吡啶-2-甲酸

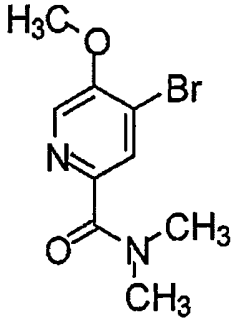


添加濃硝酸(25 mL，c = 65%)及發煙硝酸(5.0 mL，c = 90%)至2-(羥甲基)-5-甲氧基吡啶-4-醇(4.97 g，32.0 mmol)中。將混合物在室溫下攪拌1天，隨後傾入冰水中。將沈澱物藉由過濾收集且溶解於稀氫氧化鈉溶液中。添加鹽酸(c = 2 N)直至達至pH4。使固體沈澱且藉由過濾收集，得到2.90 g之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 0.17 min；MS (ESIpos): m/z = 170 $[M+H]^+$

化合物08.06

4-溴-5-甲氧基-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺



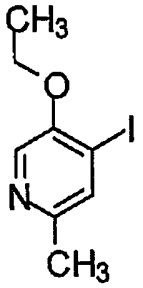
在水浴冷卻下向4-羥基-5-甲氧基吡啶-2-甲酸(1.00 g，5.91 mmol)於DMF (20 mL，260 mmol)中之溶液中緩慢添加三溴化磷(2.0 mL，21 mmol)。將混合物在23℃下攪拌1小時，且隨後在水浴冷卻下緩慢添加至N-甲基甲胺之水溶液(20 mL，c = 40%，160 mmol)中。將混合物在23℃下攪拌1小時。添加飽和氯化鈉溶液，且將混合物用乙酸乙酯萃取、乾燥(硫酸鎂)，且在真空中移除溶劑。使殘餘物由環己烷結晶，得到535 mg (35%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 2.70 min；MS (ESIpos): m/z = 259 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.495 (0.70), 2.500 (0.96), 2.505 (0.71), 2.989 (11.95), 2.996 (12.87), 3.314 (9.25), 4.023 (16.00), 4.028 (1.69), 7.831 (5.65), 8.371 (4.82)。

化合物09.01

5-乙氧基-4-碘-2-甲基吡啶



向4-碘-6-甲基吡啶-3-醇(4.00 g，17.0 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(5.00 g，36.2 mmol)及碘乙烷(2.0 mL，25 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鎂)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到2.54 g (57%產率)之標題化合物。

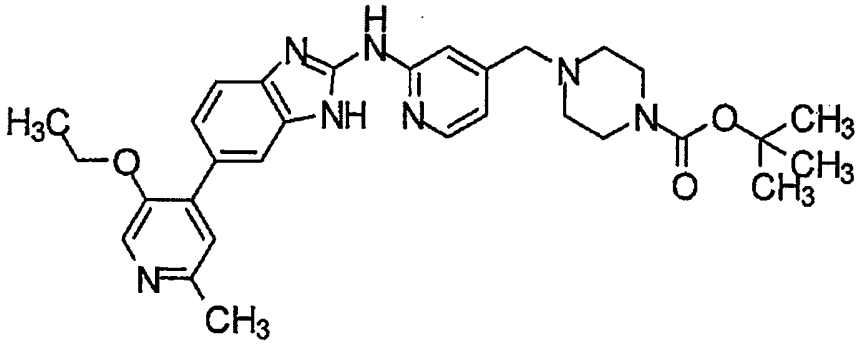
LC-MS (方法5): R_t = 2.38 min；MS (ESIpos): m/z = 264 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.337 (4.18), 1.355 (9.04),

1.373 (4.31), 2.352 (16.00), 2.495 (0.65), 2.499 (0.91), 2.503 (0.65), 3.310 (5.16), 4.126 (1.41), 4.144 (4.20), 4.162 (3.90), 4.178 (1.24), 7.694 (4.21), 8.050 (4.86)。

化合物**09.02**

4-[(2-{[6-(5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



向4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.10 g，2.06 mmol)及5-乙氧基-4-碘-2-甲基吡啶(700 mg，2.66 mmol)於二噁烷(10 mL)及水(2.0 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(660 mg，6.23 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (250 mg，306 μmol)。將混合物加熱至回流維持24小時。添加氯仿，將混合物乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到790 mg (70%產率)之標題化合物。

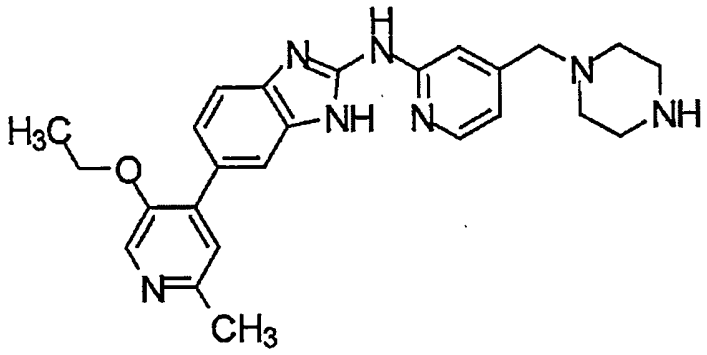
LC-MS (方法5): R_t = 2.68 min；MS (ESIpos): m/z = 544 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.072 (0.43), 1.141 (2.99), 1.155 (0.73), 1.264 (1.16), 1.281 (2.53), 1.299 (1.27), 1.391 (16.00), 2.079 (1.77), 2.113 (1.18), 2.342 (1.05), 2.354 (1.52), 2.366 (1.07), 2.441 (4.84), 2.480 (0.75), 2.495 (0.66), 2.499 (0.90), 2.503 (0.63), 3.334 (2.49), 3.344 (2.36), 3.488 (1.91), 4.069 (0.45), 4.087 (1.36), 4.103 (1.35), 6.904 (0.58),

6.917 (0.58), 7.194 (0.99), 7.229 (1.49), 8.241 (1.75), 8.250 (0.94), 8.264 (0.85)。

化合物09.03

6-(5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺



以4-[(2-{[6-(5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(780 mg，1.43 mmol)為起始物質，化合物09.03係類似於用於製備實例07.06之程序而製備。

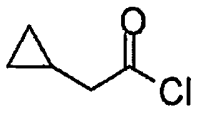
產量：500 mg (79%)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 1.99 min；MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.066 (0.71), 1.083 (1.41), 1.101 (0.74), 1.265 (3.53), 1.283 (7.33), 1.300 (3.82), 2.343 (4.05), 2.442 (16.00), 2.491 (1.40), 2.495 (2.68), 2.500 (3.55), 2.504 (2.68), 2.509 (1.41), 2.754 (4.84), 3.348 (3.72), 3.366 (3.58), 3.383 (2.82), 3.401 (1.80), 3.434 (7.34), 4.070 (1.38), 4.087 (4.27), 4.105 (4.28), 4.122 (1.41), 6.897 (1.89), 6.910 (1.95), 7.184 (3.19), 7.229 (4.01), 7.281 (1.14), 7.301 (1.42), 7.445 (0.55), 8.242 (7.80), 8.256 (2.66)。

化合物09.04

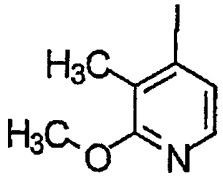
環丙基乙醯氯



向環丙基乙酸(930 μl，10 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之攪拌溶液中添加乙二醯二氯(500 μl，5.7 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌4小時。在真空中小心地濃縮混合物，得到1.00 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即使用。

化合物10.01

4-碘-2-甲氧基-3-甲基吡啶



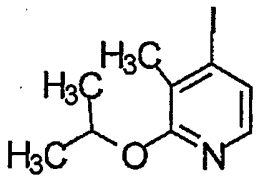
向2-氟-4-碘-3-甲基吡啶(250 mg，1.05 mmol)於甲醇(100 mL)中之攪拌溶液中添加甲醇鋰(1.00 g，26.3 mmol)，且將混合物加熱至回流維持30分鐘。冷卻反應混合物，且添加水。使固體沈澱且藉由過濾收集、用水洗滌且乾燥，得到260 mg (99%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 3.78 min；MS (ESIpos): m/z = 250 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.253 (11.45), 2.493 (0.56), 2.499 (0.76), 2.503 (0.56), 3.319 (15.44), 3.851 (16.00), 7.391 (1.89), 7.404 (2.16), 7.645 (1.63), 7.658 (1.48)。

化合物11.01

4-碘-3-甲基-2-(丙烷-2-基氧基)吡啶



小心地添加氫化鈉(500 mg，60%於油中，12.5 mmol)至丙-2-醇(10

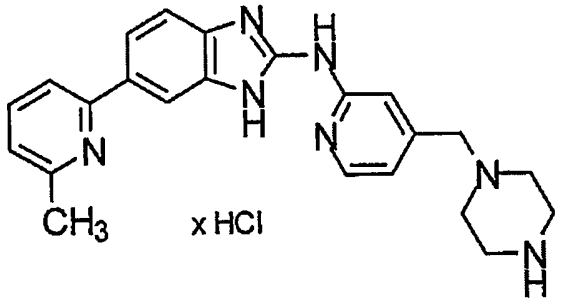
mL，130 mmol)中。在攪拌15分鐘之後，添加2-氟-4-碘-3-甲基吡啶(250 mg，1.05 mmol)，且將混合物在回流下攪拌30分鐘。冷卻反應混合物，且添加水(50 mL)。將混合物用乙醚萃取，將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑，得到210 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即使用。

LC-MS (方法5): R_t = 0.32 min；MS (ESIpos): m/z = 186 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.089 (0.80), 1.273 (0.76), 1.278 (7.25), 1.295 (7.12), 1.354 (0.43), 2.235 (5.53), 2.490 (0.85), 2.495 (1.64), 2.499 (2.12), 2.504 (1.45), 2.509 (0.68), 3.285 (1.16), 3.309 (16.00), 5.200 (0.48), 5.215 (0.64), 5.231 (0.47), 7.356 (1.00), 7.369 (1.11), 7.624 (0.72), 7.639 (0.71)。

化合物**12.01**

6-(6-甲基吡啶-2-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



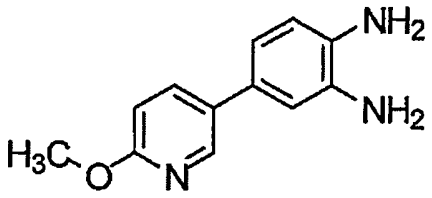
以4-[(2-{[6-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(380 mg，761 μmol)為起始物質，化合物12.01係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：350 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

化合物13.01

4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺



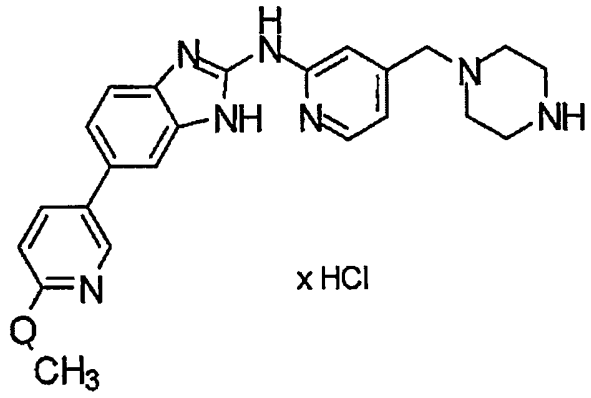
向5-溴-2-甲氧基吡啶(350 µl，95%純度，2.5 mmol)於1-丙醇(12 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀溶液(3.8 mL，2.0 M，7.6 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯-1,2-二胺(660 mg，90%純度，2.54 mmol)、三苯基膦(66.6 mg，254 µmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (178 mg，254 µmol)。將混合物在密封管中加熱至120℃維持14小時。過濾混合物，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到500 mg (82%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.61 min；MS (ESIpos): m/z = 216 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.067 (4.34), 1.154 (0.74), 1.172 (1.54), 1.189 (0.76), 1.988 (2.57), 3.337 (16.00), 3.908 (2.00), 3.943 (0.72), 4.017 (0.59), 4.035 (0.59), 4.567 (1.80), 4.602 (2.04), 5.760 (2.04), 6.555 (3.35), 6.575 (4.68), 6.656 (2.41), 6.661 (2.63), 6.675 (1.69), 6.680 (1.82), 6.775 (4.27), 6.780 (3.75), 6.797 (3.17), 6.799 (2.96), 6.818 (3.24), 6.820 (2.94), 7.528 (0.77), 7.536 (0.79), 7.544 (1.44), 7.547 (2.01), 7.549 (1.90), 7.552 (1.40), 7.555 (1.73), 7.558 (1.65), 7.564 (2.49), 7.566 (1.92), 7.572 (1.83), 7.574 (1.71), 7.592 (1.50), 7.596 (2.56), 7.605 (1.07), 7.610 (1.42), 7.614 (2.27), 7.617 (1.25), 7.622 (2.84), 7.626 (3.62), 7.631 (1.69), 7.639 (1.24), 7.643 (1.96), 7.646 (1.49), 7.762 (2.51), 7.769 (2.45), 7.784 (2.32), 7.790 (2.37), 8.249 (2.86), 8.251 (3.09), 8.256 (3.04)。

化合物**13.02**

6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(110 mg，213 μmol)為起始物質，化合物13.02係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

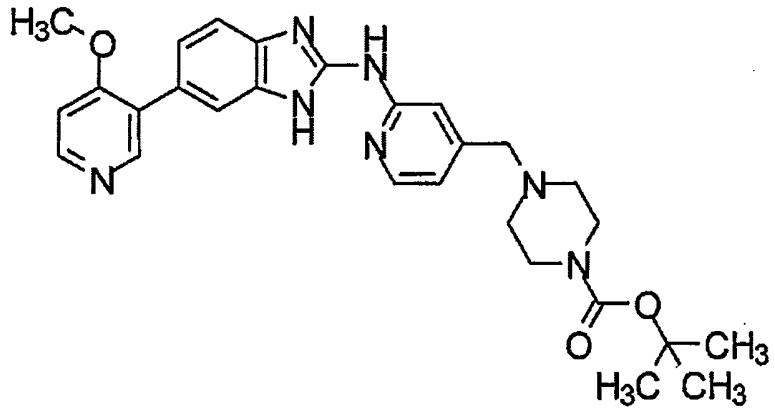
產量：110 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.022 (5.63), 3.358 (1.08), 3.500 (0.69), 3.527 (16.00), 3.878 (9.50), 4.438 (0.98), 6.495 (1.32), 6.520 (1.35), 6.922 (0.98), 6.924 (1.01), 6.944 (1.04), 7.508 (0.90), 7.512 (1.01), 7.523 (1.65), 7.530 (2.24), 7.534 (1.97), 7.599 (1.14), 7.603 (0.93), 7.619 (0.87), 7.624 (0.91), 7.649 (1.47), 7.670 (1.07), 7.709 (1.98), 7.713 (1.43), 7.730 (2.31), 7.735 (1.66), 7.814 (0.90), 7.821 (0.81), 7.838 (1.86), 7.845 (0.92), 7.978 (0.78), 7.984 (0.77), 7.999 (0.69), 8.006 (0.73), 8.450 (1.07), 8.452 (1.04), 8.456 (1.02), 8.458 (1.04), 8.511 (1.03), 8.523 (1.45), 8.535 (0.77)。

化合物**14.01**

4-[(2-{[6-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



向4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(400 mg，748 μmol)及3-溴-4-甲氧基吡啶(169 mg，898 μmol)於二噁烷(4 mL)及水(0.7 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(238 mg，2.25 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2 . CH_2Cl_2$ (91.7 mg，112 μmol)。將混合物加熱至回流維持24小時。進一步添加3-溴-4-甲氧基吡啶(70 mg)，且將混合物加熱至回流維持24小時。添加二氯甲烷，將混合物乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到16.0 mg (4%產率)之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

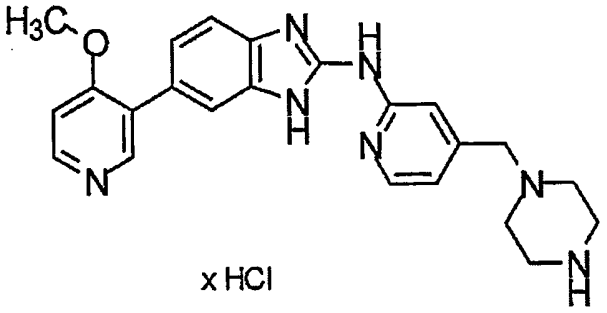
LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.261 (0.74), 1.468 (16.00), 2.330 (1.89), 3.394 (1.99), 3.444 (1.92), 3.927 (1.16), 6.927 (0.58), 6.941 (0.64), 6.953 (0.79), 6.965 (0.70), 7.081 (1.09), 8.283 (0.78), 8.296 (0.74), 8.483 (0.57), 8.497 (0.56), 8.540 (1.04)。

化合物**14.02**

6-(4-甲氧基吡啶-3-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-

胺鹽酸鹽



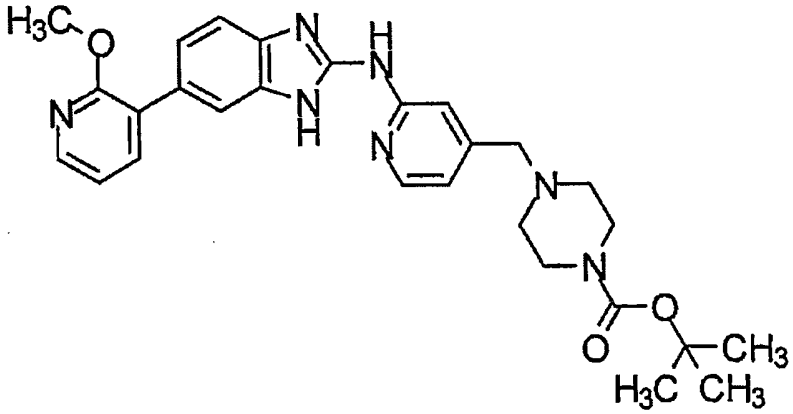
以4-[(2-{[6-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(173 mg，336 μmol)為起始物質，化合物14.02係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：203 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.87 min；MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

化合物15.01

4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



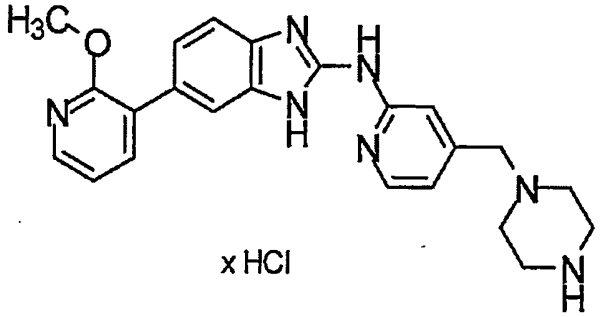
向4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，561 μmol)及3-碘-2-甲氧基吡啶(158 mg，674 μmol)於二噁烷(3 mL)及水(0.55 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(178 mg，1.68 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (68.8

mg，84.2 μmol)。將混合物加熱至回流維持24小時。添加二氯甲烷，將混合物乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到125 mg (43%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 400 $[M+H]^+$

化合物15.02

6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



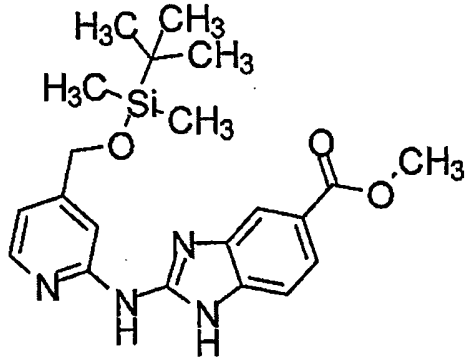
以4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(124 mg，240 μmol)為起始物質，化合物15.02係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：133 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

化合物16.01

2-{[4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯



在0℃下向1H-咪唑(474 mg，6.96 mmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(9.65 g，90%純度，48.7 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(100 mL)中之4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶-2-胺(8.30 g，34.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18小時。添加溶解於二氯甲烷(10 mL)中之3,4-二胺基苯甲酸甲酯(8.95 g，97%純度，52.2 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌16小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。

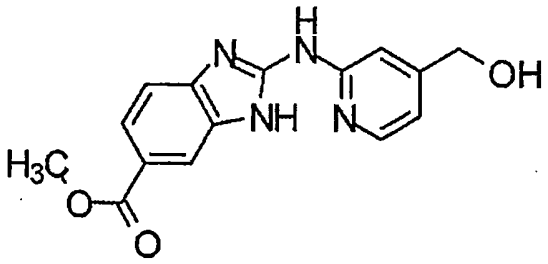
將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(6.5 mL，42 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌48小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到18.3 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.49 min；MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (0.95), 0.055 (1.12), 0.822 (0.79), 0.829 (1.03), 0.873 (16.00), 0.883 (2.39), 0.911 (4.69), 0.932 (4.64), 0.994 (2.85), 1.016 (2.90), 3.762 (4.24), 4.667 (2.03), 5.680 (0.82), 8.175 (0.58), 8.192 (0.54)。

化合物16.02

2-{[4-(羥甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯



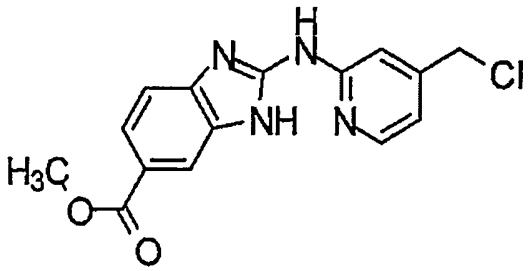
向2-{[4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯(18.3 g，約31.9 mmol)於THF (780 mL)中之攪拌溶液中添加氟化四正丁銨(48 mL，1.0 M，48 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1小時。添加碳酸氫鈉溶液，將混合物攪拌30分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。將固體用乙醇濕磨，得到4.30 g之標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.66 min；MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.523 (0.90), 3.311 (16.00), 4.519 (5.40), 4.532 (5.60), 5.421 (1.89), 5.435 (4.13), 5.450 (1.83), 6.907 (2.02), 6.921 (2.10), 7.179 (4.42), 7.704 (1.10), 8.247 (3.52), 8.260 (3.44), 10.840 (0.74), 12.396 (1.46)。

化合物16.03

2-{[4-(氯甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯



向2-{[4-(羥甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯(4.79 g，16.1 mmol)於二氯甲烷(70 mL)及DMF (100 mL)中之懸浮液中添加亞硫醯二氯(2.3 mL，32 mmol)，且將混合物攪拌72小時。添加碳酸氫鈉之

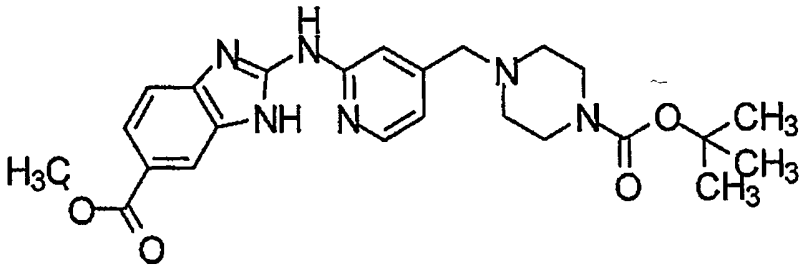
溶液，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用水洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑，得到4.46 g之呈粗產物形式的標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.90 min；MS (ESIpos): m/z = 317 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.523 (1.18), 3.842 (16.00), 4.784 (7.77), 7.031 (1.30), 7.034 (1.26), 7.044 (1.25), 7.048 (1.17), 7.271 (2.54), 7.709 (0.95), 7.730 (0.79), 8.330 (2.10), 8.344 (1.97)。

化合物16.04

2-[(4-{[4-(第三丁氧羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯

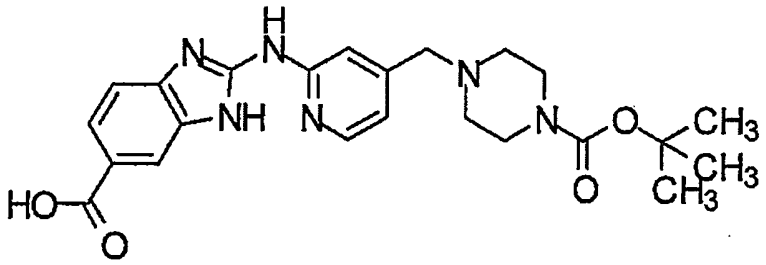


向2-{[4-(氯甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯(2.00 g，6.31 mmol)於DMF (120 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(4.36 g，31.6 mmol)及哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.35 g，12.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加哌嗪-1-甲酸第三丁酯(290 mg)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，其經二氯甲烷/己烷濕磨至LC-MS (方法2): R_t = 1.27 min；MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.393 (16.00), 1.417 (1.02), 2.354 (1.79), 2.369 (1.32), 3.500 (2.12), 3.838 (5.36), 6.941 (0.53), 7.158 (1.22), 8.264 (0.74), 8.281 (0.75), 12.382 (0.53)。

化合物**16.05**

2-[(4-{[4-(第三丁氧羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸



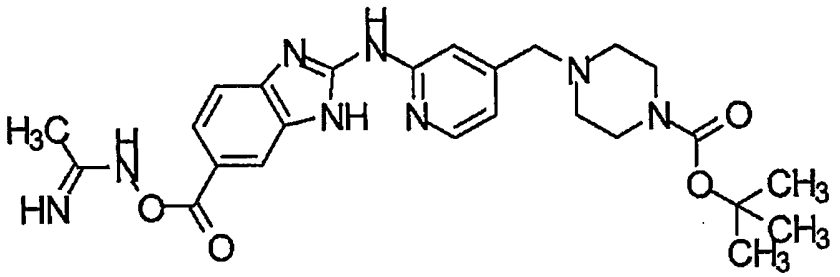
向2-[(4-{[4-(第三丁氧羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯(12.0 g，25.7 mmol)於甲醇(380 mL，9.5 mol)及THF (130 mL，1.6 mol)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉之水溶液(130 mL，2.0 M，260 mmol)。將混合物在70℃下攪拌14小時。將溶液冷卻至室溫，添加鹽酸直至達至pH 7，且在真空中移除溶劑。添加甲苯及二氯甲烷，將混合物攪拌10分鐘，且在真空中移除溶劑。將固體在真空烘箱中在60℃下乾燥隔夜，得到26.4 g (純度約47%)之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.66 min；MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.396 (16.00), 3.361 (0.71), 3.409 (0.69), 7.252 (0.73), 7.696 (0.71), 7.700 (0.70), 7.717 (0.58), 7.721 (0.61), 8.293 (0.59), 8.306 (0.56)。

化合物**16.06**

4-({2-[(6-{[(乙醯亞胺醯胺基)氧基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



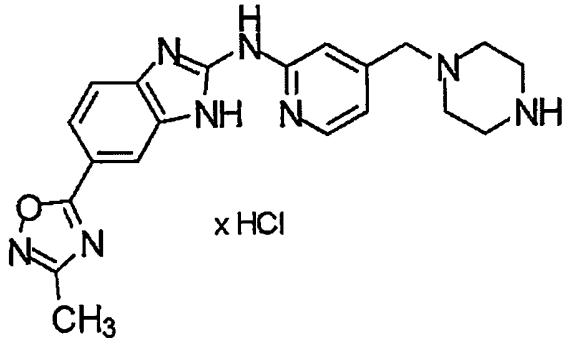
向2-[(4-{[4-(第三丁氧羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸(26.4 g，約25.7 mmol)於DMA (250 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (18 mL，100 mmol)、(1Z)-N'-羥基乙脒(2.85 g，38.5 mmol)及PyBOP (20.0 g，38.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。添加碳酸氫鈉水溶液，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑，得到固體。將固體用二氯甲烷濕磨，得到12.1 g之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.172 (0.56), 1.394 (16.00), 1.822 (4.66), 1.986 (0.98), 2.344 (0.81), 2.357 (1.19), 2.369 (0.85), 3.324 (4.96), 3.336 (0.82), 3.348 (0.97), 3.362 (0.65), 5.755 (3.12), 7.193 (0.72), 8.258 (0.74), 8.272 (0.71)。

化合物**16.07**

6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(8.30 g，16.9 mmol)為起始物質，化合物16.07係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

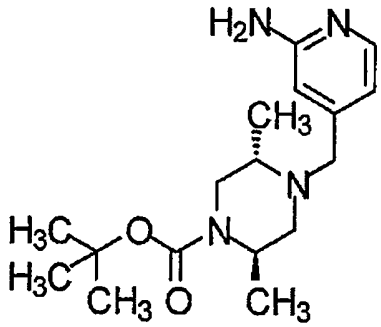
產量：8.50 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.92 min；MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.952 (0.54), 2.428 (15.44), 2.938 (0.58), 3.160 (16.00), 3.331 (1.01), 3.352 (1.18), 3.444 (2.47), 3.455 (1.91), 3.466 (1.15), 3.560 (3.34), 7.585 (2.37), 7.823 (1.72), 7.844 (2.03), 8.037 (1.93), 8.041 (1.88), 8.058 (1.49), 8.063 (1.63), 8.341 (2.28), 8.344 (2.31), 8.536 (1.41), 8.550 (1.38)。

化合物**16.08**

(2R,5S)-4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



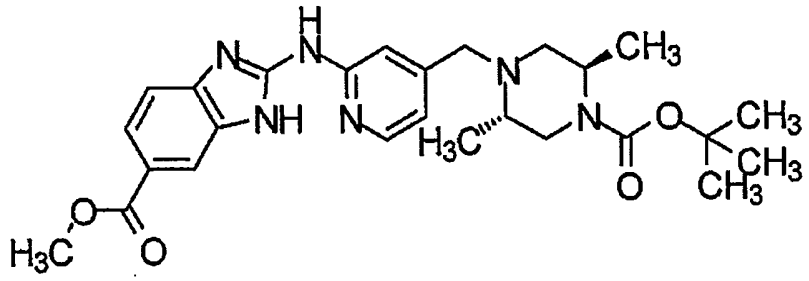
向4-(溴甲基)吡啶-2-胺氫溴酸鹽(2.00 g，7.46 mmol)於乙腈(16 mL)中之攪拌懸浮液中添加碳酸鉀及(2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.76 g，8.21 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到1.72 g (65%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.874 (1.89), 0.890 (1.97), 1.160 (2.09), 1.177 (2.13), 1.381 (1.15), 1.389 (16.00), 5.805 (1.23), 7.796 (0.77), 7.809 (0.78)。

化合物16.09

2-[(4-{[(2S,5R)-4-(第三丁氧羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯



在0℃下向1H-咪唑(72.2 mg，1.06 mmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(1.26 g，90%純度，6.37 mmol)於二氯甲烷(45 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(25 mL)中之(2R,5S)-4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.70 g，5.31 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(30 mL)中之3,4-二胺基苯甲酸甲酯(1.36 g，97%純度，7.96 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。

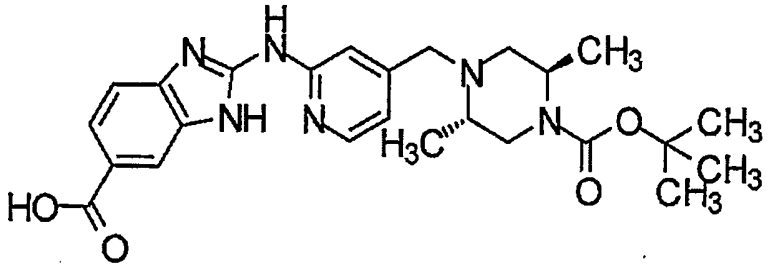
將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(1.18 mL，7.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(0.42 mL，2.6 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘且用二氯甲烷萃取。相繼進行胺基相矽膠層析及矽膠層析，得到564 mg (21%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.41 min；MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

1H-NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.921 (2.33), 0.932 (2.35), 1.227 (2.34), 1.238 (2.33), 1.398 (16.00), 3.448 (0.76), 3.835 (5.47), 7.262 (0.83), 8.250 (0.76), 8.259 (0.74)。

化合物**16.10**

2-[(4-{[(2S,5R)-4-(第三丁氧羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸



向2-[(4-{[(2S,5R)-4-(第三丁氧羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯(560 mg，1.13 mmol)於甲醇(17 mL)及THF (5.6 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉之水溶液(5.7 mL，2.0 M，11 mmol)。將混合物在70℃下攪拌14小時。將溶液冷卻至室溫，添加鹽酸直至達至pH 7，且在真空中移除溶劑。添加甲苯及二氯甲烷，將混合物攪拌10分鐘，且在真空中移除溶劑。將固體在真空烘箱中在60℃下乾燥隔夜，得到1.15 g (純度約47%)之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

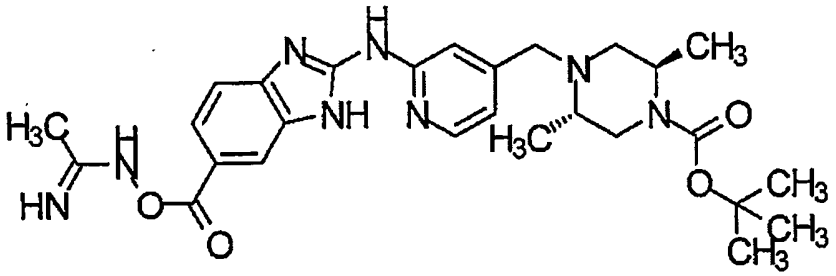
LC-MS (方法2): R_t = 0.74 min；MS (ESIpos): m/z = 481 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.916 (1.78), 0.933 (1.81), 0.980 (0.75), 0.997 (0.79), 1.227 (1.90), 1.244 (1.92), 1.394 (16.00), 8.205 (0.83), 8.218 (0.78)。

化合物**16.11**

(2R,5S)-4-({2-[(6-{[(乙醯亞胺醯胺基)氧基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺

基]吡啶-4-基}甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以2-[(4-{[(2S,5R)-4-(第三丁氧羰基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸(1.15 g，約1.12 mmol)及(1Z)-N'-羥基乙脒(124 mg，1.68 mmol)為起始物質，化合物16.11.係類似於用於製備化合物16.06之程序而製備。

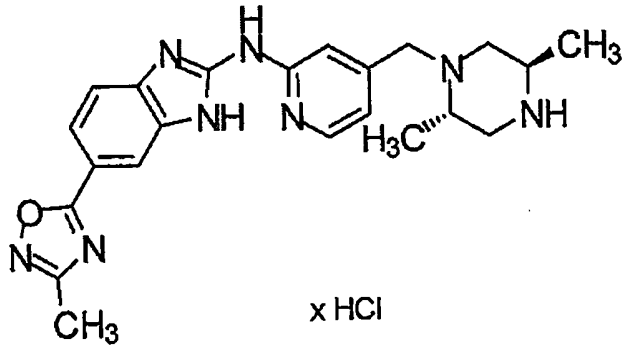
產量：508 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.21 min；MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.921 (1.98), 0.937 (2.00), 1.225 (2.06), 1.242 (2.11), 1.400 (16.00), 1.819 (4.52), 5.758 (2.55), 8.248 (0.85), 8.261 (0.82)。

化合物16.12

N-(4-{[(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以(2R,5S)-2,5-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(360 mg，694

μmol)為起始物質，化合物16.12係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

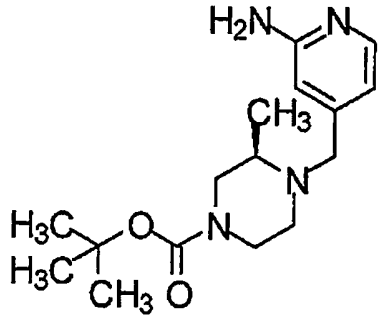
產量：392 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.218 (4.02), 1.234 (4.10), 2.433 (16.00), 3.161 (0.73), 5.759 (10.36), 7.540 (1.48), 7.811 (1.53), 7.832 (1.73), 8.044 (1.83), 8.048 (1.82), 8.065 (1.47), 8.069 (1.54), 8.332 (2.19)。

化合物16.13

(3R)-4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



向4-(溴甲基)吡啶-2-胺氫溴酸鹽(2.00 g，7.46 mmol)於乙腈(16 mL)中之攪拌懸浮液中添加碳酸鉀及(3R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.64 g，8.21 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到1.41 g (55%產率)之標題化合物。

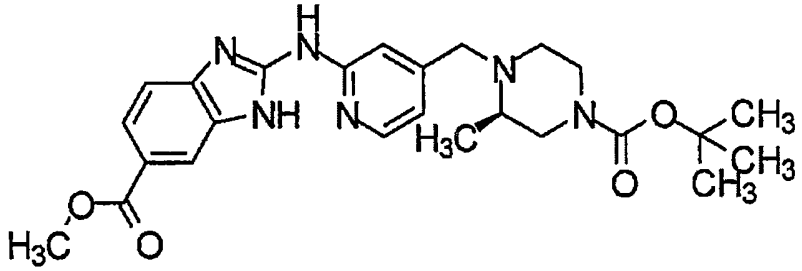
LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.913 (0.82), 0.929 (0.82), 0.995 (1.59), 1.011 (1.61), 1.386 (16.00), 3.307 (1.84), 5.751 (1.86), 5.784

(0.94), 6.401 (0.75), 7.793 (0.57), 7.807 (0.57)。

化合物16.14

2-[(4-{[(2R)-4-(第三丁氧羰基)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯



在0℃下向1H-咪唑(62.2 mg，914 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(1.18 g，90%純度，5.94 mmol)於二氯甲烷(35 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(35 mL)中之(3R)-4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.40 g，4.57 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(1.18 g，90%純度，5.94 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(30 mL)中之3,4-二胺基苯甲酸甲酯(2.04 g，97%純度，11.9 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。

將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(1.03 mL，6.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌72小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(0.37 mL，2.3 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘且用二氯甲烷萃取。胺基相矽膠層析得到583 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

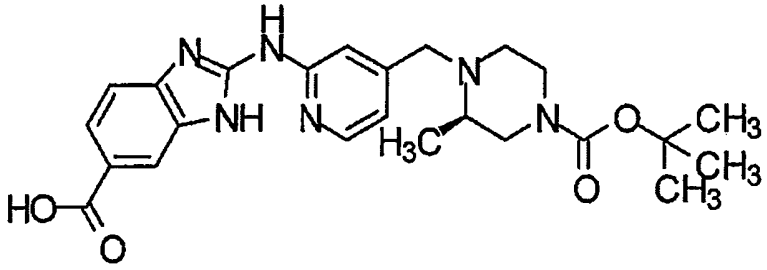
LC-MS (方法2): R_t = 1.31 min；MS (ESIpos): m/z = 481 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.026 (2.36), 1.039 (2.36),

1.394 (16.00), 3.839 (6.00), 5.752 (3.00), 7.190 (0.86), 8.253 (0.81), 8.264 (0.76)。

化合物16.15

2-[(4-{[(2R)-4-(第三丁氧羰基)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸



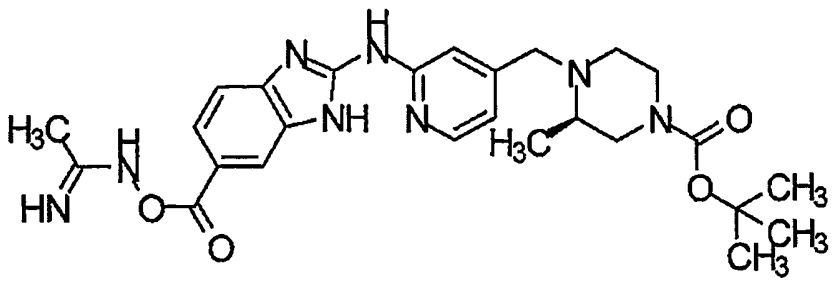
向2-[(4-{[(2R)-4-(第三丁氧羰基)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯(580 mg，1.21 mmol)於甲醇(18 mL，440 mmol)及THF (6.0 mL，74 mmol)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉之水溶液(6.0 mL，2.0 M，12 mmol)。將混合物在70℃下攪拌14小時。將溶液冷卻至室溫，添加鹽酸直至達至pH 7，且在真空中移除溶劑。添加甲苯及二氯甲烷，將混合物攪拌10分鐘，且在真空中移除溶劑。將固體在真空烘箱中在60℃下乾燥隔夜，得到1.4 g (純度：約40%)之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.79 min；MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.396 (16.00), 5.758 (3.59), 7.707 (0.70), 7.711 (0.70), 7.728 (0.58), 7.732 (0.61)。

化合物16.16

(3R)-4-({2-[(6-{[(乙醯亞胺醯胺基)氧基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



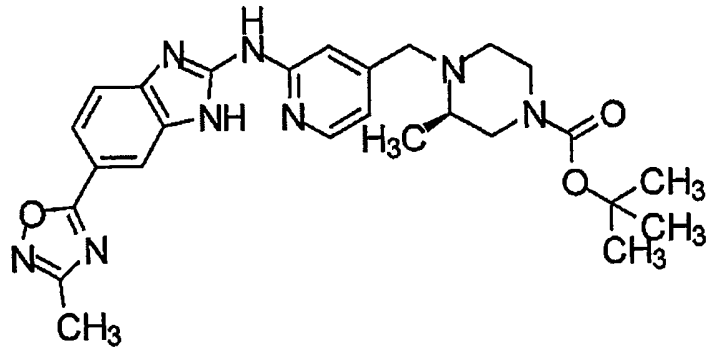
向2-[(4-{[(2R)-4-(第三丁氧羰基)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸(1.40 g，約1.20 mmol)於DMA (12 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (840 μl，4.8 mmol)、(1Z)-N'-羥基乙脒(133 mg，1.80 mmol)及PyBOP (937 mg，1.80 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。添加碳酸氫鈉溶液，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到514 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.026 (2.27), 1.036 (1.39), 1.042 (2.35), 1.054 (1.99), 1.071 (0.87), 1.393 (16.00), 1.821 (5.17), 5.755 (2.41), 7.199 (1.00), 8.249 (0.93), 8.262 (0.88)。

化合物**16.17**

(3R)-3-甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



將(3R)-4-({2-[(6-{[(乙醯亞胺醯胺基)氧基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-

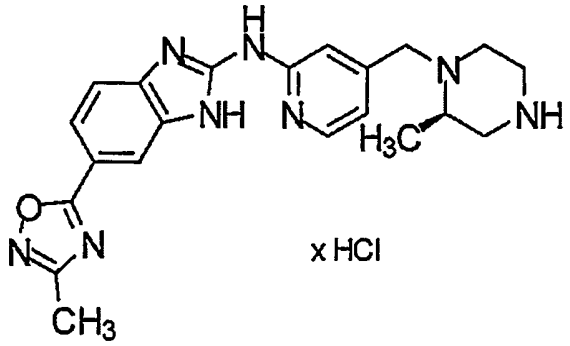
基)胺基]吡啶-4-基}甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(510 mg，976 μmol)及乙酸鈉(88.1 mg，1.07 mmol)於1-丙醇(20 mL)及水(10 mL)中之混合物加熱至100℃維持40小時。在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到310 mg (57%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.029 (2.19), 1.045 (2.23), 1.396 (16.00), 2.085 (3.57), 2.398 (5.85), 7.206 (0.89), 8.273 (0.76), 8.286 (0.73)。

化合物**16.18**

6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以(3R)-3-甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，595 μmol)為起始物質，化合物16.18係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：310 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

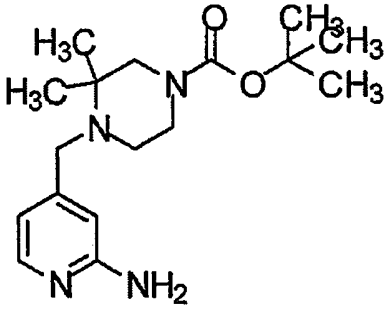
LC-MS (方法2): R_t = 0.99 min；MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.473 (1.02), 2.432 (16.00), 3.332 (0.67), 3.371 (0.83), 3.486 (0.73), 3.488 (0.73), 3.498 (0.72), 5.755

(1.37), 7.575 (1.61), 7.815 (1.54), 7.836 (1.75), 8.042 (1.77), 8.046 (1.80), 8.063 (1.40), 8.067 (1.49), 8.335 (2.06), 8.339 (2.02), 8.527 (0.95), 8.540 (0.87)。

化合物16.19

4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯



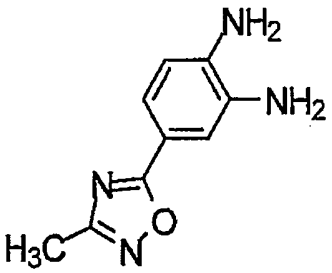
向4-(溴甲基)吡啶-2-胺氫溴酸鹽(2.50 g，9.33 mmol)於DMF (30 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(5.16 g，37.3 mmol)及3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.40 g，11.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。相繼進行胺基相矽膠層析及矽膠層析，得到2.20 g (74%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.004 (9.22), 1.027 (0.55), 1.042 (0.53), 1.390 (16.00), 2.276 (0.67), 3.126 (0.69), 3.335 (3.19), 5.788 (1.25), 6.414 (0.98), 6.423 (0.68), 6.435 (0.58), 7.775 (0.78), 7.777 (0.73), 7.788 (0.73), 7.790 (0.73)。

化合物16.20

4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯-1,2-二胺



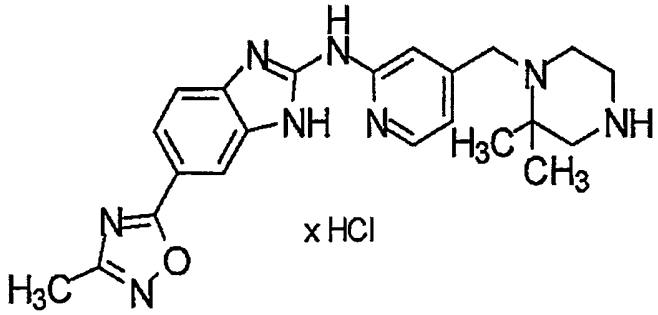
向3,4-二胺基苯甲酸甲酯(10.0 g，60.2 mmol)及N-羥基乙脒(10.6 g，95%純度，135 mmol)於二噁烷(20 mL)中之攪拌懸浮液中添加碳酸銫(19.6 g，60.2 mmol)，且將混合物在110℃下攪拌2小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑，得到固體，其經甲醇濕磨，得到8.00 g (70%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.67 min；MS (ESIpos): m/z = 191 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.308 (16.00), 4.831 (2.74), 5.429 (3.11), 6.583 (2.69), 6.603 (2.81), 7.148 (1.50), 7.153 (1.72), 7.169 (1.30), 7.174 (1.62), 7.212 (3.04), 7.217 (2.53)。

化合物16.21

N-{4-[(2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以3,3-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(980 mg，1.89 mmol)為起始物質，化合物16.21係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：1.06 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一

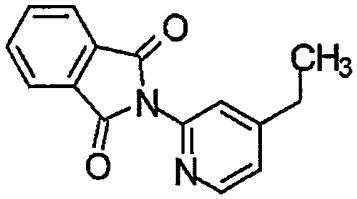
步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 419 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.431 (16.00), 2.523 (0.93), 7.616 (1.03), 7.824 (1.32), 7.845 (1.53), 8.047 (1.81), 8.051 (1.86), 8.068 (1.46), 8.072 (1.56), 8.342 (1.90)。

化合物16.22

2-(4-乙基吡啶-2-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

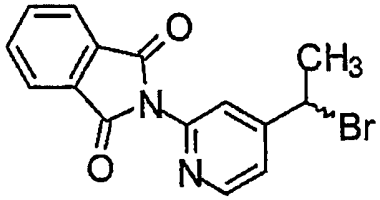


在水浴冷卻下向4-乙基吡啶-2-胺(20.0 g，164 mmol)於二氯甲烷(600 mL)中之攪拌溶液中相繼添加苯-1,2-二羰醯二氯(26 mL，180 mmol)及三乙胺(60 mL，430 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。將混合物用水洗滌，將有機相分離、乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到37.0 g (90%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 3.21 min；MS (ESIpos): m/z = 253 $[M+H]^+$

化合物16.23

(外消旋)-2-{4-[1-溴乙基]吡啶-2-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮



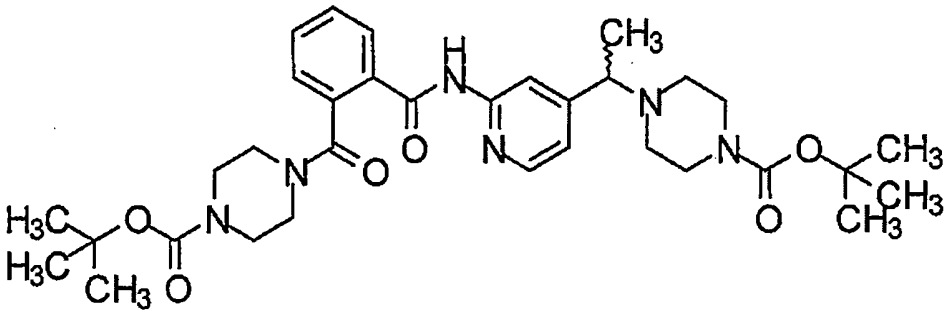
向2-(4-乙基吡啶-2-基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(24.7 g，97.9 mmol)及NBS (19.0 g，107 mmol)於二氯乙烷(300 mL)中之攪拌懸浮液中添加AIBN (800 mg，4.87 mmol)，且將混合物在回流下攪拌1小時。將混合物

用水洗滌，將有機相分離、乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。添加乙醚，且將混合物在室溫下攪拌19小時。將沈澱之固體藉由過濾收集，得到27.8 g (86%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 3.34 min；MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$

化合物16.24

(外消旋)-4-[1-{2-[(2-{[4-(第三丁氧羰基)哌嗪-1-基]羰基}苯甲醯基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

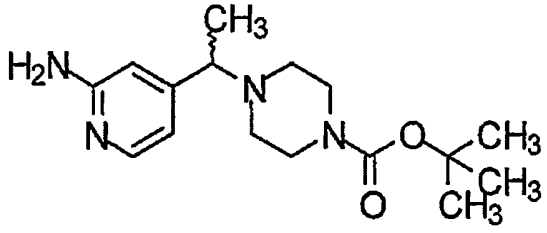


向(外消旋)-2-{4-[1-溴乙基]吡啶-2-基}-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(41.7 g，126 mmol)於乙腈(200 mL)中之攪拌懸浮液中添加碳酸鉀(22.0 g，159 mmol)及哌嗪-1-甲酸第三丁酯(53.0 g，285 mmol)。將混合物在75℃下攪拌1小時。在真空中移除溶劑。添加水，且將混合物用乙醚萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鎂)，且在真空中移除溶劑，得到91.6 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法5): R_t = 3.36 min；MS (ESIpos): m/z = 623 $[M+H]^+$

化合物16.25

(外消旋)-4-[1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

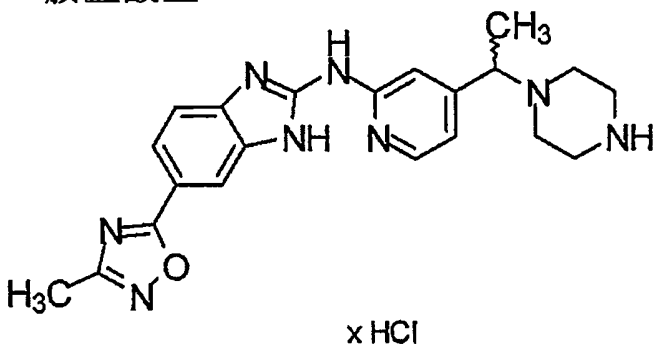


向(外消旋)-4-[1-{2-[(2-{[4-(第三丁氧羰基)哌嗪-1-基]羰基}苯甲醯基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(91.6 g，約113 mmol)於二噁烷(350 mL)中之攪拌溶液中添加水合肼(50 mL，1.0 mol)，且將混合物在回流下攪拌3小時。將混合物冷卻至室溫，且藉由過濾移除沈澱物。添加乙醚，且將混合物用水洗滌。將有機相分離、乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到32.35 g之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 0.71 min；MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

化合物16.26

(外消旋)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



x HCl

以(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(20.1 g，39.8 mmol)為起始物質，化合物16.26係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

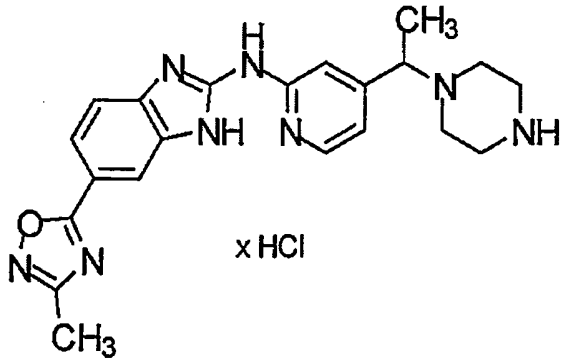
產量：23.3 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.432 (16.00), 7.568 (1.28), 7.818 (1.34), 7.839 (1.61), 8.045 (1.77), 8.048 (1.67), 8.066 (1.34), 8.070 (1.39), 8.338 (1.75), 8.342 (1.72)。

化合物16.27

6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg，198 μmol)為起始物質，化合物16.27係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

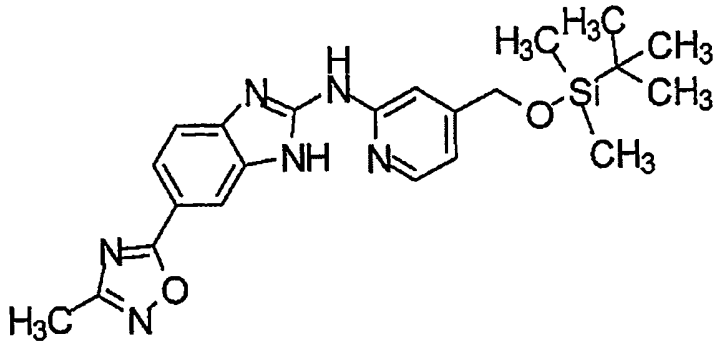
產量：100 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.085 (0.81), 1.104 (0.65), 1.678 (1.45), 2.434 (16.00), 3.367 (0.61), 3.385 (0.67), 3.452 (0.88), 5.760 (0.52), 7.583 (1.64), 7.830 (1.64), 7.851 (1.88), 8.057 (2.08), 8.060 (1.97), 8.078 (1.56), 8.082 (1.62), 8.347 (2.10), 8.350 (2.06), 8.573 (1.12), 8.586 (1.05)。

化合物16.28

N-[4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶-2-基]-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺



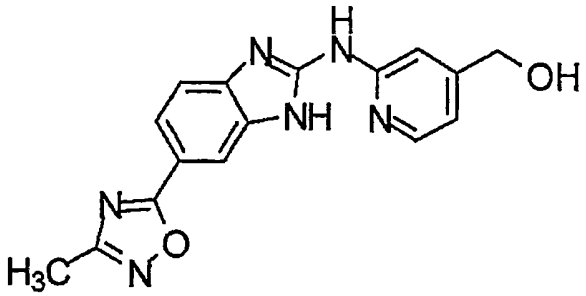
在0℃下向1H-咪唑(143 mg)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(2.18 g，90%純度)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(20 mL)中之4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶-2-胺(2.50 g，參見化合物04.03)。將混合物在室溫下攪拌18小時。添加溶解於二氯甲烷(20 mL)中之4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯-1,2-二胺(2.06 g，97%純度；參見化合物16.20)，且將混合物在室溫下攪拌16小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相分離且經由矽膠過濾，得到4.7 g之固體，將其溶解於二氯甲烷(50 mL)中。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(3.0 ml)，且將混合物在室溫下攪拌16小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(3.0 ml)，且將混合物攪拌3小時。在真空中移除溶劑。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，其經乙醇濕磨，得到1.7 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.52 min；MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.150 (13.83), 0.970 (1.53), 0.978 (16.00), 2.424 (3.52), 4.777 (1.65)。

化合物16.29

(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲醇



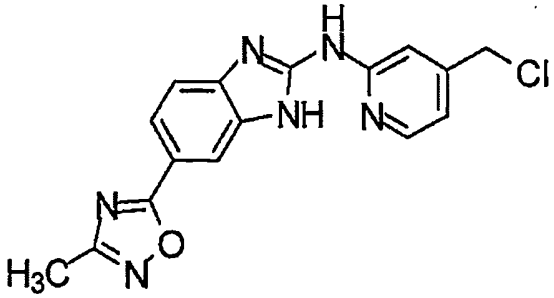
向粗N-[4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶-2-基]-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺(1.70 g)於THF (51 mL)及乙醇(17 mL)中之攪拌溶液中添加鹽酸水溶液(5.8 ml，2.0 M)，且將溶液攪拌1小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯及己烷(1:1混合物)萃取。移除有機相。添加2 M氫氧化鈉之水溶液至水相中直至達至pH 6.5，且將溶液用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。將膠狀物質懸浮於氯仿中且在真空中濃縮兩次，得到2.2 g之粗產物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.86 min；MS (ESIpos): m/z = 322 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.688 (16.00), 2.390 (12.03), 4.529 (4.87), 6.898 (1.15), 6.901 (1.15), 6.912 (1.17), 6.915 (1.15), 7.498 (1.28), 7.519 (1.51), 7.552 (0.99), 7.744 (1.31), 7.749 (1.31), 7.765 (1.08), 7.769 (1.09), 8.084 (1.35), 8.225 (1.78), 8.237 (1.77)。

化合物16.30

N-[4-(氯甲基)吡啶-2-基]-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺



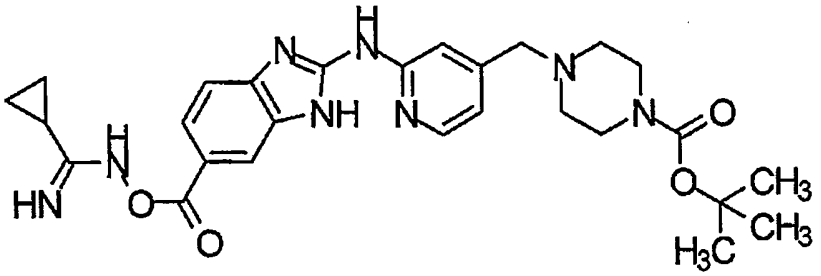
向粗(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲醇(2.20 g)於二氯甲烷(100 mL)中之懸浮液中添加亞硫醯二氯(570 µl)，且將混合物攪拌19小時。添加碳酸氫鈉之水溶液，且將混合物用二氯甲烷及甲醇之混合物(10:1)萃取，且隨後用氯仿及甲醇之混合物(5:1)萃取。將有機相合併、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。將殘餘物用乙醇濕磨，得到900 mg之標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.89 min；MS (ESIpos): m/z = 340 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.155 (5.25), 2.399 (16.00), 4.793 (6.94), 5.134 (1.31), 7.049 (0.91), 7.062 (0.91), 7.272 (2.11), 8.352 (1.10), 8.365 (1.03)。

化合物17.01

4-[(2-{[6-({[(環丙基碳醯亞胺醯基)胺基]氧基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



向2-[(4-{[4-(第三丁氧羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸(18.6 g，約19.3 mmol)於DMA (440 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (67 mL，390 mmol)、N'-羥基環丙烷甲脒(5.80 g，57.9 mmol)及PyBOP (15.1 g，29.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加PyBOP (15.1 g，29.0 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1小時。添加碳酸氫鈉溶液，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。

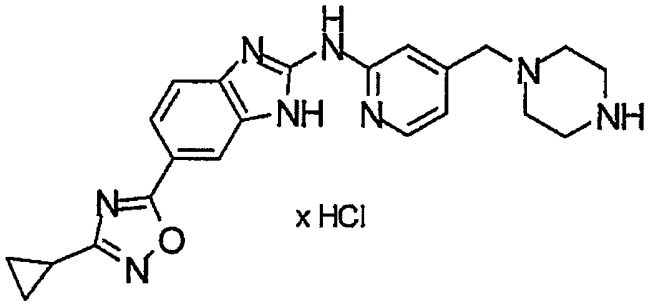
矽膠層析得到7.50 g之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.743 (0.52), 0.749 (0.69), 0.764 (0.53), 0.770 (0.72), 0.830 (0.73), 0.835 (0.76), 0.842 (0.81), 0.849 (0.68), 1.394 (16.00), 1.513 (0.46), 2.083 (4.98), 2.343 (0.85), 2.356 (1.30), 2.369 (0.95), 3.323 (3.31), 3.502 (1.61), 5.755 (1.09), 7.182 (0.88), 8.259 (0.78), 8.272 (0.74)。

化合物17.02

6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(6.40 g，12.4 mmol)為起始物質，化合物17.02係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：6.11 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

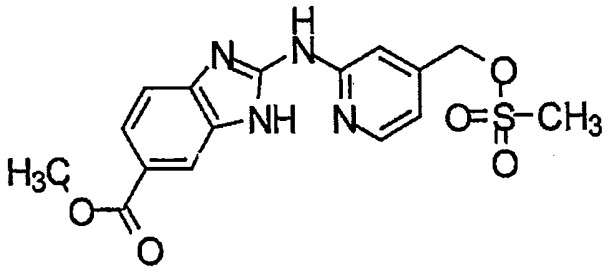
LC-MS (方法2): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.985 (0.72), 0.995 (2.52), 1.002 (2.55), 1.007 (2.47), 1.014 (2.28), 1.023 (0.89), 1.107 (0.89), 1.116 (2.27), 1.122 (1.78), 1.127 (1.43), 1.137 (2.33), 1.143 (1.84), 2.180 (0.86),

2.188 (0.94), 2.201 (1.58), 2.213 (0.81), 2.221 (0.74), 3.159 (1.66), 3.165 (16.00), 3.218 (1.33), 3.381 (2.84), 3.565 (2.36), 7.533 (2.14), 7.785 (1.79), 7.806 (2.06), 7.994 (2.23), 7.999 (1.96), 8.016 (1.68), 8.019 (1.65), 8.305 (2.44), 8.505 (1.49), 8.517 (1.38)。

化合物17.03

2-[(4-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯

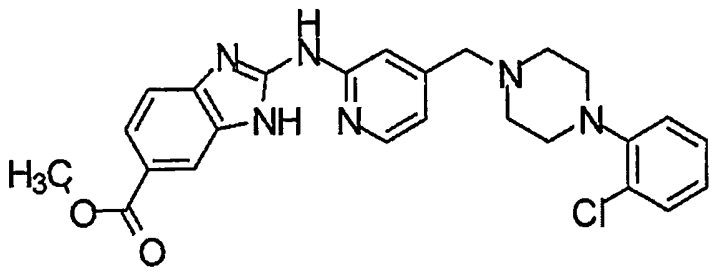


在0℃下向2-{[4-(羥甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯(4.30 g，14.4 mmol)及DIPEA (25 mL，140 mmol)於二氯甲烷(71 mL)中之攪拌溶液中添加甲磺醯氯(1.7 mL，22 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。進一步添加甲磺醯氯(1.7 mL，22 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。添加碳酸氫鈉水溶液，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑，得到8.10 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIneg): m/z = 375 $[M-H]^+$

化合物17.04

2-[(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯



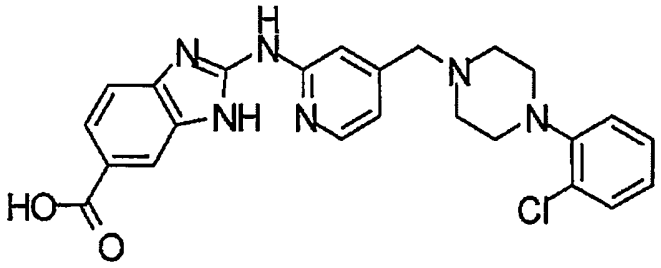
向2-[(4-{[(甲磺醯基)氧基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯(7.50 g，約15.9 mmol)於DMF (120 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(11.0 g，79.7 mmol)及1-(2-氯苯基)哌嗪(6.27 g，31.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到1.65 g之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.41 min ; MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.156 (0.92), 1.174 (2.03), 1.192 (1.05), 1.987 (3.67), 2.523 (1.28), 2.598 (2.17), 2.609 (1.96), 2.730 (7.89), 2.732 (7.36), 2.890 (9.81), 3.023 (2.71), 3.571 (4.51), 3.842 (16.00), 3.845 (5.51), 4.020 (0.79), 4.038 (0.80), 6.982 (0.90), 6.993 (0.85), 7.017 (0.89), 7.021 (0.95), 7.036 (1.45), 7.040 (1.55), 7.055 (1.06), 7.059 (1.11), 7.159 (1.28), 7.163 (1.32), 7.180 (1.94), 7.183 (1.64), 7.207 (2.42), 7.279 (1.26), 7.283 (1.30), 7.298 (1.23), 7.302 (1.51), 7.303 (1.31), 7.318 (0.81), 7.322 (0.93), 7.389 (2.38), 7.393 (2.27), 7.409 (2.01), 7.413 (1.82), 7.716 (0.67), 7.952 (1.30), 8.157 (0.67), 8.284 (1.38), 8.297 (1.33), 12.381 (1.03)。

化合物**17.05**

2-[(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸



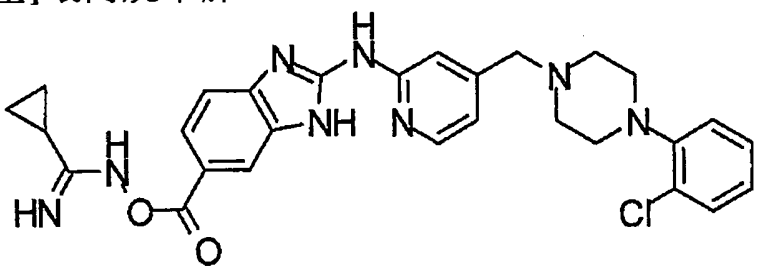
向2-[(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯(3.00 g，6.29 mmol)於甲醇(130 mL)及THF (42 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉之水溶液(42 mL，2.0 M，85 mmol)。將混合物在70℃下攪拌14小時。添加水，且將混合物攪拌10分鐘且用乙酸乙酯萃取。將有機相在真空中濃縮，得到3.1 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.80 min；MS (ESIpos): m/z = 463 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.715 (1.69), 2.296 (1.01), 2.327 (0.61), 2.518 (4.70), 2.523 (3.85), 2.601 (8.03), 2.665 (0.92), 2.669 (1.02), 2.673 (0.79), 3.022 (10.32), 3.167 (16.00), 3.567 (15.58), 3.625 (0.72), 3.844 (0.68), 5.756 (9.34), 6.919 (5.22), 6.922 (5.09), 6.932 (5.24), 6.935 (5.17), 7.009 (3.42), 7.013 (3.64), 7.027 (5.24), 7.032 (5.50), 7.047 (4.23), 7.051 (4.39), 7.156 (5.01), 7.160 (5.24), 7.176 (7.20), 7.180 (6.40), 7.260 (1.62), 7.264 (1.80), 7.274 (5.92), 7.278 (6.21), 7.293 (5.97), 7.296 (6.19), 7.298 (5.25), 7.302 (1.47), 7.313 (3.23), 7.317 (3.23), 7.383 (8.45), 7.387 (8.10), 7.403 (8.10), 7.407 (7.33), 7.498 (3.31), 7.719 (3.82), 7.723 (3.74), 7.743 (3.49), 8.029 (2.18), 8.246 (8.37), 8.260 (7.70)。

化合物17.06

N-[({2-[(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}羰基)氧基]環丙烷甲脒



向2-[(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸(200 mg，約432 μmol)於DMA (5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (450 μl，2.6 mmol)、N'-羥基環丙烷甲脒(38 μl，97%純度，650 μmol)及PyBOP (337 mg，648 μmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加PyBOP (337 mg，648 μmol)及DIPEA (450 μl，2.6 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且使固體沈澱且藉由過濾收集。添加碳酸鉀溶液至固體中，且將混合物用二氯甲烷/甲醇(20:1)萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑，得到固體。將固體用溫乙醇濕磨，得到160 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

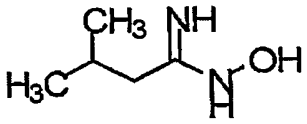
LC-MS (方法2): R_t = 1.25 min ; MS (ESIneg): m/z = 543 $[M-H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.732 (1.54), 0.744 (4.70), 0.751 (6.32), 0.759 (4.26), 0.766 (4.71), 0.771 (6.47), 0.780 (3.04), 0.787 (0.83), 0.795 (0.71), 0.800 (0.86), 0.816 (0.90), 0.823 (2.80), 0.831 (6.59), 0.837 (7.03), 0.844 (7.27), 0.850 (6.17), 0.855 (1.98), 0.863 (1.71), 1.090 (0.84), 1.107 (0.42), 1.481 (1.17), 1.494 (2.25), 1.503 (2.23), 1.507 (1.42), 1.515 (4.12), 1.523 (1.25), 1.528 (2.06), 1.536 (1.99), 1.549 (0.86), 2.322 (0.73), 2.327 (1.03), 2.331 (0.73), 2.523 (2.38), 2.664 (0.88), 2.669 (1.12), 2.674 (0.84), 3.024 (10.36), 3.391 (0.41), 3.481 (1.00), 3.573 (16.00), 6.242 (4.83), 6.959 (0.56), 6.976 (4.07), 6.989 (4.02), 7.017 (2.92), 7.021 (3.04), 7.036 (5.10), 7.039 (5.42), 7.055 (3.62), 7.058 (3.80), 7.159 (4.43), 7.163 (4.71), 7.180 (6.40), 7.183 (5.91), 7.236 (6.35), 7.279 (3.73), 7.283 (4.05), 7.298 (4.56), 7.302 (5.12), 7.318 (2.55), 7.322 (2.67), 7.389 (7.59),

7.393 (7.42), 7.408 (6.71), 7.412 (6.50), 7.810 (1.76), 8.174 (0.81), 8.277 (7.27), 8.290 (6.89), 10.774 (0.64), 12.323 (1.01)。

化合物18.01

N-羥基-3-甲基丁脒



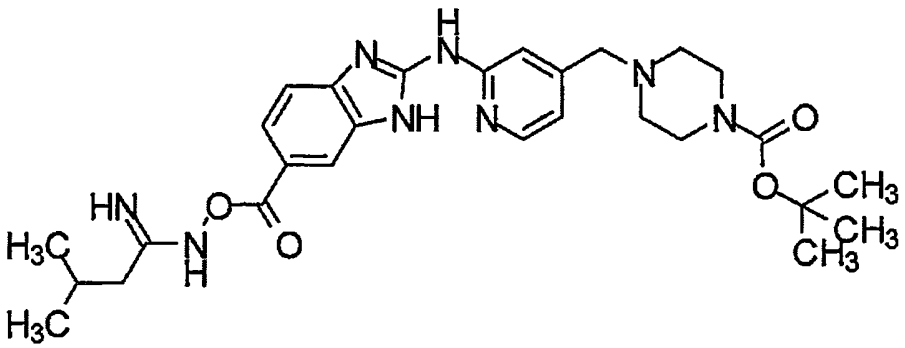
向3-甲基丁腈(1.00 g，98%純度，11.8 mmol)及羥胺鹽酸鹽(1.84 g，98%純度，25.9 mmol)於乙醇(12 mL)中之攪拌混合物中添加三乙胺(3.8 mL，27 mmol)，且將混合物加熱至75℃維持14小時。將混合物冷卻至室溫，且藉由過濾移除固體。在真空中濃縮溶液。添加乙酸乙酯至殘餘物中，再次攪拌混合物，藉由過濾移除固體。在真空中濃縮溶液，得到0.60 g (44%產率)之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 0.53 min；MS (ESIpos): m/z = 117 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.842 (15.79), 0.858 (16.00), 0.874 (0.68), 1.793 (2.16), 1.795 (2.19), 1.812 (4.22), 1.891 (0.72), 1.907 (1.14), 1.911 (0.68), 1.988 (0.44), 5.354 (1.03), 8.709 (0.81)。

化合物18.02

4-[(2-{[6-({[(3-甲基丁醯亞胺醯基)胺基]氧基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



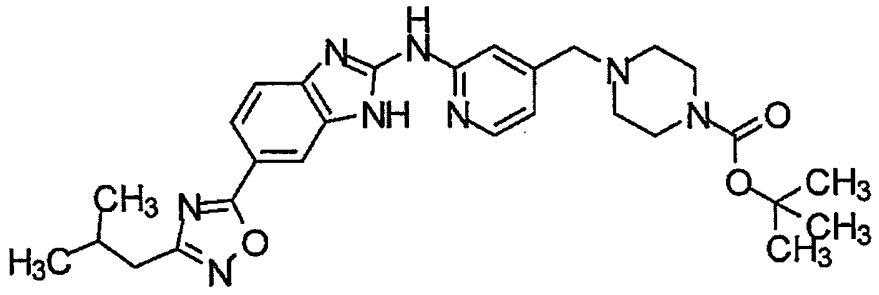
向2-[(4-{[4-(第三丁氧羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸(400 mg，約407 μmol)於NMP (10 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1.4 mL，8.1 mmol)、粗N-羥基-3-甲基丁脒(142 mg)及PyBOP (635 mg，1.22 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。添加碳酸氫鈉溶液，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到190 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 551 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.929 (3.45), 0.944 (3.59), 1.396 (16.00), 1.713 (2.29), 1.721 (2.32), 1.729 (6.21), 1.738 (2.36), 1.746 (2.41), 1.989 (1.27), 2.348 (0.91), 2.360 (1.35), 2.372 (0.97), 2.992 (1.59), 2.998 (1.06), 3.001 (2.44), 3.008 (4.48), 3.012 (2.08), 3.015 (2.15), 3.018 (4.50), 3.021 (1.61), 3.025 (2.43), 3.028 (1.02), 3.034 (1.54), 3.351 (1.14), 3.505 (1.50), 7.187 (0.82), 8.259 (0.67), 8.273 (0.66)。

化合物18.03

4-{[2-({6-[3-(2-甲基丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



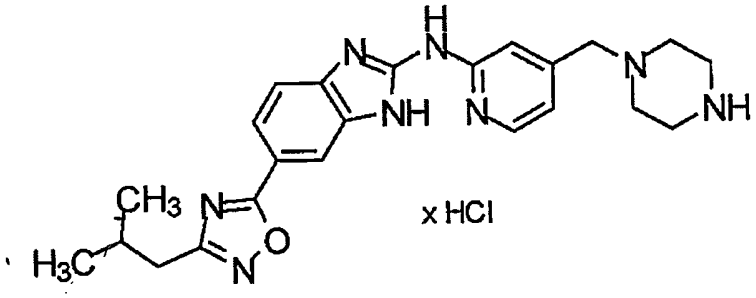
將4-[(2-{[6-({[(3-甲基丁醯亞胺醯基)胺基]氧基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(190 mg，345 μmol)及乙酸鈉(31.1 mg，380 μmol)於1-丙醇(9 mL)及水(4.5 mL)中之混合物加熱至100℃維持14小時。在真空中移除溶劑。矽膠層析得到133 mg (72%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.51 min；MS (ESIpos): m/z = 533 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.974 (5.62), 0.991 (5.63), 1.396 (16.00), 1.712 (2.85), 1.721 (3.16), 1.729 (7.23), 1.737 (3.05), 1.746 (2.79), 2.327 (0.58), 2.349 (1.21), 2.362 (1.74), 2.374 (1.25), 2.523 (1.53), 2.624 (1.61), 2.641 (1.47), 2.990 (1.91), 3.000 (3.08), 3.006 (5.08), 3.010 (3.00), 3.017 (5.10), 3.023 (2.87), 3.033 (1.74), 3.351 (1.62), 3.511 (2.00), 7.193 (0.59), 8.279 (0.76), 8.292 (0.71)。

化合物**18.04**

6-[3-(2-甲基丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-{[2-({6-[3-(2-甲基丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-

基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(133 mg，250 μmol)為起始物質，化合物18.04係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

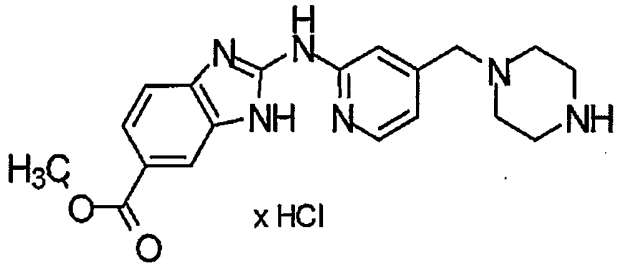
產量：139 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.979 (15.36), 0.995 (16.00), 1.720 (5.48), 1.729 (5.52), 1.737 (14.93), 1.745 (5.57), 1.754 (5.66), 2.117 (0.80), 2.134 (1.03), 2.151 (0.79), 2.327 (0.57), 2.523 (1.24), 2.661 (4.05), 2.669 (1.10), 2.678 (3.82), 3.001 (4.02), 3.004 (1.82), 3.007 (2.55), 3.010 (5.85), 3.017 (11.15), 3.021 (4.90), 3.024 (4.97), 3.027 (11.03), 3.031 (3.65), 3.034 (5.78), 3.038 (2.36), 3.040 (1.75), 3.044 (3.67), 3.386 (1.76), 3.565 (1.12), 3.910 (0.94), 7.533 (1.44), 7.805 (1.18), 7.826 (1.36), 8.047 (1.40), 8.052 (1.43), 8.069 (1.17), 8.073 (1.22), 8.346 (1.72), 8.519 (0.95), 8.532 (0.93)。

化合物18.05

2-{[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯鹽酸鹽



以2-[(4-{[4-(第三丁氧羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯(5.00 g，10.7 mmol)為起始物質，化合物18.05係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：5.20 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一

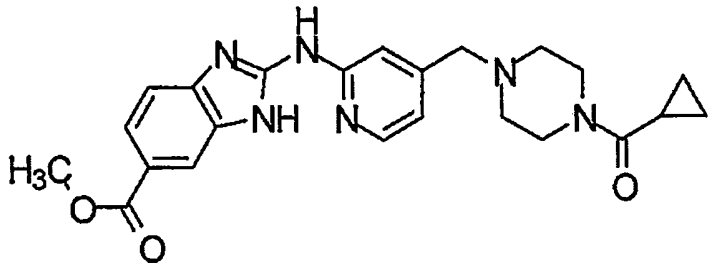
步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.92 min ; MS (ESIpos): m/z = 367 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (1.07), 2.523 (0.74), 3.892 (16.00), 7.543 (1.71), 7.726 (1.47), 7.747 (1.72), 7.949 (1.93), 7.952 (1.99), 7.969 (1.57), 7.973 (1.65), 8.258 (1.94), 8.261 (1.92), 8.514 (0.98), 8.527 (0.95)。

化合物18.06

2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯



向2-{[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯鹽酸鹽(2.10 g，約5.21 mmol)於DMA (85 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (3.6 mL，21 mmol)、環丙烷甲酸(650 µl，95%純度，7.8 mmol)及PyBOP (4.07 g，7.82 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加碳酸氫鈉溶液，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用二氯甲烷/甲醇(20:1)萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析，隨後用乙醇/水(1:1)濕磨，得到1.45 g之標題化合物。

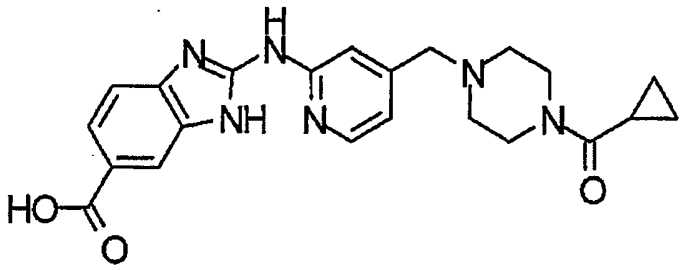
LC-MS (方法2): R_t = 1.00 min ; MS (ESIpos): m/z = 435 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.677 (0.96), 0.684 (2.29), 0.690 (1.36), 0.697 (1.07), 0.704 (2.77), 0.710 (2.23), 0.715 (2.35), 0.722 (2.34), 0.727 (2.83), 0.734 (1.28), 1.940 (0.57), 1.947 (0.59), 1.959 (1.02),

1.971 (0.57), 1.979 (0.53), 2.327 (0.53), 2.367 (0.92), 2.442 (0.93), 2.523 (1.60), 3.527 (5.36), 3.703 (0.84), 3.841 (16.00), 6.959 (1.16), 6.971 (1.18), 7.192 (2.36), 7.700 (0.70), 8.273 (1.99), 8.287 (1.92)。

化合物18.07

2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸

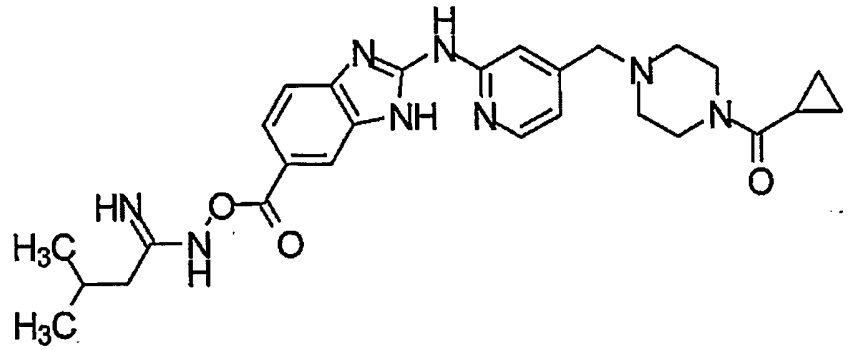


向2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸甲酯(1.42 g，3.27 mmol)於甲醇(10 mL)及THF (26 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉之水溶液(15 mL，2.0 M，31 mmol)。將混合物在70℃下攪拌56小時。添加鹽酸直至達至pH 7。在真空中移除有機溶劑，且將水性混合物凍乾。將殘餘物溶解於DMA (50 mL)中，且添加碳酸鉀(2.47 g，17.9 mmol)、環丙烷甲酸(420 µl，5.4 mmol)及HATU (1.77 g，4.65 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，將混合物攪拌30分鐘，且將混合物用己烷萃取。將水相凍乾，得到8.5 g (純度約17%)之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 0.59 min；MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

化合物18.08

N-[({2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}羰基)氧基]-3-甲基丁脒



向2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸(1.20 g，約485 μmol)於DMA (15 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1.7 mL，9.7 mmol)、粗N-羥基-3-甲基丁脒(169 mg，約1.46 mmol)及PyBOP (757 mg，1.46 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。進一步添加粗N-羥基-3-甲基丁脒(60 mg)及PyBOP (251 mg)，且將混合物在室溫下攪拌56小時。添加碳酸氫鈉溶液，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到134 mg之標題化合物。

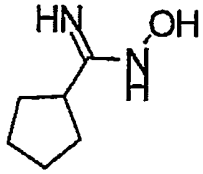
LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.666 (0.50), 0.678 (1.55), 0.685 (3.64), 0.690 (2.19), 0.697 (1.70), 0.704 (4.39), 0.709 (3.70), 0.714 (3.96), 0.721 (3.64), 0.726 (4.32), 0.733 (1.95), 0.745 (0.44), 0.928 (15.47), 0.943 (16.00), 1.254 (0.54), 1.931 (0.44), 1.944 (0.93), 1.951 (1.02), 1.956 (0.94), 1.964 (2.24), 1.969 (2.08), 1.975 (2.46), 1.988 (5.61), 2.007 (1.11), 2.021 (1.01), 2.038 (0.62), 2.043 (0.48), 2.323 (0.75), 2.327 (1.05), 2.331 (0.87), 2.337 (0.65), 2.365 (1.56), 2.444 (1.59), 2.518 (3.06), 2.523 (2.10), 2.665 (0.64), 2.669 (0.89), 2.673 (0.64), 3.498 (1.54), 3.528 (6.67), 3.704 (1.47), 6.347 (0.62), 6.389 (1.08), 6.965 (1.37), 7.200 (3.74), 7.351 (0.68), 7.372 (0.75), 7.842 (0.72), 7.863 (0.62), 8.098 (0.72), 8.222

(1.15), 8.270 (2.80), 8.283 (2.66), 10.830 (0.76), 12.307 (1.30), 12.330 (0.82)。

化合物19.01

N-羥基環戊烷甲脒



向環戊烷甲腈(1.00 g，98%純度，10.3 mmol)及羥胺鹽酸鹽(876 mg，98%純度，12.4 mmol)於乙醇(10 mL)中之攪拌混合物中添加三乙胺(2.2 mL，15 mmol)，且將混合物加熱至75℃維持14小時。將混合物冷卻至室溫，添加乙醚，且藉由過濾移除固體。在真空中濃縮溶液。添加乙醚至殘餘物中，再次攪拌混合物，藉由過濾移除固體。在真空中濃縮溶液，得到0.65 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

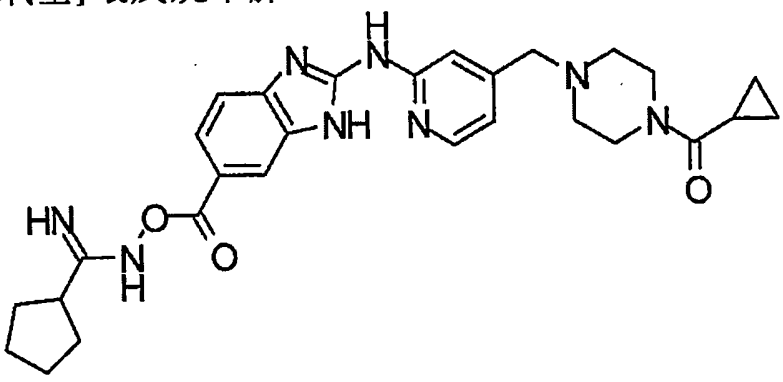
LC-MS (方法2): R_t = 0.57 min；MS (ESIpos): m/z = 129 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.405 (0.46), 1.410 (0.50), 1.414 (0.67), 1.417 (0.65), 1.421 (0.89), 1.425 (1.10), 1.432 (1.65), 1.441 (2.49), 1.445 (4.74), 1.448 (4.53), 1.455 (6.07), 1.458 (6.87), 1.462 (4.86), 1.465 (4.66), 1.472 (3.11), 1.475 (2.97), 1.481 (2.83), 1.483 (2.79), 1.488 (2.65), 1.495 (1.88), 1.500 (1.64), 1.505 (1.30), 1.512 (1.03), 1.517 (1.26), 1.520 (1.29), 1.526 (2.12), 1.533 (2.56), 1.535 (3.01), 1.538 (3.27), 1.541 (3.73), 1.546 (4.38), 1.549 (4.07), 1.552 (4.53), 1.554 (5.91), 1.557 (6.02), 1.559 (5.09), 1.562 (5.68), 1.566 (7.60), 1.571 (8.03), 1.576 (9.74), 1.583 (16.00), 1.587 (13.59), 1.591 (13.44), 1.597 (8.52), 1.605 (6.46), 1.609 (5.18), 1.611 (4.77), 1.618 (3.33), 1.622 (2.81), 1.628 (3.65), 1.635 (2.16),

1.638 (2.30), 1.642 (2.10), 1.646 (2.59), 1.648 (2.59), 1.653 (2.33), 1.658 (4.23), 1.663 (7.67), 1.669 (6.27), 1.677 (4.23), 1.679 (3.96), 1.688 (8.76), 1.693 (6.26), 1.703 (7.30), 1.705 (6.79), 1.707 (6.87), 1.715 (2.99), 1.718 (3.28), 1.721 (3.66), 1.726 (2.39), 1.728 (2.29), 1.732 (1.80), 1.736 (1.73), 1.739 (1.19), 1.743 (0.82), 1.885 (1.39), 1.900 (0.48), 1.905 (0.70), 1.908 (1.01), 1.914 (1.52), 1.918 (1.25), 1.920 (1.09), 1.923 (1.34), 1.925 (1.60), 1.928 (2.55), 1.933 (1.93), 1.938 (0.90), 1.941 (1.05), 1.943 (1.11), 1.947 (2.19), 1.957 (1.48), 1.961 (0.96), 1.964 (0.61), 1.969 (0.77), 1.973 (0.47), 1.976 (0.62), 1.978 (0.66), 1.980 (0.65), 2.349 (1.24), 2.351 (0.64), 2.355 (0.59), 2.358 (0.57), 2.368 (3.27), 2.376 (1.38), 2.380 (1.50), 2.382 (1.58), 2.388 (4.88), 2.396 (2.01), 2.403 (1.49), 2.409 (2.89), 2.414 (1.03), 2.423 (0.50), 2.430 (1.11), 2.496 (1.18), 2.500 (0.79), 2.517 (4.88), 2.872 (0.84), 2.889 (1.64), 2.893 (1.35), 2.895 (0.57), 2.906 (1.23), 2.910 (2.12), 2.913 (0.98), 2.926 (1.33), 2.930 (0.88), 2.946 (0.54), 5.241 (9.25), 8.733 (6.43)。

化合物**19.02**

N-[({2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}羰基)氧基]環戊烷甲脒



向粗2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯

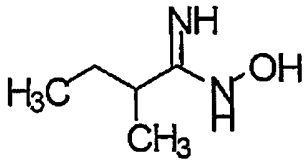
并咪唑-6-甲酸(1.20 g，約485 μmol)於DMA (15 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1.7 mL，9.7 mmol)、粗N-羥基環戊烷甲脒(187 mg，約1.46 mmol)及PyBOP (252 mg，485 μmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加粗N-羥基環戊烷甲脒(62 mg)及PyBOP (252 mg，485 μmol)，且將混合物在室溫下攪拌5小時。添加碳酸氫鈉溶液，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到140 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.00 min；MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.667 (1.11), 0.679 (3.59), 0.686 (8.58), 0.691 (5.07), 0.699 (4.01), 0.706 (10.11), 0.710 (8.37), 0.716 (9.05), 0.723 (8.30), 0.728 (10.16), 0.735 (4.55), 0.747 (1.01), 1.236 (0.65), 1.540 (3.44), 1.552 (4.58), 1.557 (4.14), 1.639 (1.40), 1.708 (7.39), 1.718 (9.20), 1.757 (3.00), 1.824 (2.35), 1.843 (4.14), 1.863 (3.46), 1.908 (0.59), 1.929 (0.96), 1.942 (2.09), 1.949 (2.27), 1.961 (3.77), 1.973 (2.12), 1.980 (1.94), 1.992 (0.90), 2.322 (1.34), 2.327 (1.91), 2.331 (1.55), 2.373 (3.46), 2.449 (3.59), 2.523 (3.72), 2.559 (1.99), 2.580 (2.69), 2.600 (1.76), 2.664 (1.03), 2.669 (1.60), 2.674 (1.14), 3.532 (16.00), 3.703 (3.13), 5.752 (12.23), 6.268 (2.87), 6.961 (3.75), 6.973 (3.80), 7.206 (9.18), 7.369 (0.83), 7.830 (1.50), 8.212 (1.01), 8.271 (7.78), 8.285 (7.42), 10.799 (0.85), 12.308 (1.58)。

化合物20.01

N-羥基-2-甲基丁脒



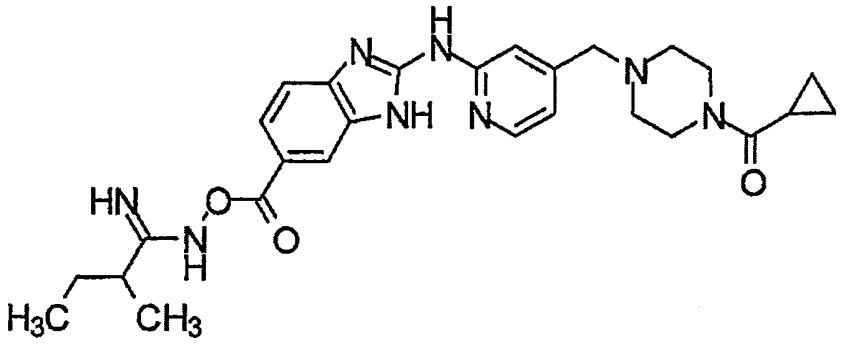
向2-甲基丁腈(1.00 g，98%純度，11.8 mmol)及羥胺鹽酸鹽(1.00 g，98%純度，14.1 mmol)於乙醇(12 mL)中之攪拌混合物中添加三乙胺(2.5 mL，18 mmol)，且將混合物加熱至75℃維持14小時。將混合物冷卻至室溫，添加乙醚，且藉由過濾移除固體。在真空中濃縮溶液。添加乙醚至殘餘物中，再次攪拌混合物，藉由過濾移除固體。在真空中濃縮溶液，得到0.54 g (39%產率)之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 0.52 min；MS (ESIpos): m/z = 117 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.783 (6.25), 0.789 (1.05), 0.802 (15.54), 0.808 (2.07), 0.821 (7.30), 0.826 (1.00), 0.955 (1.44), 0.972 (1.42), 1.014 (14.96), 1.032 (16.00), 1.301 (0.82), 1.317 (1.17), 1.319 (0.98), 1.335 (1.66), 1.351 (1.34), 1.353 (1.43), 1.369 (1.08), 1.489 (1.17), 1.509 (1.59), 1.522 (0.95), 1.527 (1.34), 1.543 (1.18), 1.561 (0.89), 1.903 (0.42), 1.970 (0.97), 1.987 (1.52), 2.007 (1.44), 2.024 (0.81), 5.204 (2.90), 8.644 (6.67)。

化合物20.02

N-[({2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}羰基)氧基]-2-甲基丁脒



向2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸(1.20 g，約485 μmol)於DMA (15 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1.7 mL，9.7 mmol)、粗N-羥基-2-甲基丁脒(169 mg，約1.46 mmol)及PyBOP (757 mg，1.46 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加粗N-羥基-2-甲基丁脒(56 mg)及PyBOP (251 mgl)，且將混合物在室溫下攪拌5小時。添加碳酸氫鈉溶液，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到194 mg之標題化合物。

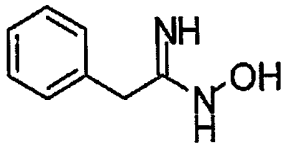
LC-MS (方法2): R_t = 0.97 min ; MS (ESIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.682 (2.06), 0.690 (4.66), 0.702 (2.35), 0.710 (5.65), 0.713 (5.14), 0.718 (5.39), 0.725 (4.78), 0.730 (5.60), 0.737 (2.45), 0.750 (0.59), 0.871 (6.74), 0.889 (16.00), 0.908 (7.36), 1.144 (13.99), 1.162 (14.42), 1.234 (0.62), 1.431 (0.85), 1.448 (1.37), 1.466 (1.96), 1.483 (1.72), 1.500 (1.05), 1.599 (1.12), 1.620 (1.55), 1.638 (1.37), 1.654 (1.12), 1.672 (0.78), 1.932 (0.57), 1.944 (1.16), 1.951 (1.28), 1.964 (2.08), 1.976 (1.21), 1.983 (1.10), 2.160 (1.08), 2.178 (1.76), 2.199 (1.64), 2.215 (0.98), 2.322 (1.12), 2.327 (1.46), 2.332 (1.17), 2.400 (1.32), 2.523 (2.65), 2.664 (0.76), 2.669 (1.07), 2.674 (0.76), 3.169 (1.42), 3.545 (2.01), 3.711 (1.32), 5.752 (4.20), 6.278 (2.99), 6.971 (2.08), 6.985

(2.13), 7.214 (3.82), 7.832 (1.62), 7.853 (1.46), 8.180 (0.80), 8.281 (2.52), 8.294 (2.51), 10.821 (0.59)。

化合物21.01

N-羥基-2-苯基乙脒



向苯基乙腈(1.00 g，98%純度，8.37 mmol)及羥胺鹽酸鹽(712 mg，98%純度，10.0 mmol)於乙醇(9 mL)中之攪拌混合物中添加三乙胺(1.7 mL，13 mmol)，且將混合物加熱至75℃維持14小時。將混合物冷卻至室溫，添加乙醚，且藉由過濾移除固體。在真空中濃縮溶液。添加乙醚至殘餘物中，再次攪拌混合物，藉由過濾移除固體。在真空中濃縮溶液，得到0.98 g (78%產率)之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

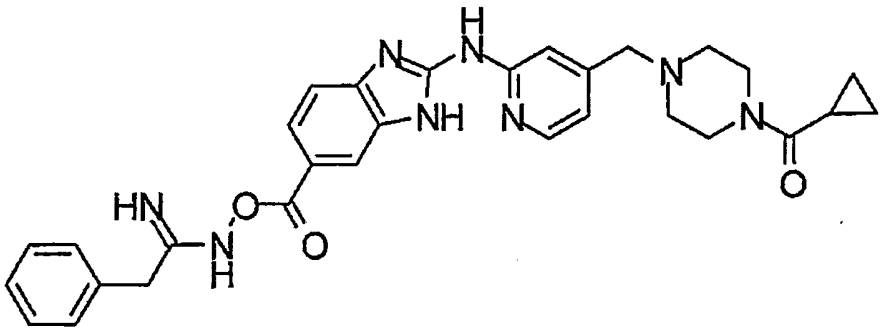
LC-MS (方法2): R_t = 0.63 min；MS (ESIpos): m/z = 151 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.327 (2.14), 4.035 (7.91), 5.366 (2.52), 7.184 (0.84), 7.188 (0.59), 7.195 (1.50), 7.206 (1.41), 7.208 (1.14), 7.217 (1.07), 7.260 (0.81), 7.271 (16.00), 7.275 (2.33), 7.282 (9.43), 7.327 (1.32), 7.334 (0.89), 7.336 (1.18), 7.340 (1.88), 7.342 (1.67), 7.344 (1.43), 7.346 (1.39), 7.348 (1.45), 7.357 (3.49), 7.360 (2.33), 7.362 (1.84), 7.379 (0.97), 7.381 (2.35), 7.383 (3.05), 7.389 (1.05), 7.398 (1.78), 7.401 (2.45), 7.404 (1.62), 7.419 (0.99), 7.422 (0.63), 8.869 (6.19)。

化合物21.02

N-[({2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪

唑-6-基}羰基)氧基]-2-苯基乙脒



向粗2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸(1.20 g，約485 μmol)於DMA (15 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1.7 mL，9.7 mmol)、粗N-羥基-2-苯基乙脒(219 mg，約1.46 mmol)及PyBOP (757 mg，1.46 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加粗N-羥基-2-苯基乙脒(73 mg)及PyBOP (251 mg)，且將混合物在室溫下攪拌5小時。添加碳酸氫鈉溶液，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到239 mg之標題化合物。

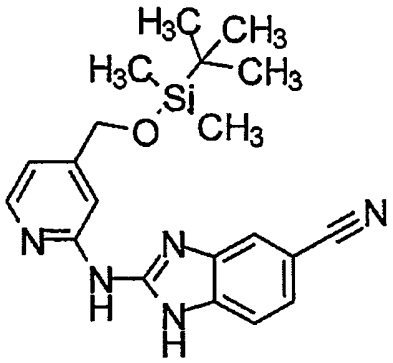
LC-MS (方法2): R_t = 1.00 min；MS (ESIpos): m/z = 553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.665 (1.11), 0.677 (3.37), 0.685 (8.15), 0.690 (4.78), 0.697 (3.75), 0.705 (9.57), 0.709 (8.11), 0.714 (8.57), 0.722 (8.08), 0.727 (9.45), 0.734 (4.29), 0.746 (1.03), 1.242 (0.96), 1.258 (0.84), 1.714 (0.77), 1.730 (2.22), 1.747 (0.80), 1.908 (0.61), 1.927 (0.96), 1.940 (1.88), 1.948 (2.03), 1.960 (3.56), 1.972 (1.99), 1.979 (1.80), 1.991 (0.92), 2.322 (1.57), 2.327 (2.18), 2.332 (1.80), 2.366 (3.37), 2.444 (3.25), 2.523 (4.48), 2.665 (1.26), 2.669 (1.68), 2.674 (1.26), 3.009 (1.42), 3.019 (1.45), 3.162 (0.57), 3.175 (0.65), 3.443 (16.00), 3.528 (15.08), 3.703 (3.06), 5.752 (3.22), 6.518 (2.26), 6.962 (2.95), 7.204 (8.54), 7.236

(1.80), 7.248 (1.26), 7.254 (5.47), 7.259 (1.80), 7.272 (4.29), 7.319 (6.28), 7.334 (5.40), 7.338 (12.71), 7.351 (3.25), 7.356 (7.66), 7.396 (12.56), 7.414 (7.31), 7.418 (5.36), 7.537 (0.80), 7.850 (1.34), 8.110 (1.19), 8.225 (1.88), 8.268 (7.08), 8.282 (6.66), 10.818 (1.26), 12.299 (2.07)。

化合物22.01

2-{[4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-5-甲腈



在0℃下向1H-咪唑(383 mg，5.62 mmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(6.68 g，90%純度，33.7 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(100 mL)中之4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶-2-胺(6.70 g，28.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加3,4-二胺基苯甲腈(4.63 g，97%純度，33.7 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌1小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(4.9 mL，32 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，其經溫甲醇濕磨，得到3.6 g之標題化合物。

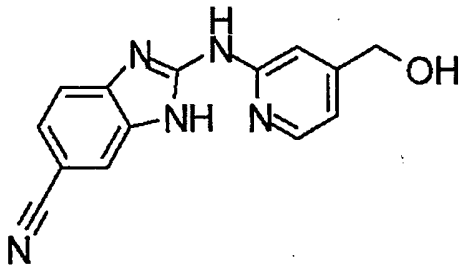
LC-MS (方法2): R_t = 1.51 min；MS (ESIpos): m/z = 380 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.150 (12.85), 0.970 (0.98),

0.977 (16.00), 0.985 (0.93), 3.353 (2.20), 4.777 (1.37)。

化合物**22.02**

2-{[4-(羥甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈



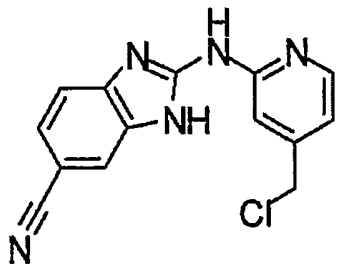
向2-{[4-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈(9.00 g，23.7 mmol)於二噁烷(230 mL)中之攪拌溶液中添加含HCl之二噁烷(36 mL，4.0 M，140 mmol)。將混合物在50℃下攪拌14小時。進一步添加含HCl (10 mL，4.0 M，40 mmol)之二噁烷，且將混合物在50℃下攪拌14小時。添加碳酸氫鈉(5.0 g)，且將混合物攪拌30分鐘。添加THF (50 mL)，經由硫酸鎂過濾混合物，且在真空中移除溶劑。添加乙醚，且使固體沈澱且藉由過濾收集，得到8.20 g之呈鹽形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法1): R_t = 0.67 min；MS (ESIpos): m/z = 266 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (0.83), 0.178 (1.17), 0.884 (1.14), 0.993 (1.55), 3.627 (1.26), 4.650 (16.00), 7.184 (3.79), 7.205 (3.96), 7.428 (6.96), 7.728 (1.15), 7.756 (7.13), 7.761 (8.49), 7.768 (8.76), 7.796 (1.58), 8.031 (7.18), 8.420 (4.31), 8.438 (4.37)。

化合物**22.03**

2-{[4-(氯甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈



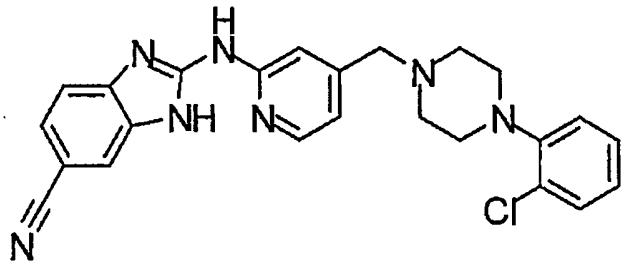
向2-{[4-(羥甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈鹽酸鹽(6.00 g，19.9 mmol)於二氯甲烷(400 mL)及DMF (15 mL，190 mmol)中之懸浮液中添加亞硫醯二氯(2.9 mL，40 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加碳酸鉀之溶液，且將混合物用二氯甲烷/甲醇(20:1)萃取。使固體沈澱且收集。將有機相分離、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑，得到第二批固體。將兩種固體合併且用乙醇濕磨，得到4.50 g (80%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 284 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.525 (1.09), 4.790 (16.00), 5.756 (2.25), 7.052 (2.82), 7.057 (2.80), 7.069 (2.89), 7.074 (2.90), 7.276 (5.26), 7.425 (2.15), 7.430 (2.17), 7.452 (3.55), 7.457 (3.57), 7.533 (1.13), 7.825 (3.89), 8.346 (4.38), 8.364 (4.23), 11.063 (1.26)。

化合物22.04

2-[(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈



向2-{[4-(氯甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-甲腈(1.00 g，3.52 mmol)於DMF (30 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(2.44 g，17.6 mmol)及

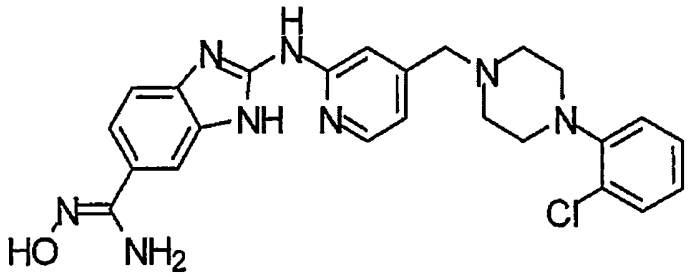
1-(2-氯苯基)哌嗪(1.73 g，8.81 mmol)。將混合物在60℃下攪拌2小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，其經乙醇濕磨，得到1.30 g (83%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.40 min；MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.038 (0.69), 1.055 (1.42), 1.073 (0.75), 2.322 (0.42), 2.327 (0.59), 2.331 (0.43), 2.523 (2.21), 2.596 (8.11), 2.665 (0.63), 2.669 (0.80), 2.674 (0.58), 2.731 (0.45), 2.889 (0.56), 3.021 (9.78), 3.575 (16.00), 4.331 (0.42), 7.000 (3.25), 7.015 (5.11), 7.019 (4.03), 7.034 (4.70), 7.038 (4.89), 7.053 (3.29), 7.057 (3.44), 7.156 (3.89), 7.160 (4.13), 7.176 (5.48), 7.180 (5.06), 7.218 (8.23), 7.278 (3.35), 7.281 (3.67), 7.296 (4.01), 7.300 (4.57), 7.316 (2.30), 7.320 (2.26), 7.387 (6.39), 7.391 (6.28), 7.407 (6.65), 7.411 (6.45), 7.441 (2.92), 7.630 (0.62), 7.775 (0.77), 7.856 (1.10), 8.300 (3.08), 8.312 (3.02), 10.932 (0.69), 12.485 (0.98)。

化合物**22.05**

2-[(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-N'-羥基-1H-苯并咪唑-6-甲脒



向2-[(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲腈(500 mg，1.13 mmol)及三乙胺(360 µl，2.6 mmol)於DMSO (15

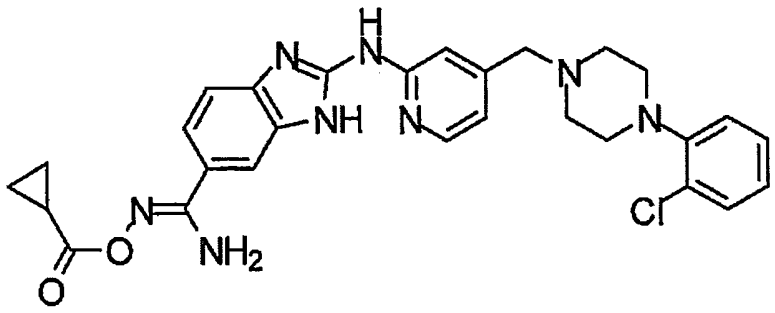
mL，210 mmol)中之攪拌懸浮液中添加羥胺鹽酸鹽(176 mg，98%純度，2.48 mmol)。將混合物在75℃下攪拌14小時。添加水，使固體沈澱且藉由過濾收集且用水洗滌。將固體溶解於乙酸乙酯/乙醇(1:1)中、過濾，且在真空中移除溶劑，得到670 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.539 (16.00), 3.560 (0.97), 7.387 (0.73), 7.391 (0.68), 7.407 (0.52)。

化合物22.06

2-[(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-N'-[(環丙基羰基)氧基]-1H-苯并咪唑-6-甲脒



向粗2-[(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-N'-羥基-1H-苯并咪唑-6-甲脒(330 mg，約553 μmol)於DMA (5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (390 μl，2.2 mmol)、環丙烷甲酸(69 μl，95%純度，830 μmol)及PyBOP (432 mg，830 μmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加水，且使固體沈澱且藉由過濾收集。將固體用乙醇濕磨。胺基相矽膠層析得到160 mg之標題化合物。

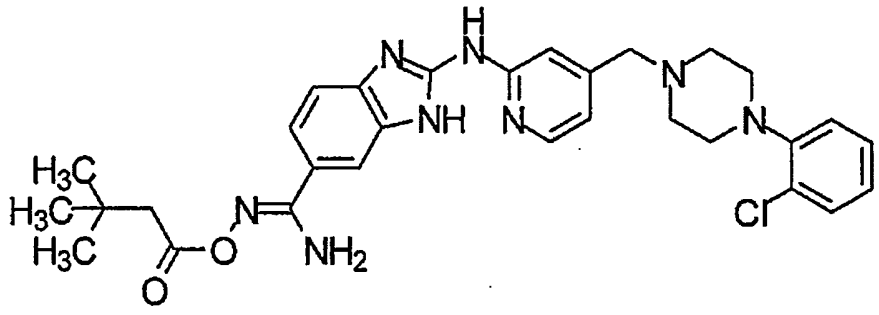
LC-MS (方法2): R_t = 1.30 min；MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.067 (0.54), 0.799 (0.60),

0.816 (0.63), 0.822 (0.70), 0.852 (0.92), 0.860 (1.14), 0.874 (3.79), 0.882 (7.87), 0.885 (7.27), 0.894 (8.70), 0.900 (9.26), 0.907 (3.86), 0.915 (3.95), 0.920 (7.18), 0.928 (3.13), 0.941 (0.92), 1.037 (0.57), 1.054 (1.17), 1.071 (0.70), 1.232 (2.59), 1.257 (1.11), 1.296 (0.57), 1.712 (1.20), 1.720 (1.33), 1.728 (3.26), 1.737 (1.26), 1.745 (1.20), 1.888 (0.85), 1.901 (1.71), 1.908 (1.87), 1.920 (2.94), 1.932 (1.74), 1.939 (1.55), 1.955 (1.93), 1.986 (0.44), 2.084 (0.73), 2.322 (1.42), 2.326 (1.96), 2.331 (1.36), 2.523 (4.46), 2.539 (1.52), 2.596 (8.66), 2.664 (1.77), 2.668 (2.21), 2.673 (1.71), 2.782 (1.64), 2.942 (2.15), 2.990 (2.34), 3.006 (8.70), 3.016 (11.95), 3.022 (12.02), 3.565 (16.00), 5.169 (0.54), 5.755 (0.76), 6.701 (2.88), 6.958 (4.52), 6.971 (4.52), 7.017 (3.04), 7.021 (3.13), 7.036 (5.50), 7.040 (5.38), 7.055 (3.76), 7.059 (3.73), 7.098 (0.66), 7.161 (4.71), 7.165 (4.84), 7.181 (6.61), 7.185 (5.94), 7.215 (3.42), 7.280 (3.79), 7.284 (3.98), 7.303 (5.38), 7.318 (2.94), 7.322 (2.75), 7.357 (1.23), 7.390 (8.09), 7.394 (7.65), 7.410 (8.92), 7.414 (7.84), 7.484 (1.39), 7.612 (0.63), 7.713 (1.52), 7.864 (1.64), 8.264 (4.90), 8.277 (5.03), 10.701 (2.37), 12.231 (2.75)。

化合物**22.07**

2-[(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-N'-[(3,3-二甲基丁醯基)氧基]-1H-苯并咪唑-6-甲脒



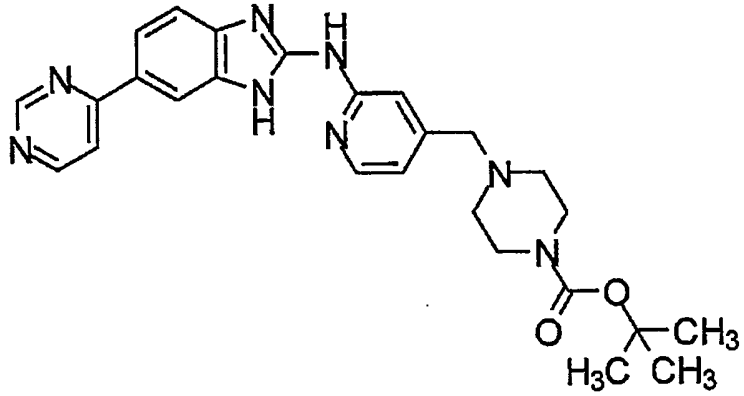
向2-[(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-N'-羥基-1H-苯并咪唑-6-甲脒(330 mg，約553 μmol)於DMA (5 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (390 μl，2.2 mmol)、3,3-二甲基丁酸(110 μl，98%純度，830 μmol)及PyBOP (432 mg，830 μmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加碳酸氫鈉溶液，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用二氯甲烷/甲醇(20:1)萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到130 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.43 min；MS (ESIpos): m/z = 575 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.040 (16.00), 2.346 (3.10), 2.598 (0.83), 3.018 (0.98), 3.025 (1.07), 3.567 (1.59), 7.036 (0.53), 7.040 (0.50), 7.058 (0.41), 7.161 (0.46), 7.165 (0.47), 7.182 (0.68), 7.185 (0.59), 7.280 (0.41), 7.284 (0.42), 7.389 (0.80), 7.393 (0.76), 7.409 (0.96), 7.413 (0.91), 8.265 (0.63), 8.279 (0.59)。

化合物23.01

4-[(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



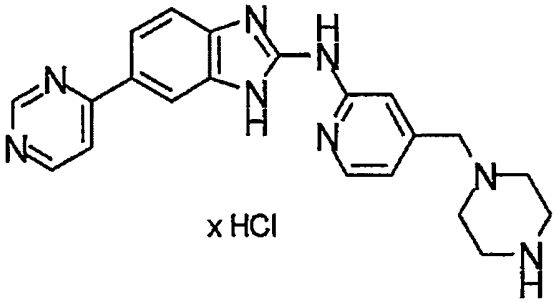
向4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，936 μmol)及4-溴

嘧啶(208 mg，1.31 mmol)於二噁烷(5 mL)及水(0.9 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(297 mg，2.81 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 . CH_2Cl_2 (115 mg，140 μmol)。將混合物加熱至回流維持19小時。添加另外0.5當量之4-溴嘧啶(74 mg，0.47 mmol)，且將反應混合物在105℃下攪拌24小時。在冷卻至室溫之後，添加二氯甲烷，將混合物乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到290 mg (64%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$

化合物23.02

N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



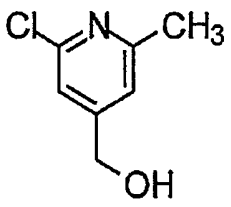
以4-[(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(290 mg，596 μmol)為起始物質，化合物23.02係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：288 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.81 min；MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$

化合物23.03

(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)甲醇



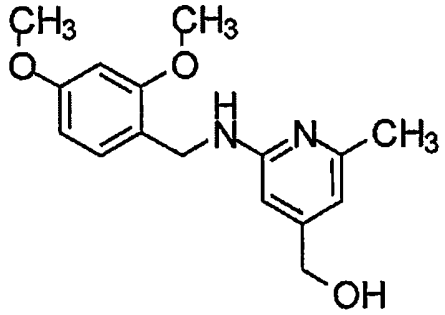
將2-氯-6-甲基吡啶-4-甲酸甲酯(6.50 g，35.0 mmol)溶解於無水THF (110 mL)中。在60分鐘內逐份添加氫化鋰鋁(1.65 g，43.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌維持隨後1.5小時。隨後，添加50 mL水及100 mL氫氧化鈉水溶液(15%)。將此混合物再攪拌一小時且用二氯甲烷萃取三次。將有機相用飽和碳酸鈉溶液洗滌、乾燥(Whatman濾紙)，且在真空中移除溶劑，得到4.4 g (80%產率)之標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 0.67 min；MS (ESIpos): m/z = 158 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.352 (0.50), 1.854 (0.64), 1.859 (0.61), 2.427 (16.00), 2.437 (1.41), 2.523 (0.74), 3.158 (1.14), 3.172 (1.31), 3.386 (1.09), 4.499 (3.82), 4.513 (3.88), 5.491 (1.29), 5.506 (2.86), 5.520 (1.25), 7.185 (3.22), 7.200 (3.13)。

化合物23.04

{2-[(2,4-二甲氧基苯甲基)胺基]-6-甲基吡啶-4-基}甲醇



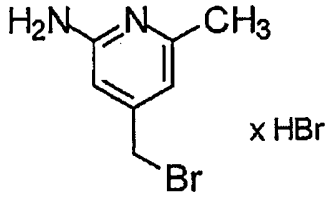
向2-氯-6-甲基吡啶-4-基)甲醇(2.10 g，13.3 mmol)及1-(2,4--二甲氧基苯基)甲胺(8.0 mL，53 mmol)於二噁烷(57 mL)中之攪拌溶液中添加參-(二亞苄基丙酮)-二鈀(0) (1.22 g，1.33 mmol)、Xantphos (1.54 g，2.66 mmol)及碳酸銫(6.51 g，20.0 mmol)。將混合物在氬氣氛圍下在100℃下加熱4小時。使反應混合物冷卻至室溫且再在室溫下攪拌10小時。添加乙酸乙酯，且濾出沈澱物。胺基相矽膠層析得到2.1 g (55%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (1.09), 1.172 (2.08), 1.190 (1.07), 1.612 (1.86), 1.987 (4.10), 2.202 (7.99), 2.222 (2.21), 2.332 (1.98), 2.341 (0.64), 2.437 (0.65), 2.518 (1.15), 3.568 (1.26), 3.718 (2.13), 3.721 (16.00), 3.728 (3.92), 3.757 (3.16), 3.783 (0.91), 3.789 (2.88), 3.796 (10.81), 4.017 (0.95), 4.035 (0.94), 4.291 (2.41), 4.297 (2.61), 4.305 (2.61), 4.312 (2.25), 5.123 (0.61), 5.137 (1.33), 5.147 (1.21), 5.151 (1.05), 6.253 (3.87), 6.425 (1.12), 6.431 (1.02), 6.446 (1.29), 6.452 (1.11), 6.497 (0.71), 6.502 (0.75), 6.515 (1.01), 6.527 (0.97), 6.530 (2.54), 6.536 (1.79), 7.105 (1.64), 7.125 (1.51), 7.306 (0.68), 7.311 (0.85), 7.320 (0.79), 7.325 (0.77), 7.327 (0.69)。

化合物**23.05**

4-(溴甲基)-6-甲基吡啶-2-胺氫溴酸鹽



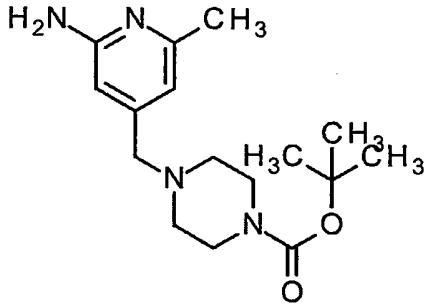
將{2-[(2,4-二甲氧基苯甲基)胺基]-6-甲基吡啶-4-基}甲醇(1.96 g，6.80 mmol)溶解於氫溴酸水溶液(48%；7.7mL)中，且在120℃下攪拌3小時。用冰水冷卻反應混合物，且濾出沈澱物。用丙酮洗滌沈澱物。添加乙醇。將進一步沈澱之固體濾出且與第一沈澱物合併且丟棄。用飽和蘇打溶液使水性濾液之pH達至鹼性範圍，將其用乙酸乙酯及二氯甲烷萃取。將經合併之有機相乾燥(Whatman濾紙)，且在真空中移除溶劑，得到500 mg (26%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.173 (0.74), 1.368 (0.64), 1.385 (16.00), 1.988 (1.43), 2.189 (3.79), 2.266 (0.77), 2.279 (1.12), 2.292 (0.82), 3.305 (0.85), 3.323 (5.02), 5.736 (1.04), 6.187 (0.80), 6.277 (0.85)。

化合物**23.06**

4-[(2-胺基-6-甲基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



向4-(溴甲基)-6-甲基吡啶-2-胺氫溴酸鹽(920 mg，3.26 mmol)於乙腈(6.9 mL)中之攪拌懸浮液中添加碳酸鉀(1.35 g，9.79 mmol)及哌嗪-1-甲酸第三丁酯(668 mg，3.59 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到1.00 g (100%產率)之標題化合物。

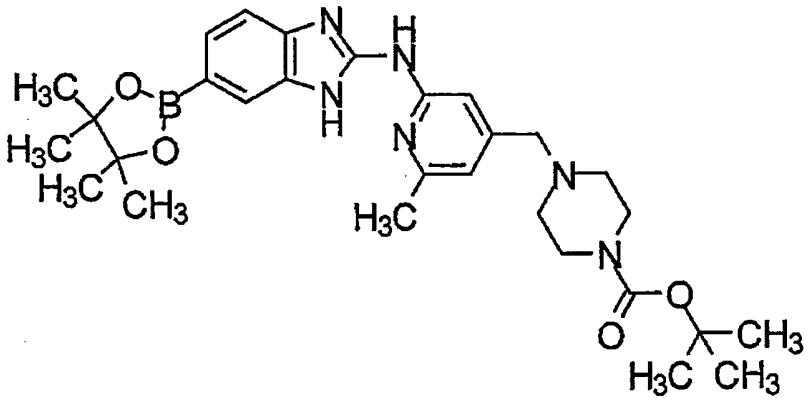
LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.173 (0.74), 1.368 (0.64), 1.385 (16.00), 1.988 (1.43), 2.189 (3.79), 2.266 (0.77), 2.279 (1.12), 2.292 (0.82), 3.305 (0.85), 3.323 (5.02), 5.736 (1.04), 6.187 (0.80), 6.277 (0.85)。

化合物**23.07**

4-[(2-甲基-6-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-

基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在0℃下向1H-咪唑(63.5 mg，933 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(907 mg，5.09 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(30 mL)中之4-[(2-胺基-6-甲基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.30 g，4.24 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(30 mL)中之4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯-1,2-二胺(1.19 g，5.09 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌5小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(920 μl，5.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌24小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(460 μl，2.95 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌56小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘且用二氯甲烷萃取。矽膠層析得到1.40 g (60%產率)之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

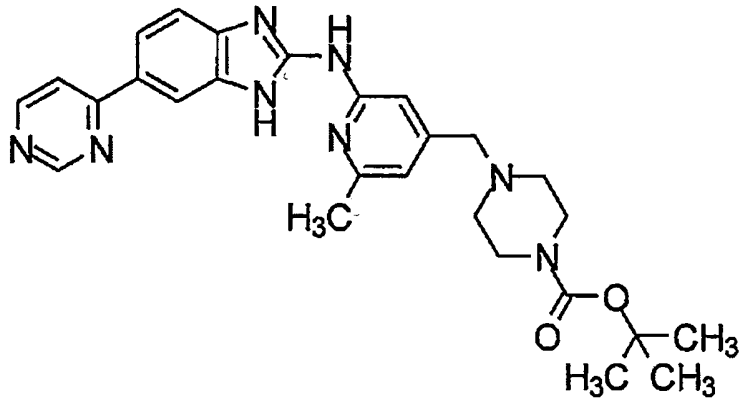
LC-MS (方法2): R_t = 1.51 min；MS (ESIpos): m/z = 549 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.035 (1.25), 1.052 (2.99), 1.070 (1.37), 1.241 (0.80), 1.289 (1.14), 1.301 (10.12), 1.385 (16.00), 1.389 (6.94), 1.392 (13.65), 2.193 (3.72), 2.267 (0.78), 2.280 (1.14), 2.292

(0.84), 2.323 (1.05), 2.327 (1.18), 2.331 (1.11), 2.337 (1.25), 2.349 (0.79), 2.399 (0.61), 2.518 (2.12), 2.523 (1.51), 2.530 (2.10), 2.728 (0.85), 2.888 (1.05), 3.267 (1.73), 3.307 (1.04), 3.422 (0.66), 3.435 (1.71), 3.439 (1.67), 3.452 (0.61), 4.358 (0.69), 6.199 (0.74), 6.284 (0.80), 6.761 (0.62), 6.984 (0.59)。

化合物23.08

4-[(2-甲基-6-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

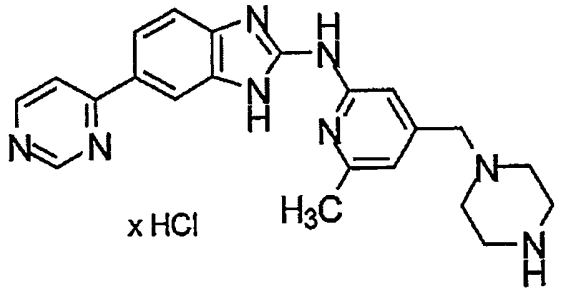


向4-[(2-甲基-6-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(700 mg，1.28 mmol)及4-溴嘧啶(365 mg，2.30 mmol)於二噁烷(6 mL)及水(1.2 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(406 mg，3.83 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (156 mg，191 μmol)。將混合物加熱至回流維持24小時。進一步添加4-溴嘧啶(101 mg，0.64 mmol)，且將混合物加熱至回流維持4小時。添加二氯甲烷，將混合物乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。相繼進行矽膠層析及胺基相矽膠層析，得到130 mg (20%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.27 min；MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

化合物23.09

N-[6-甲基-4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



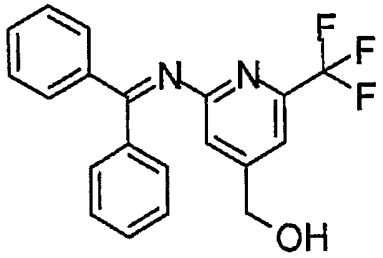
以4-[(2-甲基-6-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(130 mg，260 μmol)為起始物質，化合物23.09係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：137 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.89 min；MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

化合物23.10

{2-[(二苯基亞甲基)胺基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-基}甲醇

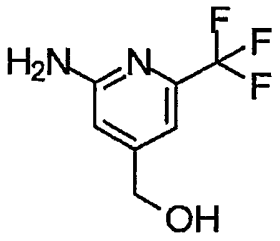


向(2-氯-6-三氟甲基-吡啶-4-基)-甲醇(10.0 g，47.3 mmol)及1,1-二苯基甲胺(16 mL，95 mmol)於二噁烷(340 mL)中之攪拌溶液中添加參-(二亞苄基丙酮)-二鈀(0) (5.89 g，9.45 mmol)、(*R*)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(5.89 g，9.45 mmol)及碳酸銫(38.5 g，118 mmol)。將混合物在氬氣氛圍下在80℃下加熱隔夜。使反應混合物冷卻至室溫。在真空中移除溶劑，且進行胺基相矽膠層析，得到14.6 g (87%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 357 $[M+H]^+$

化合物23.11

[2-胺基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲醇

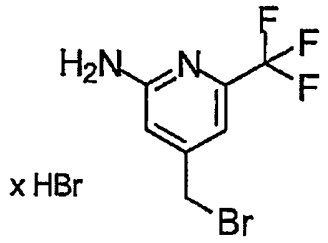


將{2-[(二苯基亞甲基)胺基]-6-(三氟甲基)吡啶-4-基}甲醇(14.6 g，41.0 mmol)溶解於THF中，且添加112 mL HCl水溶液(1 M)。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。在真空中移除THF。將粗殘餘物溶解於1 N NaOH中且用飽和氯化鈉溶液萃取、乾燥(Whatman濾紙)，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到1.4 g (18%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.67 min；MS (ESIpos): m/z = 193 $[M+H]^+$

化合物23.12

4-(溴甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺氫溴酸鹽

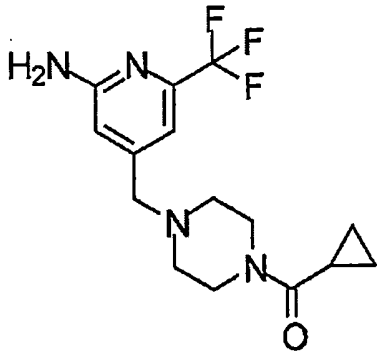


將[2-胺基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲醇(1.40 g，7.29 mmol)溶解於氫溴酸水溶液(48%；16.5 mL)中，且在120℃下攪拌4小時。使反應混合物冷卻至室溫。用飽和碳酸鈉溶液使反應混合物之pH達至鹼性範圍。將混合物用乙酸乙酯及二氯甲烷萃取。將經合併之有機相乾燥(Whatman濾紙)，且在真空中移除溶劑，得到1.7 g (69%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIpos): m/z = 255 $[M+H]^+$

化合物**23.13**

(4-{[2-胺基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮

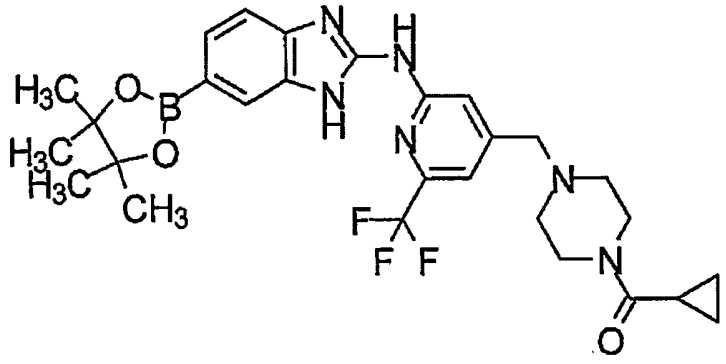


向4-(溴甲基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺氫溴酸鹽(2.10 g，6.25 mmol)於乙腈(13 mL)中之攪拌懸浮液中添加碳酸鉀及環丙基(哌嗪-1-基)甲酮(1.06 g，6.88 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到2.00 g (98%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.94 min；MS (ESIpos): m/z = 329 $[M+H]^+$

化合物**23.14**

環丙基(4-{[2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



在0℃下向1H-咪唑(91.2 mg，1.34 mmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(1.30 g，7.31 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(50 mL)中之(4-{[2-胺基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)(環

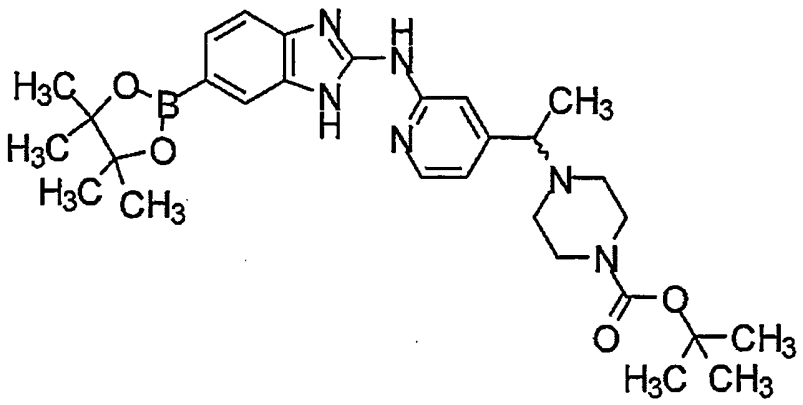
丙基)甲酮(2.00 g，6.09 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加溶解於二氯甲烷中之二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(6.09 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(50 mL)中之4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯-1,2-二胺(1.71 g，7.31 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌56小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(2.8 mL，18 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(1.4 mL，9.0 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌5小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘且用二氯甲烷萃取。矽膠層析得到2.10 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.41 min；MS (ESIpos): m/z = 571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.686 (0.81), 0.705 (1.06), 0.710 (0.83), 0.716 (0.94), 0.724 (0.85), 0.728 (0.99), 1.035 (0.79), 1.052 (1.78), 1.065 (16.00), 1.070 (1.68), 1.272 (5.52), 1.289 (1.55), 1.301 (13.37), 3.439 (0.42), 3.452 (0.42), 3.654 (1.77), 3.942 (2.75), 4.360 (0.53), 7.370 (0.86)。

化合物**23.15**

(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

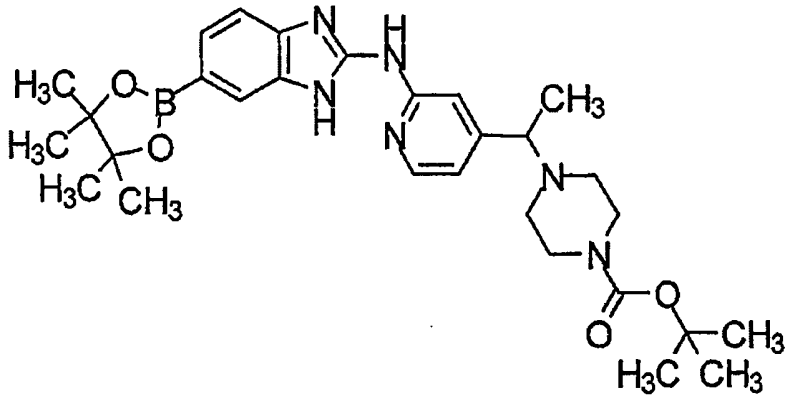


在0℃下向1H-咪唑(502 mg，7.37 mmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(6.56 g，36.8 mmol)於二氯甲烷(90 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(90 mL)中之(外消旋)-4-[1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(10.3 g，33.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時。添加溶解於二氯甲烷(60 mL)中之4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯-1,2-二胺(7.84 g，33.5 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(7.3 mL，47 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘且用二氯甲烷萃取。矽膠層析，隨後用甲醇/水濕磨，得到10.8 g (59%產率)之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.49 min；MS (ESIpos): m/z = 549 $[M+H]^+$

化合物23.15.01

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



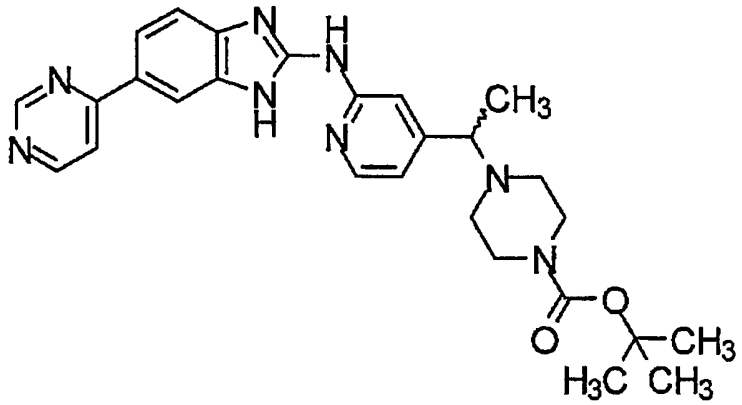
以4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯-1,2-二胺(7.69 g，參見化合物01.03)及4-[(1R或1S)-1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯，參見化合物36.05)為起始物質，化合物23.15.01係類似於用於製備化合物23.15之程序而製備。

產量：6.9 g之85%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.48 min；MS (ESIpos): m/z = 549 $[M+H]^+$

化合物23.16

(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



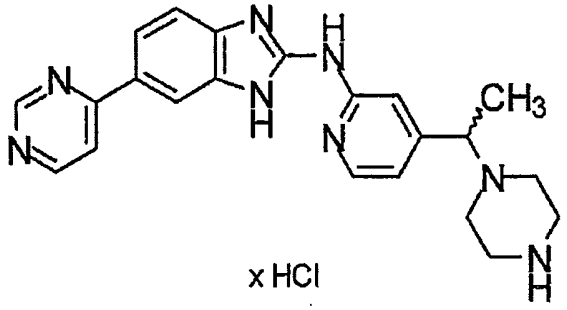
向(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.00 g，1.82 mmol)及4-溴嘧啶鹽酸鹽(570 mg，2.92 mmol)於二噁烷(9 mL)及水(1.8 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(773 mg，7.29 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$.

CH_2Cl_2 (223 mg，273 μmol)。將混合物加熱至回流維持24小時。進一步添加4-溴嘧啶(180 mg)，且將混合物加熱至回流維持24小時。添加二氯甲烷，將混合物乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到0.40 g (44%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.21 min；MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

化合物23.17

(外消旋)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



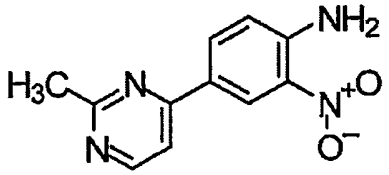
以(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(400 mg，799 μmol)為起始物質，化合物23.17係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：420 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.85 min；MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

化合物24.01

4-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-硝基苯胺



以4-氯-2-甲基嘧啶(1.35 g，10.5 mmol)及2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基

-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯胺(3.04 g，11.5 mmol)為起始物質，化合物24.01係類似於用於製備化合物02.01之程序而製備。

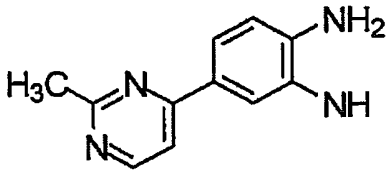
產量：1.85 g (78%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.87 min；MS (ESIpos): m/z = 231 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.363 (0.42), 2.647 (16.00), 7.114 (0.45), 7.127 (3.05), 7.150 (3.09), 7.506 (0.58), 7.774 (2.31), 7.788 (2.41), 7.818 (3.12), 8.139 (0.43), 8.145 (0.42), 8.183 (1.53), 8.188 (1.51), 8.205 (1.44), 8.211 (1.44), 8.653 (3.24), 8.667 (3.22), 8.866 (3.08), 8.871 (2.96)。

化合物24.02

4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺

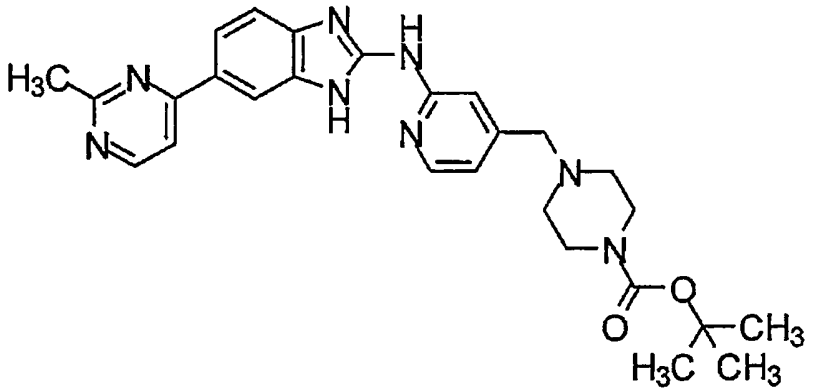


向4-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-硝基苯胺(1.16 g，5.03 mmol)於甲醇(100 mL)中之攪拌溶液中添加鈀/碳(10% w/w鈀) (161 mg，151 μmol)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌3小時。過濾混合物，且在真空中濃縮溶液。矽膠層析得到0.61 g (100%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.65 min；MS (ESIpos): m/z = 201 $[M+H]^+$

化合物24.03

4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



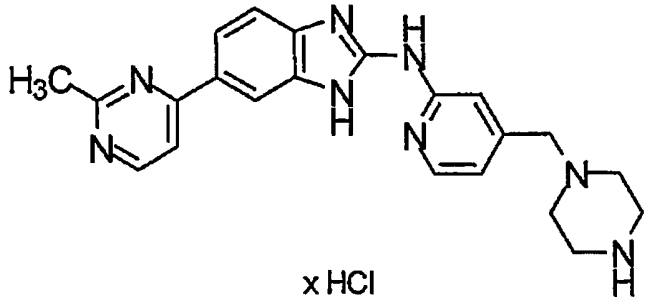
在0℃下向1H-咪唑(61.9 mg，909 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(810 mg，4.54 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(25 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.33 g，4.54 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(25 mL)中之4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺(910 mg，4.54 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(330 μl，2.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(330 μl，2.1 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘且用二氯甲烷萃取。矽膠層析得到509 mg (67%產率)之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.22 min；MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.394 (16.00), 2.344 (1.50), 2.356 (2.01), 2.368 (1.46), 2.523 (1.06), 2.558 (0.70), 2.663 (4.99), 3.308 (0.91), 3.385 (1.13), 3.395 (0.98), 3.410 (1.12), 3.500 (2.18), 6.934 (0.54), 6.946 (0.54), 7.171 (0.84), 7.922 (0.52), 8.260 (1.01), 8.272 (0.94), 8.638 (1.13), 8.652 (1.02)。

化合物24.04

6-(2-甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



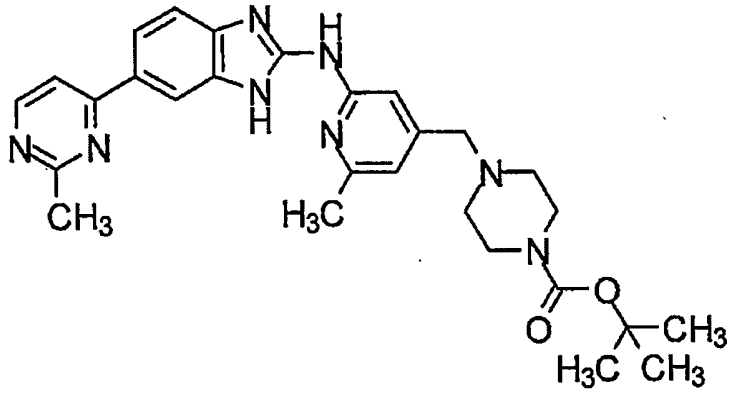
以4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(504 mg，1.01 mmol)為起始物質，化合物24.04係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：560 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.87 min；MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

化合物24.05

4-[(2-甲基-6-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



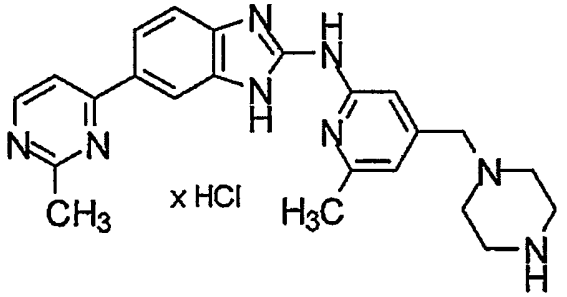
向4-[(2-甲基-6-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(600 mg，1.09

mmol)及4-氯-2-甲基嘧啶(253 mg，1.97 mmol)於二噁烷(5 mL)及水(1.1 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(348 mg，3.28 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (134 mg，164 μmol)。將混合物加熱至回流維持24小時。添加二氯甲烷，將混合物乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。相繼進行胺基相矽膠層析及製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有三氟乙酸作為添加劑的梯度)，得到132 mg (24%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.28 min；MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

化合物24.06

N-[6-甲基-4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



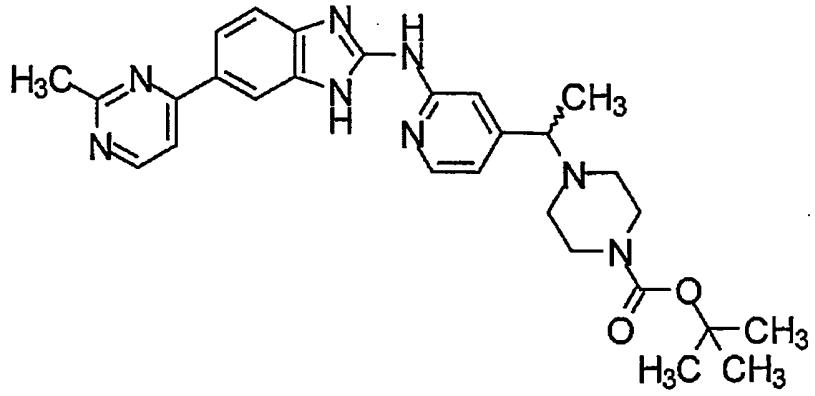
以4-[(2-甲基-6-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(132 mg，256 μmol)為起始物質，化合物24.06係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：150 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.94 min；MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

化合物24.07

(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

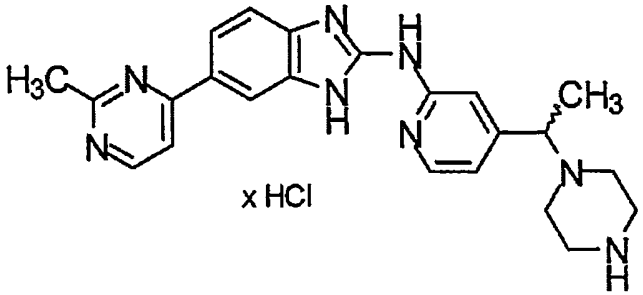


向(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.00 g，1.82 mmol)及4-溴-2-甲基嘧啶(505 mg，2.92 mmol)於二噁烷(9 mL)及水(1.8 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(773 mg，7.29 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (223 mg，273 μmol)。將混合物加熱至回流維持24小時。添加二氯甲烷，將混合物乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到0.70 g (75%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.25 min；MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

化合物24.08

(外消旋)-6-(2-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(700 mg，1.36 mmol)為起始物質，化合物24.08係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

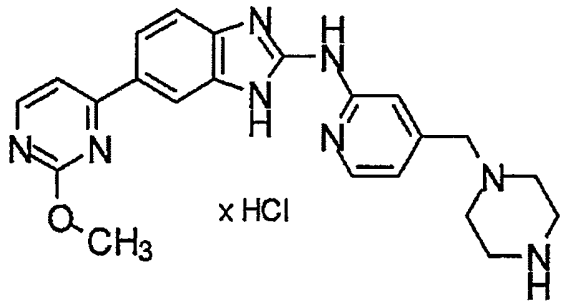
產量：830 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一

步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.89 min；MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

化合物25.01

6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



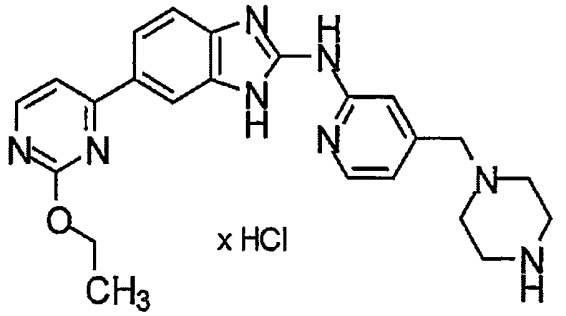
以4-[(2-{[6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(480 mg，929 μmol)為起始物質，化合物25.01係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：460 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.92 min；MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

化合物26.01

6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-

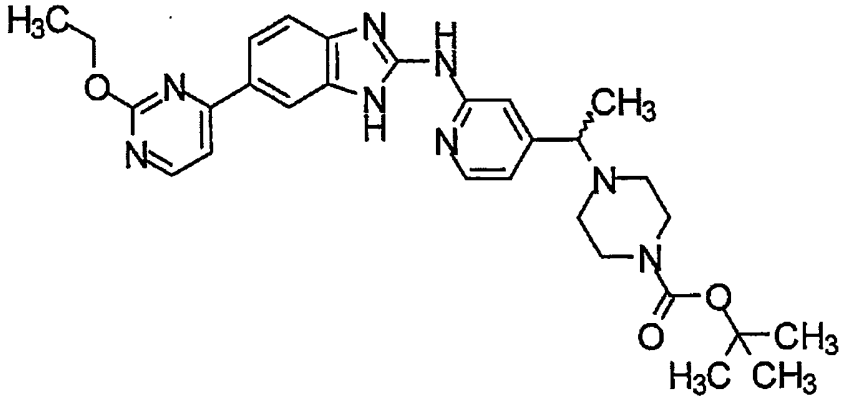
基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(460 mg，867 μmol)為起始物質，化合物26.01係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：480 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

化合物26.02

(外消旋)-4-[-1-(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



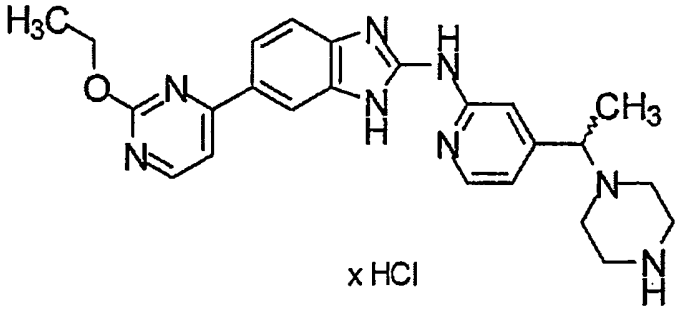
向(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(435 mg，793 μmol)及4-氯-2-乙氧基嘧啶(176 mg，1.11 mmol)於二噁烷(5 mL)及水(0.8 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(252 mg，2.38 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 . CH_2Cl_2 (97.1 mg，119 μmol)。將混合物加熱至回流維持24小時。添加二氯甲烷，將混合物乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到215 mg (50%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.36 min；MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

化合物26.03

(外消旋)-6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-

基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



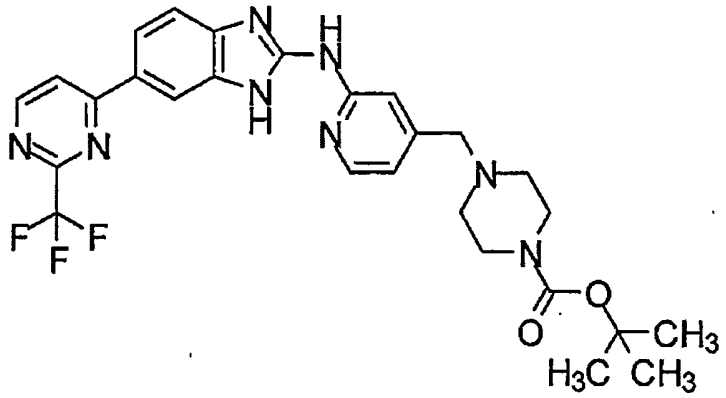
以(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(215 mg，395 μmol)為起始物質，化合物26.03係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：370 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIpos): m/z = 445 $[M+H]^+$

化合物27.01

4-{[2-({6-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



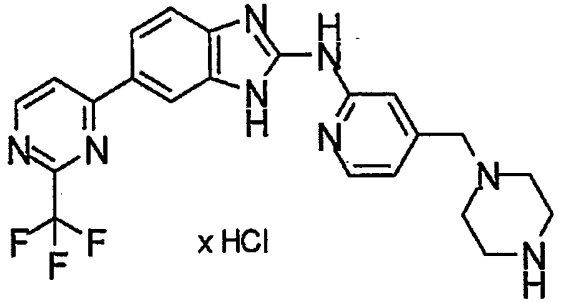
向4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，936 μmol)及4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(307 mg，1.68 mmol)於二噁烷(5 mL)及水(0.9 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(297 mg，2.81 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (115

mg，140 μmol)。將混合物加熱至回流維持24小時。添加二氯甲烷，將混合物乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到540 mg (83%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.40 min；MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

化合物27.02

N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



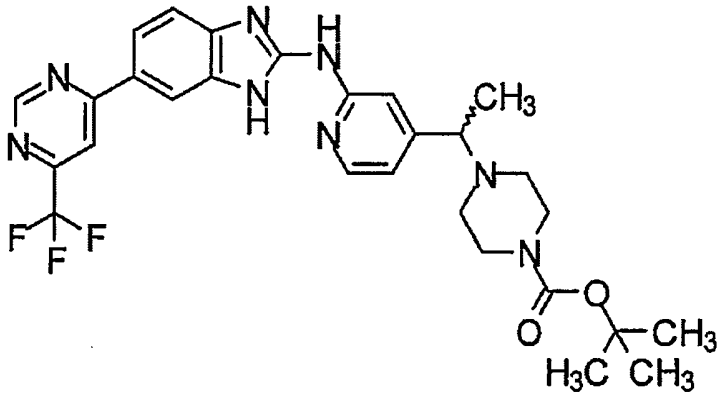
以4-{[2-({6-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(540 mg，974 μmol)為起始物質，化合物27.02係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：560 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

化合物29.01

(外消旋)-4-{1-[2-({6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯

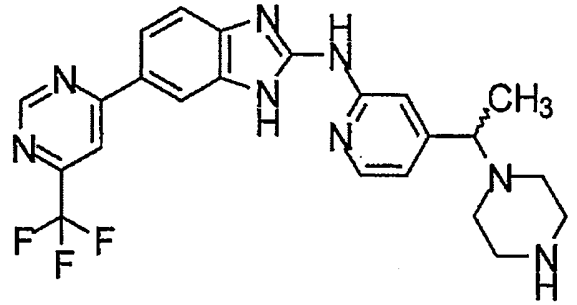


向(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.00 g，1.82 mmol)及4-溴-6-(三氟甲基)嘧啶(786 mg，3.46 mmol)於二噁烷(9 mL)及水(1.8 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(773 mg，7.29 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2 . CH_2Cl_2$ (223 mg，273 μmol)。將混合物加熱至回流維持24小時。添加二氯甲烷，將混合物乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到330 mg (32%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.42 min；MS (ESIpos): m/z = 569 $[M+H]^+$

化合物29.02

(外消旋)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺



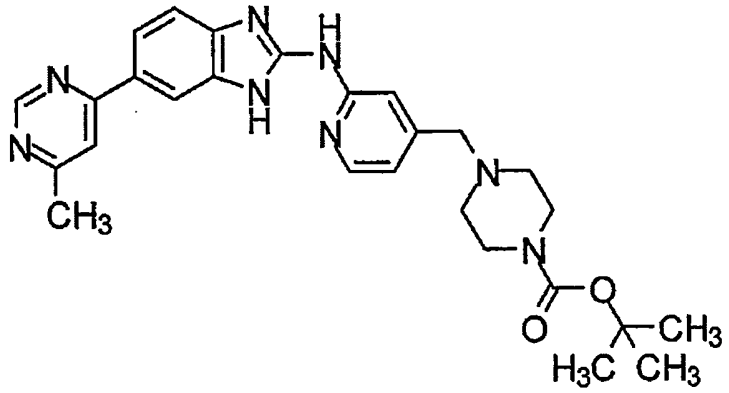
以(外消旋)-4-{1-[2-({6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(330 mg，580 μmol)為起始物質，化合物29.02係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：370 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

化合物30.01

4-[(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

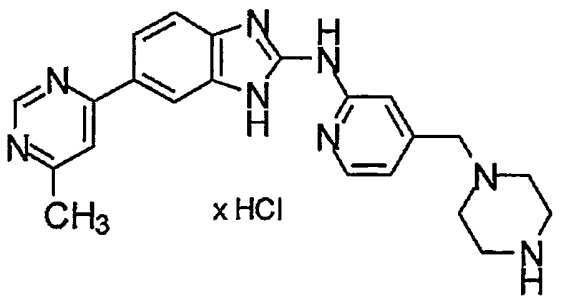


向4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，936 μmol)及4-溴-6-甲基嘧啶(291 mg，1.68 mmol)於二噁烷(5 mL)及水(0.9 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(297 mg，2.81 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2 . CH_2Cl_2$ (153 mg，187 μmol)。將混合物加熱至回流維持24小時。添加二氯甲烷，將混合物乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到480 mg (100%產率)之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

化合物30.02

6-(6-甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



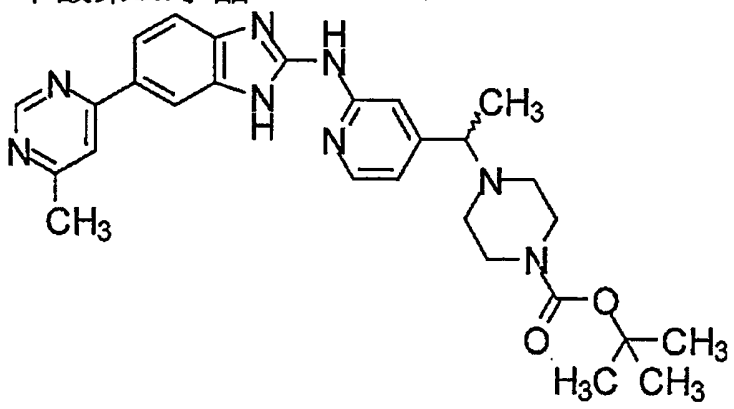
以4-[(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(480 mg，959 μmol)為起始物質，化合物30.02係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：600 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.86 min；MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

化合物30.03

(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



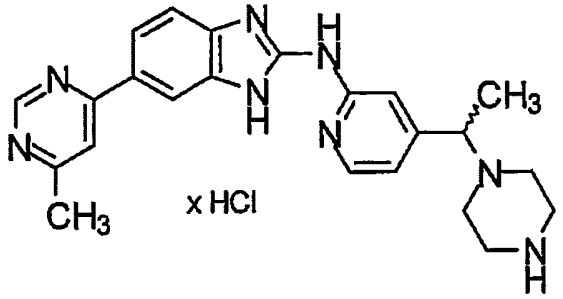
向(外消旋)-4-[(1-(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.00 g，1.82 mmol)及4-溴-6-甲基嘧啶(631 mg，3.65 mmol)於二噁烷(9 mL)及水(1.8 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(773 mg，7.29 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (223 mg，273 μmol)。將混合物加熱至回流維持24小時。添加二

氯甲烷，將混合物乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到0.70 g (75%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.24 min；MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

化合物30.04

(外消旋)-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



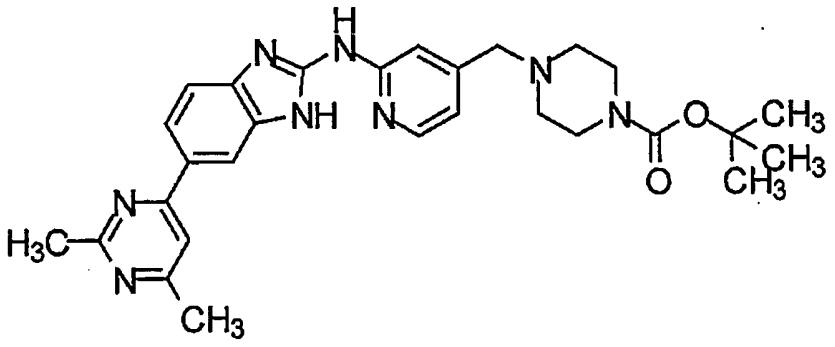
以(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(700 mg，1.36 mmol)為起始物質，化合物30.04係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：600 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.89 min；MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

化合物31.01

4-[(2-{[6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，936 μmol)及4-氯-2,6-二甲基嘧啶(267 mg，1.87 mmol)為起始物質，化合物31.01係類似於用於製備化合物02.01之程序而製備。

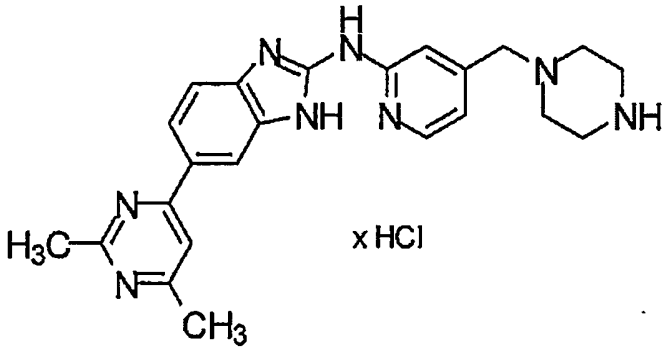
產量：180 mg (37%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.395 (16.00), 2.344 (0.90), 2.357 (1.30), 2.369 (0.91), 2.461 (4.52), 2.615 (4.62), 3.348 (1.11), 3.500 (1.59), 5.759 (1.20), 7.900 (0.62), 7.904 (0.60), 8.256 (0.82), 8.270 (0.78)。

化合物**31.02**

6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(180 mg，350 μmol)為起始物質，化合物31.02係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

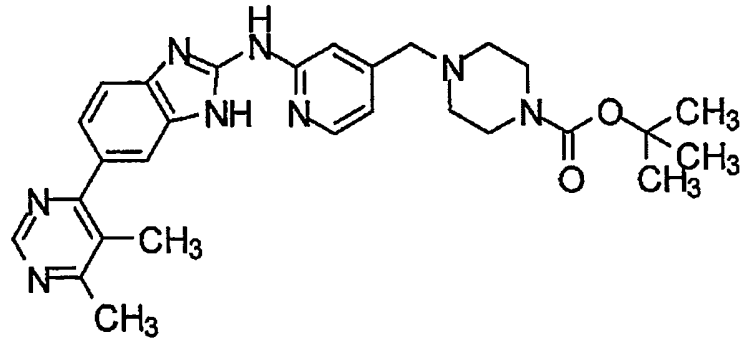
產量：300 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.88 min；MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.050 (1.02), 1.063 (2.72), 1.067 (0.66), 2.618 (14.37), 2.754 (16.00), 3.162 (6.96), 3.341 (1.31), 3.383 (1.12), 3.393 (1.07), 3.408 (1.39), 3.425 (2.78), 3.443 (3.83), 3.455 (2.82), 3.460 (2.44), 3.484 (0.79), 3.551 (1.21), 4.424 (1.10), 7.566 (2.80), 7.588 (1.03), 7.783 (2.68), 7.805 (2.74), 8.062 (2.21), 8.220 (2.22), 8.224 (2.16), 8.241 (1.97), 8.246 (1.88), 8.536 (2.01), 8.549 (1.84), 8.586 (3.18), 8.589 (3.09)。

化合物32.01

4-[(2-{[6-(5,6-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，936 μmol)及4-氯-5,6-二甲基嘧啶(267 mg，1.87 mmol)為起始物質，化合物32.01係類似於用於製備化合物02.01之程序而製備。

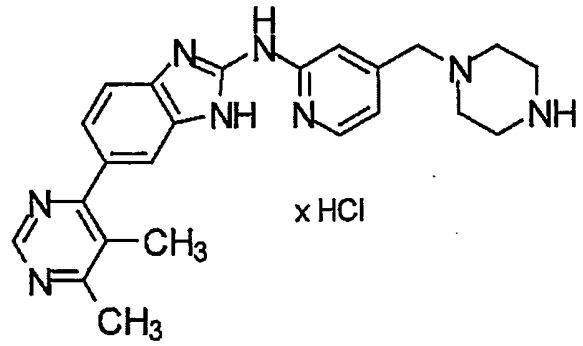
產量：210 mg (44%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.19 min；MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.066 (16.00), 1.395 (9.02), 2.519 (2.20), 3.159 (1.79), 3.172 (1.91), 3.939 (2.61)。

化合物32.02

6-(5,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[6-(5,6-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(280 mg，544 μmol)為起始物質，化合物32.02係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

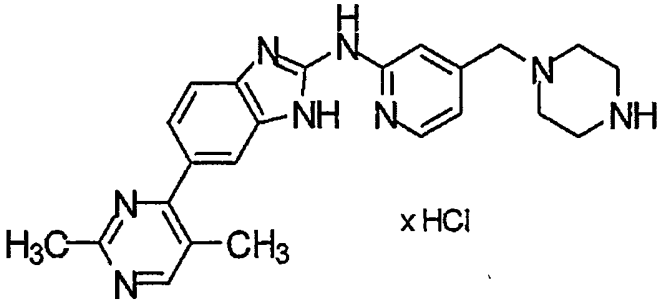
產量：300 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.87 min；MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.062 (16.00), 2.318 (0.97), 2.321 (1.01), 2.335 (5.05), 2.582 (5.48), 3.161 (8.07), 3.456 (1.17), 7.592 (0.96), 7.596 (0.87), 7.613 (1.21), 7.617 (1.23), 7.780 (1.05), 7.801 (0.83), 7.914 (1.09), 7.918 (1.14), 8.988 (1.86)。

化合物33.01

6-(2,5-二甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[6-(2,5-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(390 mg，758 μmol)為起始物質，化合物33.01係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

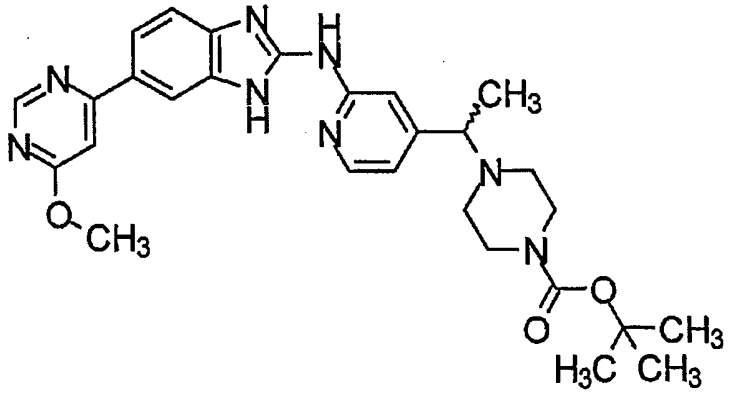
產量：400 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.86 min；MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.409 (11.56), 2.695 (13.19), 3.057 (1.28), 3.160 (16.00), 3.468 (2.69), 5.760 (7.21), 7.582 (2.42), 7.726 (1.42), 7.730 (1.37), 7.747 (2.31), 7.750 (2.42), 7.789 (3.08), 7.811 (1.58), 8.049 (2.58), 8.053 (2.81), 8.559 (1.87), 8.572 (1.71), 8.760 (4.15)。

化合物34.01

(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



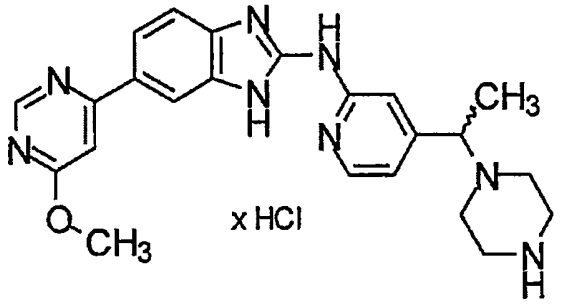
向(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.00 g，1.82 mmol)及4-氯-6-甲氧基嘧啶(422 mg，2.92 mmol)於二噁烷(9 mL)及水(1.8 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(773 mg，7.29 mmol)及Pd(dppf)Cl_2 .

CH_2Cl_2 (223 mg，273 μmol)。將混合物加熱至回流維持24小時。進一步添加4-氯-6-甲氧基嘧啶(130 mg)，且將混合物加熱至回流維持24小時。添加二氯甲烷，將混合物乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到0.43 g (45%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.34 min；MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$

化合物34.02

(外消旋)-6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



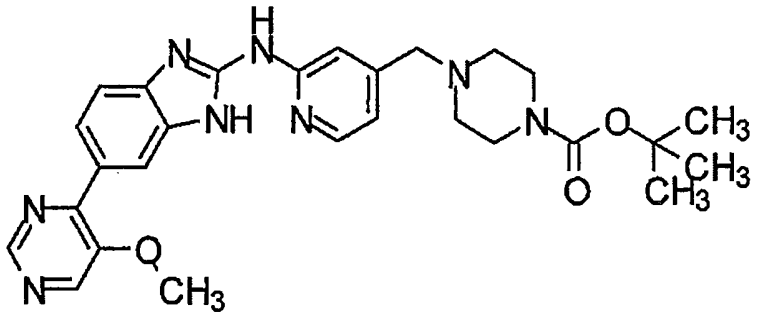
以(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(430 mg，810 μmol)為起始物質，化合物34.02係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：530 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.97 min；MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

化合物35.01

4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

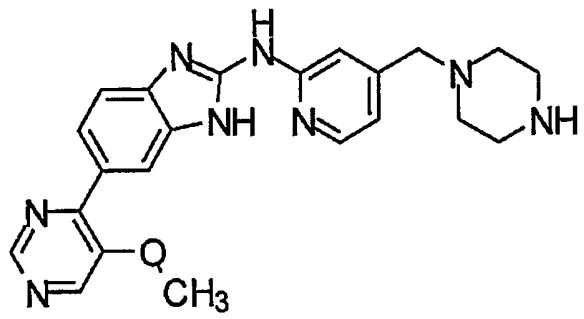


向4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(800 mg，1.50 mmol)於二噁烷(20 mL，230 mmol)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉水溶液(2.2 mL，2.0 M，4.5 mmol)、4-氯-5-甲氧基嘧啶(335 mg，97%純度，2.25 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (183 mg，225 μmol)。將混合物在密封管中在氬氣氛圍下加熱至120℃隔夜。進一步添加4-氯-5-甲氧基嘧啶(165 mg，97%純度，1.12 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (122 mg，150 μmol)，且將混合物在120℃下攪拌。添加二氯甲烷/甲醇(100:1)，且將混合物用半飽和碳酸鉀溶液萃取。在真空中移除有機相之溶劑，且進行矽膠層析，得到900 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIpos): m/z = 517 $[M+H]^+$

化合物35.02

6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺



向粗4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-

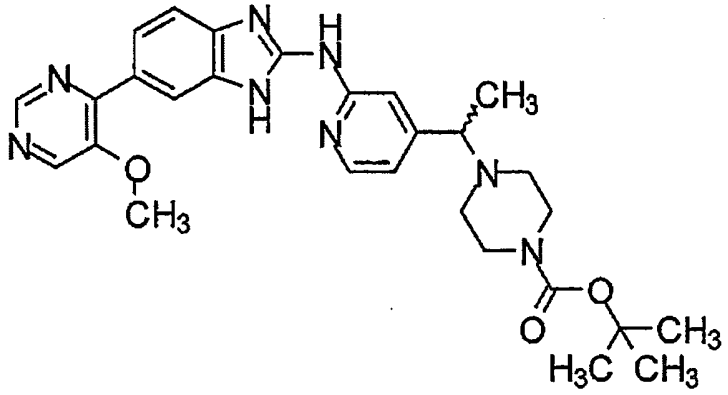
基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(900 mg，約1.05 mmol)於二氯甲烷(10 mL)及甲醇(1 mL)中之攪拌溶液中添加TFA (20 mL)。將混合物在室溫下攪拌0.5小時。在真空中移除溶劑。添加半飽和碳酸鉀溶液，且將混合物用氯仿及甲醇之混合物(5:1)萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到180 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.89 min；MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.828 (0.67), 0.846 (0.50), 0.855 (0.59), 0.934 (0.96), 0.950 (1.04), 1.066 (11.80), 1.234 (0.54), 1.299 (8.49), 1.392 (4.25), 1.955 (1.55), 2.083 (0.70), 2.327 (1.20), 2.357 (4.27), 2.523 (1.17), 2.669 (0.42), 2.758 (4.61), 2.770 (6.71), 2.781 (5.30), 2.940 (1.91), 3.355 (1.29), 3.438 (2.63), 3.451 (7.61), 3.474 (1.16), 4.021 (16.00), 5.758 (11.44), 6.899 (0.57), 6.916 (1.96), 6.930 (1.89), 7.172 (2.98), 8.228 (0.79), 8.241 (0.83), 8.253 (3.16), 8.266 (3.03), 8.631 (6.84), 8.828 (6.58)。

化合物35.03

(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



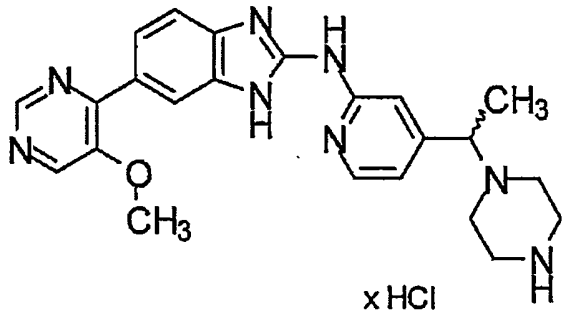
向(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-

苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.60 g，2.92 mmol)及4-氯-5-甲氧基嘧啶(759 mg，5.25 mmol)於二噁烷(14 mL)及水(2.8 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(1.24 g，11.7 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2 . CH_2Cl_2$ (357 mg，438 μmol)。將混合物加熱至回流維持24小時。添加二氯甲烷，將混合物乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到880 mg (57%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.27 min；MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$

化合物35.04

(外消旋)-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



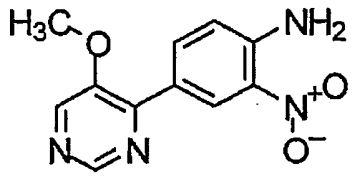
以(外消旋)-4-[(1R)-1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(880 mg，1.66 mmol)為起始物質，化合物35.04係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：900 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.87 min；MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

化合物36.01

4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-硝基苯胺



以4-氯-5-甲氧基嘧啶(1.10 g，98%純度，7.46 mmol)及(4-胺基-3-硝基苯基)硼酸(2.44 g，13.4 mmol)為起始物質，化合物36.01係類似於用於製備化合物02.01之程序而製備。

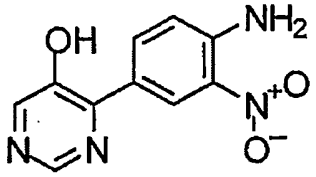
產量：1.59 g (86%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.85 min；MS (ESIpos): m/z = 247 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 4.023 (16.00), 7.094 (2.83), 7.117 (2.85), 7.527 (0.70), 7.531 (0.82), 7.535 (0.62), 7.543 (0.71), 7.545 (0.96), 7.548 (0.93), 7.554 (0.78), 7.556 (0.72), 7.563 (1.11), 7.565 (0.83), 7.571 (0.89), 7.591 (0.72), 7.595 (1.34), 7.612 (1.18), 7.621 (1.23), 7.624 (1.71), 7.629 (0.83), 7.642 (0.84), 7.645 (0.62), 7.821 (2.69), 8.234 (1.52), 8.239 (1.49), 8.256 (1.34), 8.262 (1.44), 8.646 (5.99), 8.808 (6.57), 8.961 (2.72), 8.966 (2.76)。

化合物36.02

4-(4-胺基-3-硝基苯基)嘧啶-5-醇

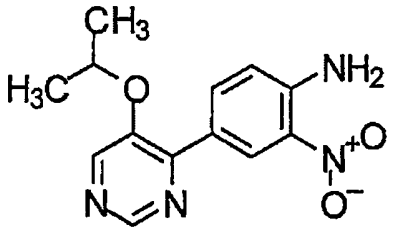


向4-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-硝基苯胺(1.40 g，5.69 mmol)於DMF (21 mL)中之攪拌溶液中添加甲硫醇鈉(1.99 g，28.4 mmol)，且將混合物在60℃下攪拌3小時。添加半飽和氯化鈉溶液，且將混合物用氯仿/甲醇(9:1)萃取。在真空中濃縮水相，得到15.7 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即使用。

LC-MS (方法1): R_t = 0.70 min；MS (ESIpos): m/z = 233 $[M+H]^+$

化合物36.03

2-硝基-4-[5-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]苯胺



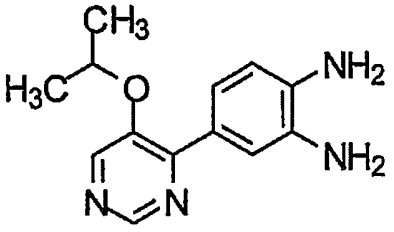
向4-(4-胺基-3-硝基苯基)嘧啶-5-醇(15.7 g，約5.69 mmol)於DMA (30 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(2.36 g，17.1 mmol)及2-碘丙烷(850 µl，8.5 mmol)，且將混合物在70℃下攪拌1小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到822 mg之標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.00 min；MS (ESIpos): m/z = 275 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.364 (14.90), 1.379 (16.00), 4.909 (0.81), 4.924 (1.10), 4.939 (0.81), 7.090 (2.41), 7.112 (2.38), 7.820 (2.06), 8.267 (1.30), 8.272 (1.33), 8.290 (1.19), 8.295 (1.25), 8.656 (4.48), 8.782 (6.98), 9.120 (2.42), 9.126 (2.45)。

化合物36.04

4-[5-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]苯-1,2-二胺



向2-硝基-4-[5-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]苯胺(865 mg，3.15 mmol)於乙醇(34 mL)及二氯甲烷(34 mL)中之攪拌溶液中添加鈀/碳(10% w/w鈀)

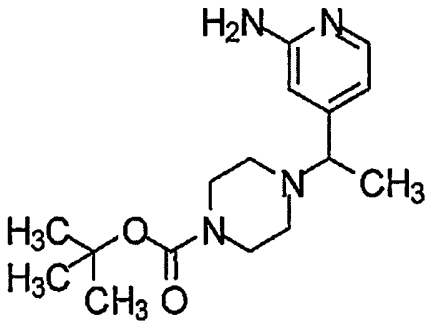
(336 mg)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌2小時。過濾混合物，且在真空中濃縮溶液，得到750 mg (88%產率)之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法1): R_t = 0.63 min；MS (ESIpos): m/z = 245 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.229 (1.13), 1.246 (1.11), 1.308 (16.00), 1.323 (15.97), 2.903 (0.65), 4.733 (0.90), 4.748 (1.21), 4.763 (0.92), 5.758 (1.01), 6.530 (2.76), 6.550 (2.66), 7.440 (1.46), 7.445 (1.65), 7.460 (1.23), 7.466 (1.45), 7.511 (3.05), 7.516 (2.62), 8.454 (4.48), 8.662 (7.08)。

化合物36.05

(+)-4-[(1R或1S)-1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(單一立體異構體A)



向(2R,3R)-2,3-雙(苯甲醯氧基)-丁二酸(5.85 g，16.3 mmol)於2-丙醇(200 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於溫2-丙醇(420 mL)中之(外消旋)-4-[1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(10.0 g，32.6 mmol)。形成透明溶液，且30分鐘後開始形成沈澱物。將混合物在室溫下攪拌16小時。將沈澱物藉由過濾收集且溶解於二氯甲烷/甲醇(100:1)及半飽和碳酸鉀溶液中。分離各相，將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑，得到3.42 g之對映異構性增濃4-[(1R或1S)-1-(2-胺基吡啶-4-基)

乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(旋光度：$[\alpha]_D$ = 自DMSO溶液+17.5°，c = 4.4 mg/mL；對映異構純度：92.5%)

將對映異構性增濃4-[(1R或1S)-1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.40 g，11.1 mmol)溶解於溫2-丙醇(130 mL)中，且添加至(2R,3R)-2,3-雙(苯甲醯氧基)-丁二酸(3.38 g，9.43 mmol)於2-丙醇(50 mL)中之攪拌溶液中。形成透明溶液，且30分鐘後開始形成沈澱物。將混合物在室溫下攪拌72小時。將沈澱物藉由過濾收集且溶解於二氯甲烷/甲醇(100:1)及半飽和碳酸鉀溶液中。分離各相，將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑，得到3.04 g之標題化合物。

旋光度：$[\alpha]_D$ = 自DMSO溶液+20.1°，c = 3.5 mg/mL；

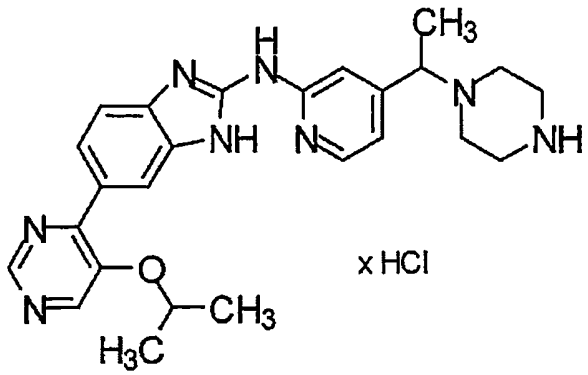
對掌性HPLC (儀器：Agilent HPLC 1260；管柱：Chiralpak IA 3 μ 100×4.6 mm；溶離劑A：乙腈+ 0.1體積%二乙胺(99%)；等度：100% A；流速1.0 mL/min；溫度：25℃；DAD 280 nm；R_t = 5.34 min (99.15%)；(次要異構體：R_t = 3.24 min (0.85%))。

LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.027 (0.93), 1.042 (0.92), 1.053 (0.51), 1.200 (1.79), 1.216 (1.84), 1.370 (16.00), 3.332 (3.69), 5.757 (5.64), 5.808 (1.32), 6.355 (0.91), 6.409 (0.54), 6.413 (0.51), 6.422 (0.56), 6.426 (0.52), 7.803 (0.75), 7.804 (0.73), 7.816 (0.73)。

化合物**36.06**

N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-[5-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[5-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(450 mg，805 μmol)為起始物質，化合物36.06係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

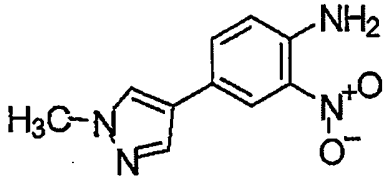
產量：645 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.357 (1.50), 1.372 (16.00), 1.386 (15.28), 1.710 (2.53), 1.727 (2.57), 3.466 (0.99), 3.483 (1.08), 3.495 (1.03), 4.924 (0.98), 4.939 (1.33), 4.954 (0.99), 5.758 (4.99), 7.605 (2.21), 7.766 (2.03), 7.787 (2.15), 8.151 (1.73), 8.154 (1.68), 8.172 (1.42), 8.176 (1.51), 8.496 (2.63), 8.500 (2.50), 8.593 (1.65), 8.607 (1.53), 8.764 (4.88), 8.887 (6.75)。

化合物37.01

4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺



以(4-胺基-3-硝基苯基)硼酸(2.00 g，11.0 mmol)及4-溴-1-甲基-1H-吡唑(1.1 mL，11 mmol)為起始物質，化合物37.01係類似於用於製備化合

物02.01之程序而製備。

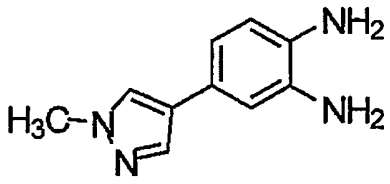
產量：1.78 g (74%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.82 min；MS (ESIpos): m/z = 219 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.171 (0.58), 1.986 (1.13), 3.325 (16.00), 7.027 (6.54), 7.048 (6.92), 7.093 (2.33), 7.115 (2.43), 7.415 (7.31), 7.522 (3.25), 7.528 (1.47), 7.543 (0.68), 7.546 (0.90), 7.549 (0.86), 7.554 (0.69), 7.564 (1.07), 7.566 (0.82), 7.571 (0.75), 7.573 (0.71), 7.596 (1.16), 7.613 (1.10), 7.622 (1.77), 7.625 (5.38), 7.631 (4.47), 7.643 (1.13), 7.647 (3.78), 7.652 (3.56), 7.742 (1.29), 7.748 (1.30), 7.764 (1.16), 7.770 (1.23), 7.797 (9.14), 7.799 (9.90), 8.071 (6.92), 8.077 (6.71), 8.091 (9.29), 8.144 (2.50), 8.150 (2.42)。

化合物**37.02**

4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺



向4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺(3.28 g，15.0 mmol)於乙醇(15 mL)及二氯甲烷(35 mL)中之攪拌溶液中添加鈀/碳(10% w/w鈀) (800 mg)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌48小時。過濾混合物，且在真空中濃縮溶液。胺基相矽膠層析得到2.17 g (77%產率)之標題化合物。

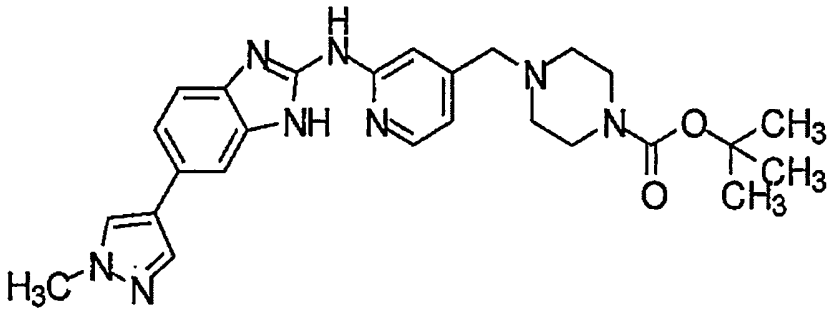
LC-MS (方法2): R_t = 0.56 min；MS (ESIpos): m/z = 189 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.163 (0.68), 3.177 (0.71), 3.311 (16.00), 4.390 (5.12), 4.420 (5.20), 6.467 (4.63), 6.487 (6.97), 6.560 (3.87), 6.565 (4.03), 6.579 (2.52), 6.584 (2.80), 6.673 (6.39), 6.678 (5.99),

7.528 (8.51), 7.530 (8.53), 7.547 (0.68), 7.550 (0.67), 7.565 (0.81), 7.572 (0.61), 7.574 (0.57), 7.598 (0.96), 7.615 (0.81), 7.624 (0.98), 7.627 (1.29), 7.632 (0.66), 7.644 (0.69), 7.647 (0.52), 7.745 (7.87), 7.747 (7.47)。

化合物**37.03**

4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在0℃下向1H-咪唑(157 mg，2.31 mmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(2.16 g，95%純度，11.5 mmol)於二氯甲烷(150 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(50 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.37 g，11.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加懸浮於二氯甲烷(50 mL)中之4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺(2.17 g，11.5 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。

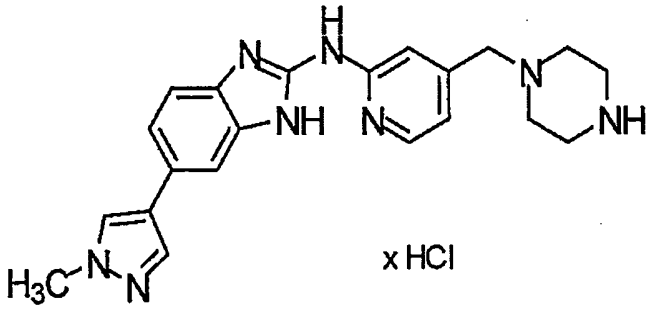
將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(5.3 mL，34 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。相繼進行矽膠層析及胺基相矽膠層析，得到900 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.989 (4.82), 1.005 (5.00), 1.072 (0.41), 1.088 (0.42), 1.385 (5.47), 1.390 (4.18), 1.394 (16.00), 1.988 (0.57), 2.341 (1.05), 2.354 (1.52), 2.366 (1.16), 2.523 (1.79), 2.539 (0.79), 3.308 (1.10), 3.489 (1.86), 3.860 (2.88), 5.760 (0.69), 6.895 (0.54), 6.898 (0.53), 6.908 (0.59), 6.911 (0.58), 7.176 (0.70), 8.234 (0.85), 8.248 (0.81)。

化合物37.04

6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(900 mg，1.84 mmol)為起始物質，化合物37.04係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：930 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

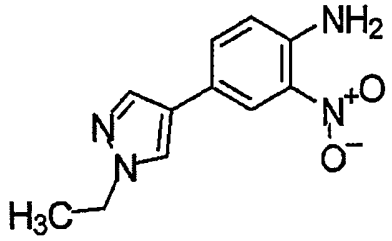
LC-MS (方法2): R_t = 0.86 min；MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.987 (14.24), 1.004 (14.09), 2.323 (0.52), 2.327 (0.73), 2.331 (0.52), 2.523 (2.28), 2.665 (0.56), 2.669 (0.78), 2.673 (0.55), 3.162 (0.63), 3.326 (1.27), 3.564 (4.94), 3.610 (0.88), 3.627 (1.12), 3.643 (0.83), 3.892 (16.00), 4.880 (0.70), 5.760

(1.11), 7.524 (2.18), 7.555 (1.90), 7.559 (2.01), 7.576 (2.81), 7.580 (2.89), 7.631 (3.04), 7.653 (1.71), 7.753 (2.90), 7.756 (2.90), 7.861 (5.11), 7.863 (5.41), 8.157 (4.62), 8.536 (1.47), 8.549 (1.42)。

化合物**38.01**

4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺



以4-溴-2-硝基苯胺(2.00 g，9.22 mmol)及(1-乙基-1H-吡唑-4-基)硼酸(2.17 g，95%純度，14.7 mmol)為起始物質，化合物38.01係類似於用於製備化合物02.01之程序而製備。

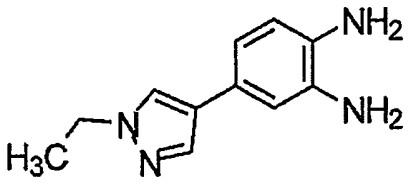
產量：1.31 g (55%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.90 min；MS (ESIpos): m/z = 233 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.369 (6.76), 1.388 (16.00), 1.406 (6.71), 4.093 (1.84), 4.111 (5.81), 4.130 (5.62), 4.147 (1.80), 7.024 (3.78), 7.046 (4.02), 7.424 (4.59), 7.640 (2.21), 7.645 (2.35), 7.661 (2.09), 7.667 (2.13), 7.808 (6.27), 7.810 (6.28), 8.086 (4.16), 8.091 (4.12), 8.159 (5.65), 8.161 (5.49)。

化合物**38.02**

4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺



向4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺(1.30 g，5.60 mmol)於乙醇

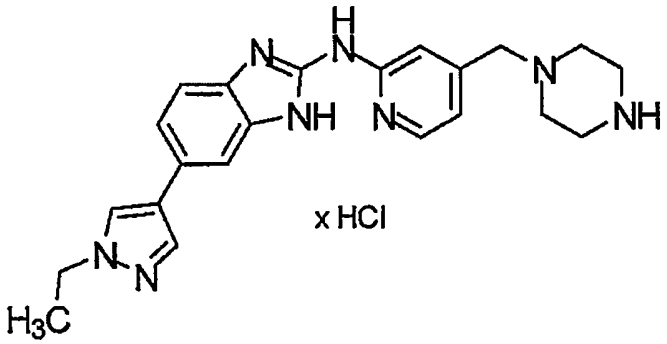
(60 mL)及二氯甲烷(60 mL)中之攪拌溶液中添加鈀/碳(10% w/w鈀) (596 mg)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌2小時。過濾混合物，且在真空中濃縮溶液。胺基相矽膠層析得到1.00 g (79%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.64 min；MS (ESIpos): m/z = 203 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.347 (7.43), 1.366 (16.00), 1.369 (2.33), 1.383 (8.05), 1.404 (1.10), 2.522 (1.43), 4.062 (2.22), 4.081 (6.84), 4.099 (6.77), 4.117 (2.44), 4.406 (5.69), 4.433 (5.86), 5.759 (0.93), 6.464 (3.89), 6.484 (5.52), 6.570 (3.00), 6.575 (3.27), 6.589 (2.16), 6.594 (2.44), 6.681 (4.96), 6.686 (5.02), 7.542 (7.65), 7.803 (7.45)。

化合物38.03

6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，597 μmol)為起始物質，化合物38.03係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：125 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

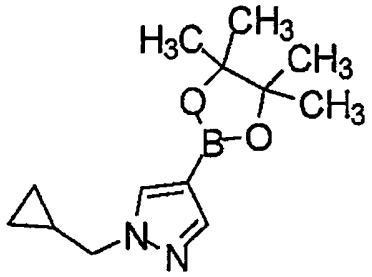
LC-MS (方法2): R_t = 0.91 min；MS (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.402 (6.92), 1.420 (16.00),

1.439 (6.91), 2.327 (0.52), 2.523 (2.74), 2.669 (0.52), 3.338 (1.36), 3.486 (0.74), 3.564 (2.89), 4.153 (1.66), 4.171 (5.01), 4.189 (5.08), 4.207 (1.73), 4.417 (1.08), 4.585 (0.85), 7.533 (2.86), 7.564 (2.37), 7.568 (2.59), 7.585 (3.60), 7.589 (3.77), 7.633 (4.03), 7.654 (2.17), 7.766 (3.34), 7.770 (3.75), 7.865 (6.59), 7.867 (6.85), 8.205 (5.94), 8.534 (2.00), 8.548 (1.93)。

化合物39.01

1-(環丙基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑



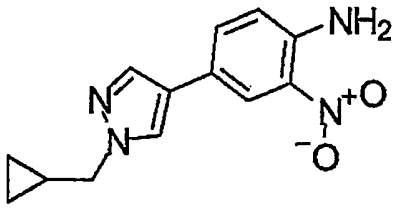
向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(8.00 g，41.2 mmol)於DMF (130 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(17.1 g，124 mmol)及(溴甲基)環丙烷(6.0 mL，62 mmol)。將混合物在60℃下攪拌14小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到4.95 g (48%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 249 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.314 (0.66), 0.318 (0.59), 0.325 (0.56), 0.330 (0.65), 0.471 (0.53), 0.476 (0.61), 0.492 (0.62), 0.496 (0.57), 1.045 (0.78), 1.219 (1.70), 1.224 (16.00), 3.295 (1.54), 3.927 (1.24), 3.946 (1.22), 7.542 (1.07), 7.544 (1.08), 7.932 (1.09)。

化合物39.02

4-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-硝基苯胺



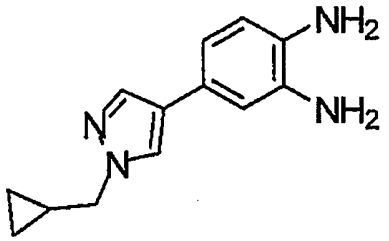
向4-溴-2-硝基苯胺(2.62 g，12.1 mmol)於1-丙醇(110 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀溶液(18 mL，2.0 M，36 mmol)、1-(環丙基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(4.10 g，95%純度，15.7 mmol)、三苯基膦(158 mg，604 μmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (424 mg，604 μmol)。將混合物加熱至回流維持2小時，在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到固體，其經二氯甲烷濕磨，得到2.61 g (84%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 259 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.359 (2.19), 0.370 (8.88), 0.374 (7.54), 0.382 (8.21), 0.386 (8.43), 0.396 (3.08), 0.510 (3.12), 0.520 (7.14), 0.525 (7.44), 0.530 (3.96), 0.536 (4.01), 0.541 (7.72), 0.545 (7.00), 0.556 (2.35), 0.864 (2.72), 1.066 (0.76), 1.210 (0.68), 1.216 (1.04), 1.228 (2.00), 1.235 (1.86), 1.240 (1.45), 1.247 (3.09), 1.256 (1.46), 1.259 (1.73), 1.267 (1.82), 1.279 (0.90), 1.285 (0.61), 3.166 (1.17), 3.336 (1.85), 3.941 (16.00), 3.959 (15.90), 5.758 (2.12), 7.032 (9.58), 7.054 (9.93), 7.431 (7.13), 7.650 (6.13), 7.655 (6.01), 7.672 (5.41), 7.677 (5.69), 7.811 (15.49), 7.813 (15.69), 8.093 (11.18), 8.098(10.99), 8.177 (15.24)。

化合物39.03

4-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺



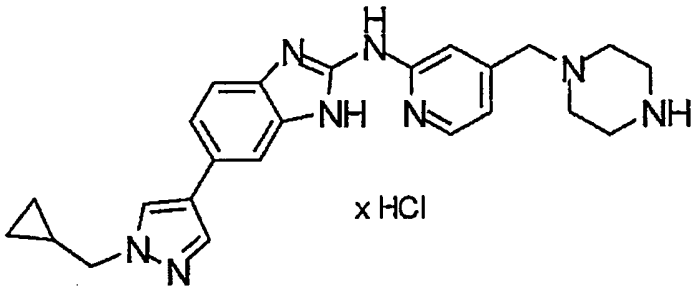
向4-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-硝基苯胺(2.60 g，10.1 mmol)於乙醇(110 mL)及二氯甲烷(110 mL)中之攪拌溶液中添加鈀/碳(10% w/w鈀，1.07 g)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌6小時。過濾混合物，且在真空中濃縮溶液。胺基相矽膠層析得到2.25 g (98%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.61 min；MS (ESIpos): m/z = 229 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.067 (16.00), 3.917 (1.17), 3.935 (1.27), 3.941 (0.96), 5.759 (1.12), 6.502 (0.71), 6.521 (1.00), 6.714 (0.90), 6.719 (0.83), 7.554 (1.25), 7.556 (1.23), 7.841 (1.11), 7.843 (1.10)。

化合物**39.04**

6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-{[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(355 mg，672 μmol)為起始物質，化合物39.04係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：320 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

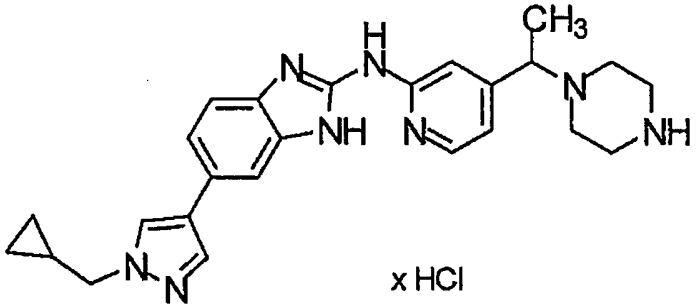
LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.400 (2.31), 0.403 (2.02),

0.412 (2.28), 0.415 (2.18), 0.540 (1.93), 0.544 (1.84), 0.550 (1.07), 0.560 (2.08), 0.565 (1.65), 1.282 (0.86), 3.160 (7.56), 3.443 (1.44), 3.454 (1.79), 3.467 (2.51), 3.477 (2.63), 3.483 (2.57), 3.561 (16.00), 4.001 (3.49), 4.019 (3.50), 4.503 (1.89), 7.554 (2.34), 7.574 (1.20), 7.578 (1.18), 7.595 (1.86), 7.599 (1.99), 7.641 (3.58), 7.662 (1.51), 7.784 (2.36), 7.788 (2.55), 7.871 (4.39), 7.873 (4.38), 8.228 (3.94), 8.230 (3.80), 8.546 (1.82), 8.558 (1.70)。

化合物**39.05**

6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(385 mg，709 μmol)為起始物質，化合物39.05係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：360 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

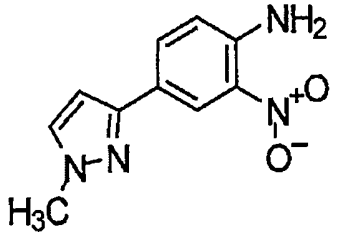
LC-MS (方法2): R_t = 1.00 min；MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.390 (1.60), 0.401 (6.25), 0.405 (5.43), 0.413 (5.95), 0.417 (6.00), 0.427 (2.20), 0.532 (2.25), 0.542 (5.29), 0.546 (5.04), 0.552 (2.83), 0.558 (2.91), 0.562 (5.67), 0.567 (4.38),

0.578 (1.63), 1.264 (1.48), 1.272 (1.41), 1.284 (2.41), 1.295 (1.27), 1.304 (1.41), 1.702 (3.96), 2.082 (1.05), 2.669 (0.84), 3.162 (8.65), 3.271 (1.50), 3.384 (1.08), 3.440 (2.01), 3.444 (2.16), 3.450 (2.28), 3.456 (2.74), 3.457 (2.52), 3.466 (2.73), 3.468 (2.79), 3.484 (2.52), 3.487 (2.40), 3.495 (1.99), 3.497 (2.14), 3.502 (1.68), 3.508 (1.38), 3.513 (1.29), 3.675 (0.87), 3.697 (0.90), 4.002 (9.79), 4.020 (9.75), 4.780 (1.89), 5.759 (16.00), 7.538 (5.02), 7.577 (3.15), 7.580 (3.01), 7.597 (5.22), 7.601 (5.52), 7.638 (8.05), 7.660 (4.93), 7.777 (6.13), 7.781 (6.70), 7.871 (11.32), 7.874 (11.83), 8.226 (10.39), 8.228 (10.77), 8.561 (3.52), 8.575 (3.30)。

化合物**40.01**

4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-硝基苯胺



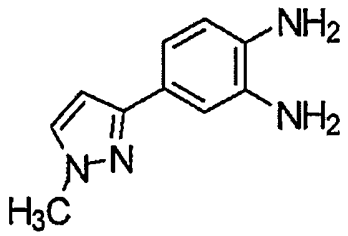
以3-溴-1-甲基-1H-吡唑(2.00 g，12.4 mmol)及2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯胺(3.44 g，13.0 mmol)為起始物質，化合物40.01係類似於用於製備化合物02.01之程序而製備。

產量：2.18 g (80%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.87 min；MS (ESIpos): m/z = 219 $[M+H]^+$

化合物**40.02**

4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯-1,2-二胺



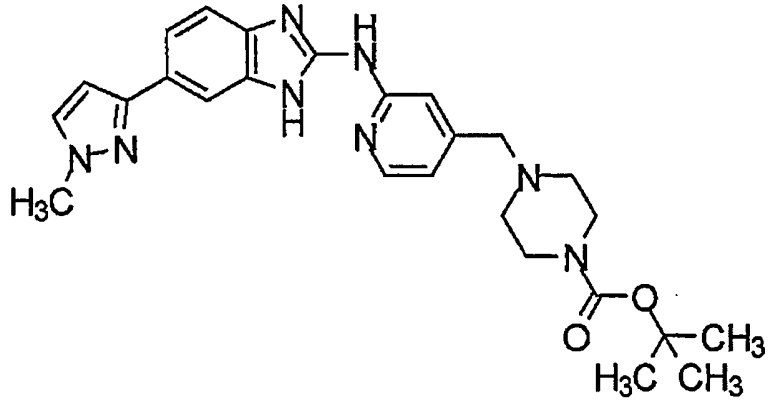
向4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-硝基苯胺(2.54 g，11.6 mmol)於甲醇(140 mL)及THF (70 mL)中之攪拌溶液中添加鈀/碳(10% w/w鈀) (1.24 g，1.16 mmol)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌3.25小時。過濾混合物，且在真空中濃縮溶液。胺基相矽膠層析得到1.74 g (80%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.61 min；MS (ESIpos): m/z = 189 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.066 (3.45), 3.797 (16.00), 3.948 (0.57), 4.465 (1.75), 4.500 (1.99), 6.337 (3.38), 6.343 (3.31), 6.471 (2.67), 6.490 (3.03), 6.780 (1.59), 6.785 (1.71), 6.800 (1.41), 6.804 (1.49), 6.988 (3.07), 6.993 (2.98), 7.574 (2.98), 7.580 (2.83)。

化合物40.03

4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在0℃下向1H-咪唑(126 mg，1.85 mmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(1.65 g，9.24 mmol)於二氯甲烷(110 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯

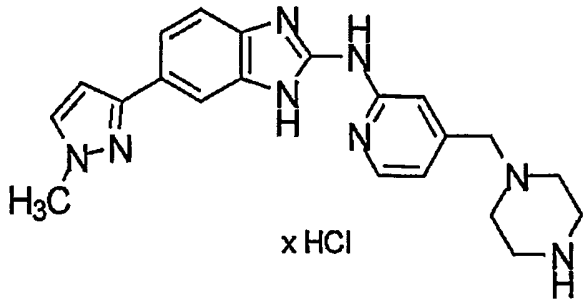
甲烷(55 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.70 g，9.24 mmol) = TH-004 = ASCB369 =。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(55 mL)中之4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯-1,2-二胺(1.74 g，9.24 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(2.0 mL，13 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(2.0 mL，13 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌4小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(4.0 mL，26 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌56小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘且用二氯甲烷萃取。胺基相矽膠層析得到1.72 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.21 min；MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.035 (0.59), 1.052 (1.11), 1.066 (0.47), 1.070 (0.65), 1.385 (11.31), 1.389 (7.08), 1.394 (16.00), 2.275 (0.62), 2.288 (0.89), 2.301 (0.65), 2.342 (1.10), 2.354 (1.36), 2.367 (0.97), 3.308 (2.05), 3.319 (0.93), 3.491 (1.89), 3.870 (4.92), 5.758 (0.42), 5.826 (0.77), 6.380 (0.60), 6.900 (0.51), 6.912 (0.50), 6.915 (0.52), 7.682 (0.80), 7.687 (0.79), 7.802 (0.49), 7.814 (0.46), 8.239 (0.77), 8.253 (0.73)。

化合物**40.04**

6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



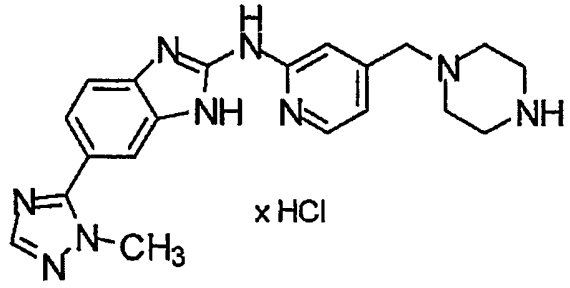
以4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.70 g，3.48 mmol)為起始物質，化合物40.04係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：1.85 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.85 min；MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

化合物41.01

6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



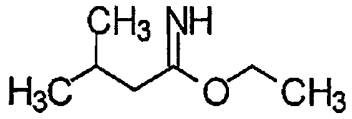
以4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(99.0 mg，202 μmol)為起始物質，化合物41.01係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：111 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.75 min；MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

化合物42.01

3-甲基丁醯胺酸乙酯鹽酸鹽



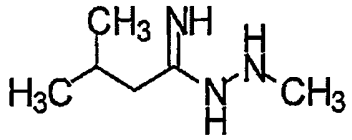
x HCl

向3-甲基丁腈(3.8 mL，98%純度，35 mmol)中添加含鹽酸之二噁烷(44 mL，c = 4.0 M，180 mmol)及乙醇(21 mL，350 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑，添加甲苯，且將混合物濃縮且在高真空下乾燥，得到2.64 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即使用。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.919 (14.99), 0.936 (16.00), 0.955 (0.83), 0.972 (0.67), 1.332 (3.80), 1.349 (8.21), 1.366 (4.01), 2.016 (0.71), 2.033 (0.90), 2.050 (0.73), 2.472 (4.76), 2.523 (0.81), 3.563 (0.79), 4.394 (1.14), 4.412 (3.80), 4.429 (3.85), 4.447 (1.18)。

化合物42.02

N',3-二甲基丁醯亞胺基肼鹽酸鹽



x HCl

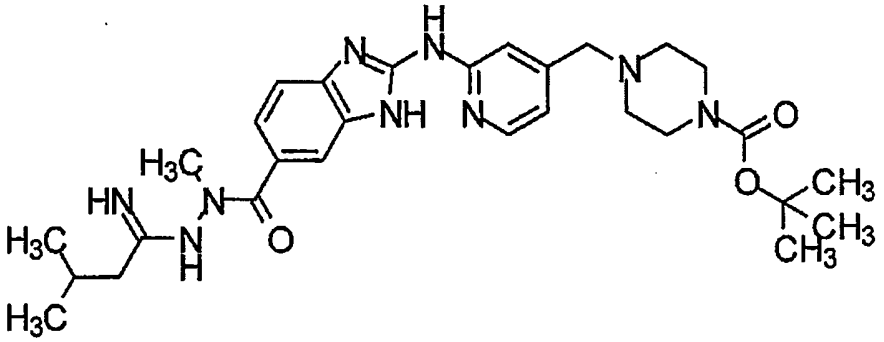
向粗3-甲基丁醯胺酸乙酯鹽酸鹽(2.60 g，約15.7 mmol)於吡啶(25 mL，310 mmol)中之攪拌溶液中添加甲基肼(840 µl，98%純度，16 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑，將殘餘物用二氯甲烷/己烷濕磨，得到2.32 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即使用。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.855 (0.55), 0.872 (0.59), 0.891 (13.71), 0.894 (3.91), 0.907 (16.00), 0.911 (4.29), 0.916 (1.17),

0.920 (1.35), 0.924 (2.25), 0.932 (1.74), 0.949 (1.59), 2.025 (0.60), 2.042 (0.76), 2.059 (0.64), 2.239 (3.53), 2.258 (2.92), 2.609 (1.04), 3.280 (0.45), 5.755 (5.30)。

化合物**42.03**

4-({2-[(6-{[1-甲基-2-(3-甲基丁醯亞胺醯基)肼基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



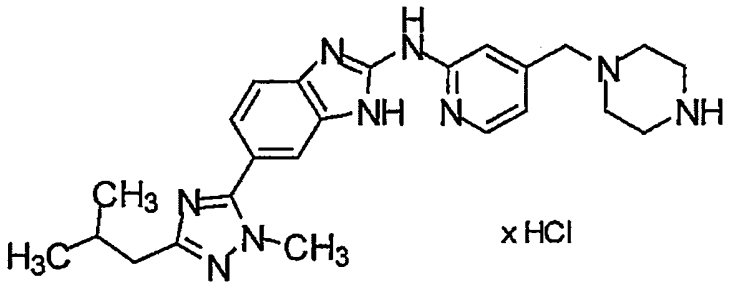
向粗2-[(4-{[4-(第三丁氧羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸(450 mg，約428 μmol)於DMA (6 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1.5 mL，8.6 mmol)、粗N',3-二甲基丁醯亞胺基肼鹽酸鹽(259 mg，約1.28 mmol)及PyBOP (668 mg，1.28 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加碳酸氫鈉溶液，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到125 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 564 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.750 (0.81), 0.765 (0.85), 1.064 (0.84), 1.081 (0.89), 1.395 (16.00), 1.828 (0.78), 2.343 (0.78), 2.356 (1.28), 2.367 (1.03), 2.518 (1.23), 2.523 (0.94), 2.996 (2.11), 3.145 (0.41), 3.320 (6.69), 3.492 (1.02), 3.497 (1.01), 3.932 (0.76), 5.755 (4.26)。

化合物**42.04**

6-[1-甲基-3-(2-甲基丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-{[2-({6-[1-甲基-3-(2-甲基丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(26.0 mg，47.6 μmol)為起始物質，化合物42.04係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

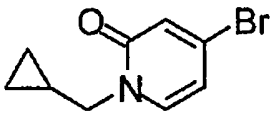
產量：26.0 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.97 min；MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.957 (15.16), 0.974 (16.00), 1.986 (0.54), 2.062 (0.74), 2.080 (0.94), 2.096 (0.75), 2.327 (0.47), 2.518 (3.54), 2.523 (2.79), 2.541 (4.32), 2.559 (3.66), 2.669 (0.50), 3.300 (0.70), 3.564 (2.68), 3.968 (15.34), 5.756 (3.02), 7.553 (1.89), 7.755 (0.76), 7.759 (0.75), 7.776 (1.72), 7.781 (1.91), 7.800 (2.31), 7.821 (0.84), 8.070 (1.97), 8.539 (0.97), 8.553 (0.96)。

化合物44.01

4-溴-1-(環丙基甲基)吡啶-2(1H)-酮



向4-溴吡啶-2(1H)-酮(3.00 g，97%純度，16.7 mmol)於DMA (50 mL)

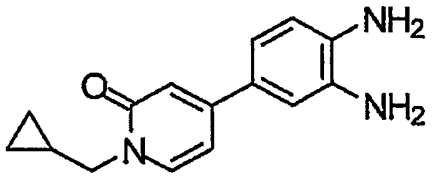
中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(6.93 g，50.2 mmol)及(溴甲基)環丙烷(2.5 mL，96%純度，25 mmol)。將混合物在室溫下攪拌48小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷/甲醇萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到3.10 g (81%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.88 min；MS (ESIpos): m/z = 228 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.336 (1.69), 0.348 (6.66), 0.352 (6.12), 0.361 (7.13), 0.364 (6.84), 0.374 (3.08), 0.398 (0.51), 0.404 (0.58), 0.411 (0.45), 0.423 (0.51), 0.440 (3.15), 0.449 (5.97), 0.454 (5.46), 0.460 (3.57), 0.465 (3.15), 0.470 (6.93), 0.475 (5.12), 0.485 (2.07), 1.139 (0.68), 1.145 (0.87), 1.158 (1.83), 1.165 (1.61), 1.170 (1.15), 1.177 (2.89), 1.184 (1.04), 1.186 (1.18), 1.190 (1.53), 1.196 (1.61), 1.198 (1.61), 1.208 (0.80), 1.210 (0.80), 1.216 (0.60), 2.523 (0.70), 3.695 (15.77), 3.714 (16.00), 6.450 (6.11), 6.456 (6.44), 6.468 (6.73), 6.474 (7.06), 6.704 (9.38), 6.710 (8.95), 7.716 (9.54), 7.733 (9.21)。

化合物44.02

1-(環丙基甲基)-4-(3,4-二胺基苯基)吡啶-2(1H)-酮



向4-溴-1-(環丙基甲基)吡啶-2(1H)-酮(1.70 g，7.45 mmol)於1-丙醇(85 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀溶液(11 mL，2.0 M，22 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯-1,2-二胺(2.42 g，90%純度，9.32 mmol)、三苯基膦(82.1 mg，745 μmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (523 mg，745

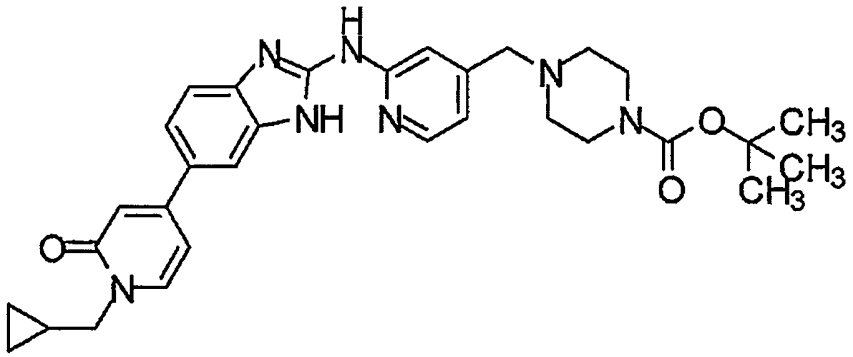
μmol)。將混合物加熱至回流維持14小時，在真空中移除溶劑，添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到1.89 g (99%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.73 min ; MS (ESIpos): m/z = 256 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.346 (1.48), 0.358 (5.63), 0.361 (5.39), 0.370 (6.52), 0.373 (5.91), 0.383 (2.77), 0.406 (0.89), 0.442 (2.50), 0.451 (5.08), 0.456 (4.60), 0.462 (3.27), 0.467 (2.72), 0.471 (5.88), 0.475 (4.43), 0.487 (1.83), 1.067 (3.34), 1.168 (0.74), 1.181 (1.42), 1.183 (1.26), 1.188 (1.36), 1.193 (1.00), 1.201 (2.40), 1.206 (0.95), 1.208 (1.06), 1.213 (1.34), 1.220 (1.41), 1.233 (0.71), 2.518 (1.35), 2.523 (1.00), 3.160 (0.45), 3.173 (0.56), 3.342 (16.00), 3.687 (11.37), 3.705 (11.31), 3.944 (0.61), 4.611 (7.29), 4.920 (9.49), 5.759 (3.84), 6.399 (2.52), 6.401 (4.91), 6.406 (15.98), 6.411 (2.36), 6.423 (6.02), 6.428 (4.08), 6.540 (8.92), 6.561 (10.16), 6.801 (4.61), 6.807 (5.16), 6.821 (3.86), 6.827 (4.56), 6.889 (8.61), 6.894 (7.93), 7.632 (5.72), 7.634 (5.60), 7.649 (5.19), 7.651 (5.79)。

化合物**44.03**

4-{[2-({6-[1-(環丙基甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在0℃下向1H-咪唑(84.0 mg，1.23 mmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(1.39 g，95%純度，7.40 mmol)於二氯甲烷(60 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(30 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.80 g，6.17 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(30 mL)中之1-(環丙基甲基)-4-(3,4-二胺基苯基)吡啶-2(1H)-酮(1.89 g，7.40 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。進一步添加1-(環丙基甲基)-4-(3,4-二胺基苯基)吡啶-2(1H)-酮(88 mg)，且將混合物在室溫下攪拌56小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。

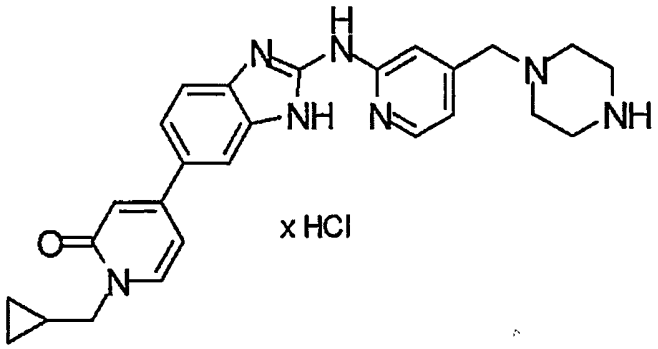
將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(2.8 mL，18 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加碳酸氫鈉溶液，將混合物攪拌30分鐘，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到2.36 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.22 min；MS (ESIpos): m/z = 556 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.397 (1.13), 0.409 (1.29), 0.483 (0.93), 0.498 (1.01), 1.384 (4.19), 1.394 (16.00), 2.358 (2.24), 3.308 (0.94), 3.500 (2.17), 3.745 (1.35), 3.763 (1.42), 6.928 (0.63), 6.941 (0.69), 7.183 (1.16), 7.761 (0.54), 7.776 (0.56), 8.263 (0.75), 8.275 (0.78), 12.225 (0.62)。

化合物**44.04**

1-(環丙基甲基)-4-(2-{[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-基)吡啶-2(1H)-酮鹽酸鹽



以4-{[2-({6-[1-(環丙基甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.36 g，4.25 mmol)為起始物質，化合物44.04係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：2.65 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

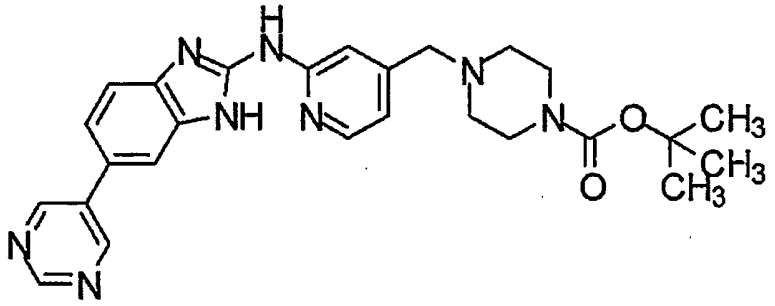
LC-MS (方法2): R_t = 0.93 min；MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.391 (2.81), 0.403 (10.02), 0.407 (9.74), 0.415 (11.78), 0.419 (9.87), 0.428 (4.35), 0.438 (1.51), 0.451 (1.48), 0.457 (1.43), 0.465 (1.61), 0.473 (4.45), 0.481 (9.10), 0.486 (7.57), 0.492 (5.98), 0.502 (9.64), 0.505 (7.64), 0.518 (2.56), 1.058 (0.49), 1.210 (1.12), 1.216 (1.79), 1.228 (3.12), 1.236 (2.81), 1.242 (2.33), 1.248 (4.19), 1.255 (2.20), 1.260 (2.53), 1.267 (2.63), 1.279 (1.48), 1.286 (0.97), 1.423 (1.35), 1.442 (3.22), 1.461 (1.46), 2.323 (1.05), 2.327 (1.51), 2.331 (1.10), 2.523 (9.18), 2.665 (1.10), 2.669 (1.56), 2.674 (1.07), 2.722 (1.92), 2.884 (2.35), 3.149 (0.59), 3.168 (1.41), 3.187 (1.41), 3.207 (0.79), 3.422 (10.22), 3.451 (10.63), 3.464 (13.32), 3.480 (14.65), 3.482 (14.21), 3.559 (16.00), 3.569 (1.35), 3.645 (0.69), 3.653 (0.79), 3.656 (0.97), 3.661 (0.79), 3.668 (0.92), 3.671 (0.97), 3.697 (0.95), 3.699 (0.89), 3.707 (0.74), 3.712 (0.84), 3.773 (14.19), 3.791 (14.24), 4.328 (1.81), 4.519 (7.44),

4.757 (3.14), 6.587 (6.29), 6.593 (7.11), 6.606 (6.26), 6.611 (7.26), 6.655 (0.66), 6.661 (0.84), 6.675 (13.55), 6.680 (12.19), 6.763 (0.84), 6.768 (0.77), 7.166 (4.65), 7.207 (1.33), 7.580 (10.68), 7.649 (4.50), 7.663 (4.60), 7.696 (2.58), 7.699 (2.58), 7.709 (4.04), 7.713 (3.96), 7.730 (9.71), 7.735 (10.12), 7.750 (14.36), 7.771 (4.88), 7.857 (2.61), 7.860 (2.50), 7.870 (10.91), 7.887 (10.30), 7.953 (11.02), 7.957 (11.63), 8.028 (3.42), 8.044 (4.19), 8.142 (0.51), 8.394 (1.43), 8.406 (1.38), 8.567 (8.20), 8.580 (7.62), 9.135 (0.92), 9.941 (4.12)。

化合物**45.01**

4-[(2-{[6-(嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

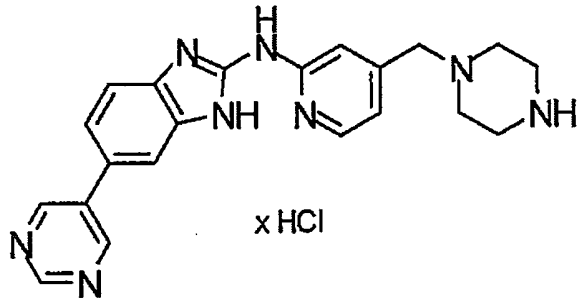


將4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，561 μmol)、5-溴嘧啶(116 mg，730 μmol)及碳酸鈉水溶液(700 μl，2.0 M，1.4 mmol)於DME (15 mL)中攪拌，用氬氣噴射2分鐘，添加$Pd(dppf)Cl_2 . CH_2Cl_2$ (45.8 mg，56.1 μmol)，且將混合物在密封管中在150℃下攪拌2.5小時。將混合物經由聚矽氧濾紙過濾且在減壓下濃縮，得到597 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$

化合物**45.02**

N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



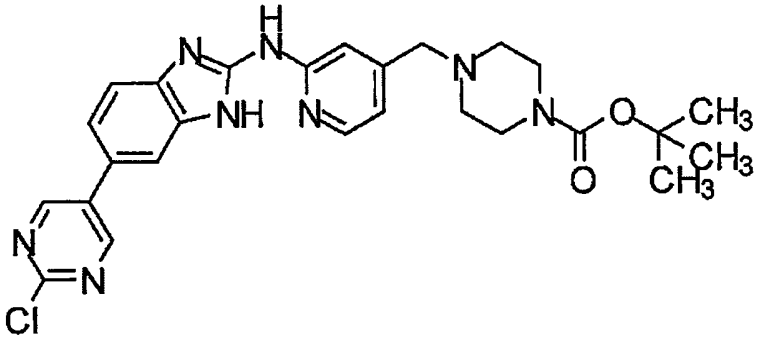
以4-[(2-{[6-(嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(597 mg，1.23 mmol)為起始物質，化合物45.02係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：672 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.80 min；MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$

化合物**45.03**

4-[(2-{[6-(2-氯嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



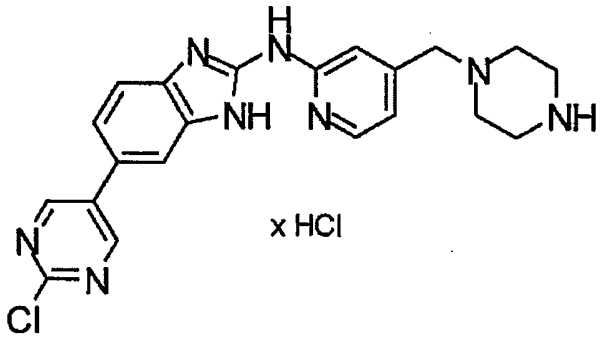
將4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，561 µmol)、5-溴-2-氯嘧啶(141 mg，730 µmol)及碳酸鈉水溶液(700 µl，2.0 M，1.4 mmol)於DME (15 mL)中攪拌，用氬氣噴射2分鐘，添加$Pd(dppf)Cl_2 . CH_2Cl_2$ (45.8

mg，56.1 μmol)，且將混合物在密封管中在150℃下攪拌5小時。將混合物經由聚矽氧濾紙過濾且在減壓下濃縮，得到456 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 521 $[M+H]^+$

化合物45.04

6-(2-氯嘧啶-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



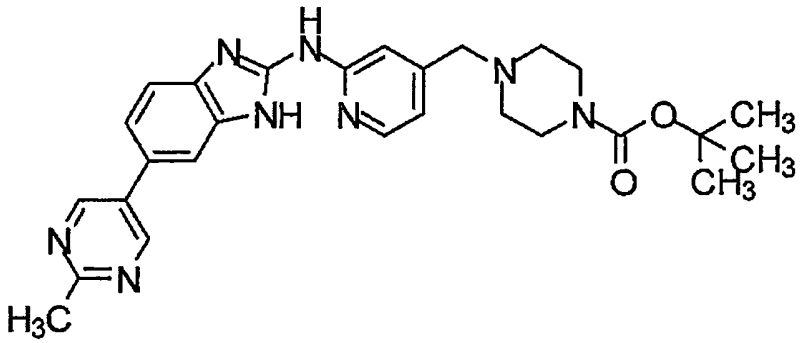
以4-[(2-{[6-(2-氯嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(456 mg，876 μmol)為起始物質，化合物45.04係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：611 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.94 min；MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$

化合物45.05

4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

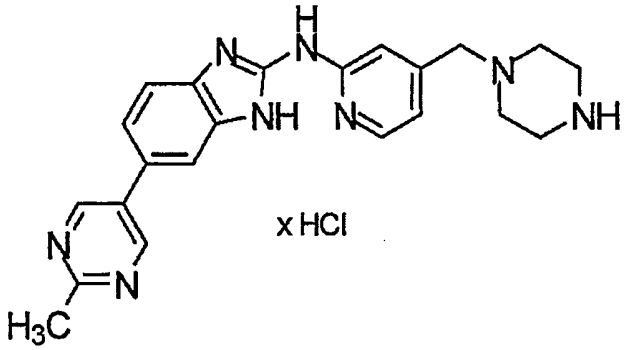


將4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，561 μmol)、5-溴-2-甲基嘧啶(126 mg，730 μmol)及碳酸鈉水溶液(700 μl，2.0 M，1.4 mmol)於DME (15 mL)中攪拌，用Ar噴射2分鐘，添加$Pd(dppf)Cl_2 . CH_2Cl_2$ (45.8 mg，56.1 μmol)，且將混合物在密封管中在150℃下攪拌5小時。將混合物經由聚矽氧濾紙過濾且在減壓下濃縮，得到366 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

化合物45.06

6-(2-甲基嘧啶-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



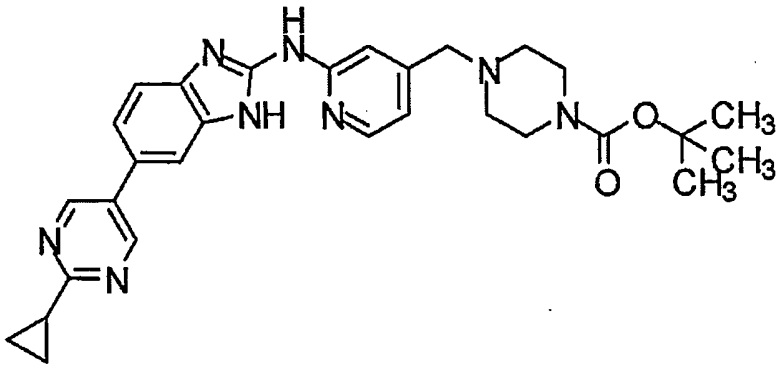
以4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(366 mg，731 μmol)為起始物質，化合物45.06係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：409 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.82 min；MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$

化合物45.07

4-[(2-{[6-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

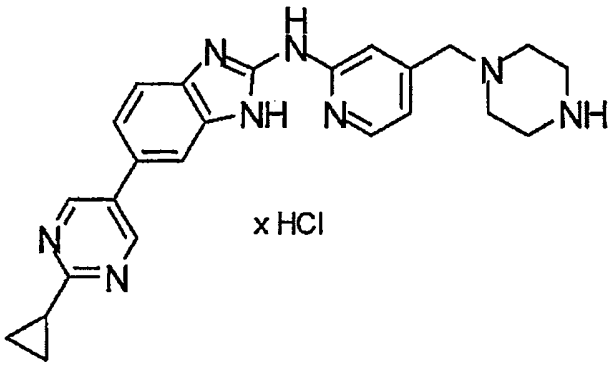


將4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，561 μmol)、5-溴-2-環丙基嘧啶(145 mg，730 μmol)及碳酸鈉水溶液(700 μl，2.0 M，1.4 mmol)於DME (15 mL)中攪拌，用氬氣噴射2分鐘，添加$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (45.8 mg，56.1 μmol)，且將混合物在密封管中在150℃下攪拌5小時。將混合物經由聚矽氧濾紙過濾且在減壓下濃縮，得到455 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.31 min；MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

化合物45.08

6-(2-環丙基嘧啶-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



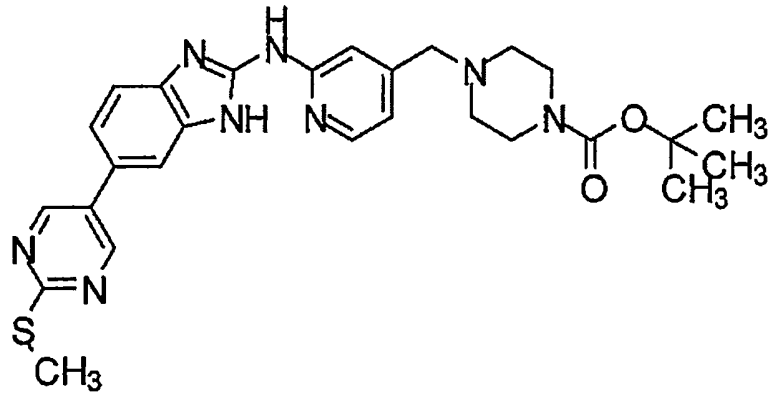
以4-[(2-{[6-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(455 mg，863 μmol)為起始物質，化合物45.08係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：733 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$

化合物45.09

4-{[2-({6-[2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



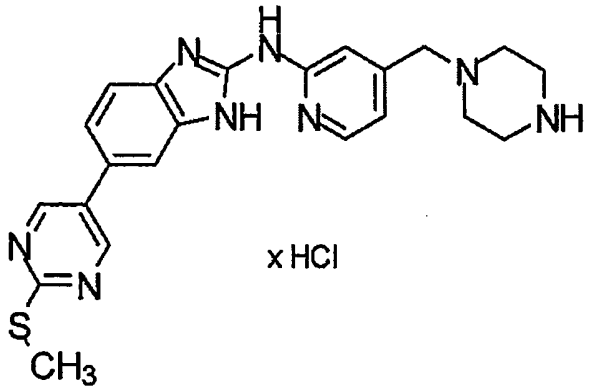
將4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，561 μmol)、5-溴-2-(甲基硫基)嘧啶(150 mg，730 μmol)及碳酸鈉水溶液(700 μl，2.0 M，1.4 mmol)於DME (15 mL)中攪拌，用氬氣噴射2分鐘，添加$Pd(dppf)Cl_2 . CH_2Cl_2$ (45.8 mg，56.1 μmol)，且將混合物在密封管中在150℃下攪拌2.5

小時。將混合物經由聚矽氧濾紙過濾且在減壓下濃縮，得到564 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 533 $[M+H]^+$

化合物45.10

6-[2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



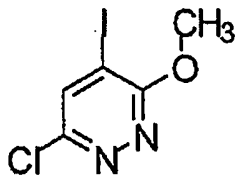
以4-{[2-({6-[2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(564 mg，1.06 mmol)為起始物質，化合物45.10係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：590 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

化合物46.01

6-氯-4-碘-3-甲氧基噠嗪



在-70℃下向2,2,6,6-四甲基哌啶(6.9 mL，41 mmol)於四氫呋喃(200 mL，2.5 mol)中之攪拌溶液中添加正丁基鋰(16 mL，c = 2.5 M於己烷中，

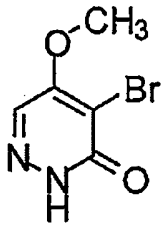
40 mmol)。逐滴添加溶解於四氫呋喃(150 mL)中之3-氯-6-甲氧基噠嗪(2.90 g，20.1 mmol)，且將反應混合物在-78℃下攪拌30分鐘。添加溶解於四氫呋喃(50 mL)中之碘(5.30 g，20.9 mmol)，且將混合物在-78℃下攪拌2小時。添加硫代硫酸二鈉之水溶液(c = 1 M；150 mL)，且將混合物用乙醚萃取。將有機相乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到925 mg之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 2.94 min；MS (ESIpos): m/z = 271 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.495 (0.64), 2.500 (0.88), 2.505 (0.64), 3.316 (11.53), 3.992 (0.76), 4.049 (16.00), 8.416 (5.48)。

化合物47.01

4-溴-5-甲氧基噠嗪-3(2H)-酮

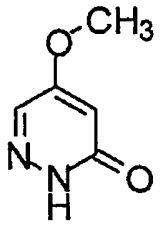


向4,5-二溴噠嗪-3(2H)-酮(4.00 g，15.8 mmol)於甲醇(40 mL，990 mmol)中之攪拌懸浮液中添加碳酸鉀(4.00 g，28.9 mmol)，且將混合物在80℃下攪拌67小時。在真空中移除溶劑。添加水至殘餘物中且添加乙酸直至達至酸性pH。使固體沈澱且藉由過濾收集、用水洗滌且乾燥，得到2.23 g (69%產率)之呈粗產物形式的標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 0.57 min；MS (ESIpos): m/z = 205 $[M+H]^+$

化合物47.02

5-甲氧基噠嗪-3(2H)-酮



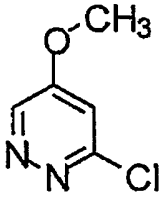
向4-溴-5-甲氧基噠嗪-3(2H)-酮(900 mg，4.39 mmol)於水(20 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(180 mg，4.50 mmol)及鈀/碳(10% w/w鈀) (300 mg)，且將混合物在室溫下在2巴氫氣之壓力下攪拌2小時。經由矽藻土過濾溫混合物，且用水洗滌催化劑。將濾液冷卻至0℃且在0℃下攪拌2小時。使固體沈澱且藉由過濾收集，得到260 mg (47%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 0.31 min；MS (ESIpos): m/z = 127 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.500 (1.36), 3.328 (11.32), 3.779 (16.00), 6.167 (3.61), 6.173 (3.48), 7.657 (3.28), 7.663 (3.14), 12.613 (0.81)。

化合物47.03

3-氯-5-甲氧基噠嗪



將5-甲氧基噠嗪-3(2H)-酮(250 mg，1.98 mmol)於氧氯化磷(1.5 mL，16 mmol)中之懸浮液在100℃下攪拌10分鐘。將反應混合物傾入冰水中，且添加碳酸鈉直至達至鹼性pH。將混合物用乙醚萃取，將有機相乾燥(硫酸鎂)、過濾，且在真空中移除溶劑。使殘餘物由1,2-二氯乙烷結晶，得到130 mg (45%產率)之標題化合物。

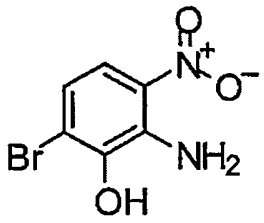
LC-MS (方法5): R_t = 0.85 min；MS (ESIpos): m/z = 145 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.495 (0.78), 2.499 (1.07),

2.503 (0.84), 3.317 (11.94), 3.944 (16.00), 7.528 (2.28), 7.534 (2.29), 8.988 (2.34), 8.994 (2.34)。

化合物**49.01**

2-胺基-6-溴-3-硝基苯酚

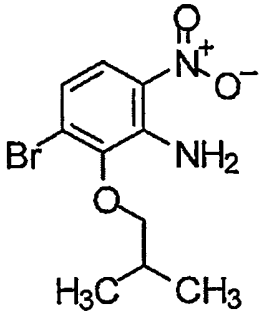


向2-溴-5-硝基苯酚(10.0 g，45.9 mmol)於DMSO (150 mL)中之攪拌溶液中添加1,1,1-三甲基肼鎓碘化物(10.5 g，97%純度，50.5 mmol)。將混合物攪拌90分鐘，隨後添加2-甲基丁-2-醇鈉(26.6 g，95%純度，229 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在0℃下添加鹽酸水溶液(70 mL，4.0 M，280 mmol)及水，且將混合物攪拌3小時。將反應混合物用乙酸乙酯/己烷(4:1)萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、過濾，且在真空中移除溶劑，得到10.6 g (99%產率)之呈粗產物形式的標題化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.760 (0.77), 6.617 (0.73), 6.640 (0.74), 6.752 (15.43), 6.776 (15.64), 7.175 (2.66), 7.484 (16.00), 7.507 (13.75), 7.542 (0.71), 7.565 (0.68), 9.998 (1.15)。

化合物**49.04**

3-溴-2-(2-甲基丙氧基)-6-硝基苯胺



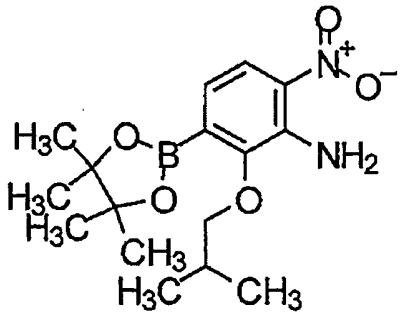
向2-胺基-6-溴-3-硝基苯酚(10.6 g，45.6 mmol)於乙腈(150 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(12.6 g，91.1 mmol)及1-溴-2-甲基丙烷(20 mL，99%純度，180 mmol)。將混合物在70℃下攪拌14小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯/己烷(3:1)萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到10.4 g (79%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.45 min；MS (ESIpos): m/z = 289 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.009 (1.50), 1.019 (16.00), 1.025 (2.30), 1.036 (15.86), 2.225 (0.92), 2.241 (1.11), 2.258 (0.88), 3.655 (5.08), 3.671 (5.15), 6.854 (4.03), 6.877 (4.24), 7.063 (1.60), 7.714 (3.64), 7.738 (3.66)。

化合物49.05

2-(2-甲基丙氧基)-6-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咗-2-基)苯胺



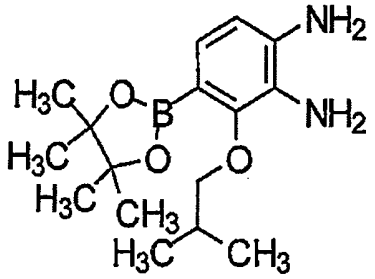
向3-溴-2-(2-甲基丙氧基)-6-硝基苯胺(5.00 g，17.3 mmol)於二噁烷(500 mL，5.8 mol)中之攪拌溶液中添加乙酸鉀(5.09 g，51.9 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物(706 mg，865 μmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧硼咗(13.4 g，98%純度，51.9 mmol)。將混合物加熱至120℃維持14小時。經由矽藻土過濾反應混合物，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到4.2 g (72%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 1.56 min；MS (ESIpos): m/z = 337 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.993 (4.30), 1.010 (4.68), 1.065 (0.99), 1.163 (1.66), 1.303 (16.00), 3.331 (2.01), 3.655 (1.27), 3.672 (1.22), 6.735 (1.00), 6.758 (0.99), 7.701 (0.92), 7.723 (0.88)。

化合物49.06

3-(2-甲基丙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)苯-1,2-二胺



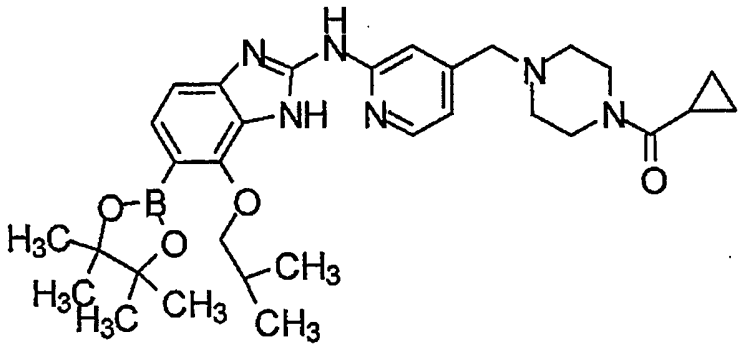
向2-(2-甲基丙氧基)-6-硝基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)苯胺(4.20 g，11.2 mmol)於乙醇(380 mL，6.6 mol)中之攪拌溶液中添加鈀/碳(10% w/w鈀，1.2 g)，且將混合物氫化6小時。經由矽藻土過濾混合物，且在真空中濃縮溶液。胺基相矽膠層析得到4.20 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即使用。

LC-MS (方法1): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.986 (2.30), 1.003 (2.48), 1.066 (16.00), 1.154 (0.41), 1.172 (0.83), 1.190 (0.41), 1.230 (7.53), 1.987 (1.36), 3.335 (1.46), 3.495 (0.62), 3.511 (0.61), 3.941 (2.75), 6.268 (0.46), 6.288 (0.48), 6.721 (0.52), 6.741 (0.45)。

化合物49.07

環丙基{4-[(2-{[7-(2-甲基丙氧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



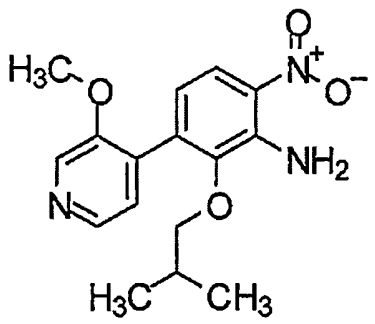
在0℃下向1H-咪唑(78.4 mg，1.15 mmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(1.30 g，95%純度，6.91 mmol)於二氯甲烷(80 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(20 mL)中之{4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮(1.50 g，5.76 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(30 mL)中之3-(2-甲基丙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯-1,2-二胺(3.02 g，約6.91 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(1.8 mL，12 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到1.90 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

C-MS (方法1): R_t = 1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 575 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.678 (0.71), 0.697 (0.88), 0.709 (0.80), 0.716 (0.77), 0.721 (0.83), 1.021 (1.48), 1.037 (1.57), 1.153 (4.30), 1.171 (8.54), 1.189 (4.15), 1.275 (5.80), 1.289 (1.45), 1.986 (16.00), 3.334 (3.12), 3.999 (1.11), 4.016 (3.39), 4.034 (3.43), 4.052 (1.16)。

化合物50.01

3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-2-(2-甲基丙氧基)-6-硝基苯胺



以3-溴-2-(2-甲基丙氧基)-6-硝基苯胺(1.80 g，6.23 mmol)及(3-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(1.20 g，95%純度，7.47 mmol)為起始物質，化合物50.01係類似於用於製備化合物02.01之程序而製備。

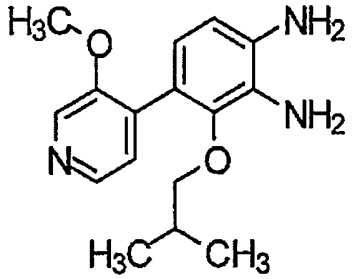
產量：1.30 g (66%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 318 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.577 (15.14), 0.594 (16.00), 1.171 (0.47), 1.751 (0.86), 1.768 (1.09), 1.785 (0.86), 1.986 (0.85), 2.522 (1.18), 3.213 (4.36), 3.229 (4.46), 3.331 (1.89), 3.333 (8.36), 3.818 (1.87), 5.755 (0.88), 5.758 (6.05), 6.505 (4.02), 6.527 (3.78), 7.028 (2.65), 7.254 (2.68), 7.266 (2.80), 7.810 (3.47), 7.832 (3.26), 8.279 (3.46), 8.287 (0.91), 8.290 (3.62), 8.495 (4.82)。

化合物**50.02**

4-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-(2-甲基丙氧基)苯-1,2-二胺



向3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-2-(2-甲基丙氧基)-6-硝基苯胺(1.30 g，4.10 mmol)於乙醇(21 mL)及二氯甲烷(41 mL)中之攪拌溶液中添加鈀/碳(10%

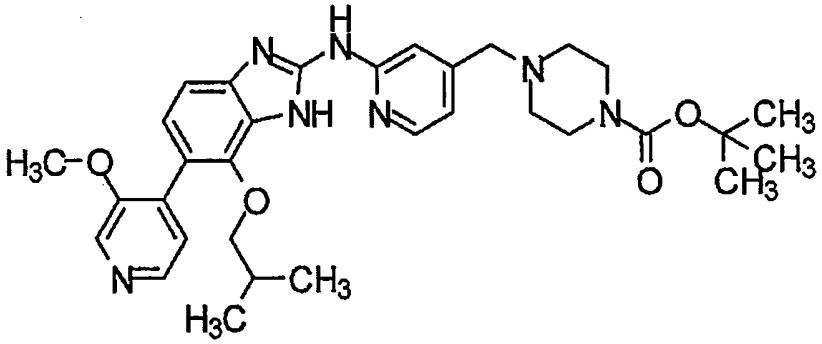
w/w鈀；436 mg)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌3小時。過濾混合物，且在真空中濃縮溶液。胺基相矽膠層析得到1.00 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 0.90 min；MS (ESIpos): m/z = 288 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.628 (12.69), 0.644 (12.69), 1.663 (0.65), 1.681 (0.80), 1.697 (0.62), 3.102 (3.58), 3.117 (3.53), 3.332 (16.00), 4.179 (2.92), 4.738 (3.17), 5.760 (0.67), 6.288 (1.87), 6.308 (3.58), 6.348 (3.18), 6.368 (1.66), 7.138 (2.28), 7.150 (2.38), 8.145 (3.09), 8.156 (2.84), 8.332 (4.23)。

化合物**50.03**

4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在0℃下向1H-咪唑(35.5 mg，522 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(490 mg，95%純度，2.61 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(12 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(763 mg，2.61 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(15 mL)中之4-(3-甲氧基吡啶-4-基)-3-(2-甲基丙氧基)苯-1,2-二胺(1.00 g，約2.61 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌56小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。

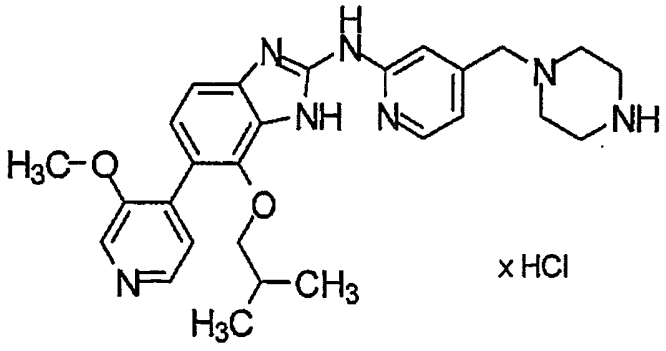
將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(1.2 mL，7.7 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(0.8 mL，5.1 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加碳酸氫鈉溶液，將混合物攪拌30分鐘，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。相繼進行胺基相矽膠層析及矽膠層析，得到407 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.39 min；MS (ESIpos): m/z = 588 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.736 (4.14), 0.752 (4.31), 1.393 (16.00), 2.338 (0.95), 2.350 (1.37), 2.363 (0.98), 3.344 (1.19), 3.486 (1.50), 3.802 (4.10), 4.233 (1.29), 4.249 (1.28), 5.760 (2.85), 6.784 (0.77), 6.804 (0.81), 7.184 (0.78), 7.196 (0.93), 7.203 (1.54), 7.223 (0.77), 8.199 (0.87), 8.211 (0.84), 8.248 (0.66), 8.262 (0.61), 8.373 (1.38), 10.682 (0.69)。

化合物**50.04**

6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(407 mg，692 μmol)為起始物質，化合物50.04係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

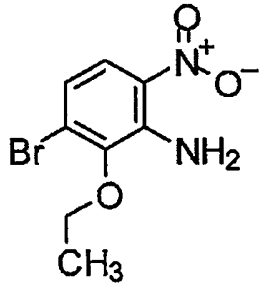
產量：474 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min；MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.759 (15.96), 0.776 (16.00), 1.798 (0.51), 1.815 (0.99), 1.832 (1.21), 1.848 (0.94), 2.523 (1.01), 3.334 (0.82), 3.383 (0.72), 3.387 (0.68), 3.394 (0.74), 3.440 (2.22), 3.455 (1.76), 3.971 (15.15), 4.032 (1.31), 4.046 (1.27), 5.760 (3.82), 7.156 (1.26), 7.176 (1.38), 7.440 (2.45), 7.448 (1.55), 7.460 (2.02), 7.496 (0.65), 7.896 (2.14), 7.910 (2.13), 8.474 (1.14), 8.486 (1.09), 8.601 (2.44), 8.615 (2.26), 8.743 (4.26)。

化合物51.01

3-溴-2-乙氧基-6-硝基苯胺



向2-胺基-6-溴-3-硝基苯酚(4.41 g，18.9 mmol)於乙腈(130 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(5.23 g，37.8 mmol)及碘乙烷(2.8 mL，98%純度，34 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加碘乙烷(0.78 mL)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到3.6 g (73%產率)之標題化合物。

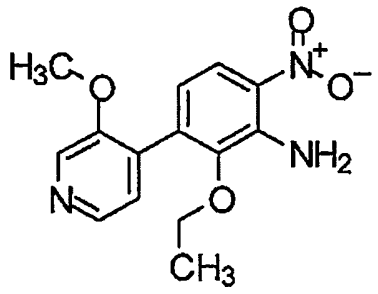
LC-MS (方法2): R_t = 1.22 min；MS (ESIpos): m/z = 261 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.392 (7.25), 1.409 (16.00),

1.427 (7.76), 3.957 (2.27), 3.975 (7.73), 3.992 (7.46), 4.010 (2.18), 6.841 (7.10), 6.864 (7.17), 7.235 (2.90), 7.707 (6.46), 7.731 (6.55)。

化合物51.02

2-乙氧基-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-6-硝基苯胺



以3-溴-2-乙氧基-6-硝基苯胺(3.60 g，13.5 mmol)及(3-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(2.50 g，15.5 mmol)為起始物質，化合物51.02係類似於用於製備化合物02.01之程序而製備。

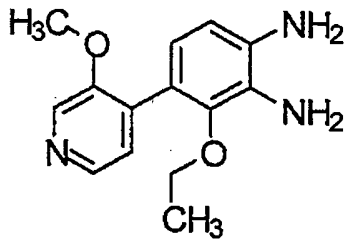
產量：2.80 g (72%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 290 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.953 (6.47), 0.971 (15.43), 0.988 (7.08), 1.174 (0.68), 1.987 (1.27), 3.309 (16.00), 3.507 (2.00), 3.524 (6.69), 3.542 (6.75), 3.559 (1.97), 6.512 (6.59), 6.535 (6.84), 7.135 (3.81), 7.277 (4.27), 7.289 (4.36), 7.543 (0.79), 7.546 (1.16), 7.548 (1.19), 7.554 (0.98), 7.557 (0.86), 7.563 (1.41), 7.565 (1.13), 7.571 (1.09), 7.573 (1.05), 7.593 (0.85), 7.597 (1.77), 7.604 (0.84), 7.610 (0.96), 7.613 (1.28), 7.618 (0.80), 7.623 (1.84), 7.625 (2.32), 7.630 (1.22), 7.644 (1.24), 7.647 (0.95), 7.796 (5.71), 7.819 (5.43), 8.292 (5.51), 8.303 (5.63), 8.519 (7.71)。

化合物51.03

3-乙氧基-4-(3-甲氧基吡啶-4-基)苯-1,2-二胺



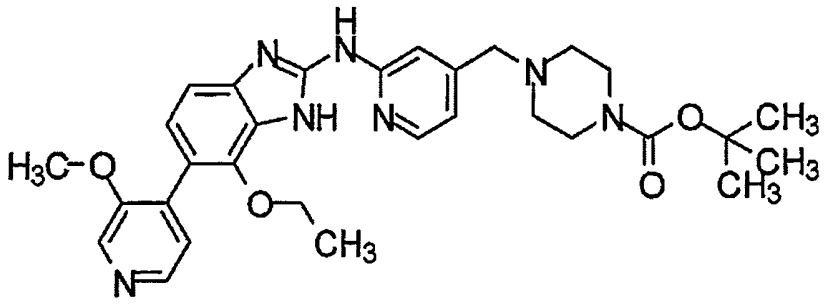
向2-乙氧基-3-(3-甲氧基吡啶-4-基)-6-硝基苯胺(2.80 g，90%純度，8.71 mmol)於乙醇(100 mL)及二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加鈀/碳(10% w/w鈀；463 mg)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌14小時。經由矽藻土過濾混合物，且在真空中濃縮溶液。胺基相矽膠層析得到2.80 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 0.72 min；MS (ESIpos): m/z = 260 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.937 (7.19), 0.954 (16.00), 0.972 (7.51), 3.312 (8.30), 3.393 (2.23), 3.410 (7.10), 3.427 (7.19), 3.445 (2.18), 4.232 (1.51), 4.723 (1.54), 5.751 (14.21), 6.315 (2.74), 6.335 (9.88), 6.349 (9.58), 6.369 (2.55), 7.172 (5.25), 7.184 (5.30), 7.527 (0.48), 7.543 (0.82), 7.545 (1.14), 7.548 (1.24), 7.554 (1.05), 7.556 (0.84), 7.563 (1.27), 7.565 (1.22), 7.570 (1.03), 7.572 (1.02), 7.594 (0.86), 7.598 (1.75), 7.604 (0.96), 7.613 (1.02), 7.615 (1.10), 7.618 (0.91), 7.625 (2.20), 7.630 (1.19), 7.644 (1.14), 8.156 (6.47), 8.168 (6.39), 8.356 (9.47)。

化合物51.04

4-[(2-{[7-乙氧基-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在0℃下向1H-咪唑(81.5 mg，1.20 mmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(1.12 g，95%純度，5.99 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(30 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.75 g，5.99 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(40 mL)中之3-乙氧基-4-(3-甲氧基吡啶-4-基)苯-1,2-二胺(2.22 g，70%純度，5.99 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌56小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。

將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(3.7 mL，24 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(3.7 mL，24 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(1.8 mL，12 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘且用二氯甲烷萃取。胺基相矽膠層析得到2.00 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

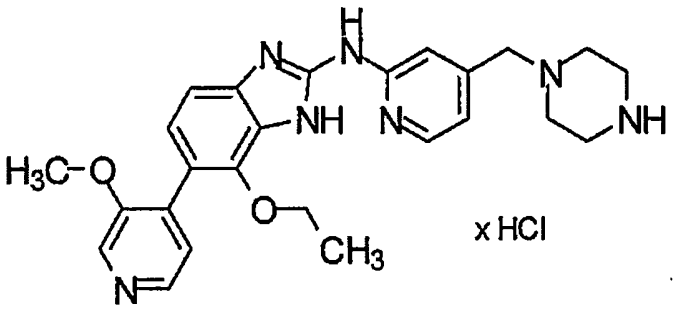
LC-MS (方法2): R_t = 1.31 min；MS (ESIpos): m/z = 560 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.130 (1.45), 1.147 (3.18), 1.155 (3.54), 1.165 (1.67), 1.173 (7.15), 1.191 (3.59), 1.394 (16.00), 1.987 (12.79), 2.343 (0.91), 2.356 (1.41), 2.367 (1.08), 3.346 (1.25), 3.488 (1.47), 3.796 (0.72), 3.820 (4.07), 4.001 (1.03), 4.018 (3.05), 4.036 (3.02),

4.054 (0.98), 4.549 (0.87), 4.567 (0.87), 5.755 (3.87), 6.791 (0.64), 6.811 (0.69), 7.179 (0.75), 7.191 (1.38), 7.211 (0.75), 7.231 (0.63), 8.206 (0.75), 8.218 (0.71), 8.248 (0.77), 8.262 (0.72), 8.384 (1.23), 10.678 (0.80), 12.123 (0.70)。

化合物51.05

7-乙氧基-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[7-乙氧基-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.00 g，3.22 mmol)為起始物質，化合物51.05係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：2.30 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

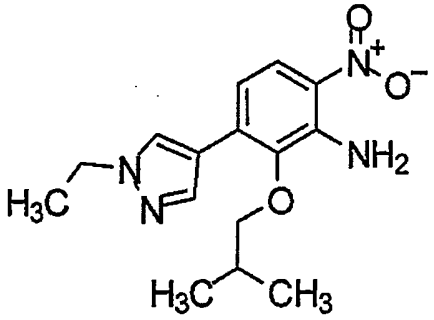
LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.078 (0.64), 1.176 (4.37), 1.193 (9.60), 1.211 (4.80), 2.522 (1.26), 3.049 (0.42), 3.197 (2.80), 3.223 (2.67), 3.370 (2.69), 3.384 (3.12), 3.396 (2.16), 3.692 (0.50), 3.958 (0.90), 3.967 (1.12), 3.975 (1.54), 3.980 (16.00), 4.178 (2.58), 4.275 (1.10), 4.292 (3.20), 4.310 (3.20), 4.327 (1.06), 7.171 (2.29), 7.192 (2.61), 7.417 (1.25), 7.434 (3.46), 7.454 (2.40), 7.546 (2.42), 7.786 (2.21), 7.800 (2.22), 8.442

(2.08), 8.456 (1.98), 8.509 (2.61), 8.523 (2.38), 8.667 (4.21)。

化合物**52.01**

3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-(2-甲基丙氧基)-6-硝基苯胺



以3-溴-2-(2-甲基丙氧基)-6-硝基苯胺(1.80 g，6.23 mmol)及(1-乙基-1H-吡唑-4-基)硼酸(1.05 g，95%純度，7.16 mmol)為起始物質，化合物52.01係類似於用於製備化合物02.01之程序而製備。

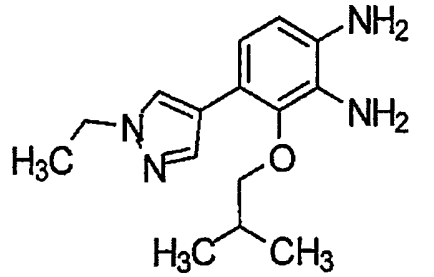
產量：1.21 g (64%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.27 min；MS (ESIpos): m/z = 305 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.980 (15.04), 0.990 (1.38), 0.996 (16.00), 1.390 (4.64), 1.408 (11.63), 1.427 (5.07), 2.175 (0.78), 2.192 (1.01), 2.209 (0.79), 2.522 (1.49), 3.391 (4.03), 3.407 (4.01), 4.168 (1.24), 4.185 (3.93), 4.204 (4.04), 4.222 (1.30), 6.858 (1.31), 6.891 (4.38), 6.913 (4.15), 7.784 (3.92), 7.807 (3.39), 7.967 (4.54), 7.969 (4.52), 8.277 (4.11), 8.279 (4.14)。

化合物**52.02**

4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(2-甲基丙氧基)苯-1,2-二胺



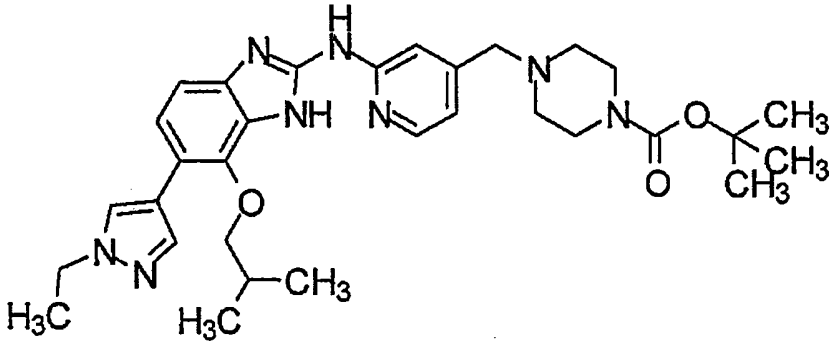
向3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-2-(2-甲基丙氧基)-6-硝基苯胺(1.21 g，3.98 mmol)於乙醇(20 mL)及二氯甲烷(40 mL)中之攪拌溶液中添加鈀/碳(10% w/w鈀；423 mg)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌3小時。過濾混合物，且在真空中濃縮溶液。胺基相矽膠層析得到1.00 g (92%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.95 min；MS (ESIpos): m/z = 275 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.954 (14.62), 0.971 (16.00), 1.351 (4.90), 1.369 (12.10), 1.388 (4.87), 2.021 (0.78), 2.037 (0.95), 2.054 (0.74), 2.518 (2.78), 2.523 (1.83), 3.292 (3.77), 3.309 (3.89), 4.085 (1.42), 4.102 (7.13), 4.121 (4.47), 4.139 (1.38), 4.564 (3.70), 5.760 (7.51), 6.326 (2.95), 6.346 (3.44), 6.558 (3.73), 6.578 (3.17), 7.630 (4.62), 7.632 (4.66), 7.849 (4.24), 7.851 (4.01)。

化合物**52.03**

4-[(2-{[6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在0℃下向1H-咪唑(49.6 mg，729 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(684 mg，95%純度，3.64 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(20 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.07 g，3.64 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加溶解於二

氯甲烷(20 mL)中之4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3-(2-甲基丙氧基)苯-1,2-二胺(1.00 g，3.64 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌3小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。

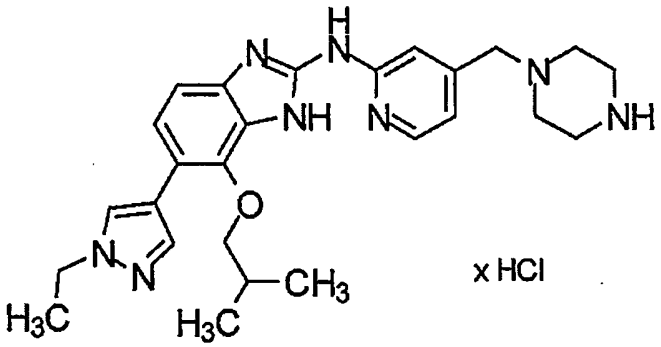
將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(1.7 mL，11 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(1.7 mL，11 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌5小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(1.1 mL，7.3 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌56小時。添加碳酸氫鈉溶液，將混合物攪拌30分鐘且用二氯甲烷萃取。胺基相矽膠層析得到500 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.46 min；MS (ESIpos): m/z = 575 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.925 (2.06), 0.942 (2.14), 0.980 (4.06), 0.997 (4.21), 1.134 (0.74), 1.137 (0.73), 1.154 (0.65), 1.374 (1.14), 1.382 (2.45), 1.386 (4.43), 1.390 (7.33), 1.394 (16.00), 1.400 (4.28), 1.411 (1.46), 1.418 (1.33), 2.323 (0.59), 2.327 (0.77), 2.332 (0.99), 2.337 (1.20), 2.349 (1.43), 2.361 (1.03), 2.523 (1.99), 2.669 (0.42), 3.308 (0.76), 3.483 (1.33), 3.496 (0.57), 4.144 (1.02), 4.149 (0.84), 4.162 (1.08), 4.167 (0.87), 4.342 (1.26), 4.359 (1.26), 7.158 (1.13), 7.167 (1.20), 7.239 (0.74), 7.772 (0.77), 7.799 (1.23), 8.016 (1.13), 8.037 (0.50), 8.228 (0.61), 8.241 (0.56), 10.584 (0.64)。

化合物52.04

6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，870 μmol)為起始物質，化合物52.04係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：497 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

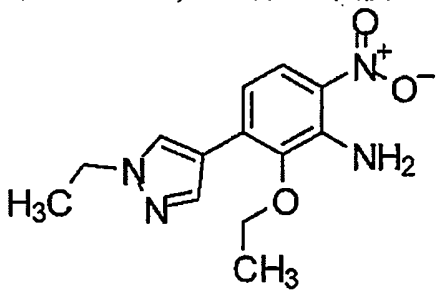
LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.926 (6.49), 0.942 (6.56), 0.986 (0.94), 1.003 (1.47), 1.016 (15.77), 1.033 (16.00), 1.152 (2.83), 1.168 (2.89), 1.270 (3.81), 1.284 (5.50), 1.299 (3.69), 1.318 (3.06), 1.335 (3.06), 1.379 (2.98), 1.394 (5.87), 1.397 (6.71), 1.411 (10.37), 1.416 (3.81), 1.430 (4.73), 2.122 (0.55), 2.139 (1.06), 2.155 (1.33), 2.172 (1.15), 2.176 (0.87), 2.188 (0.67), 2.193 (0.62), 2.322 (0.60), 2.326 (0.77), 2.332 (0.58), 2.522 (4.95), 2.565 (2.99), 2.664 (0.55), 2.668 (0.71), 2.673 (0.51), 3.455 (3.51), 3.563 (9.69), 3.620 (0.70), 3.637 (0.90), 3.641 (1.07), 3.659 (0.98), 3.691 (0.96), 3.708 (1.13), 3.712 (0.87), 3.729 (0.60), 3.857 (2.91), 3.874 (2.85), 4.144 (0.98), 4.162 (3.23), 4.181 (5.12), 4.200 (4.10), 4.218 (1.35), 4.342 (0.68), 4.362 (0.75), 4.454 (1.03), 4.842 (0.91), 7.124 (1.57), 7.145 (1.47), 7.404 (1.80), 7.416 (2.26), 7.426 (2.34), 7.437 (1.84), 7.513 (2.04), 7.524 (2.83), 7.546 (1.85), 7.587 (0.85), 7.827 (2.76), 7.829 (2.38),

7.876 (4.70), 7.878 (4.52), 8.105 (2.57), 8.140 (4.45), 8.517 (1.25), 8.530 (1.20), 9.810 (0.76), 10.430 (0.71), 10.450 (0.71), 10.494 (0.63), 10.515 (0.64), 13.729 (1.38)。

化合物**53.01**

2-乙氧基-3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-6-硝基苯胺



以3-溴-2-乙氧基-6-硝基苯胺(950 mg，3.64 mmol)及(1-乙基-1H-吡唑-4-基)硼酸(616 mg，95%純度，4.18 mmol)為起始物質，化合物53.01係類似於用於製備化合物02.01之程序而製備。

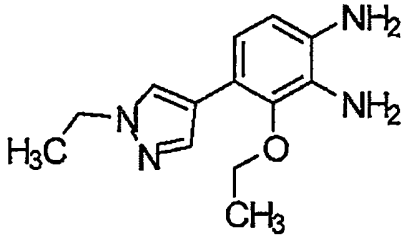
產量：650 g (65%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min；MS (ESIpos): m/z = 277 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.364 (5.55), 1.382 (12.43), 1.393 (7.41), 1.400 (5.47), 1.411 (16.00), 1.429 (6.72), 3.692 (1.41), 3.709 (4.85), 3.727 (4.82), 3.745 (1.37), 4.181 (1.86), 4.200 (5.87), 4.218 (5.73), 4.236 (1.73), 6.895 (5.71), 6.919 (5.64), 7.140 (2.81), 7.767 (5.29), 7.791 (4.74), 8.006 (6.65), 8.008 (6.76), 8.325 (6.24)。

化合物**53.02**

3-乙氧基-4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺



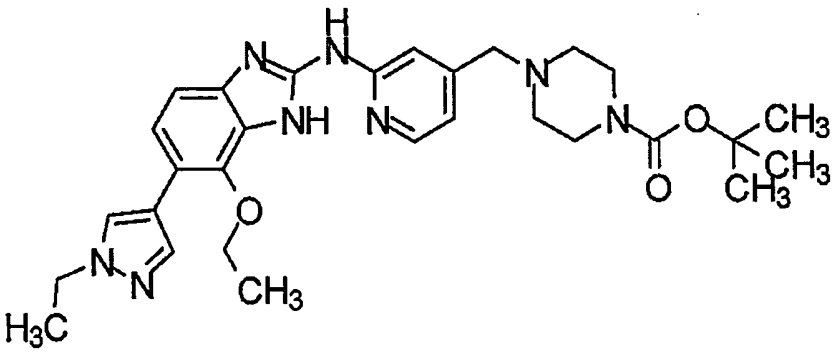
向2-乙氧基-3-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-6-硝基苯胺(650 mg，2.35 mmol)於乙醇(100 mL)及二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中添加鈀/碳(10% w/w鈀；125 mg)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌3小時。過濾混合物，且在真空中濃縮溶液。胺基相矽膠層析得到0.45 g (78%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.76 min；MS (ESIpos): m/z = 247 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.155 (4.15), 1.172 (8.74), 1.190 (4.39), 1.275 (4.19), 1.292 (9.82), 1.310 (4.50), 1.357 (5.58), 1.375 (12.34), 1.393 (5.82), 1.987 (16.00), 3.337 (5.56), 3.586 (1.22), 3.604 (4.13), 3.621 (4.04), 3.638 (1.18), 4.000 (1.24), 4.018 (3.74), 4.035 (3.65), 4.053 (1.16), 4.096 (1.64), 4.114 (5.11), 4.133 (4.96), 4.150 (1.60), 4.207 (4.13), 4.544 (4.34), 5.758 (2.91), 6.318 (3.38), 6.338 (4.01), 6.570 (4.27), 6.591 (3.65), 7.670 (5.55), 7.671 (5.77), 7.885 (5.69)。

化合物53.03

4-[(2-{[7-乙氧基-6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在0℃下向1H-咪唑(24.7 mg，363 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(340 mg，95%純度，1.81 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(10 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三

丁酯(530 mg，1.81 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(10 mL)中之3-乙氧基-4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺(446 mg，1.81 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷/甲醇(20:1)萃取。

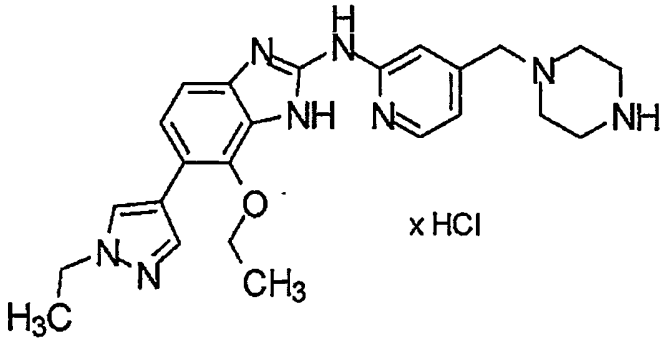
將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(700 µl，4.5 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加碳酸氫鈉溶液，將混合物攪拌30分鐘，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。將殘餘物用乙醇濕磨，過濾且丟棄固體。在真空中濃縮溶液。相繼進行矽膠層析及胺基相矽膠層析，得到0.41 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.32 min；MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.364 (0.70), 1.386 (16.00), 1.390 (3.24), 1.395 (5.04), 1.408 (1.13), 1.427 (0.49), 2.277 (0.89), 2.290 (1.29), 2.302 (0.98), 3.309 (2.93), 3.322 (5.25), 5.756 (0.73), 5.815 (1.12), 6.382 (0.88), 6.406 (0.54), 6.419 (0.56), 7.802 (0.71), 7.804 (0.66), 7.815 (0.68), 7.816 (0.69)。

化合物**53.04**

7-乙氧基-6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[7-乙氧基-6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(400 mg，659 μmol)為起始物質，化合物53.04係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

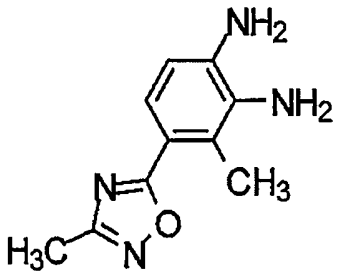
產量：0.41 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.97 min；MS (ESIpos): m/z = 447 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.376 (6.03), 1.394 (13.61), 1.399 (7.64), 1.411 (7.18), 1.418 (16.00), 1.436 (6.58), 1.591 (0.50), 2.327 (1.51), 2.523 (6.71), 2.665 (1.18), 2.669 (1.51), 3.057 (1.68), 3.162 (5.88), 3.354 (8.97), 3.457 (4.19), 3.563 (3.29), 4.072 (1.41), 4.089 (4.07), 4.107 (4.12), 4.124 (1.86), 4.175 (2.96), 4.193 (6.53), 4.211 (6.33), 4.229 (2.56), 4.440 (1.18), 5.138 (0.78), 5.758 (3.01), 7.133 (9.07), 7.418 (2.21), 7.440 (2.84), 7.539 (2.61), 7.553 (4.30), 7.575 (3.67), 7.920 (7.08), 7.922 (6.63), 7.999 (5.53), 8.015 (5.30), 8.191 (6.41), 8.317 (1.86), 8.522 (1.56), 9.703 (1.51)。

化合物54.01

3-甲基-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯-1,2-二胺



將 3,4-二胺基-2-甲基苯甲酸甲酯(PCT國際申請案2009055077) (1.00 g，5.55 mmol)、N-羥基乙脒(974 mg，95%純度，12.5 mmol)及碳酸銫(1.81 g，5.55 mmol)溶解於二噁烷(10 mL)中，且將反應物在110℃下攪拌16小

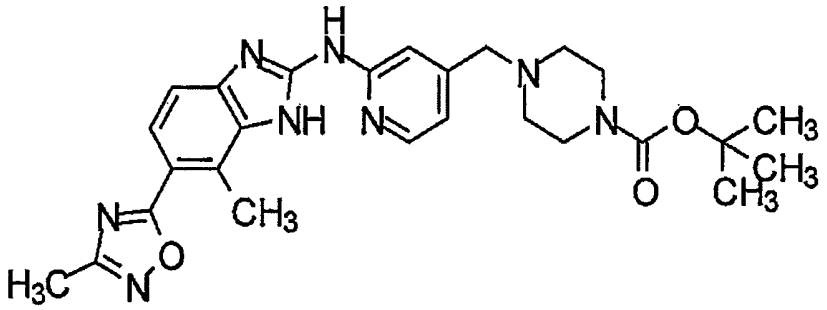
時。再次添加N-羥基乙脒(974 mg，95%純度，12.5 mmol)及碳酸銫(1.81 g，5.55 mmol)，且將反應物再攪拌24小時。將混合物用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(聚矽氧濾紙)且在減壓下濃縮。將殘餘物在60℃下與水一起攪拌。過濾懸浮液，且在減壓下乾燥固體，得到740 mg之標題化合物(62%產率)。

LC-MS (方法2): R_t = 0.74 min；MS (ESIpos): m/z = 205 $[M+H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.340 (16.00), 2.405 (13.00), 4.517 (2.90), 5.375 (3.38), 6.513 (2.08), 6.534 (2.19), 7.136 (2.51), 7.157 (2.33)。

化合物54.02

4-[(2-{[7-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在0℃下向二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(314 mg，1.76 mmol)及咪唑(20.0 mg，294 μmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(10 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(429 mg，1.47 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加3-甲基-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯-1,2-二胺(300 mg，1.47 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌4小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。

將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(5.0

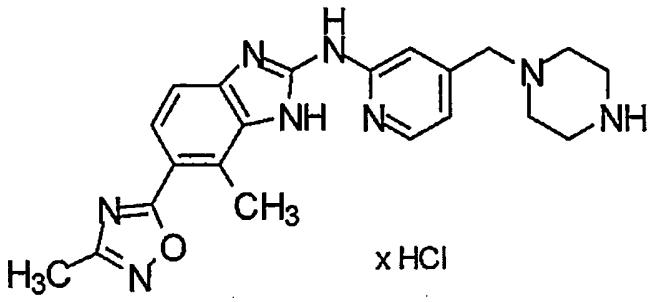
mL，32 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加碳酸氫鈉溶液，將混合物攪拌30分鐘，且將混合物用二氯甲烷萃取。乾燥有機相，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到480 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.392 (4.86), 1.396 (16.00), 2.348 (0.93), 2.360 (1.42), 2.373 (1.08), 2.417 (6.35), 2.835 (4.62), 3.351 (1.21), 3.505 (1.44), 5.758 (4.48)。

化合物**54.03**

7-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[7-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(480 mg，951 μmol)為起始物質，化合物54.03係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：470 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

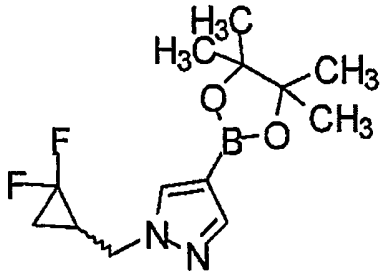
LC-MS (方法2): R_t = 1.00 min；MS (ESIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.860 (16.00), 3.162 (9.15), 3.292 (1.38), 3.455 (1.63), 3.466 (1.46), 3.485 (1.25), 3.497 (1.06), 3.563

(3.11), 3.661 (0.97), 3.664 (0.82), 3.673 (1.04), 3.697 (1.09), 3.707 (0.87), 3.711 (0.99), 4.354 (0.95), 7.567 (1.46), 7.638 (1.43), 7.660 (1.53), 7.949 (3.09), 7.970 (2.66), 8.485 (1.07)。

化合物**55.01**

1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)-1H-吡唑



以4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)-1H-吡唑(757 mg，3.90 mmol)及2,2-二氟環丙基甲基溴(CAS編號77613-65-1)為起始物質，化合物55.01係類似於用於製備化合物39.01之程序而製備。將混合物在80℃下攪拌隔夜。

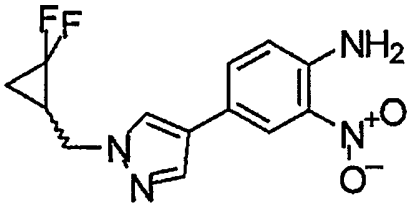
產量：1.02 g (85%)之呈具有92%純度之粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 285 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.22 - 1.32 (m, 12H), 1.42 - 1.57 (m, 1H), 1.60 - 1.72 (m, 1H), 2.15 - 2.30 (m, 1H), 4.13 - 4.35 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)。

化合物**55.02**

4-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺



以1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(1.02 g，3.59 mmol) 化合物55.01為起始物質，化合物55.02係類似於用於製備化合物39.02之程序而製備。

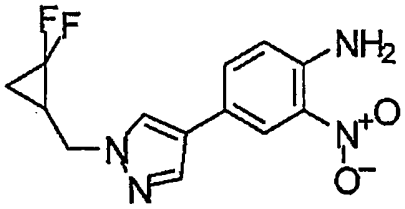
產量：577 mg (49%)之具有90%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 295 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.45 - 1.58 (m, 1H), 1.61 - 1.76 (m, 1H), 2.17 - 2.31 (m, 1H), 4.13 - 4.34 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.19 (s, 1H)。

化合物**55.02.01**

4-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺



4-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺化合物55.02之外消旋混合物係藉由對掌性HPLC分離。

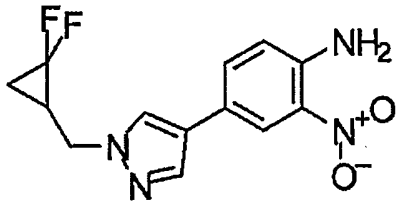
產量：317 mg之具有97%純度之標題化合物。

對掌性HPLC (方法6): R_t = 4.75 min；> 99.9%ee

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.45 - 1.58 (m, 1H), 1.61 - 1.76 (m, 1H), 2.17 - 2.31 (m, 1H), 4.13 - 4.34 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.19 (s, 1H)。

化合物**55.02.02**

4-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺



4-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺化合物55.02之外消旋混合物係藉由對掌性HPLC分離。

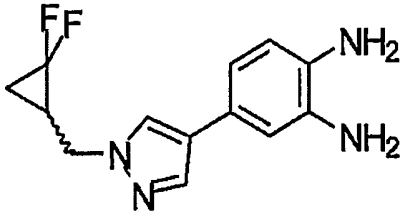
產量：250 mg之具有96%純度之標題化合物。

對掌性HPLC (方法6): R_t = 5.34 min；96.2%ee

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.45 - 1.58 (m, 1H), 1.61 - 1.76 (m, 1H), 2.17 - 2.31 (m, 1H), 4.13 - 4.34 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.19 (s, 1H)。

化合物**55.03**

4-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺



以4-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺(570 mg，1.94 mmol) 化合物55.02為起始物質，化合物55.03係類似於用於製備化合物39.03之程序而製備。

產量：365 mg (64%)之具有90%純度之標題化合物。

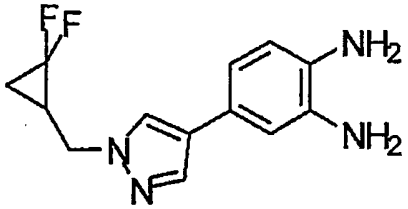
LC-MS (方法2): R_t = 0.78 min；MS (ESIpos): m/z = 265 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.43 - 1.55 (m, 1H), 1.59 - 1.75 (m, 1H), 2.15 - 2.31 (m, 1H), 4.13 - 4.27 (m, 2H), 4.44 (br d, 4H), 6.48

(d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.83 (s, 1H)。

化合物55.03.01

4-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺



以4-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺(315 mg；參見化合物55.02.01)為起始物質，化合物55.03.01係類似於用於製備化合物39.03之程序而製備。

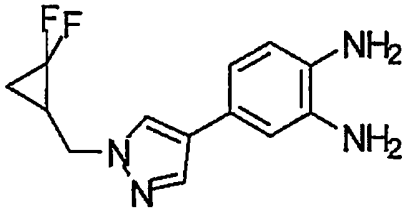
產量：163 mg之具有80%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.80 min；MS (ESIpos): m/z = 265 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.43 - 1.55 (m, 1H), 1.59 - 1.75 (m, 1H), 2.15 - 2.31 (m, 1H), 4.13 - 4.27 (m, 2H), 4.44 (br d, 4H), 6.48 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.83 (s, 1H)。

化合物55.03.02

4-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺



以4-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺(245 mg；參見化合物55.02.02)為起始物質，化合物55.03.02係類似於用於製備化合物39.03之程序而製備。

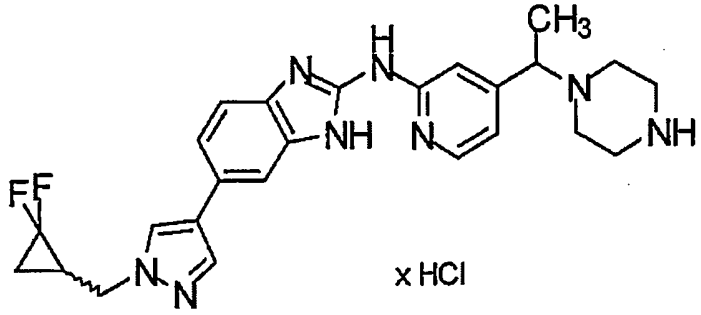
產量：143 mg之具有76%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.80 min；MS (ESIpos): m/z = 265 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.43 - 1.55 (m, 1H), 1.59 - 1.75 (m, 1H), 2.15 - 2.31 (m, 1H), 4.13 - 4.27 (m, 2H), 4.44 (br d, 4H), 6.48 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.83 (s, 1H)。

化合物**55.04**

6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(360 mg，622 μmol；實例55.01)為起始物質，化合物55.04係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：427 mg之標題化合物。

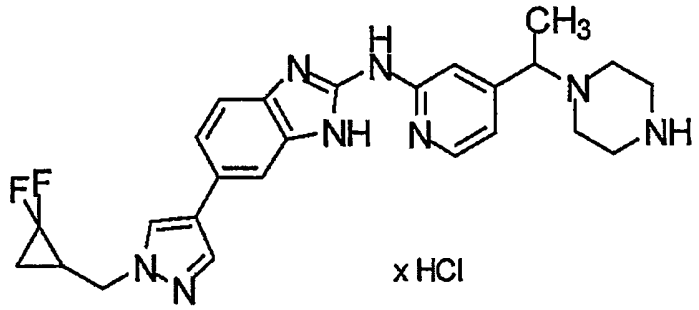
LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 479 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]:]= 1.55 (ddt, 1H), 1.64 - 1.81 (m, 4H), 2.21 - 2.37 (m, 1H), 2.50 - 2.53 (m, 4H), 3.28 (br s, 2H), 3.39 - 3.53 (m, 3H), 4.23 - 4.36 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.80 (br s, 2H), 13.37 (br s, 2H)。- 2 HCl不可偵測。

化合物**55.04.01**

6-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R或

1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(70.0 mg，參見實例55.01.01)為起始物質，化合物55.04.01係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

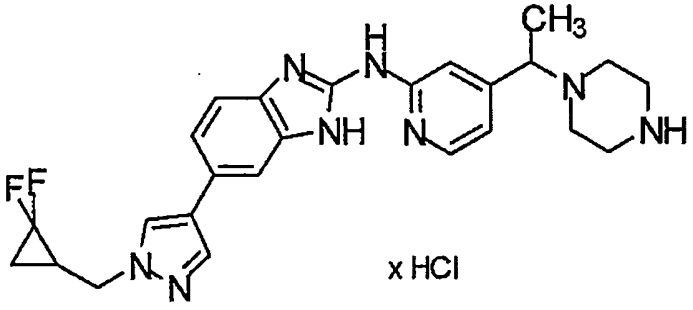
產量：96 mg之78%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 479 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.49 - 1.60 (m, 1H), 1.63 - 1.79 (m, 4H), 2.21 - 2.32 (m, 1H), 3.19 - 3.54 (m, 8H), 4.20 - 4.35 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.56 - 7.69 (m, 3H), 7.75 - 7.81 (m, 1H), 7.88 - 7.94 (m, 1H), 8.21 - 8.26 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.72 (br s, 2H), 12.83 - 13.53 (m, 3H)。- 2 HCl可偵測。

化合物**55.04.02**

6-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(80.0 mg，參見實例55.01.02)為起始物質，化合物55.04.02係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

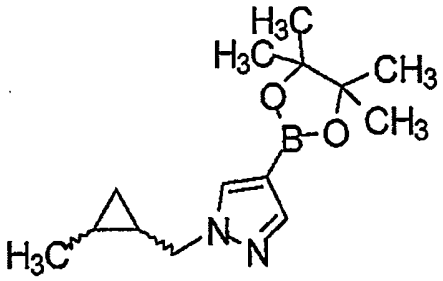
產量：79 mg之80%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 479 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.49 - 1.60 (m, 1H), 1.63 - 1.79 (m, 4H), 2.21 - 2.32 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.17 - 3.55 (m, 1H), 3.19 - 3.34 (m, 2H), 3.34 - 3.54 (m, 4H), 4.20 - 4.35 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.56 - 7.69 (m, 3H), 7.75 - 7.81 (m, 1H), 7.88 - 7.94 (m, 1H), 8.21 - 8.26 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.72 (br s, 2H), 12.83 - 13.53 (m, 3H)。- 2 HCl可偵測。

化合物56.01

1-{[(1RS,2RS)-2-甲基環丙基]甲基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑



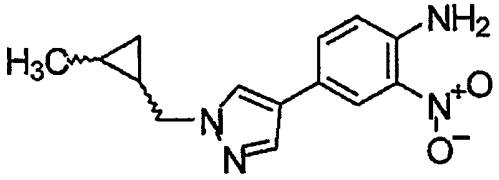
以(1R,2S)-1-(溴甲基)-2-甲基環丙烷(2.00 g，13.4 mmol)為起始物質，化合物56.01係類似於用於製備化合物39.01之程序而製備。將混合物在80℃下攪拌隔夜。

產量：890 mg (25%)之呈具有53%純度之粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.19 min；MS (ESIpos): m/z = 263.1 $[M+H]^+$

化合物**56.02**

4-(1-{[(1RS,2RS)-2-甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺



以1-{[(1RS,2RS)-2-甲基環丙基]甲基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(890 mg，3.39 mmol，化合物56.01)為起始物質，化合物56.02係類似於用於製備化合物39.02之程序而製備。

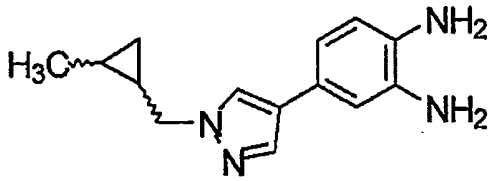
產量：300 mg (30%)之具有92%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min；MS (ESIpos): m/z = 273 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.06 - 0.32 (m, 1H), 0.44 - 0.57 (m, 1H), 0.68 - 0.86 (m, 1H), 0.91 - 0.98 (m, 1H), 0.98 - 1.14 (m, 3H), 3.84 - 4.14 (m, 2H), 7.01 - 7.09 (m, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.62 - 7.70 (m, 1H), 7.78 - 7.86 (m, 1H), 8.07 - 8.12 (m, 1H), 8.13 - 8.20 (m, 1H)。

化合物**56.03**

4-(1-{[(1RS,2RS)-2-甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺



以4-(1-{[(1RS,2RS)-2-甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺(300 mg，1.10 mmol，化合物56.02)為起始物質，化合物56.03係類似於用於製備化合物39.03之程序而製備。

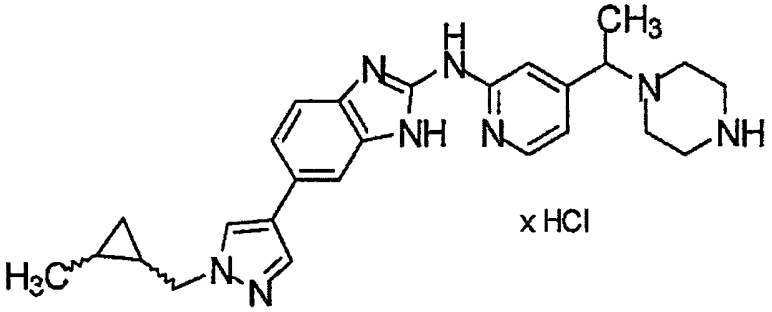
產量：356 mg (97%)之具有73%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.87 min；MS (ESIpos): m/z = 243 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.01 - 0.32 (m, 1H), 0.46 - 0.55 (m, 1H), 0.70 - 0.83 (m, 1H), 0.89 - 0.96 (m, 1H), 1.00 (d, 3H), 3.80 - 4.16 (m, 2H), 4.77 (br s, 4H), 6.48 - 6.54 (m, 1H), 6.59 - 6.66 (m, 1H), 6.68 - 6.75 (m, 1H), 7.52 - 7.58 (m, 1H), 7.77 - 7.86 (m, 1H)

化合物**56.04**

6-(1-{[(1RS,2RS)-2-甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS,2RS)-2-甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(235 mg，422 μmol)實例56.01為起始物質，化合物56.04係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：314 mg之標題化合物。

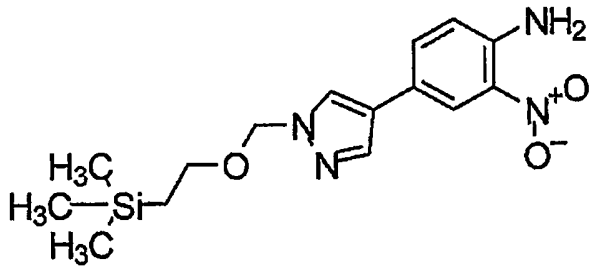
LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]:]= 0.132 (0.62), 0.145 (0.64), 0.288 (0.89), 0.300 (1.70), 0.312 (1.35), 0.320 (1.77), 0.332 (1.03), 0.539 (0.92), 0.550 (1.81), 0.561 (1.79), 0.571 (2.02), 0.582 (1.01), 0.734 (0.62), 0.745 (0.62), 0.755 (0.41), 0.807 (0.48), 0.821 (0.83), 0.832 (1.12), 0.845 (1.49), 0.849 (1.12), 0.863 (1.63), 0.881 (0.76), 0.967 (0.50), 0.979 (0.99), 0.986 (1.08), 0.991 (1.05), 0.996 (1.54), 1.013 (14.85), 1.028

(13.41), 1.044 (0.87), 1.130 (4.40), 1.146 (3.55), 1.231 (0.41), 1.277 (0.48), 1.281 (0.44), 1.295 (0.57), 1.696 (4.47), 1.712 (4.45), 2.327 (1.12), 2.331 (0.78), 2.518 (4.74), 2.523 (3.28), 2.669 (1.12), 2.674 (0.78), 2.727 (0.99), 2.887 (1.24), 3.162 (16.00), 3.202 (0.46), 3.219 (0.53), 3.288 (1.60), 3.360 (0.64), 3.371 (1.08), 3.382 (0.83), 3.387 (0.76), 3.393 (0.94), 3.456 (2.13), 3.466 (2.29), 3.468 (2.36), 3.485 (2.27), 3.487 (2.20), 3.497 (1.97), 3.595 (0.60), 3.602 (0.53), 3.613 (0.48), 3.661 (0.53), 3.665 (0.46), 3.673 (0.55), 3.675 (0.57), 3.697 (0.57), 3.699 (0.55), 3.711 (0.48), 3.728 (0.46), 3.948 (1.17), 3.967 (1.12), 3.983 (2.41), 4.001 (2.64), 4.022 (2.45), 4.040 (2.18), 4.058 (1.05), 4.075 (1.05), 4.118 (0.44), 4.134 (1.17), 4.154 (1.15), 4.163 (1.01), 4.181 (0.85), 4.702 (0.55), 5.300 (1.38), 7.544 (5.09), 7.577 (2.15), 7.581 (2.20), 7.587 (1.19), 7.598 (3.46), 7.602 (3.92), 7.608 (1.40), 7.640 (6.58), 7.661 (4.26), 7.771 (1.01), 7.779 (4.52), 7.783 (4.74), 7.870 (8.37), 7.871 (8.60), 7.881 (2.36), 7.883 (2.41), 8.194 (6.90), 8.206 (1.05), 8.217 (1.99), 8.566 (3.74), 8.579 (3.44), 9.794 (1.15), 13.357 (0.57)。

化合物57.01

2-硝基-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯胺



以4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼㗁-2-基)-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑(CAS編號894807-98-8；3.51 g，91%純度，9.85 mmol)

為起始物質，化合物57.01係類似於用於製備化合物39.02之程序而製備。

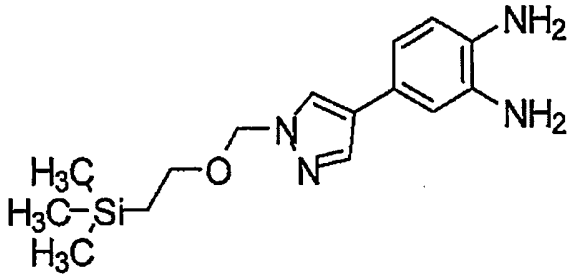
產量：2.1 g (59%)之具有93%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.30 min；MS (ESIpos): m/z = 335 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.07 - -0.02 (m, 9H), 0.79 - 0.88 (m, 2H), 3.50 - 3.60 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.90 - 7.99 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.29 - 8.36 (m, 1H)

化合物**57.02**

4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺



以2-硝基-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯胺(2.10 g，6.28 mmol) 化合物56.01為起始物質，化合物56.02係類似於用於製備化合物39.03之程序而製備。

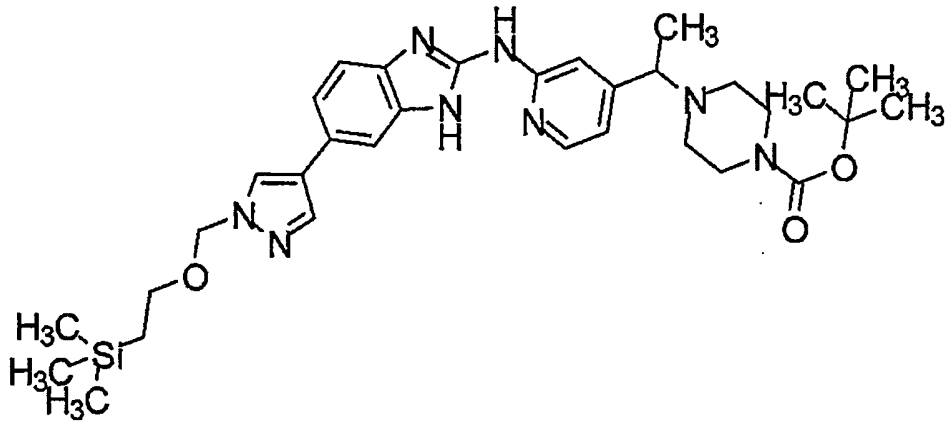
產量：1.5 g (63%)之具有80%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min；MS (ESIpos): m/z = 305 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.09 - 0.00 (m, 9H), 0.76 - 0.89 (m, 2H), 3.47 - 3.59 (m, 2H), 4.45 (br d, 4H), 5.32 - 5.40 (m, 2H), 6.49 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.94 (d, 1H)。- 含有tBuOH。

化合物**57.03**

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



將1H-咪唑(67.1 mg，985 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(922 mg，5.17 mmol)溶解於15 mL二氯甲烷中。添加溶解於15 mL二氯甲烷中之4-[(1R或1S)-1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.51 g，4.93 mmol)。將此混合物在室溫下攪拌隔夜。添加溶解於15 mL二氯甲烷中之4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺(1.50 g，4.93 mmol) 化合物57.02，且將其在室溫下攪拌三小時。將反應混合物用二氯甲烷及水稀釋。用二氯甲烷萃取水層兩次。在減壓下濃縮有機層，且藉由急驟層析純化殘餘物，得到2.2 g之76%純度的中間物硫脲。將中間物4-{(1R或1S)-1-[2-({[2-胺基-4-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯基]硫代胺甲醯基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.19 g，76%純度，2.55 mmol)溶解於33 mL二氯甲烷中，且添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(1.2 ml，7.6 mmol)。將此混合物在室溫下攪拌72小時。將反應混合物用isolute吸收且藉由急驟層析純化。

產量：1.39 g之具有85%純度之標題化合物。

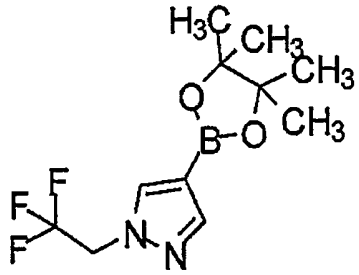
LC-MS (方法2): R_t = 1.51 min；MS (ESIpos): m/z = 619 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.020 (1.87), -0.017 (1.41), -0.014 (2.68), -0.008 (16.00), 0.000 (0.76), 0.863 (0.62), 0.883 (0.77), 0.904 (0.55), 1.166 (0.45), 1.301 (1.14), 1.318 (1.01), 1.404 (9.35), 1.409

(2.55), 2.111 (0.96), 3.348 (0.84), 3.361 (6.54), 3.586 (0.52), 3.606 (0.64), 3.626 (0.44), 5.442 (0.86), 7.189 (0.47), 8.270 (0.61), 8.283 (0.57)。

化合物**58.01**

4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑

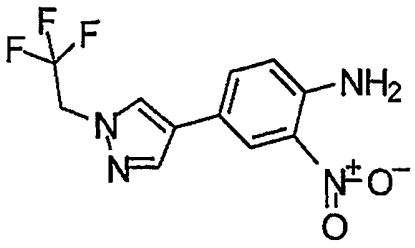


向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)-1H-吡唑(2.00 g，10.3 mmol)於DMF (20 ml)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(4.27 g，30.9 mmol)及三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(2.2 ml，15 mmol)。將混合物在80℃下攪拌14小時。進一步添加三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(420 µl，2.9 mmol)，且將混合物在80℃下攪拌1小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到1.76 g (62%產率)之標題化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.066 (1.33), 1.256 (16.00), 5.144 (0.85), 5.167 (0.81), 7.701 (1.31), 8.055 (1.26)。

化合物**58.02**

2-硝基-4-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯胺



向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑(1.76 g，6.06 mmol)於1-丙醇(42 ml)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀溶液

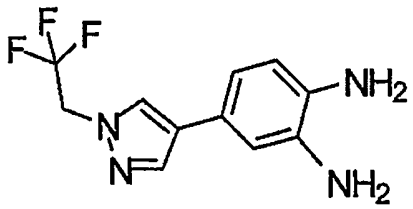
(7.0 ml，2.0 M，14 mmol)、4-溴-2-硝基苯胺(1.01 g，4.66 mmol)、三苯基膦(61.1 mg，233 μmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (164 mg，233 μmol)。將混合物加熱至回流維持2小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到941 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.00 min；MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.066 (0.59), 1.172 (0.65), 1.987 (1.19), 2.518 (2.95), 2.523 (2.06), 5.090 (3.14), 5.113 (9.09), 5.136 (8.48), 5.159 (2.55), 7.045 (9.54), 7.067 (9.88), 7.471 (12.23), 7.671 (5.50), 7.676 (5.37), 7.693 (4.69), 7.698 (5.06), 8.004 (15.43), 8.006 (16.00), 8.132 (10.24), 8.137 (10.07), 8.253 (13.82)。

化合物58.03

4-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺



向2-硝基-4-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯胺(921 mg，3.22 mmol)於乙醇(34 ml)及二氯甲烷(34 ml)中之攪拌溶液中添加鈀/碳(10% w/w鈀；342 mg，322 μmol)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌2.5小時。過濾混合物，且在真空中濃縮溶液，得到746 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即使用。

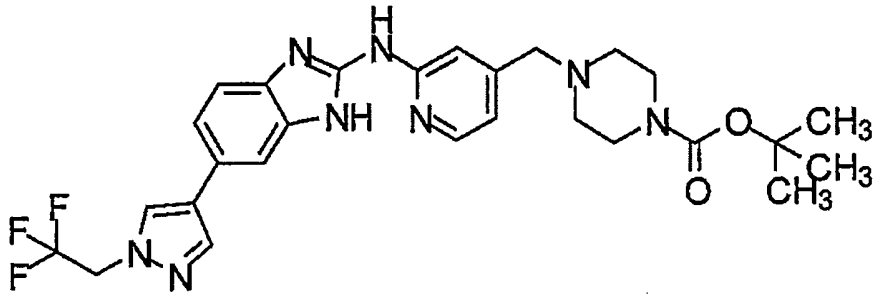
LC-MS (方法2): R_t = 0.76 min；MS (ESIpos): m/z = 257 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.053 (0.76), 1.067 (0.70),

2.518 (2.53), 2.523 (1.87), 4.831 (2.46), 5.059 (3.14), 5.082 (8.79), 5.105 (8.37), 5.128 (2.66), 5.759 (1.38), 6.524 (8.66), 6.544 (12.21), 6.633 (6.20), 6.637 (6.58), 6.652 (4.35), 6.657 (4.87), 6.733 (11.20), 6.739 (9.83), 7.733 (15.43), 7.735 (16.00), 7.913 (12.86)。

化合物58.04

4-{[2-({6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



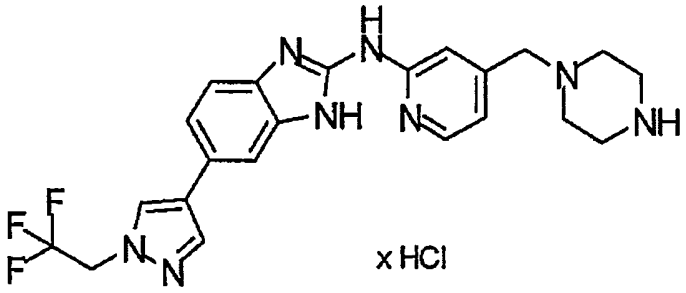
在室溫下向1H-咪唑(38.7 mg，568 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(590 mg，90%純度，2.98 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(10 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(830 mg，2.84 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(20 mL)中之4-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺(750 mg，97%純度，2.84 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到1.90 g之固體，將其溶解於二氯甲烷(30 ml)中。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(1.2 ml，7.9 mmol)，且將混合物攪拌62小時。對粗反應混合物進行矽膠層析，得到固體，其經乙醇濕磨，得到750 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.990 (2.46), 1.006 (2.45), 1.053 (0.76), 1.386 (0.89), 1.395 (16.00), 2.342 (0.88), 2.355 (1.30), 2.368 (0.92), 3.348 (1.06), 3.492 (1.67), 5.759 (0.57), 6.902 (0.50), 6.919 (0.53), 7.174 (0.68), 8.240 (0.83), 8.254 (0.81)。

化合物58.05

N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-{[2-({6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(750 mg，1.35 mmol)為起始物質，化合物58.04係類似於用於製備化合物01.05之程序而製備。

產量：850 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

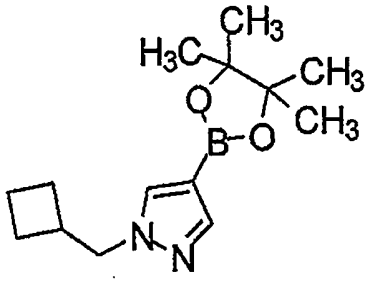
LC-MS (方法2): R_t = 0.97 min；MS (ESIneg): m/z = 457 $[M-H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.985 (8.02), 1.001 (7.86), 2.518 (2.43), 2.523 (1.62), 3.160 (11.58), 3.388 (3.21), 3.404 (3.67), 3.420 (3.32), 3.455 (7.44), 3.457 (7.53), 3.465 (8.15), 3.467 (8.13), 3.483 (4.83), 3.493 (2.55), 3.495 (2.47), 3.507 (1.23), 3.609 (0.65), 3.620 (0.45), 3.625 (0.79), 3.637 (0.69), 3.642 (0.65), 3.647 (0.45), 3.654 (0.62), 3.658 (0.84), 3.662 (0.60), 3.671 (0.78), 3.673 (0.80), 3.695 (0.78), 3.697 (0.73), 3.706

(0.54), 3.709 (0.67), 4.473 (2.82), 5.171 (2.41), 5.194 (6.56), 5.217 (6.15), 5.240 (1.99), 7.555 (7.28), 7.599 (4.56), 7.603 (4.58), 7.619 (8.58), 7.624 (8.94), 7.666 (9.41), 7.687 (4.95), 7.815 (8.47), 7.818 (8.43), 8.046 (16.00), 8.317 (13.60), 8.543 (5.45), 8.556 (5.09), 9.940 (1.87), 13.332 (0.50)。

化合物**59.01**

1-(環丁基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑

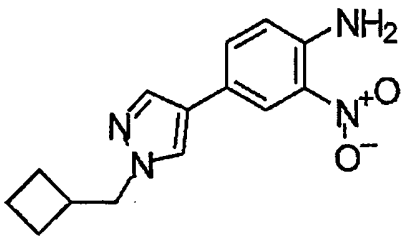


向微波管中4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(2.00 g，10.3 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(16 ml，170 mmol)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(2.85 g，20.6 mmol)及(溴甲基)環丁烷(2.30 g，15.5 mmol)。將混合物在80℃下攪拌14小時。進一步添加碳酸鉀(2.85 g，20.6 mmol)及(溴甲基)環丁烷(2.30 g，15.5 mmol)，且將混合物在80℃下攪拌24小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用半飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到1.90 g (70%產率)之標題化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.066 (1.56), 1.172 (0.85), 1.240 (16.00), 1.987 (1.36), 3.329 (2.68), 4.111 (1.24), 4.129 (1.23), 7.550 (1.22), 7.552 (1.23), 7.894 (1.22)。

化合物**59.02**

4-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-硝基苯胺



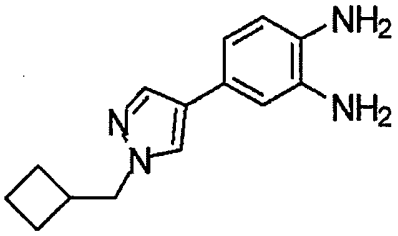
向4-溴-2-硝基苯胺(1.60 g，7.37 mmol)於1-丙醇(110 ml)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀溶液(11 ml，2.0 M，22 mmol)、1-(環丁基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(1.93 g，7.37 mmol)、三苯基膦(96.7 mg，369 μmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (259 mg，369 μmol)。將混合物加熱至回流維持2小時，在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到固體，其經己烷濕磨，得到1.80 g之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 272 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.743 (2.69), 1.749 (1.25), 1.762 (3.18), 1.764 (3.88), 1.771 (2.45), 1.774 (2.14), 1.779 (1.98), 1.783 (3.82), 1.788 (4.34), 1.793 (2.87), 1.798 (5.14), 1.805 (4.50), 1.810 (2.38), 1.814 (4.74), 1.820 (3.60), 1.823 (3.09), 1.830 (2.65), 1.833 (2.41), 1.842 (3.74), 1.845 (3.17), 1.859 (1.52), 1.863 (1.96), 1.866 (2.11), 1.881 (0.88), 1.942 (1.10), 1.946 (1.91), 1.949 (1.77), 1.957 (2.50), 1.963 (3.02), 1.968 (3.14), 1.969 (3.52), 1.977 (3.22), 1.982 (4.71), 1.991 (3.97), 1.995 (2.69), 1.998 (2.69), 2.006 (1.54), 2.010 (1.51), 2.518 (2.40), 2.523 (1.62), 2.717 (0.95), 2.735 (2.26), 2.755 (3.13), 2.773 (2.56), 2.792 (1.03), 4.096 (16.00), 4.115 (15.56), 5.758 (1.29), 7.022 (10.13), 7.044 (10.59), 7.422 (12.78), 7.636 (6.10), 7.642 (5.93), 7.659 (5.31), 7.664 (5.49), 7.800 (15.99), 7.803 (16.00), 8.081 (10.75), 8.087 (10.86), 8.123 (15.12), 8.125 (15.10)。

化合物59.03

4-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺



向4-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-硝基苯胺(1.80 g，6.61 mmol)於乙醇(200 ml)中之攪拌溶液中添加鈀/碳(10% w/w鈀；70.3 mg，66.1 μmol)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌3小時。進一步添加鈀/碳(10% w/w鈀；70.3 mg，66.1 μmol)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌2小時。過濾混合物，且在真空中濃縮溶液，得到1.55 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即使用。

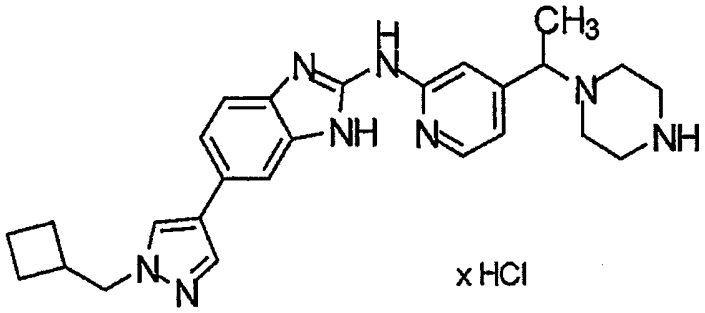
LC-MS (方法2): R_t = 0.87 min；MS (ESIpos): m/z = 243 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.037 (5.04), 1.055 (9.28), 1.069 (0.66), 1.072 (4.91), 1.715 (0.66), 1.727 (0.91), 1.733 (2.80), 1.739 (1.41), 1.745 (1.28), 1.750 (2.92), 1.752 (3.33), 1.755 (3.91), 1.761 (2.66), 1.765 (2.17), 1.770 (2.02), 1.775 (3.96), 1.779 (3.84), 1.782 (2.71), 1.791 (4.41), 1.797 (3.61), 1.802 (2.26), 1.807 (4.24), 1.814 (3.46), 1.816 (3.33), 1.823 (2.65), 1.834 (3.08), 1.836 (3.82), 1.839 (3.27), 1.841 (1.97), 1.853 (1.62), 1.857 (2.13), 1.859 (2.16), 1.875 (0.93), 1.880 (0.74), 1.931 (1.30), 1.934 (1.75), 1.937 (1.72), 1.945 (2.50), 1.951 (3.10), 1.956 (3.23), 1.957 (3.44), 1.965 (3.16), 1.969 (4.60), 1.980 (4.03), 1.983 (2.65), 1.987 (2.84), 1.998 (1.66), 2.004 (0.69), 2.518 (1.15), 2.522 (0.80), 2.694 (0.94), 2.713 (2.26), 2.732 (3.15), 2.750 (2.52), 2.769 (1.04), 3.162 (2.88), 3.174 (3.00),

3.339 (4.45), 3.407 (0.42), 3.420 (0.49), 3.425 (1.22), 3.437 (1.29), 3.442 (1.26), 3.455 (1.26), 4.066 (15.07), 4.085 (15.28), 4.101 (0.80), 4.114 (0.75), 4.348 (0.77), 4.361 (1.41), 4.374 (0.81), 4.457 (8.55), 6.467 (9.65), 6.487 (13.17), 6.568 (7.34), 6.573 (7.71), 6.587 (4.82), 6.592 (5.51), 6.679 (12.27), 6.684 (10.88), 7.535 (15.84), 7.537 (16.00), 7.762 (14.09), 7.764 (13.78)。

化合物59.04

6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



向4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(600 mg，1.08 mmol，實例59.01.01)於二氯甲烷(10 mL)及甲醇(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加含HCl之二噁烷(5.4 ml，4.0 M，22 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。在真空中移除溶劑，得到1.0 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

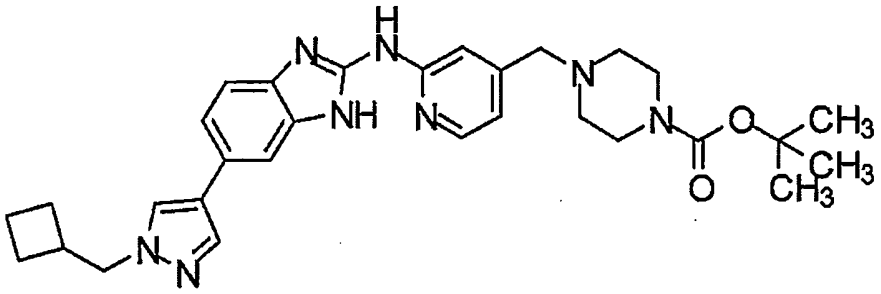
LC-MS (方法2): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.987 (16.00), 1.004 (15.59), 1.713 (1.73), 1.730 (1.85), 1.772 (0.41), 1.793 (0.63), 1.812 (0.96), 1.823 (1.03), 1.828 (1.00), 1.833 (1.13), 1.840 (0.68), 1.850 (0.45),

1.859 (0.55), 1.980 (0.50), 1.988 (0.68), 1.997 (0.62), 2.009 (0.63), 2.523 (0.59), 2.784 (0.42), 3.159 (10.62), 3.330 (0.62), 3.443 (0.40), 3.454 (0.58), 3.466 (0.67), 3.483 (0.71), 3.495 (0.68), 3.499 (0.60), 3.506 (0.57), 3.519 (0.51), 3.532 (0.53), 3.596 (0.62), 3.613 (1.17), 3.629 (1.49), 3.645 (1.13), 3.661 (0.54), 4.157 (1.76), 4.175 (1.72), 5.758 (5.01), 7.558 (1.39), 7.566 (0.77), 7.583 (0.96), 7.587 (1.03), 7.636 (1.48), 7.657 (0.84), 7.702 (0.66), 7.712 (0.60), 7.770 (1.43), 7.772 (1.43), 7.861 (2.31), 8.177 (2.11), 8.568 (1.05), 8.581 (0.96), 9.937 (0.48)。

化合物**59.05**

4-{[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



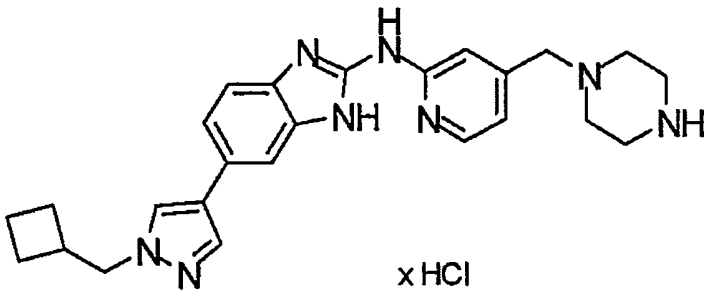
在室溫下向1H-咪唑(23.3 mg，342 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(356 mg，90%純度，1.80 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(10 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，1.71 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(10 mL)中之4-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺(427 mg，1.71 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌62小時。對粗反應混合物進行矽膠層析，得到1.10 g之固體，將其溶解於二氯甲烷(20 ml)中。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(800 μl，5.1 mmol)，且將混合物攪拌14小時。進

一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(300 µl)，且將混合物攪拌24小時。相繼對粗反應混合物進行矽膠層析及胺基相矽膠層析，得到380 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.37 min；MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

化合物59.06

6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



向4-{[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(380 mg，700 µmol)於二氯甲烷(10 mL)及甲醇(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加含HCl之二噁烷(3.5 ml，4.0 M，14 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。進一步添加含HCl之二噁烷(3.5 ml，4.0 M，14 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌24小時。在真空中移除溶劑，得到500 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

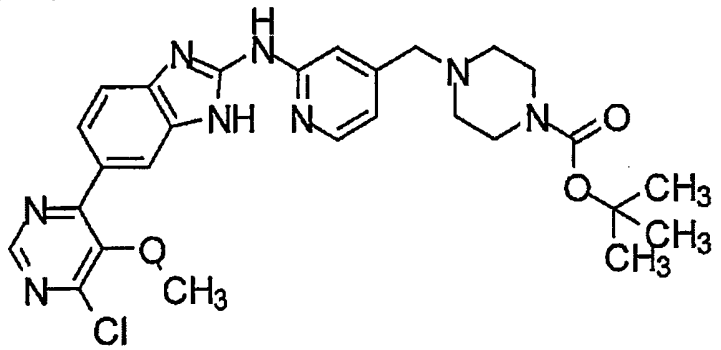
LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.148 (2.30), 1.166 (5.00), 1.184 (3.02), 1.222 (1.14), 1.771 (2.88), 1.792 (4.75), 1.810 (7.18), 1.822 (7.70), 1.826 (7.55), 1.831 (8.29), 1.857 (4.09), 1.873 (1.86), 1.880 (2.43), 1.904 (1.78), 1.921 (0.40), 1.964 (2.65), 1.982 (12.44), 1.996 (4.93), 2.007 (4.61), 2.327 (0.87), 2.669 (0.86), 2.726 (0.45), 2.745 (1.26), 2.763 (2.47),

2.782 (3.04), 2.800 (2.42), 2.819 (1.04), 3.159 (13.82), 3.466 (14.04), 3.482 (15.56), 3.559 (1.44), 3.646 (0.60), 3.657 (1.27), 3.662 (1.01), 3.671 (1.43), 3.696 (1.34), 3.704 (0.91), 3.709 (1.14), 3.719 (0.45), 3.993 (0.74), 4.011 (2.06), 4.028 (2.03), 4.046 (0.67), 4.113 (1.31), 4.131 (1.53), 4.155 (11.97), 4.173 (11.69), 4.521 (7.06), 4.626 (1.31), 6.282 (0.47), 7.016 (0.52), 7.070 (0.81), 7.090 (0.54), 7.120 (0.81), 7.558 (13.27), 7.580 (6.49), 7.583 (6.79), 7.636 (12.33), 7.656 (8.40), 7.697 (1.51), 7.773 (10.16), 7.858 (16.00), 7.885 (1.09), 8.004 (1.29), 8.141 (1.73), 8.175 (14.34), 8.545 (6.79), 8.557 (6.31), 9.040 (1.26), 9.055 (1.17), 10.014 (3.54), 13.324 (0.70)。

化合物**60.01**

4-[(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



向4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(7.50 g，14.0 mmol，化合物01.04)於1-丙醇(100 ml)中之攪拌懸浮液中添加4,6-二氯-5-甲氧基嘧啶(7.69 g，98%純度，42.1 mmol)、三苯基膦(368 mg，1.40 mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$ (2.29 g，2.81 mmol)及碳酸鈉溶液(21 ml，2.0 M，42 mmol)。將混合物加熱至回流維持20小時。添加水及碳酸鉀溶液，且將混合物用乙

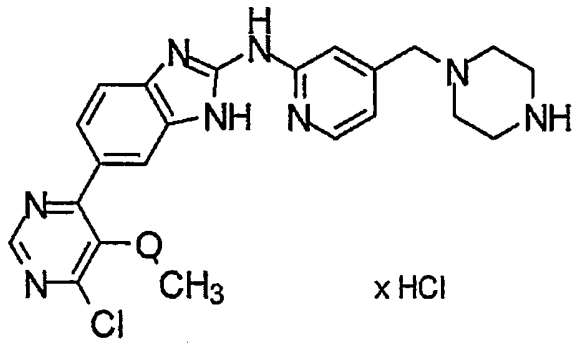
酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，其經溫乙醚濕磨，得到 3.0 g之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.34 min；MS (ESIpos): m/z = 551 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.395 (16.00), 2.084 (1.04), 2.349 (0.93), 2.361 (1.30), 2.373 (0.88), 2.518 (0.68), 2.523 (0.48), 3.351 (1.04), 3.506 (1.64), 3.734 (0.76), 5.758 (0.58), 7.174 (0.40), 8.274 (0.58), 8.287 (0.55), 8.797 (0.49)。

化合物60.02

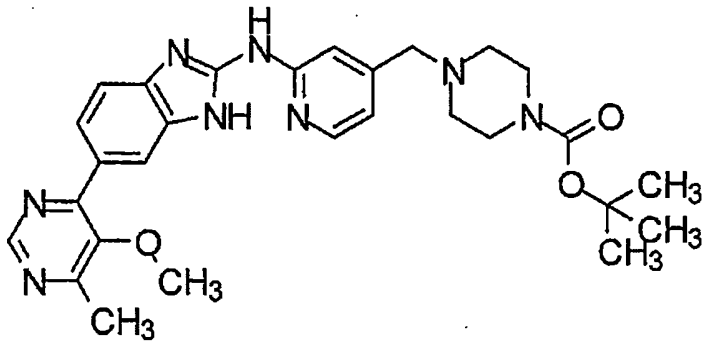
6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



向4-[(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg，544 μmol)於二氯甲烷(10 mL)及甲醇(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加含HCl之二噁烷(1.4 ml，4.0 M，5.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。進一步添加含HCl之二噁烷(0.5 ml，4.0 M)，且將混合物在室溫下攪拌24小時。在真空中移除溶劑，得到315 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

化合物61.01

4-[(2-{[6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



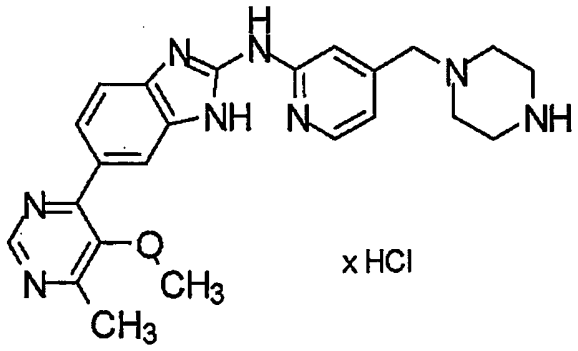
向4-[(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(425 mg，771 μmol)於四氫呋喃(50 mL)中之攪拌溶液中添加三甲基鋁(770 μl，2.0 M，1.5 mmol)、三苯基膦(20.2 mg，77.1 μmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (54.1 mg，77.1 μmol)。將混合物加熱至回流維持2小時。進一步添加三甲基鋁(200 μL，2.0 M，0.4 mmol)，且將混合物加熱至回流維持0.5小時。添加水及碳酸氫鈉溶液，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到186 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 531.6 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.066 (12.65), 1.137 (1.07), 1.396 (16.00), 2.349 (1.05), 2.361 (1.38), 2.373 (0.91), 3.353 (1.16), 3.504 (1.66), 3.939 (2.14), 5.759 (0.87), 8.266 (0.79), 8.279 (0.74), 8.799 (0.85)。

化合物**61.02**

6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



向4-[(2-{[6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(180 mg，339 μmol)於二氯甲烷(10 mL)及甲醇(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加含HCl之二噁烷(3.4 ml，4.0 M，14 mmol)。將混合物在室溫下攪拌64小時。在真空中移除溶劑，得到180 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

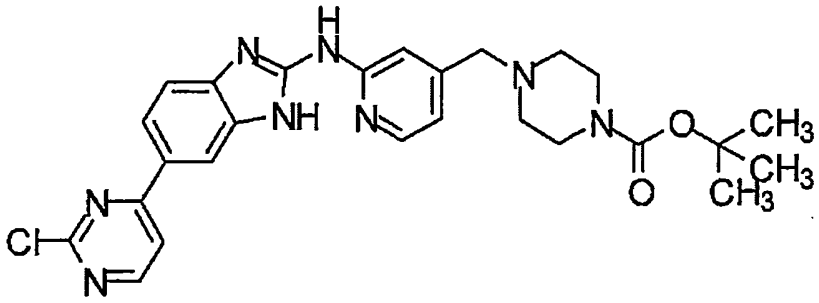
LC-MS (方法2): R_t = 0.90 min；MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.062 (13.13), 1.233 (0.90), 1.320 (0.47), 1.542 (0.74), 2.467 (0.71), 2.518 (1.56), 2.523 (1.09), 2.555 (11.73), 3.161 (5.30), 3.408 (1.02), 3.431 (1.02), 3.440 (1.16), 3.444 (1.34), 3.455 (2.27), 3.457 (2.24), 3.466 (2.81), 3.468 (2.89), 3.484 (2.40), 3.486 (2.18), 3.494 (1.38), 3.497 (1.39), 3.502 (0.86), 3.507 (0.61), 3.513 (0.47), 3.562 (16.00), 3.660 (0.54), 3.664 (0.44), 3.672 (0.56), 3.674 (0.64), 3.697 (0.61), 3.699 (0.52), 3.707 (0.41), 3.711 (0.49), 3.962 (0.90), 4.487 (0.90), 5.759 (3.75), 7.381 (0.42), 7.548 (0.46), 7.587 (1.83), 7.613 (0.44), 7.630 (0.83), 7.642 (0.77), 7.673 (0.49), 7.791 (1.63), 7.813 (1.76), 8.112 (1.67), 8.116 (1.64), 8.133 (1.29), 8.137 (1.45), 8.459 (1.98), 8.462 (2.00), 8.560 (1.47), 8.574 (1.22), 8.893 (5.19), 9.879 (0.61)。

化合物62.01

4-[(2-{[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪

-1-甲酸第三丁酯

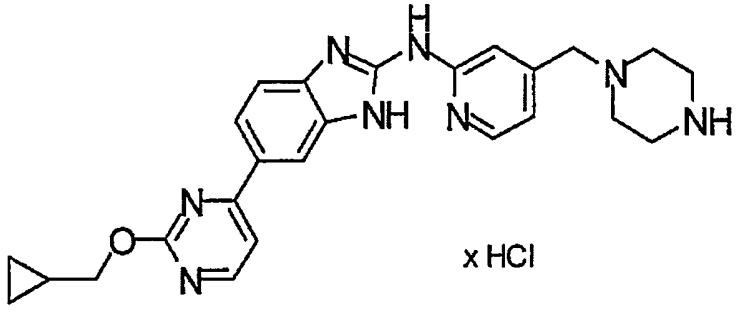


向4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.00 g，50%純度，1.87 mmol，化合物01.04)於1,4-二噁烷(15 ml)中之攪拌溶液中添加2,4-二氯嘧啶(836 mg，5.61 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2 \times CH_2Cl_2$ (153 mg，187 μmol)及碳酸鈉溶液(2.8 ml，2.0 M，5.6 mmol)。將混合物加熱至回流維持14小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到400 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.30 min；MS (ESIpos): m/z = 521 $[M+H]^+$

化合物62.02

6-[2-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



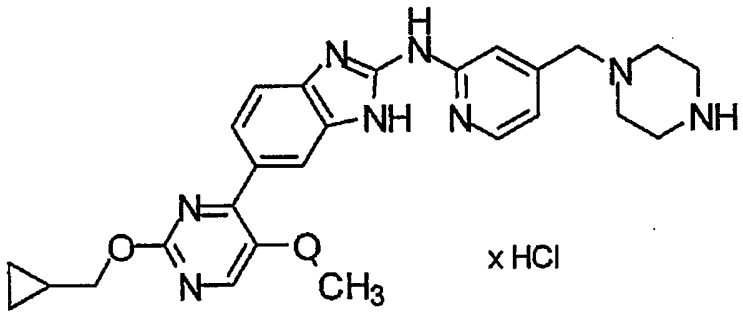
向4-{[2-({6-[2-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(440 mg，790 μmol)於二氯甲烷(10

mL)及甲醇(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加含HCl之二噁烷(2.0 ml，4.0 M，7.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。進一步添加含HCl之二噁烷(2.0 ml，4.0 M，7.9 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌16小時。在真空中移除溶劑，得到590 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

化合物64.01

6-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



向4-{[2-({6-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(230 mg，392 μmol)於二氯甲烷(5.0 mL)及甲醇(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加含HCl之二噁烷(2.0 ml，4.0 M，7.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。在真空中移除溶劑，得到230 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

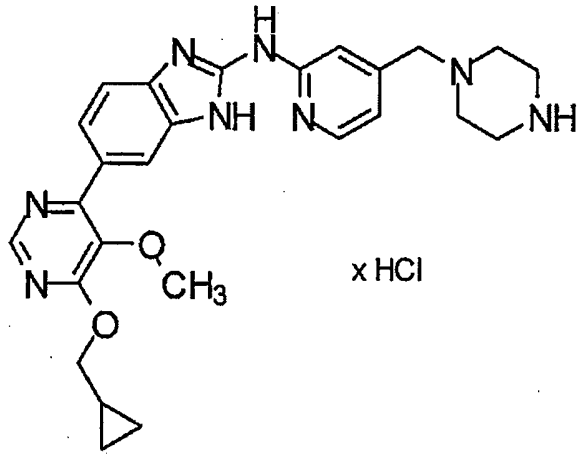
LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.345 (0.57), 0.356 (2.25), 0.360 (1.92), 0.368 (2.14), 0.372 (2.05), 0.382 (0.71), 0.555 (0.69), 0.565 (1.86), 0.570 (1.81), 0.575 (0.90), 0.581 (0.89), 0.585 (1.94), 0.590 (1.73),

0.601 (0.58), 1.000 (0.46), 1.278 (0.50), 1.286 (0.48), 1.298 (0.84), 1.310 (0.44), 1.318 (0.46), 2.518 (1.05), 2.523 (0.75), 3.327 (0.69), 3.431 (1.86), 3.455 (1.16), 3.466 (0.79), 3.468 (0.77), 3.484 (0.54), 3.486 (0.50), 3.497 (0.43), 3.561 (2.91), 3.830 (1.68), 3.962 (16.00), 4.161 (4.26), 4.178 (4.27), 4.282 (0.44), 4.393 (0.51), 7.561 (1.97), 7.749 (1.78), 7.771 (1.85), 8.143 (1.97), 8.148 (2.01), 8.165 (1.48), 8.169 (1.57), 8.487 (2.20), 8.490 (2.19), 8.542 (7.61), 8.557 (1.14)。

化合物**65.01**

6-[6-(環丙基甲氧基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽

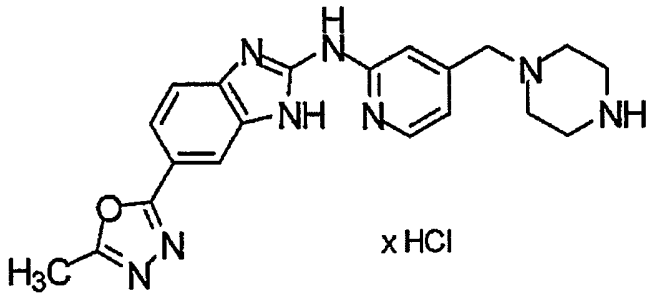


向4-{[2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200 mg，341 μmol)於二氯甲烷(7.5 mL)及甲醇(0.75 mL)中之攪拌溶液中添加含HCl之2-丙醇(1.7 ml，6.0 M，10 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。在真空中移除溶劑，得到210 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): Rt = 1.15 min；MS (ESIpos): m/z = 487 [M+H]+

化合物**66.01**

6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽

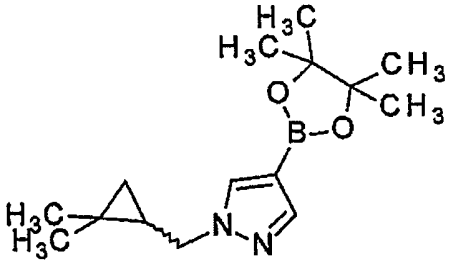


向4-[(2-{[6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(44.7 mg，91.1 μmol)於二氯甲烷(1.0 mL)及甲醇(0.1 mL)中之攪拌溶液中添加含HCl之二噁烷(1.5 ml，6.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。在真空中移除溶劑，得到26.0 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 0.78 min；MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

化合物67.01

1-{[(1RS)-2,2-二甲基環丙基]甲基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑



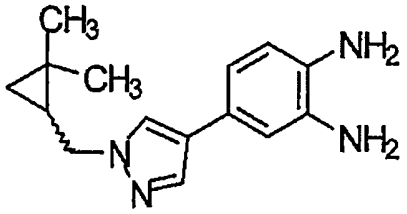
將4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(587 mg)、[(1RS)-2,2-二甲基環丙基]甲醇(1.00 g)及聚合物結合的三苯基膦(5.67 g)溶解於29 mL THF中，且加熱至60℃。在此溫度下，逐滴添加溶解於4.8 mL甲苯中之偶氮二甲酸二異丙酯(1.8 ml)。將混合物在60℃下攪拌1小時。濾出聚合物。用乙酸乙酯洗滌濾餅。在減壓下濃縮濾液。藉由急驟層析純化

粗產物，得到呈與{1-[(RS-2,2-二甲基環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}硼酸之混合物形式的標題化合物，其未經任何進一步純化即使用：683 mg，82%純。

LC-MS (方法2): R_t = 1.28 min；MS (ESIpos): m/z = 277 $[M+H]^+$

化合物67.02

4-(1-{[(1RS)-2,2-二甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺



以1-{[(1RS)-2,2-二甲基環丙基]甲基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(683 mg，82%純度；參見化合物67.01)為起始物質，化合物67.02係類似於用於製備化合物44.02之程序而製備。

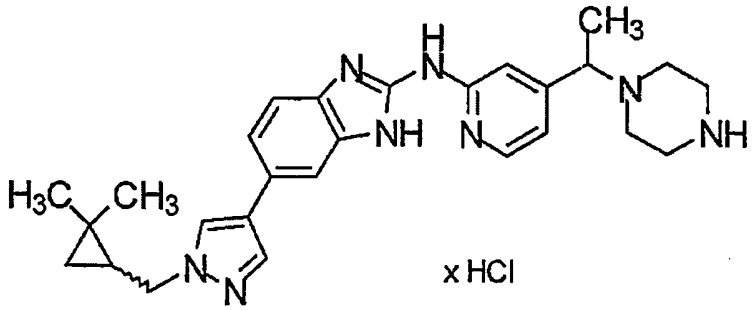
產量：153 mg之具有85%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 257 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.29 (t, 1H), 0.50 (dd, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.06 - 1.11 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 4.04 - 4.10 (m, 2H), 4.42 (br d, 4H), 6.48 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.77 (d, 1H)。

化合物67.03

6-(1-{[(1RS)-2,2-二甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(140 mg，參見實例67.01)為起始物質，化合物67.03係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

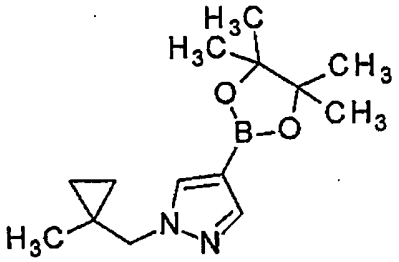
產量：130 mg之90%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.327 (0.60), 0.339 (1.02), 0.351 (0.65), 0.521 (0.65), 0.531 (0.67), 0.542 (0.75), 0.552 (0.63), 0.987 (0.70), 1.004 (0.75), 1.063 (16.00), 1.084 (0.45), 1.109 (0.51), 1.122 (0.54), 1.130 (0.56), 1.143 (0.57), 1.161 (9.81), 1.548 (0.51), 1.683 (1.04), 2.518 (1.69), 2.522 (1.16), 2.527 (0.84), 2.685 (1.77), 2.726 (5.79), 2.887 (6.98), 3.162 (6.06), 3.456 (0.69), 3.468 (0.67), 3.485 (0.57), 4.149 (2.83), 4.167 (3.07), 4.238 (2.60), 4.385 (0.40), 5.758 (2.35), 7.530 (1.24), 7.581 (0.75), 7.585 (0.67), 7.602 (1.30), 7.605 (1.33), 7.636 (2.18), 7.657 (1.03), 7.778 (1.62), 7.882 (2.81), 7.949 (0.88), 8.165 (2.58), 8.560 (0.89), 8.573 (0.81)。

化合物**68.01**

1-[(1-甲基環丙基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑



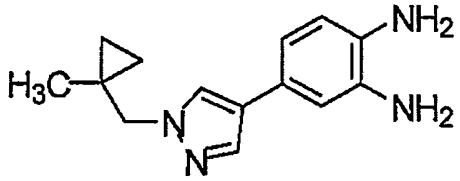
以(1-甲基環丙基)甲醇(1.00 g)為起始物質，化合物68.01係類似於用於製備化合物67.01之程序而製備。

產量：1.24 g之呈與{1-[(1-甲基環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}硼酸之混合物形式、具有60%純度的標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 263 $[M+H]^+$

化合物68.02

4-{1-[(1-甲基環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯-1,2-二胺



以1-[(1-甲基環丙基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(700 mg，參見化合物68.01)為起始物質，化合物68.02係類似於用於製備化合物44.02之程序而製備。

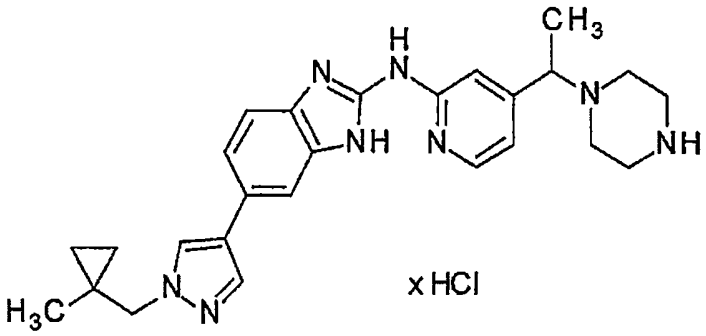
產量：94 mg之具有85%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.85 min；MS (ESIpos): m/z = 243 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 0.30 - 0.38 (m, 2H), 0.58 - 0.64 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.44 (br s, 4H), 6.48 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.80 (d, 1H)。

化合物68.03

6-{1-[(1-甲基環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-N-{4-[(1R或S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(1-甲基環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-

基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(85.0 mg，參見實例68.01)為起始物質，化合物68.03係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

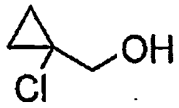
產量：86 mg之86%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 0.34 - 0.43 (m, 2H), 0.63 - 0.72 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 1.68 (br s, 3H), 3.14 - 3.54 (m, 9H), 4.00 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.58 - 7.69 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.71 (br s, 2H), 12.76 - 13.52 (m, 3H)。- 2 HCl。

化合物69.01

(1-氯環丙基)甲醇

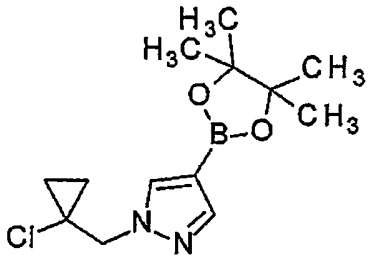


將氫化鋰鋁(1.02 g)懸浮於14 mL THF中。在冰浴冷卻下逐滴添加溶解於7 mL THF中之1-氯環丙烷甲酸乙酯(1.00 g；CAS編號1631082-82-0；相應羧酸可容易商購自多個供應商)至反應混合物中。將混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋且小心地添加5 mL水。在真空下濾出混合物中之灰色漿液。將澄清濾液用更多水稀釋。分離各層，且將有機層用乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機層使用抗水濾紙乾燥，且在減壓(200毫巴)下在50℃下濃縮濾液，得到90%純標題化合物：704 mg

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 0.88 - 0.97 (m, 4H), 3.52 (d, 2H), 5.13 (t, 1H)。

化合物69.02

1-[(1-氯環丙基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑



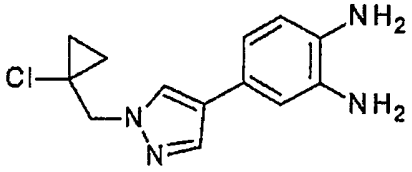
以(1-氯環丙基)甲醇(695 mg，參見化合物69.01；CAS編號：154985-94-1)為起始物質，化合物69.02係類似於用於製備化合物67.01之程序而製備。

產量：346 mg之具有92%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.15 min；MS (ESIpos): m/z = 283 $[M+H]^+$

化合物69.03

4-{1-[(1-氯環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯-1,2-二胺



以1-[(1-氯環丙基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(342 mg，參見化合物69.02)為起始物質，化合物69.03係類似於用於製備化合物44.02之程序而製備。

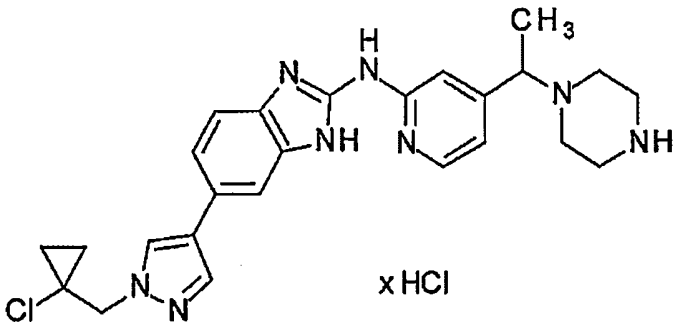
產量：71 mg之具有85%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.83 min；MS (ESIpos): m/z = 263 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.08 - 1.15 (m, 2H), 1.19 - 1.26 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.37 - 4.70 (m, 4H), 6.49 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.87 (s, 1H)。

化合物69.04

6-{1-[(1-氯環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(1-氯環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(45.0 mg，參見實例69.01)為起始物質，化合物69.04係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：48 mg之90%純標靶化合物。

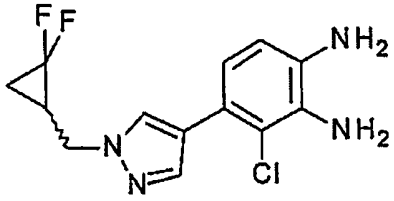
LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.09 - 1.18 (m, 2H), 1.24 - 1.32 (m, 2H), 1.66 (br s, 3H), 2.39 - 2.48 (m, 4H), 3.18 - 3.52 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 7.52 (br s, 1H), 7.56 - 7.69 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.56 (br d, 1H), 9.62 (br s, 2H), 12.96 (br s, 1H), 13.35 (br s, 1H)。

- 1 HCl

化合物70.01

3-氯-4-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺



以1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(2.72 g，參見化合物55.01)為起始物質，化合物70.01係類似於用於製備化合物44.02之程序而製備。

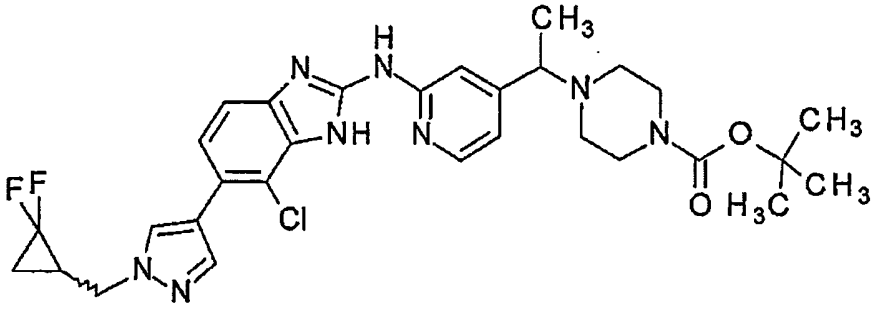
產量：1.22 g之具有85%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.91 min；MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.40 - 1.56 (m, 1H), 1.59 - 1.76 (m, 1H), 2.17 - 2.31 (m, 1H), 4.15 - 4.36 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.47 - 6.53 (m, 1H), 6.55 - 6.62 (m, 1H), 7.61 - 7.70 (m, 1H), 7.95 (s, 1H)。

化合物**70.02**

4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氯-6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以3-氯-4-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺(1.22 g，85%純度，參見化合物70.01)為起始物質，化合物70.02係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。藉由急驟層析純化中間物硫脲。

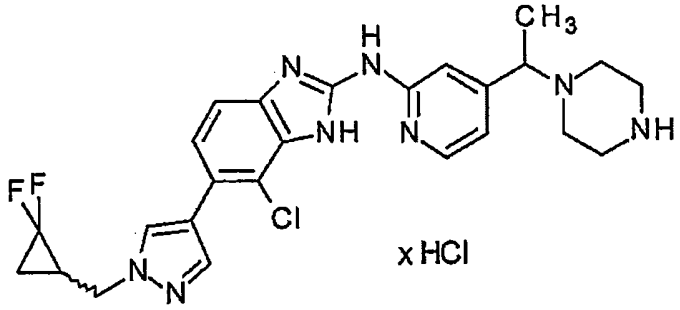
產量：854 mg之90%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.41 min；MS (ESIpos): m/z = 613 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.28 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.46 - 1.60 (m, 1H), 1.64 - 1.80 (m, 1H), 2.22 - 2.44 (m, 5H), 3.25 - 3.33 (m, 4H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 4.19 - 4.39 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.96 (s, 1H), 12.31 (s, 1H)。

化合物**70.03**

7-氯-6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



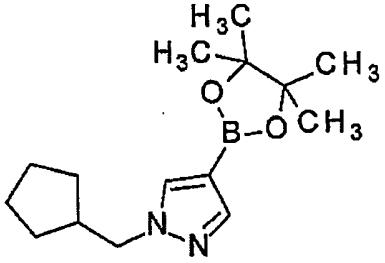
以4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氯-6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(850 mg，參見化合物70.02)為起始物質，化合物70.03係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：795 mg之90%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$

化合物71.01

1-(環戊基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑



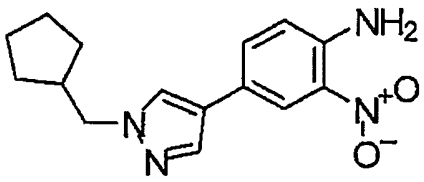
以(溴甲基)環戊烷(420 mg)為起始物質，化合物71.01係類似於用於製備化合物39.01之程序而製備。

產量：293 mg之具有80%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 277 $[M+H]^+$

化合物71.02

4-[1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-硝基苯胺



以1-(環戊基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(290 mg，參見化合物71.01)為起始物質，化合物71.02係類似於用於製備化合物39.02之程序而製備。

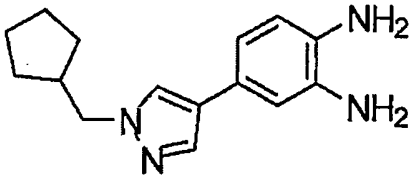
產量：135 mg之具有91%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.21 min；MS (ESIpos): m/z = 287 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.20 - 1.33 (m, 2H), 1.43 - 1.67 (m, 6H), 2.31 - 2.42 (m, 1H), 4.00 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.16 (s, 1H)

化合物71.03

4-[1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺



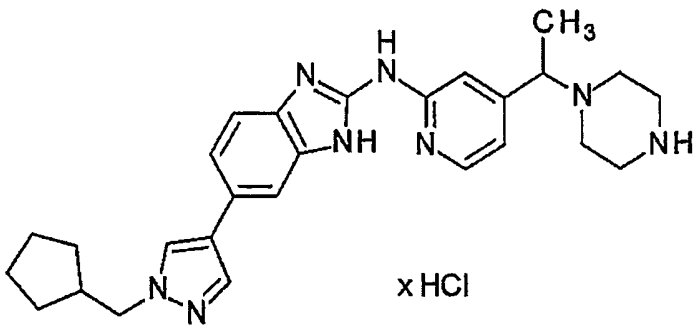
以4-[1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-硝基苯胺(180 mg，參見化合物71.02)為起始物質，化合物71.03係類似於用於製備化合物39.03之程序而製備。

產量：63 mg之具有62%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.96 min；MS (ESIpos): m/z = 257 $[M+H]^+$

化合物71.04

6-[1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



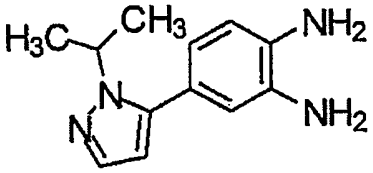
以4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(37.7 mg，參見實例71.01)為起始物質，化合物71.04係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：42 mg之90%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$

化合物72.01

4-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯-1,2-二胺



以1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]硼酸(570 mg)為起始物質，化合物72.01係類似於用於製備化合物44.02之程序而製備。

產量：550 mg之具有90%純度之標題化合物。

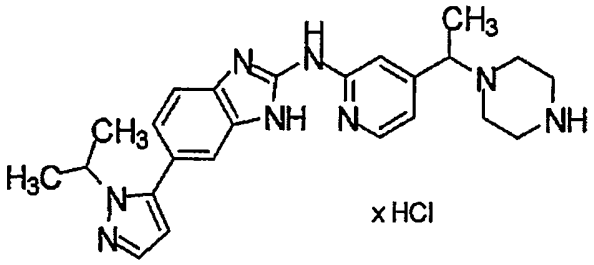
LC-MS (方法2): R_t = 0.75 min；MS (ESIpos): m/z = 217 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.33 (d, 6H), 4.50 - 4.60 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.04 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.40 (d, 1H)。

化合物72.02

N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡

唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(288 mg，參見實例72.01)為起始物質，化合物72.02係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

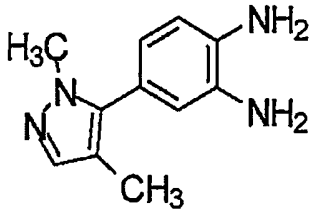
產量：377 mg之92%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.40 (d, 6H), 1.57 - 1.74 (m, 3H), 3.32 - 3.54 (m, 4H), 3.63 - 3.75 (m, 1H), 4.50 - 4.61 (m, 1H), 6.34 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.49 - 7.65 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.37 - 8.62 (m, 1H), 9.29 - 9.77 (m, 2H), 13.02 - 13.28 (m, 1H)。- 4 哌嗪-H不可偵測。

化合物73.01

4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯-1,2-二胺



以(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(434 mg)為起始物質，化合物73.01係類似於用於製備化合物44.02之程序而製備。

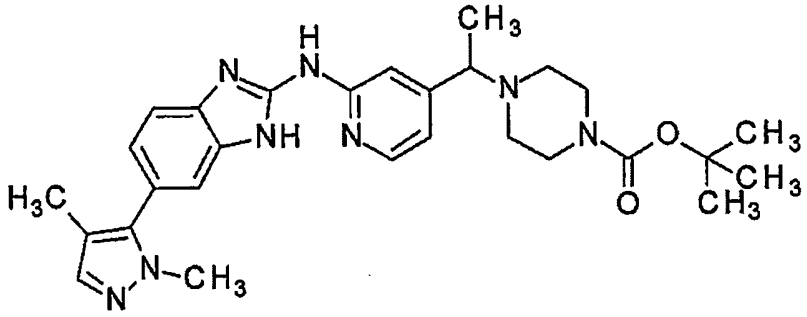
產量：54 mg之具有90%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.68 min；MS (ESIpos): m/z = 203 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.91 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.59 (br s, 2H), 4.69 (br s, 2H), 6.37 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.22 (s, 1H)。

化合物**73.02**

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯-1,2-二胺(54.4 mg，參見化合物73.01)為起始物質，化合物73.02係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。藉由急驟層析純化中間物硫脲。

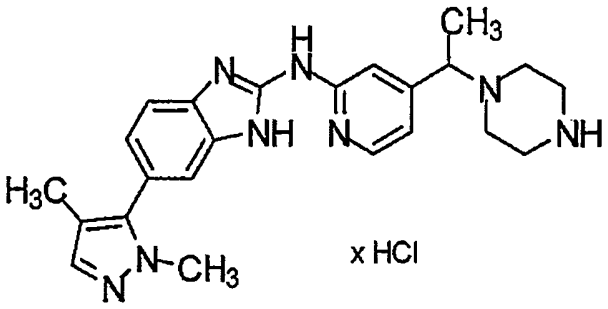
產量：29 mg之90%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.27 min；MS (ESIpos): m/z = 517 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.26 - 1.31 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 2.23 - 2.44 (m, 4H), 3.25 - 3.32 (m, 4H), 3.45 (q, 1H), 3.71 (br d, 3H), 6.88 - 7.63 (m, 6H), 8.27 (d, 1H), 10.57 - 10.73 (m, 1H), 12.21 (br d, 1H)。

化合物**73.03**

6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



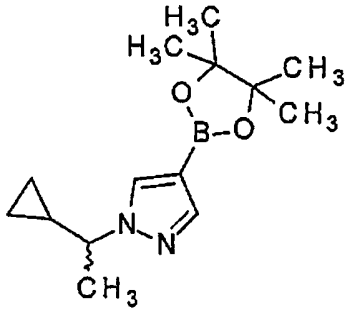
以4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(29.3 mg，參見化合物73.02)為起始物質，化合物73.03係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：33 mg之85%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.95 min；MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$

化合物74.01

1-[(1RS)-1-環丙基乙基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑



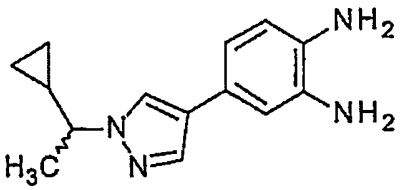
以(1RS)-1-環丙基乙醇(820 µl)為起始物質，化合物74.01係類似於用於製備化合物67.01之程序而製備。

產量：470 mg之具有85%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 263 $[M+H]^+$

化合物74.02

4-{1-[(1RS)-1-環丙基乙基]-1H-吡唑-4-基}苯-1,2-二胺



以1-[(1RS)-1-環丙基乙基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(393 mg，參見化合物74.01)為起始物質，化合物74.02係類似於用於製備化合物44.02之程序而製備。

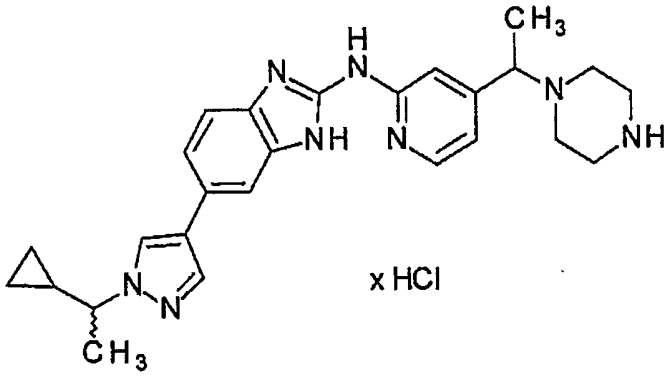
產量：59 mg之具有80%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.86 min；MS (ESIpos): m/z = 243 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 0.25 - 0.37 (m, 2H), 0.38 - 0.48 (m, 1H), 0.52 - 0.62 (m, 1H), 1.15 - 1.29 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 3.59 (dq, 1H), 4.42 (br d, 4H), 6.48 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.86 (d, 1H)。

化合物**74.03**

6-{1-[(1RS)-1-環丙基乙基]-1H-吡唑-4-基}-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



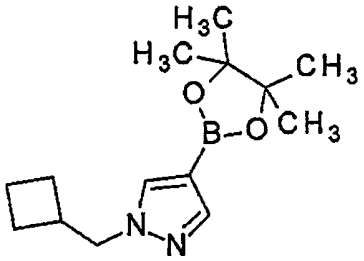
以4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(1RS)-1-環丙基乙基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(80.0 mg，參見實例74.01)為起始物質，化合物74.03係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：88 mg之95%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min；MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

化合物75.01

1-(環丁基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑



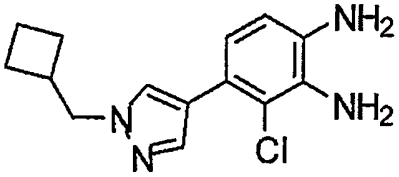
以(溴甲基)環丁烷(870 µl)為起始物質，化合物75.01係類似於用於製備化合物39.01之程序而製備。

產量：1.0 g之具有84%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.24 min；MS (ESIpos): m/z = 263 $[M+H]^+$

化合物75.02

3-氯-4-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺



以1-(環丁基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(1.00 g，參見化合物75.01)為起始物質，化合物75.02係類似於用於製備化合物44.02之程序而製備。

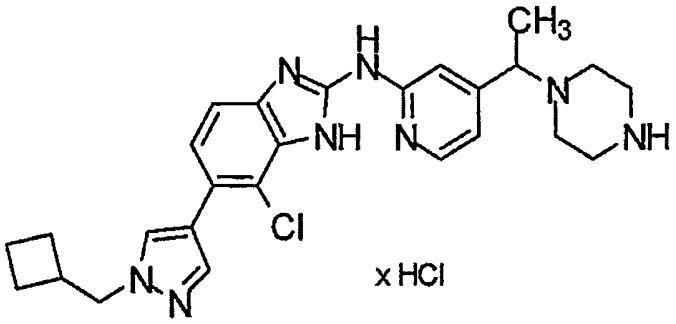
產量：171 mg之具有86%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 277 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.68 - 1.90 (m, 4H), 1.92 - 2.04 (m, 2H), 2.69 - 2.80 (m, 1H), 4.12 (d, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.46 - 6.52 (m, 1H), 6.54 - 6.60 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.87 (s, 1H)。

化合物75.03

7-氯-6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



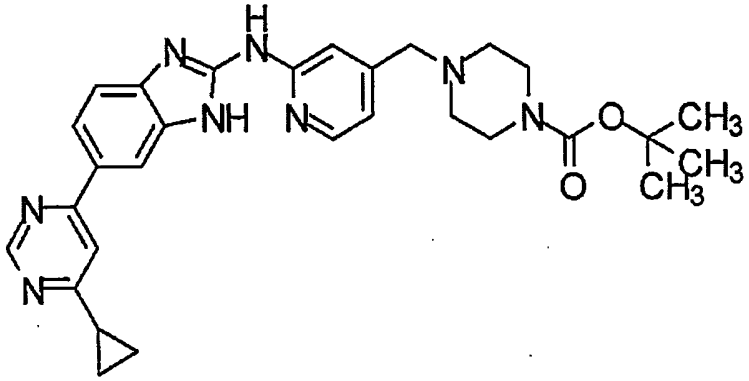
以4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(110 mg，參見實例75.01)為起始物質，化合物75.03係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：122 mg之93%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$

化合物76.01

4-[(2-{[6-(6-環丙基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



將4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.00 g，參見化合物

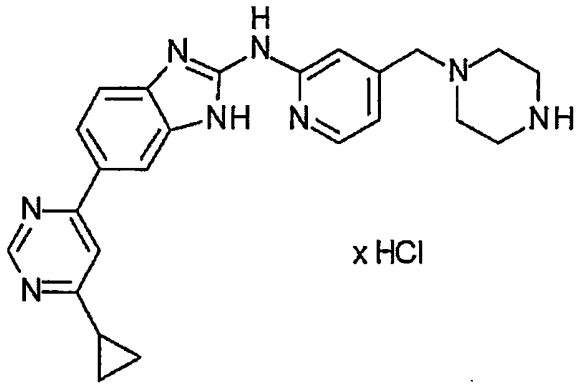
01.04)、4-氯-6-環丙基嘧啶(868 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)二氯甲烷加合物(153 mg)及碳酸鈉水溶液(2.8 ml，2.0 M)溶解於15 mL二噁烷中，且將反應混合物在120℃下攪拌隔夜。將反應混合物用水及二氯甲烷處理。將水層用二氯甲烷萃取三次，將所收集之有機層用水及鹽水洗滌、經由塗有聚矽氧之濾紙過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析純化粗產物。

產量：1.3 g之70%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.30 min；MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

化合物76.02

6-(6-環丙基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[6-(6-環丙基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.26 g，參見化合物76.01)為起始物質，化合物76.02係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

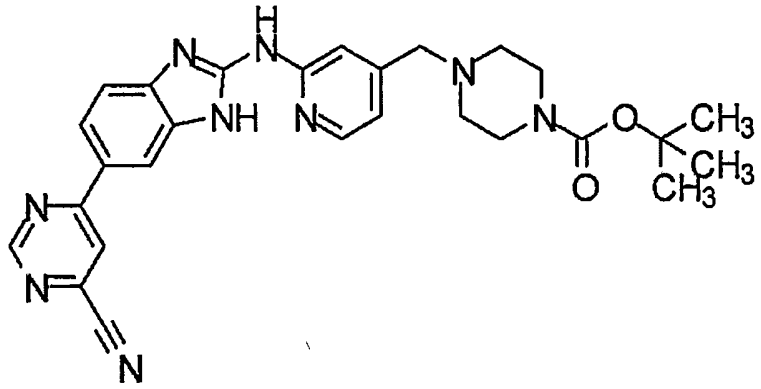
產量：1.3 g之81%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.30 min；MS (ESIpos): m/z = 428 $[M+H]^+$

化合物77.01

4-[(2-{[6-(6-氰基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌

嗪-1-甲酸第三丁酯



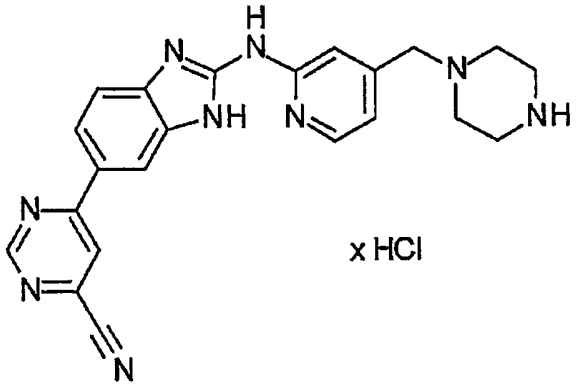
以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(425 mg，參見化合物01.04)為起始物質，化合物77.01係類似於用於製備化合物76.01之程序而製備。

產量：113 mg之具有36%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.27 min；MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$

化合物77.02

6-(2-{[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-基)嘧啶-4-甲腈鹽酸鹽



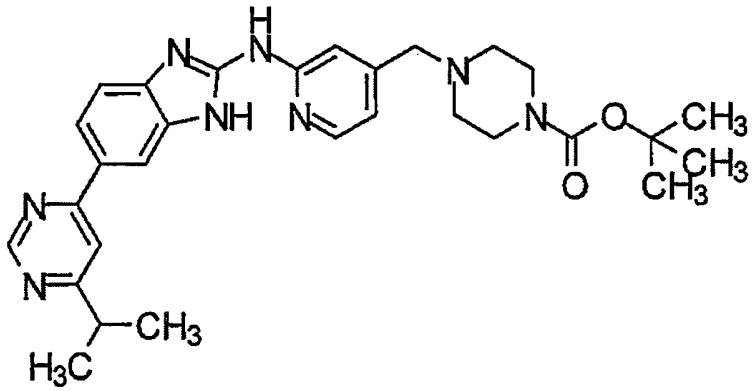
以4-[(2-{[6-(6-氰基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(113 mg，參見化合物77.01)為起始物質，化合物77.02係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：120 mg之38%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.94 min；MS (ESIpos): m/z = 412 $[M+H]^+$

化合物**78.01**

4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



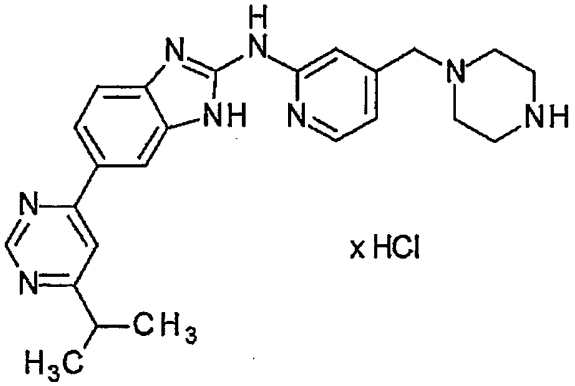
以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1000 mg，參見化合物01.04)為起始物質，化合物78.01係類似於用於製備化合物76.01之程序而製備。

產量：240 mg之具有63%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.34 min；MS (ESIpos): m/z = 529 $[M+H]^+$

化合物**78.02**

N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[6-(丙烷-2-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶

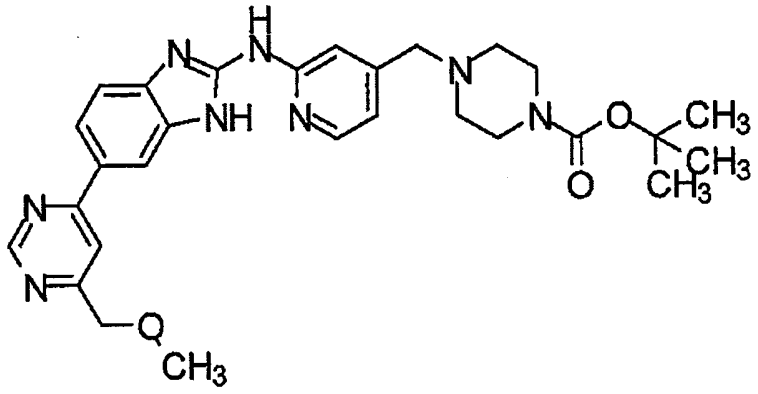
-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(240 mg，參見化合物78.01)為起始物質，化合物78.02係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：350 mg之70%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 429 $[M+H]^+$

化合物79.01

4-{[2-({6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



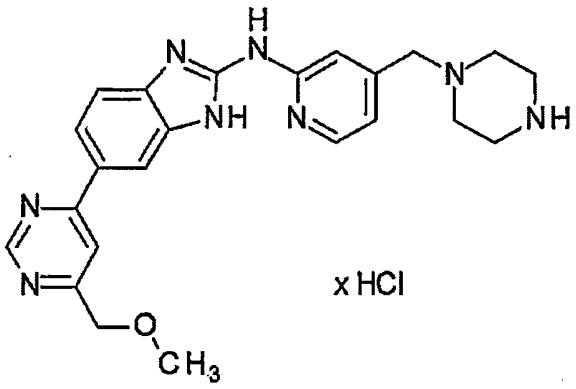
以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1000 mg，參見化合物01.04)為起始物質，化合物79.01係類似於用於製備化合物76.01之程序而製備。

產量：891 mg之具有76%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.22 min；MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$

化合物79.02

6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



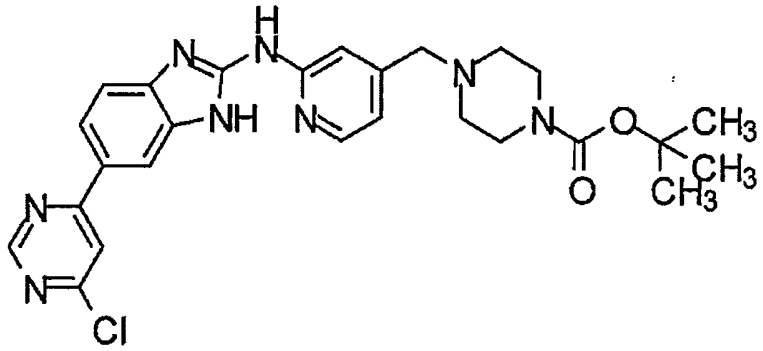
以4-{[2-({6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(72.0 mg，參見化合物79.01)為起始物質，化合物79.02係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：465 mg之61%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.89 min；MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

化合物80.01

4-[(2-{[6-(6-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



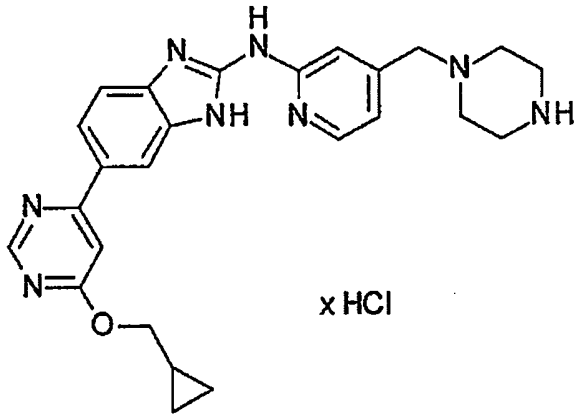
以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.0 g 756 mg，22%純度，參見化合物01.04)為起始物質，化合物80.01係類似於用於製備化合物76.01之程序而製備。

產量：542 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 521 $[M+H]^+$

化合物80.02

6-[6-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



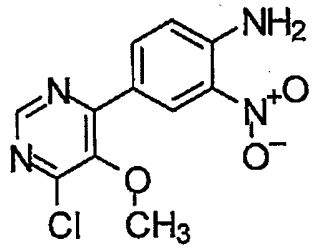
以4-{[2-({6-[6-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(310 mg，參見實例80.01)為起始物質，化合物80.02係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：311 mg之79%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

化合物83.01

4-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-硝基苯胺



將2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯胺(5.18 g), 4,6-二氯-5-甲氧基嘧啶(3.86 g)、肆(三苯基膦)鈀(0) (1.13 g)及碳酸鈉水溶液(29 ml，2.0 M)溶解於160 mL二噁烷中。將反應混合物在80℃下攪拌3小時。將未溶解之化合物濾出且用二氯甲烷洗滌。將濾液在減壓下濃縮、用

乙酸乙酯處理，且濾出未溶解之沈澱物。將濾液在減壓下濃縮且藉由急驟層析純化。合併沈澱物及經純化之化合物。

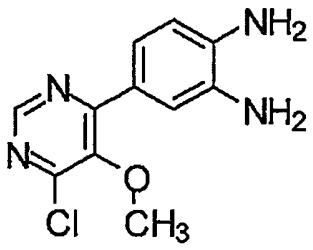
產量：1.92 g之100%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 281 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 3.70 - 3.83 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.94 (s, 2H), 8.20 (dd, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.95 (d, 1H)。

化合物83.02

4-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺



將5-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-2-硝基苯胺(2.03 g，參見化合物83.01)溶解於160 mL二氯甲烷中，且添加鉑/活性炭(1.41 g，10%純度)。將反應容器抽真空且用氫氣沖洗。將混合物在室溫下攪拌5小時。添加鉑/活性炭(0.70 g，10%純度)。將反應容器抽真空且用氫氣沖洗。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將催化劑小心地濾出、用二氯甲烷及乙醇洗滌，且在減壓下濃縮經合併之濾液。

產量：1.01 g之87%純標題化合物。

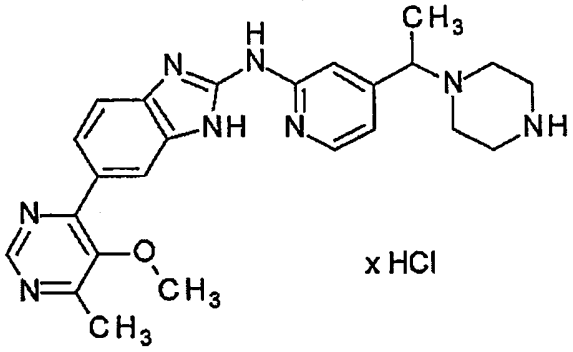
LC-MS (方法2): R_t = 0.82 min；MS (ESIpos): m/z = 251 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 3.68 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.58 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 8.52 - 8.70 (m, 1H)

化合物83.03

6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶

-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(630 mg，參見實例83.02)為起始物質，化合物83.03係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

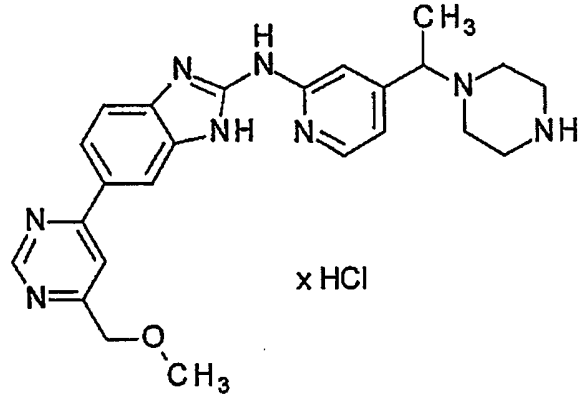
產量：805 mg之96%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.94 min；MS (ESIpos): m/z = 446 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.69 (d, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.19 - 3.52 (m, 9H), 3.59 - 3.65 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.07 - 8.18 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.72 (br s, 2H), 13.25 (br s, 2H)。- 1 HCl

化合物84.01

6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(325 mg，參見實例84.01)為起始物質，化合物84.01係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

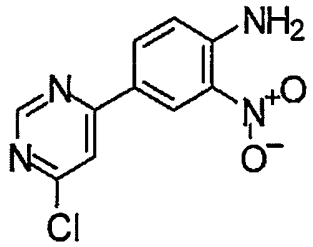
產量：378 mg之85%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.95 min；MS (ESIpos): m/z = 445 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.70 (br d, 3H), 3.21 - 3.53 (m, 12H), 4.60 (s, 2H), 7.57 - 7.60 (m, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.20 (d, 1H), 9.79 (br s, 2H), 13.31 (br s, 3H)。- 2 HCl

化合物**85.01**

4-(6-氯嘧啶-4-基)-2-硝基苯胺



向2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯胺(5.20 g，97%純度)於1-丙醇(110 ml)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀溶液(19 ml，2.0 M)、4,6-二氯嘧啶(3.23 g，97%純度)、三苯基膦(250 mg)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (672 mg)。將混合物加熱至90℃維持3小時。添加水，且藉由過濾收集固體。將固體溶解於丙酮中、過濾，且在真空中濃縮溶液，得到固體，其經乙醇濕磨，得到3.10 g之標題化合物。

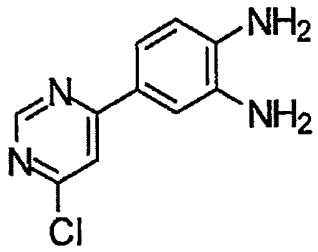
LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 251 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.084 (1.18), 2.518 (2.66),

2.523 (1.73), 7.111 (0.53), 7.119 (8.72), 7.141 (8.76), 7.155 (0.53), 7.178 (0.46), 7.529 (0.43), 7.852 (0.55), 7.936 (7.61), 8.238 (14.54), 8.241 (16.00), 8.259 (4.08), 8.264 (4.34), 8.944 (8.80), 8.950 (9.06), 8.995 (12.27), 8.998 (11.92), 9.026 (0.53), 9.031 (0.55)。

化合物85.02

4-(6-氯嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺



向4-(6-氯嘧啶-4-基)-2-硝基苯胺(1.00 g)於乙酸乙酯(150 ml)中之攪拌溶液中添加鉑/碳(389 mg，10% w/w鉑)，且將混合物在室溫下於氫氣氛圍中攪拌2小時。過濾混合物，且在真空中濃縮溶液，得到480 mg之標題化合物，其未經進一步純化即使用。

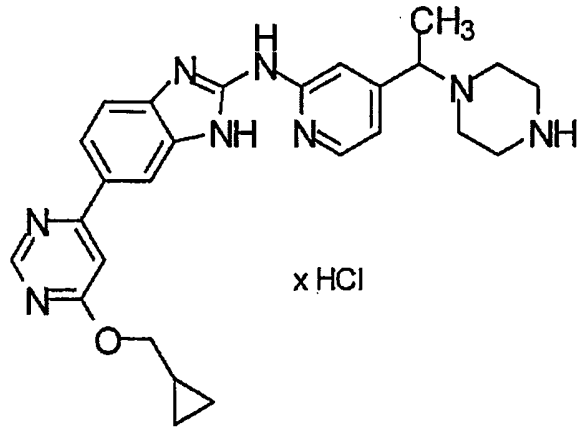
LC-MS (方法2): R_t = 0.76 min；MS (ESIpos): m/z = 221 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.053 (0.50), 1.153 (0.73), 1.171 (1.38), 1.189 (0.68), 1.987 (2.54), 2.518 (1.36), 2.523 (0.93), 4.016 (0.57), 4.034 (0.56), 4.689 (2.71), 5.332 (5.05), 6.495 (0.83), 6.515 (0.46), 6.520 (0.46), 6.564 (12.78), 6.572 (0.65), 6.585 (13.12), 6.592 (0.58), 6.674 (0.59), 6.679 (0.57), 7.363 (6.29), 7.368 (6.51), 7.384 (5.58), 7.389 (6.48), 7.475 (13.57), 7.480 (11.64), 7.849 (16.00), 7.852 (15.42), 8.828 (15.58), 8.831 (14.87)。

化合物85.03

6-[6-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶

-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



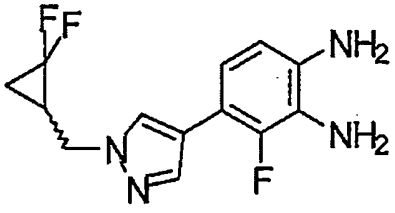
將4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(62.0 mg，參見實例85.02)溶解於1.4 mL二氯甲烷及130 μL甲醇中，且冷卻至0℃。在此溫度下，添加鹽酸(270 μl，4.0 M於二噁烷中)，且將此混合物在冷卻下攪拌2小時。將反應混合物再在冷卻下攪拌2小時且儲存於冰箱中隔夜，在此期間其固化以呈現膠凍狀紋理。將膠凍狀反應混合物用二氯甲烷/異丙醇(7:3)及飽和碳酸氫鈉溶液稀釋。在數分鐘震盪之後，膠凍得以溶解。分離各層，且將水層用二氯甲烷/異丙醇(7:3)萃取兩次。在減壓下濃縮經合併之有機層。粗產物未經進一步純化即使用。

產量：46 mg之81%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.25 min；MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$

化合物86.01

4-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯-1,2-二胺



以1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼

唠-2-基)-1H-吡唑(2.72 g，參見化合物55.01)為起始物質，化合物86.01係類似於用於製備化合物44.02之程序而製備。

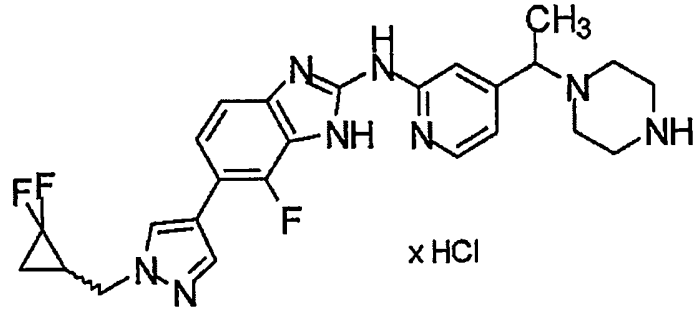
產量：1.67 g之具有75%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.87 min；MS (ESIpos): m/z = 283 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.41 - 1.56 (m, 1H), 1.59 - 1.76 (m, 1H), 2.16 - 2.31 (m, 1H), 4.17 - 4.31 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.29 - 6.42 (m, 1H), 6.66 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.92 (d, 1H)

化合物86.02

6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-7-氟-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



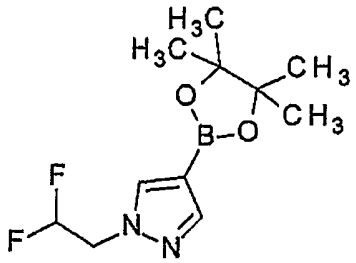
以4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.50 g，參見實例86.01)為起始物質，化合物86.02係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：1.7 g之90%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

化合物87.01

1-(2,2-二氟乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼唠-2-基)-1H-吡唑



將4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(1.00 g)溶解於9.9 mL DMF中，且添加碳酸鉀(2.14 g)及三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(970 µl)。將此混合物在80℃下攪拌隔夜。將反應混合物用乙酸乙酯及水稀釋。分離各層，且將水層用乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層使用抗水濾紙乾燥。在減壓下濃縮濾液。粗產物未經進一步純化即使用。

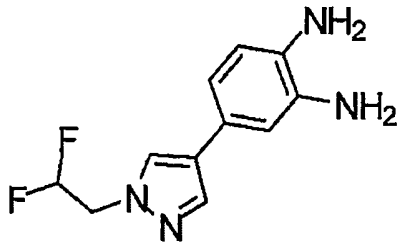
產量：1.8 g之69%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.82 min；MS (ESIpos): m/z = 259 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.25 (s, 12H), 4.64 (td, 2H), 6.17 - 6.53 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)

化合物87.02

4-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺



以1-(2,2-二氟乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(1.60 g，參見化合物87.01)為起始物質，化合物87.02係類似於用於製備化合物44.02之程序而製備。

產量：421 mg之具有68%純度之標題化合物。

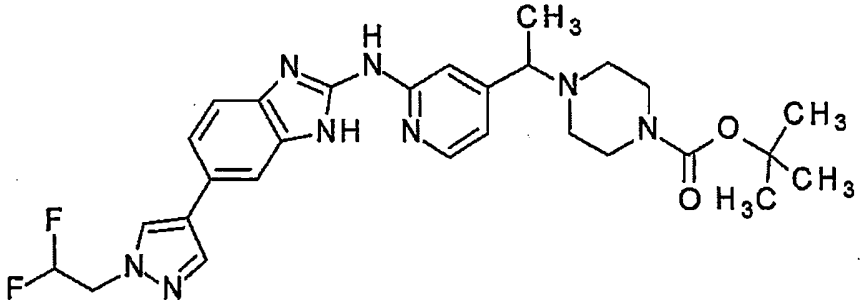
LC-MS (方法2): R_t = 0.68 min；MS (ESIpos): m/z = 239 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 4.45 (s, 2H), 4.47 (s, 2H),

4.58 (td, 2H), 6.18 - 6.52 (m, 2H), 6.56 - 6.63 (m, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.85 (s, 1H)。

化合物87.03

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



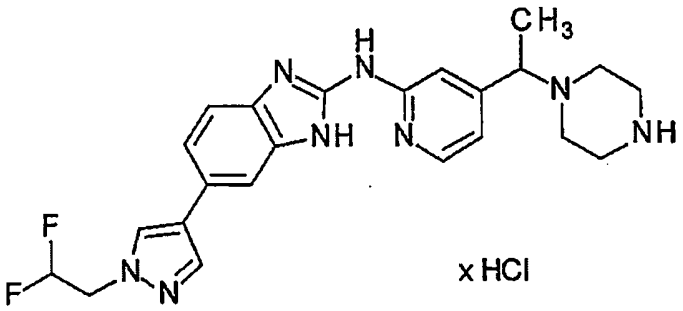
以4-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺(415 mg，85%純度；參見化合物87.02)為起始物質，化合物87.03係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。藉由急驟層析純化中間物硫脲。

產量：549 mg之96%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.28 min；MS (ESIpos): m/z = 553 $[M+H]^+$

化合物87.04

6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(549 mg，參見化合

物87.03)為起始物質，化合物87.04係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

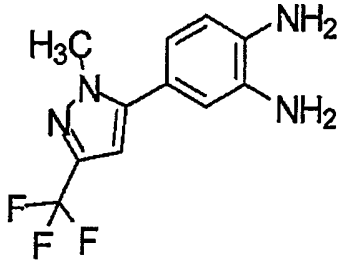
產量：706 mg之85%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 453 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.70 (br d, 3H), 3.20 - 3.53 (m, 9H), 4.68 (td, 2H), 6.23 - 6.58 (m, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.64 - 7.71 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.96 - 8.01 (m, 1H), 8.22 - 8.27 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.79 (br s, 3H)。- 1 HCl

化合物88.01

4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯-1,2-二胺



以1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(903 mg)為起始物質，化合物88.01係類似於用於製備化合物44.02之程序而製備。

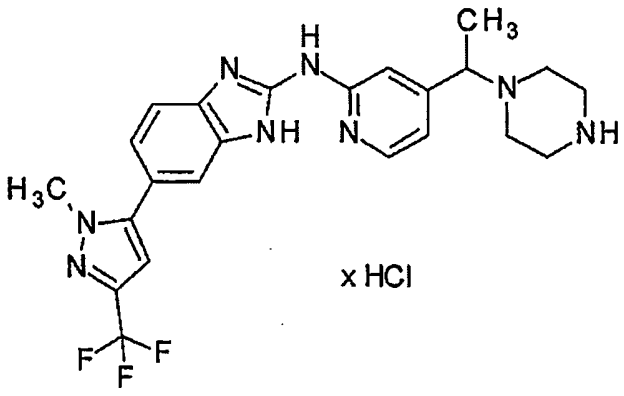
產量：590 mg之具有91%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.92 min；MS (ESIpos): m/z = 257 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 3.86 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.53 - 6.62 (m, 3H), 6.67 (d, 1H)。

化合物88.02

6-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(250 mg，參見實例88.01)為起始物質，化合物88.02係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

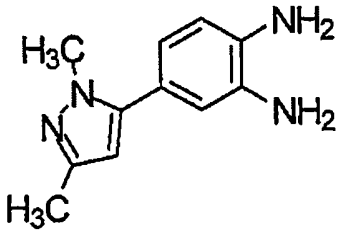
產量：201 mg之95%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.21 min；MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.55 (br s, 3H), 3.10 - 3.48 (m, 5H), 3.53 - 3.60 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.40 - 7.66 (m, 3H), 7.74 - 7.87 (m, 2H), 8.53 (br s, 1H), 8.87 - 9.76 (m, 2H), 12.51 - 13.74 (m, 2H). - 1 HCl

化合物89.01

4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯-1,2-二胺



以(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸(600 mg)為起始物質，化合物89.01係類似於用於製備化合物44.02之程序而製備。

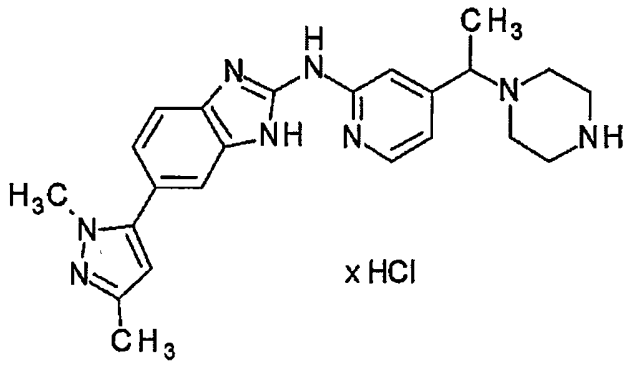
產量：350 mg之具有96%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.67 min；MS (ESIpos): m/z = 203 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 2.11 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 6.42 - 6.50 (m, 1H), 6.51 - 6.56 (m, 1H), 6.59 (d, 1H)。

化合物**89.02**

6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(190 mg，參見實例89.01)為起始物質，化合物89.02係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

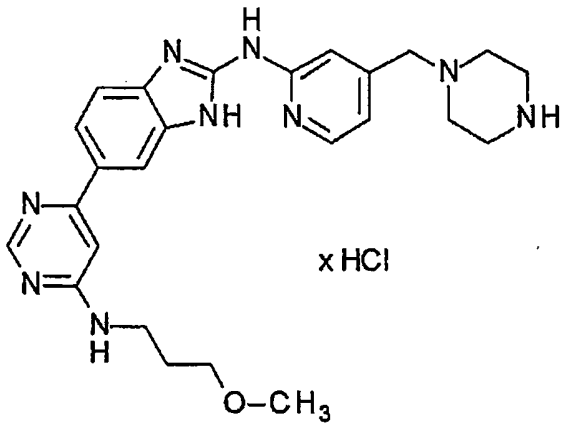
產量：164 mg之95%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.52 - 1.76 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.97 - 3.51 (m, 5H), 3.56 (s, 3H), 3.79 (s, 4H), 6.22 (s, 1H), 7.42 - 7.80 (m, 5H), 8.57 (br d, 1H), 9.54 (br s, 2H), 13.12 (br s, 2H)。- 1 HCl

化合物**90.01**

6-{6-[(3-甲氧基丙基)胺基]嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-({2-[(6-{6-[(3-甲氧基丙基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(90.0 mg，參見實例90.01)為起始物質，化合物90.01係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

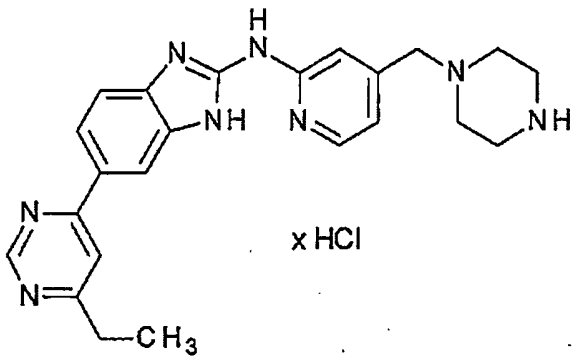
產量：86 mg之96%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.86 min；MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.229 (0.85), 1.365 (1.03), 1.382 (1.10), 1.828 (2.30), 1.845 (3.42), 1.861 (2.51), 2.326 (1.03), 2.669 (1.03), 3.207 (1.69), 3.228 (5.14), 3.257 (16.00), 3.343 (1.73), 3.359 (2.53), 3.414 (6.28), 3.429 (7.19), 3.444 (3.65), 3.467 (1.10), 3.485 (1.14), 3.502 (1.37), 3.563 (4.65), 3.578 (2.51), 3.661 (0.59), 3.674 (0.64), 3.697 (0.64), 3.712 (0.57), 3.925 (0.69), 4.315 (1.01), 5.759 (1.25), 7.159 (6.30), 7.549 (3.31), 7.685 (0.61), 7.823 (3.72), 8.096 (2.19), 8.215 (0.50), 8.521 (1.82), 8.719 (0.53), 8.808 (3.11), 8.961 (0.41), 9.718 (0.73), 9.877 (0.66)。

化合物91.01

6-(6-乙基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(2-{[6-(6-乙基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(160 mg，參見實例91.01)為起始物質，化合物91.01係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

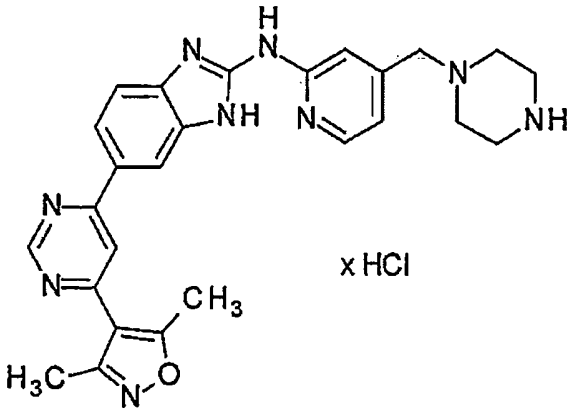
產量：169 mg之90%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.93 min；MS (ESIpos): m/z = 416 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.85 (q, 2H), 3.19 - 3.53 (m, 8H), 4.42 (br s, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.51 - 8.60 (m, 2H), 9.17 (d, 1H), 9.75 (br s, 2H), 13.18 (br s, 2H)。- 1 HCl。

化合物**92.01**

6-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-{[2-({6-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑

-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg，參見實例92.01)為起始物質，化合物92.01係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

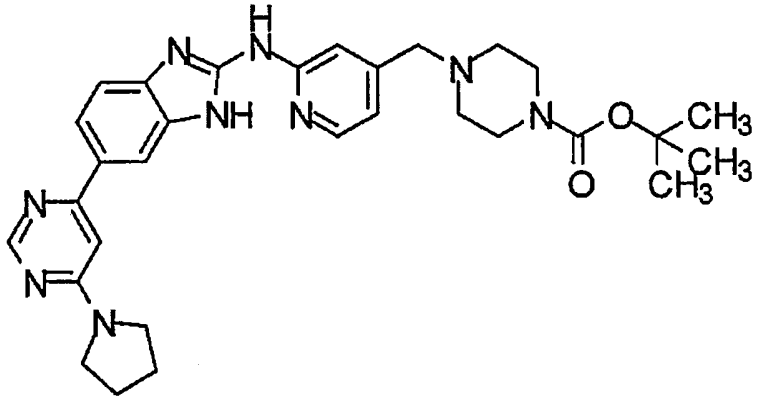
產量：110 mg之92%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 2.53 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.16 - 3.52 (m, 8H), 4.28 - 4.51 (m, 2H), 7.54 - 7.64 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.50 - 8.61 (m, 2H), 9.31 (d, 1H), 9.74 (br s, 2H), 12.88 - 13.64 (m, 2H)。- 1 HCl

化合物**93.01**

4-{[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(485 mg，參見化合物01.04)為起始物質，化合物93.01係類似於用於製備化合物76.01之程序而製備。

產量：106 mg之具有73%純度之標題化合物。

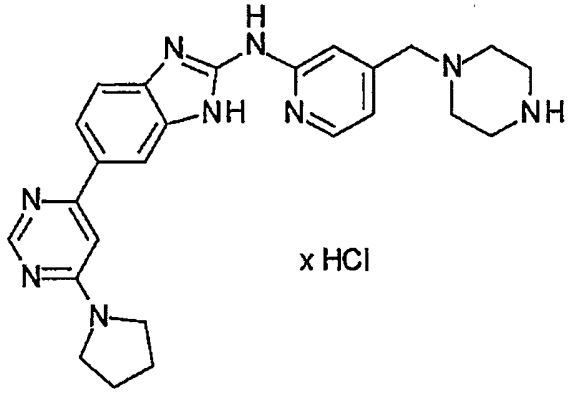
LC-MS (方法2): R_t = 1.27 min；MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]: 0.797 (0.47), 0.814 (0.49),

0.821 (0.49), 0.904 (0.48), 1.299 (0.97), 1.386 (1.52), 1.395 (14.74), 1.881 (0.85), 1.907 (0.45), 1.974 (0.78), 1.987 (0.74), 2.326 (0.51), 2.331 (0.45), 2.346 (1.03), 2.357 (1.53), 2.369 (1.09), 3.499 (2.35), 5.284 (0.47), 5.758 (16.00), 6.924 (0.57), 6.936 (0.54), 7.181 (0.90), 7.888 (0.59), 8.252 (0.92), 8.264 (0.82), 8.498 (1.40)。

化合物**93.02**

N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-{[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(106 mg，參見化合物93.01)為起始物質，化合物93.02係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：104 mg之73%純標靶化合物。

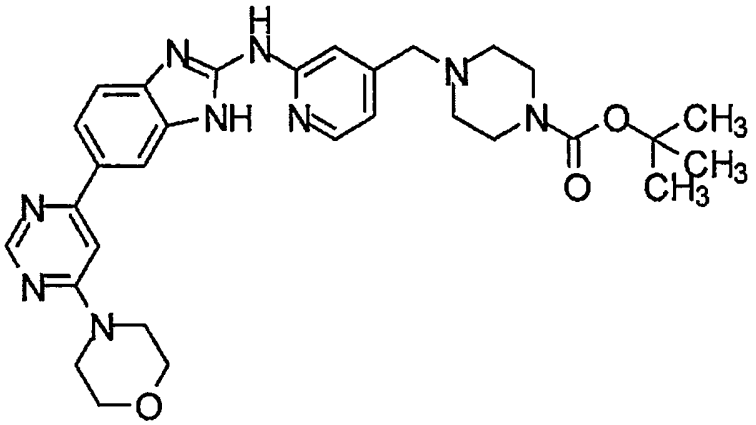
LC-MS (方法2): R_t = 0.96 min；MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.064 (1.53), 1.144 (0.48), 1.322 (3.45), 1.907 (0.62), 1.984 (2.30), 1.991 (2.35), 2.000 (2.59), 2.016 (1.96), 2.059 (1.68), 2.073 (1.68), 2.518 (16.00), 2.523 (10.49), 3.164 (1.20), 3.345 (1.92), 3.384 (1.20), 3.457 (0.62), 3.469 (0.62), 3.487 (0.62), 3.499 (0.62), 3.606 (0.77), 3.621 (0.86), 3.636 (0.91), 3.677 (1.87), 3.695

(2.44), 3.713 (2.59), 3.731 (2.49), 4.147 (1.68), 5.480 (1.34), 6.963 (0.43), 7.124 (3.93), 7.487 (1.63), 7.553 (0.48), 7.581 (0.86), 7.606 (0.57), 7.657 (0.62), 7.788 (1.15), 7.809 (1.49), 7.920 (1.20), 7.942 (0.91), 8.191 (1.82), 8.284 (1.05), 8.493 (0.96), 8.506 (0.86), 8.720 (0.62), 8.805 (3.69)。

化合物**94.01**

4-{[2-({6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(446 mg，參見化合物01.04)為起始物質，化合物94.01係類似於用於製備化合物76.01之程序而製備。

產量：119 mg之具有77%純度之標題化合物。

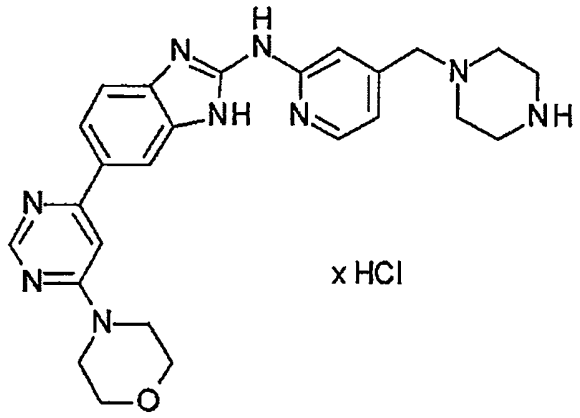
LC-MS (方法4): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 573 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]: 1.172 (0.52), 1.300 (1.65), 1.386 (2.45), 1.395 (16.00), 1.987 (0.92), 2.327 (0.51), 2.331 (0.60), 2.345 (1.31), 2.357 (1.66), 2.369 (1.03), 2.518 (1.90), 2.523 (1.30), 3.308 (0.42), 3.353 (1.68), 3.364 (1.19), 3.378 (0.61), 3.471 (0.51), 3.499 (1.61), 3.621 (0.71), 3.634 (0.89), 3.645 (0.83), 3.666 (0.44), 3.703 (5.60), 5.759 (2.28), 6.925 (0.40), 6.938 (0.40), 7.184 (0.83), 8.251 (0.89), 8.264 (0.72), 8.568

(1.19), 8.570 (1.22)。

化合物**94.02**

6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-{[2-({6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(115 mg，參見化合物94.01)為起始物質，化合物94.02係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：142 mg之78%純標靶化合物。

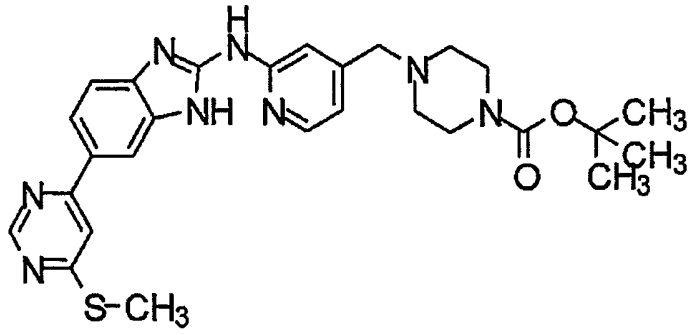
LC-MS (方法2): R_t = 0.87 min；MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.064 (2.31), 1.322 (4.84), 2.327 (1.84), 2.669 (1.81), 3.163 (1.03), 3.384 (2.69), 3.564 (16.00), 3.615 (1.16), 3.754 (5.34), 3.765 (4.28), 3.936 (3.72), 4.312 (1.09), 5.760 (6.41), 5.800 (1.22), 6.797 (0.41), 6.820 (0.41), 7.088 (0.78), 7.353 (0.56), 7.438 (1.28), 7.460 (1.34), 7.474 (3.84), 7.517 (2.06), 7.660 (0.91), 7.783 (1.47), 7.806 (1.59), 7.981 (1.31), 8.000 (0.94), 8.253 (1.69), 8.338 (1.25), 8.499 (1.22), 8.525 (0.84), 8.810 (3.03), 9.607 (0.47)。

化合物**95.01**

4-{[2-({6-[6-(甲基硫基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲

基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



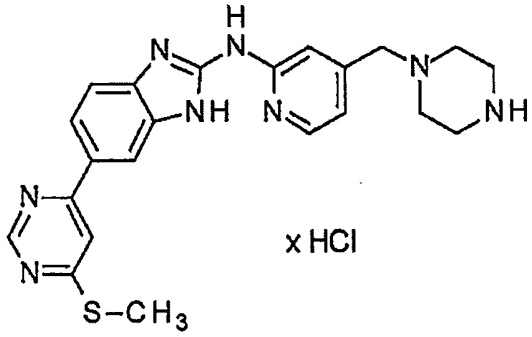
以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200 mg，參見化合物01.04)為起始物質，化合物95.01係類似於用於製備化合物60.01之程序而製備。

產量：178 mg之具有48%純度之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.32 min；MS (ESIpos): m/z = 534 $[M+H]^+$

化合物95.02

6-[6-(甲基硫基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



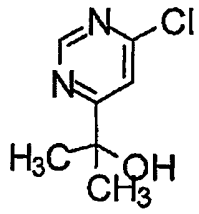
以4-{[2-({6-[6-(甲基硫基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(170 mg，參見化合物95.01)為起始物質，化合物95.02係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：331 mg之33%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

化合物96.01

2-(6-氯嘧啶-4-基)丙-2-醇



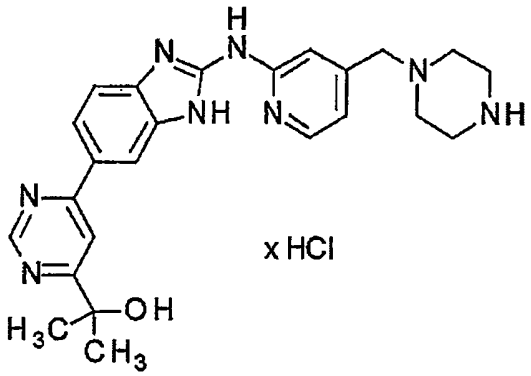
將甲基溴化鎂(12 ml，1.4 M於THF/甲苯1:3中)用5.5 mL THF處理，且冷卻至-78℃ (乙醇/乾冰)。添加懸浮於8.5 mL THF中之6-氯嘧啶-4-甲酸甲酯(1.00 g)。將反應混合物在此溫度下攪拌2小時。使反應混合物達至室溫隔夜。將反應混合物傾入HCl (1mol/L)中且攪拌15分鐘。隨後藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液將pH調節至7。將水層用乙酸乙酯萃取三次，將經合併之有機層用水及鹽水洗滌、經由塗有聚矽氧之濾紙過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟層析純化粗產物。

產量：180 mg之90%純標靶化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.42 (s, 6H), 5.61 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.98 (d, 1H)。

化合物96.02

2-[6-(2-{[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-基)嘧啶-4-基]丙-2-醇鹽酸鹽



以4-{[2-({6-[6-(2-羥基丙烷-2-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg，參見實例96.01)為起始

物質，化合物96.02係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

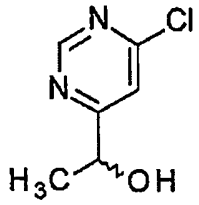
產量：122 mg之94%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.90 min；MS (ESIpos): m/z = 445 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.50 (s, 6H), 3.24 - 3.52 (m, 8H), 4.45 (br s, 2H), 7.53 - 7.66 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.49 - 8.60 (m, 2H), 9.18 (d, 1H), 9.80 (br s, 2H), 13.24 (br s, 1H)。- OH不可偵測

化合物97.01

(外消旋)-1-(6-氯嘧啶-4-基)乙醇



將1-(6-氯嘧啶-4-基)乙酮(1.00 g)懸浮於5 mL甲醇中，且用冰浴冷卻至0℃。隨後逐份添加硼氫化鈉(266 mg)，且隨後將所得混合物在室溫下攪拌1.5小時。在減壓下移除甲醇，將殘餘物用水處理，且藉由添加HCl水溶液(1 mol/L)將pH調節至3。將水層用乙酸乙酯萃取三次、用水及鹽水洗滌、經由塗有聚矽氧之濾紙過濾且在減壓下乾燥。粗產物未經進一步純化即使用。

產量：614 mg之99%純標靶化合物。

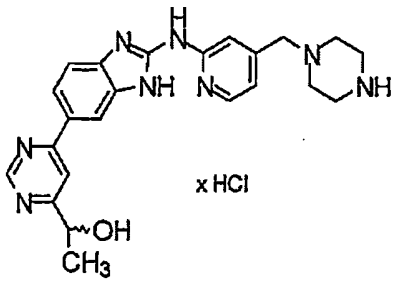
LC-MS (方法2): R_t = 0.61 min；MS (ESIpos): m/z = 161 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1.38 (d, 3H), 4.62 - 4.78 (m, 1H), 5.75 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.96 (d, 1H)。

化合物97.02

(外消旋)-1-[6-(2-{[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-

基)嘧啶-4-基]乙醇鹽酸鹽



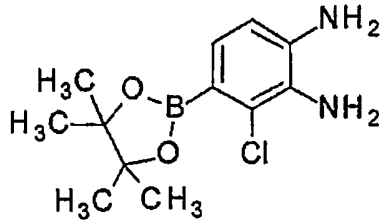
以(外消旋)-4-({2-[(6-{6-[1-羥乙基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(132 mg，參見實例97.01)為起始物質，化合物97.02係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：164 mg之32%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.84 min；MS (ESIpos): m/z = 432 $[M+H]^+$

化合物98.01

3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)苯-1,2-二胺



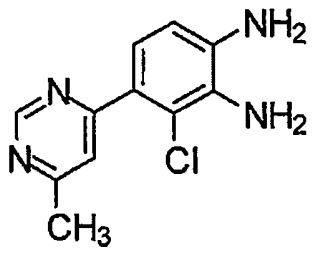
以4-溴-3-氯苯-1,2-二胺(1.50 g)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧硼咪為起始物質，化合物98.01係類似於用於製備化合物01.04之程序而製備。

產量：650 mg之96%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 269 $[M+H]^+$

化合物98.02

3-氯-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺



以3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯-1,2-二胺(540 mg)及4-氯-6-甲基嘧啶(775 mg)為起始物質，化合物98.02係類似於用於製備化合物76.01之程序而製備。

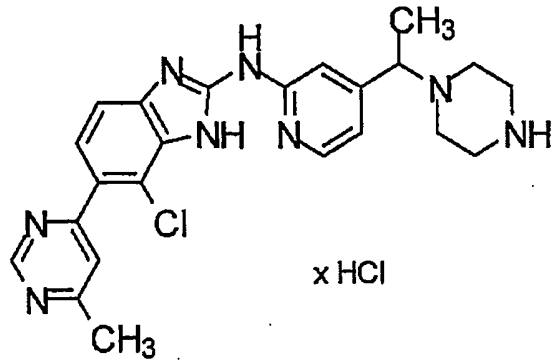
產量：390 mg之86%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.71 min；MS (ESIpos): m/z = 235 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 2.47 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.99 (d, 1H)。

化合物98.03

7-氯-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氯-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(245 mg，參見實例98.01)為起始物質，化合物98.03係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

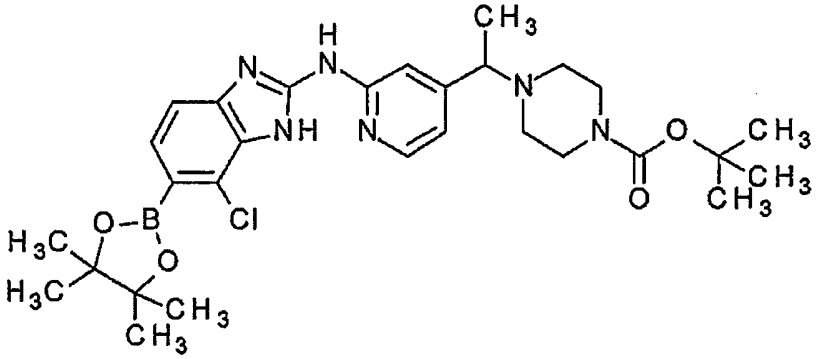
產量：278 mg之90%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.95 min；MS (ESIpos): m/z = 450 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.68 (br d, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.14 - 3.53 (m, 5H), 4.61 (br s, 4H), 7.39 (br s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.61 - 7.70 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.49 (br d, 1H), 9.07 - 9.20 (m, 1H), 9.59 (br s, 2H), 11.25 - 13.05 (m, 1H)。

化合物**99.01**

4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



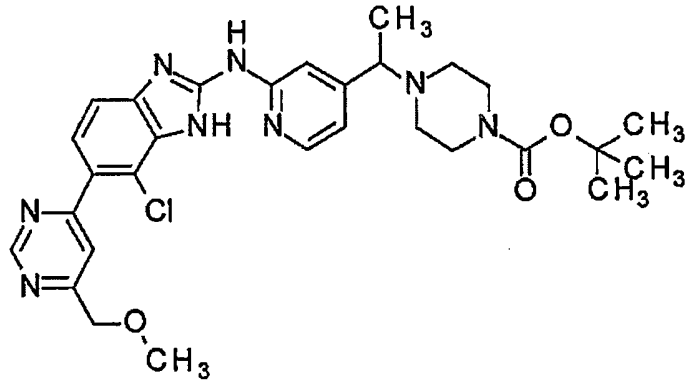
以3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯-1,2-二胺(870 mg，參見化合物98.01)為起始物質，化合物99.01係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。藉由急驟層析純化中間物硫脲。

產量：940 mg之44%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.56 min；MS (ESIpos): m/z = 583 $[M+H]^+$

化合物**99.02**

4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



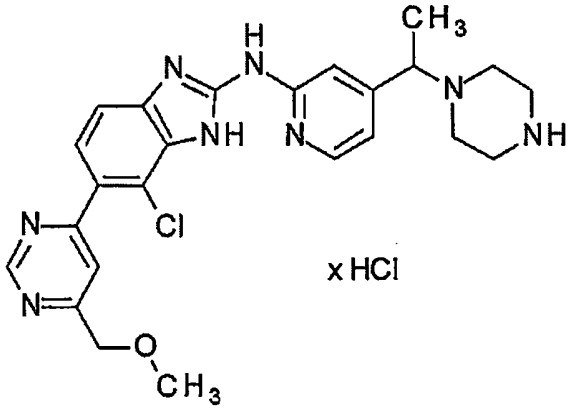
以4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烯-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200 mg，參見化合物99.01)為起始物質，化合物99.02係類似於用於製備化合物60.01之程序而製備。

產量：111 mg之41%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.31 min；MS (ESIpos): m/z = 580 $[M+H]^+$

化合物99.03

7-氯-6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



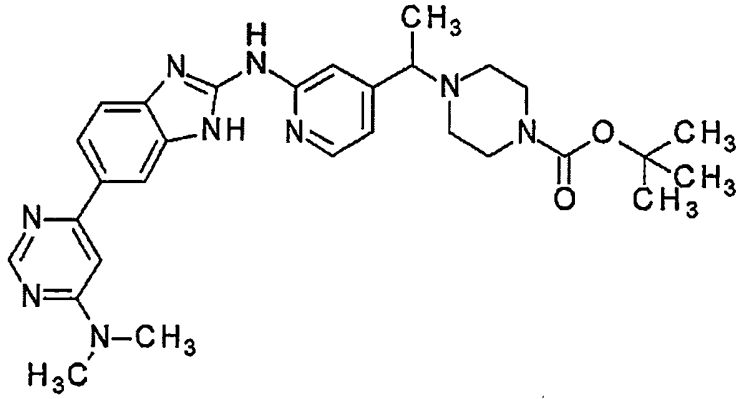
以4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(105 mg，參見化合物99.02)為起始物質，化合物99.03係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

產量：151 mg之47%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.94 min；MS (ESIpos): m/z = 481 $[M+H]^+$

化合物100.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



將4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(85.0 mg，參見實例85.01)溶解於2 mL二噁烷中，且添加N-甲基甲胺(120 µl，2.0 M於THF中)。將此混合物在110℃下攪拌3小時。添加N-甲基甲胺(240 µl，2.0 M於THF中)，且將混合物再在110℃下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到粗標題化合物，其未經進一步純化即使用。

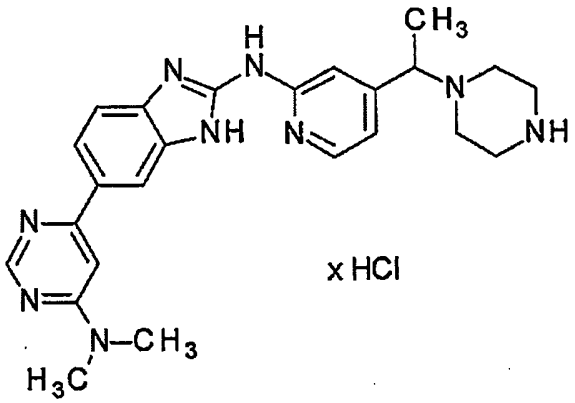
產量：119 mg之87%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.27 min；MS (ESIpos): m/z = 544 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.29 (br d, 3H), 1.34 - 1.42 (m, 9H), 2.23 - 2.45 (m, 4H), 3.15 (s, 6H), 3.27 - 3.33 (m, 4H), 3.44 (br s, 1H), 6.95 (br d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.89 (br d, 1H), 8.27 (br d, 2H), 8.53 (d, 1H), 10.72 (br s, 1H), 12.27 (br s, 1H)。

化合物100.02

6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



以4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(115 mg，參見化合物100.01)為起始物質，化合物100.02係類似於用於製備化合物39.05之程序而製備。

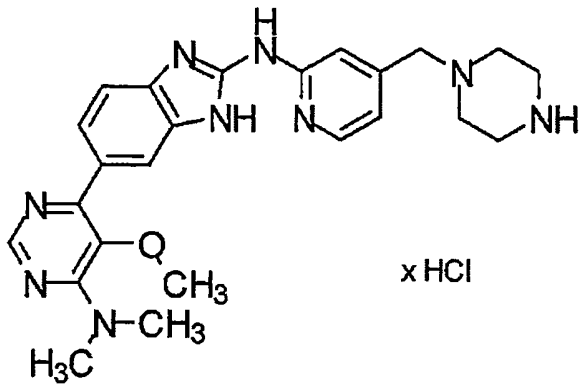
產量：108 mg之90%純標靶化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.99 min；MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]: 1.225 (0.48), 1.652 (1.18), 2.518 (13.32), 3.378 (1.16), 3.416 (1.02), 3.452 (0.99), 3.464 (0.93), 3.480 (0.83), 3.492 (0.68), 3.559 (16.00), 3.656 (0.42), 3.671 (0.48), 3.695 (0.48), 3.707 (0.42), 3.991 (0.63), 4.177 (0.47), 4.198 (0.45), 7.280 (3.81), 7.554 (1.56), 7.810 (1.28), 7.832 (1.57), 7.961 (1.28), 7.982 (0.99), 8.219 (2.07), 8.535 (0.90), 8.547 (0.90), 8.691 (0.45), 8.805 (4.00)。

化合物**107.01.01**

6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



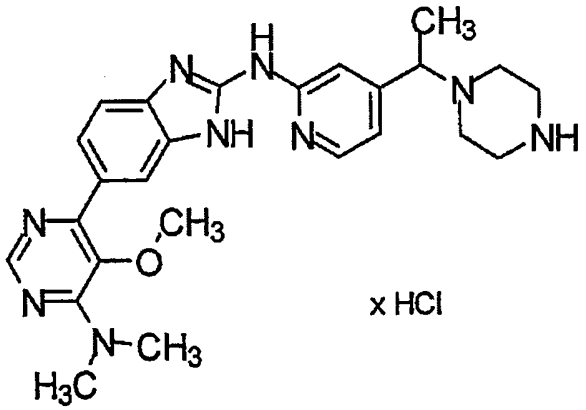
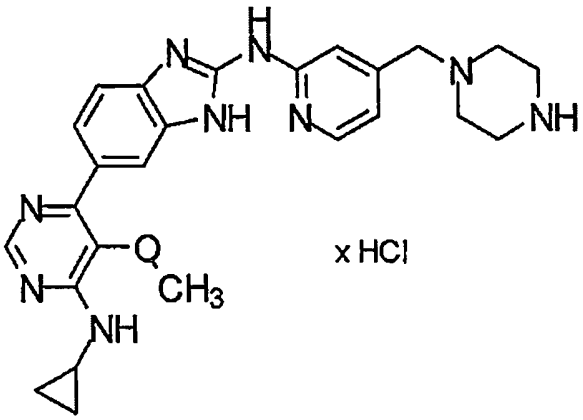
向4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200 mg，參見實例107.01.01)於二氯甲烷(8.2 mL)及甲醇(820 μL)中之攪拌溶液中添加含HCl之二噁烷(3.6 ml，4.0 M)。將混合物在室溫下攪拌16小時。在真空中移除溶劑，得到220 mg之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

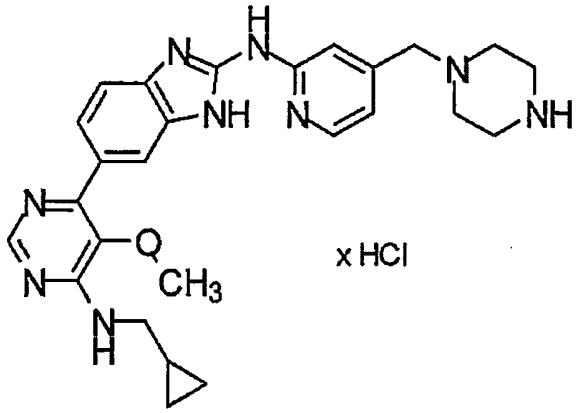
LC-MS (方法2): R_t = 0.94 min；MS (ESIneg): m/z = 458 $[M-H]^-$

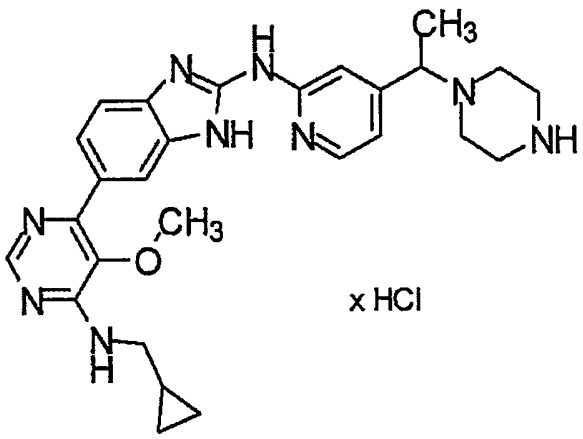
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.023 (9.11), 1.039 (9.21), 2.518 (1.16), 2.523 (0.80), 3.160 (0.86), 3.384 (16.00), 3.751 (0.63), 3.766 (0.83), 3.782 (0.64), 4.410 (0.47), 5.760 (2.59), 7.577 (1.91), 7.749 (0.89), 7.753 (0.88), 7.771 (1.38), 7.774 (1.42), 7.829 (2.01), 7.851 (1.16), 8.134 (1.97), 8.533 (1.16), 8.546 (1.08), 8.659 (3.77)。

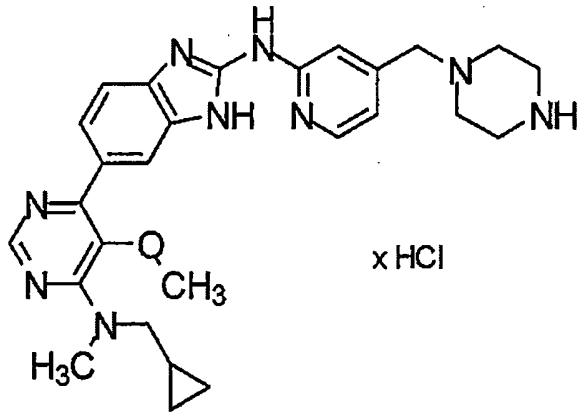
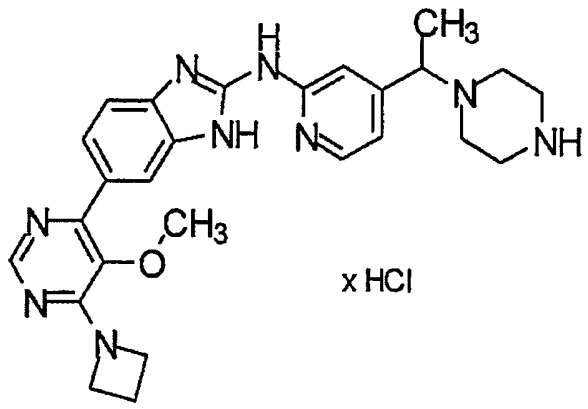
下表2中之化合物係類似於用於製備化合物107.01.01之程序而製備。

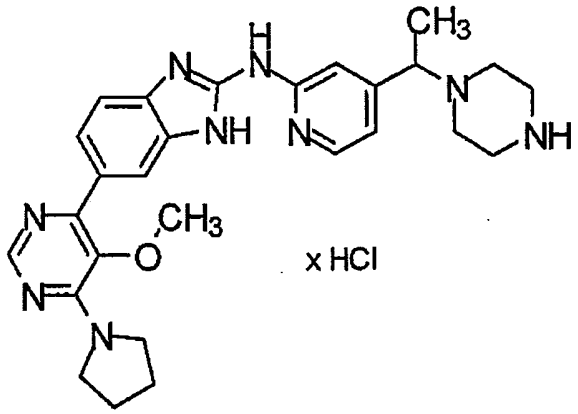
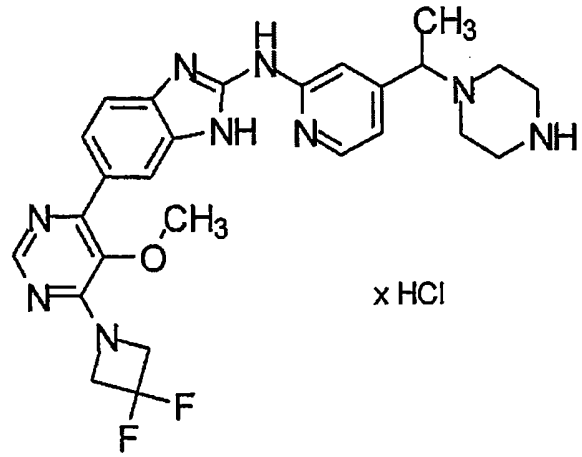
表2：

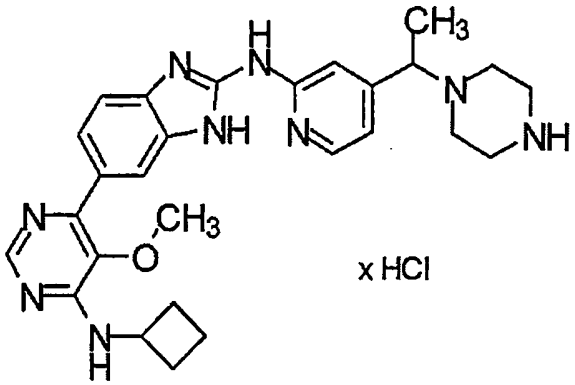
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質
化合物 **107.02.01**	 **6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIneg): m/z = 472 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.331 (1.30), 2.336 (0.59), 2.518 (6.93), 2.522 (4.80), 2.673 (1.36), 2.677 (0.65), 2.751 (0.68), 3.164 (1.95), 3.334 (0.87), 3.386 (16.00), 3.457 (0.59), 3.469 (0.62), 3.486 (0.59), 3.499 (0.53), 3.676 (0.43), 3.699 (0.46), 4.051 (0.46), 4.356 (0.68), 5.759 (0.71), 7.480 (0.56), 7.781 (1.42), 8.120 (0.65), 8.620 (0.90)。 實例**107.02.01**
化合物**108.01**	 **6-[6-(環丙胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.88 min；MS (ESIpos): m/z = 472.3 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.810 (0.46), 0.815 (0.52), 0.824 (0.82), 0.862 (0.55), 0.867 (0.53), 0.884 (0.54), 2.518 (0.67), 2.523 (0.49), 3.161 (1.84), 3.563 (16.00), 5.759 (4.97), 7.580 (0.64), 7.846 (0.63), 8.138 (0.55), 8.727 (0.90)。 實例**108.01**

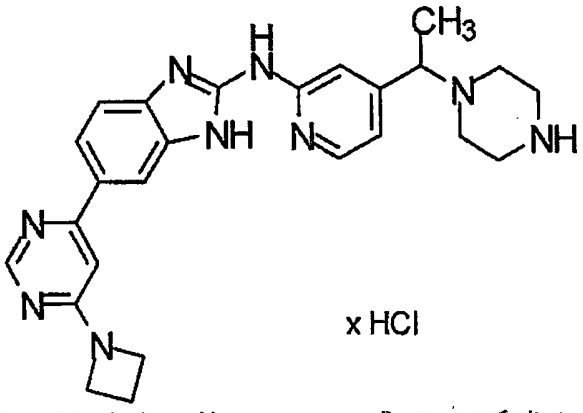
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質
化合物 **109.01.01**	 **6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1 min；MS (ESIneg): m/z = 484 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.335 (1.61), 0.348 (1.70), 0.360 (0.55), 0.473 (0.48), 0.482 (1.34), 0.486 (1.27), 0.492 (0.74), 0.502 (1.43), 0.506 (1.30), 0.517 (0.41), 1.063 (0.52), 1.181 (0.54), 2.518 (2.63), 2.523 (1.75), 3.162 (16.00), 3.333 (0.42), 3.390 (1.01), 3.425 (1.36), 3.442 (1.83), 3.457 (1.17), 3.564 (2.07), 5.760 (0.95), 7.545 (1.04), 7.750 (0.52), 7.771 (0.79), 7.830 (1.13), 7.851 (0.68), 8.125 (1.12), 8.522 (0.60), 8.533 (0.58), 8.663 (1.59)。 實例**109.01.01**

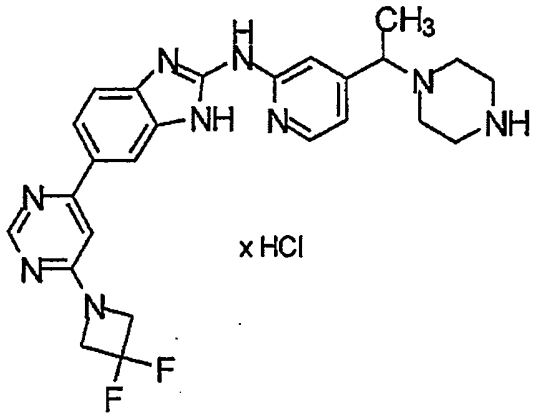
化合物	結構 **IUPAC**名稱 LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質
化合物 **109.02.01**	 x HCl **6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-**甲氧基嘧啶**-4-**基**}-N-{4-[(1R**或**1S)-1-(**哌嗪**-1-**基**)**乙基**]**吡啶**-2-**基**}-1H-**苯并咪唑**-2-**胺鹽酸鹽 LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIneg): m/z = 498 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.328 (0.57), 0.339 (2.29), 0.342 (2.02), 0.351 (2.35), 0.364 (0.76), 0.473 (0.70), 0.483 (1.89), 0.487 (1.79), 0.493 (1.03), 0.503 (2.00), 0.507 (1.83), 0.519 (0.57), 1.163 (0.47), 1.171 (0.47), 1.183 (0.77), 1.195 (0.44), 1.201 (0.46), 1.685 (1.53), 2.518 (1.34), 2.523 (0.91), 3.160 (1.83), 3.275 (0.59), 3.371 (0.45), 3.381 (0.48), 3.393 (0.54), 3.433 (2.11), 3.450 (3.23), 3.466 (2.58), 3.493 (16.00), 3.660 (0.44), 3.674 (0.54), 3.696 (0.47), 3.699 (0.46), 3.711 (0.42), 5.759 (4.42), 7.596 (1.69), 7.690 (0.46), 7.755 (0.99), 7.759 (0.99), 7.776 (1.34), 7.780 (1.42), 7.857 (2.01), 7.878 (1.32), 8.138 (2.08), 8.572 (1.08), 8.585 (1.03), 8.683 (3.69), 9.378 (0.41)。 實例**109.02.01**

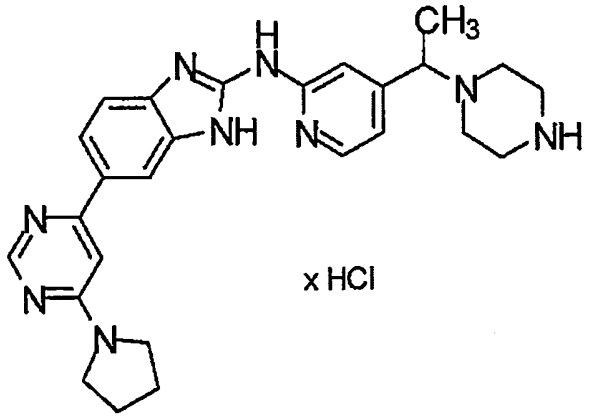
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質
化合物**110.01**	 **6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.366 (0.55), 0.377 (2.08), 0.390 (2.18), 0.403 (0.64), 0.523 (0.68), 0.533 (1.82), 0.537 (1.69), 0.543 (1.00), 0.553 (1.87), 0.557 (1.66), 0.568 (0.51), 1.061 (1.17), 1.188 (0.45), 1.195 (0.45), 1.207 (0.70), 1.220 (0.46), 1.225 (0.55), 2.518 (0.84), 2.523 (0.57), 3.371 (16.00), 3.391 (1.21), 3.454 (2.62), 3.476 (5.88), 3.738 (1.99), 3.755 (1.89), 4.453 (0.61), 7.592 (1.84), 7.626 (0.65), 7.757 (0.97), 7.761 (0.92), 7.778 (1.40), 7.781 (1.41), 7.842 (2.03), 7.863 (1.21), 8.144 (2.00), 8.541 (1.30), 8.555 (1.18), 8.666 (3.68), 9.989 (0.51)。 **實例110.01**
化合物**111.01**	 **6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIneg): m/z = 484 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.656 (1.06), 2.438 (0.75), 2.458 (1.17), 2.518 (3.50), 2.522 (2.23), 3.161 (1.87), 3.221 (0.47), 3.372 (0.63), 3.382 (0.77), 3.406 (16.00), 3.425 (1.16), 3.443 (0.98), 3.456 (0.92), 3.468 (0.83), 3.487 (3.34), 3.497 (0.69), 3.508 (0.44), 3.661 (0.42), 3.673 (0.51), 3.675 (0.50), 3.687 (0.47), 3.699 (0.61), 3.707 (0.49), 3.712 (0.49), 3.728 (0.70), 3.745 (1.06), 3.762 (0.58), 4.069 (0.46), 4.478 (0.94), 5.759 (3.23), 7.559 (1.28), 7.755 (0.72), 7.776 (1.25), 7.822 (1.69), 7.843 (1.02), 8.138 (1.68), 8.546 (0.74), 8.557 (0.83), 8.595 (3.18)。 **實例111.01**

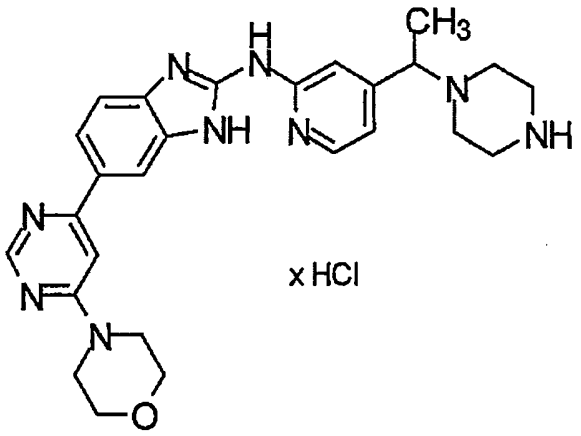
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質
化合物**112.01**	 **6-[5-甲氧基-6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIneg): m/z = 498 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.655 (0.82), 1.985 (2.43), 2.083 (0.55), 2.518 (2.47), 2.522 (1.57), 3.162 (2.12), 3.368 (16.00), 3.383 (0.81), 3.387 (0.68), 3.394 (0.79), 3.426 (0.73), 3.456 (0.68), 3.466 (0.62), 3.468 (0.62), 3.485 (0.55), 3.487 (0.51), 3.497 (0.44), 3.549 (0.60), 3.577 (0.73), 3.728 (0.40), 3.869 (1.35), 4.032 (0.53), 7.563 (1.12), 7.734 (0.73), 7.738 (0.75), 7.759 (1.10), 7.836 (1.50), 7.856 (1.01), 8.116 (1.48), 8.547 (0.66), 8.561 (0.66), 8.669 (3.04)。 實例**112.01**
化合物**113.01**	 **6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 522 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.683 (1.29), 2.518 (2.27), 2.523 (1.60), 3.162 (5.87), 3.281 (0.49), 3.383 (0.52), 3.394 (0.54), 3.466 (16.00), 3.485 (1.09), 3.497 (0.88), 3.507 (0.62), 3.661 (0.41), 3.676 (0.45), 3.697 (0.44), 3.712 (0.41), 4.727 (1.80), 4.758 (3.32), 4.789 (1.71), 5.759 (1.51), 7.568 (1.56), 7.660 (0.40), 7.792 (1.56), 7.813 (1.89), 7.951 (1.15), 7.973 (0.86), 8.313 (1.81), 8.563 (1.15), 8.578 (4.16)。 實例**113.01**

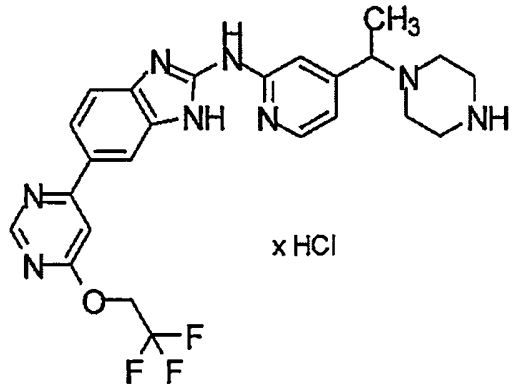
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質
化合物**114.01**	 **6-[6-(環丁胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.27 min；MS (ESIpos): m/z = 499.6 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.986 (0.99), 1.003 (1.08), 1.665 (1.31), 1.709 (0.55), 1.730 (0.82), 1.742 (0.78), 1.754 (1.34), 1.771 (1.05), 1.792 (0.52), 2.263 (0.67), 2.284 (2.22), 2.301 (2.80), 2.322 (1.76), 2.327 (0.90), 2.332 (0.58), 2.518 (1.93), 2.523 (1.39), 2.665 (0.44), 2.669 (0.59), 3.245 (0.54), 3.383 (0.82), 3.394 (0.86), 3.425 (1.12), 3.443 (1.07), 3.456 (1.14), 3.476 (16.00), 3.497 (0.81), 3.549 (0.55), 4.691 (0.63), 4.712 (0.96), 4.732 (0.92), 4.752 (0.55), 5.760 (3.97), 7.576 (1.31), 7.736 (0.77), 7.759 (1.05), 7.841 (1.66), 7.862 (1.13), 8.112 (1.60), 8.561 (0.79), 8.573 (0.73), 8.666 (2.39)。 **實例114.01**

化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質
化合物**115.01**	 **6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.97 min；MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.144 (0.69), 1.231 (0.55), 1.617 (2.27), 2.432 (1.51), 2.451 (3.64), 2.472 (6.94), 2.518 (16.00), 2.523 (10.92), 3.163 (2.68), 3.384 (2.68), 3.457 (1.79), 3.469 (1.65), 3.486 (1.58), 3.499 (1.30), 3.662 (0.96), 3.676 (1.03), 3.699 (1.03), 3.713 (1.03), 4.348 (7.90), 5.760 (0.55), 6.997 (13.80), 7.514 (4.12), 7.782 (3.91), 7.803 (5.08), 7.919 (3.78), 7.942 (2.88), 8.194 (5.70), 8.522 (2.40), 8.740 (13.80), 9.538 (0.62), 12.763 (0.41)。 **實例115.01**

化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質
化合物**116.01**	 **6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.99 min；MS (ESIpos): m/z = 491.6 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.819 (0.45), 0.986 (15.51), 1.002 (16.00), 1.009 (2.16), 1.011 (1.38), 1.021 (0.82), 1.025 (1.91), 1.037 (0.70), 1.087 (1.56), 1.104 (1.58), 1.128 (1.44), 1.145 (1.56), 1.172 (0.47), 1.194 (2.37), 1.210 (2.43), 1.227 (0.86), 1.257 (5.86), 1.273 (5.96), 1.279 (3.80), 1.293 (5.88), 1.310 (5.39), 1.693 (5.26), 1.707 (5.27), 1.740 (3.91), 1.749 (2.02), 1.777 (3.41), 1.976 (1.71), 2.131 (0.86), 2.518 (3.85), 2.523 (2.39), 2.669 (1.03), 2.673 (0.70), 3.096 (0.84), 3.107 (0.86), 3.114 (0.88), 3.125 (0.88), 3.133 (0.43), 3.143 (0.43), 3.160 (0.90), 3.218 (0.88), 3.276 (2.02), 3.288 (2.10), 3.371 (1.27), 3.403 (1.46), 3.449 (2.90), 3.455 (3.46), 3.465 (3.60), 3.467 (3.64), 3.483 (3.62), 3.485 (3.54), 3.495 (2.96), 3.507 (1.97), 3.578 (1.05), 3.585 (1.17), 3.594 (1.25), 3.601 (0.97), 3.609 (1.48), 3.625 (1.64), 3.641 (1.30), 3.649 (0.66), 3.660 (1.13), 3.664 (0.88), 3.672 (1.15), 3.674 (1.23), 3.696 (1.13), 3.698 (1.05), 3.706 (0.78), 3.710 (0.95), 3.715 (0.53), 3.722 (0.51), 3.726 (0.53), 4.105 (0.62), 4.247 (0.72), 4.283 (0.41), 4.466 (0.78), 4.496 (1.44), 4.525 (0.78), 4.738 (5.45), 4.768 (10.18), 4.798 (5.08), 7.211 (10.02), 7.591 (5.45), 7.691 (1.77), 7.813 (4.98), 7.834 (5.53), 8.059 (3.87), 8.064 (3.91), 8.081 (3.17), 8.085 (3.27), 8.343 (5.88), 8.565 (3.74), 8.578 (3.52), 8.822 (9.89), 9.879 (1.38)。 **實例116.01**

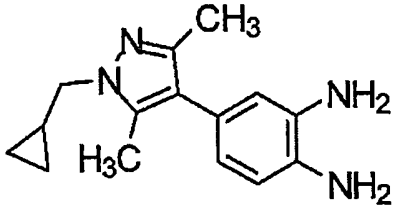
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質
化合物**117.01**	 **N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1 min；MS (ESIpos): m/z = 469.6 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.987 (1.48), 1.003 (1.56), 1.179 (0.44), 1.229 (1.56), 1.258 (4.41), 1.274 (4.44), 1.665 (4.15), 1.985 (3.00), 2.002 (5.41), 2.017 (4.96), 2.033 (2.67), 2.043 (2.56), 2.057 (4.56), 2.074 (5.00), 2.090 (2.81), 2.518 (7.93), 2.523 (5.52), 3.235 (1.59), 3.440 (3.11), 3.456 (3.48), 3.469 (3.26), 3.485 (2.81), 3.497 (2.44), 3.597 (0.78), 3.650 (0.85), 3.661 (1.41), 3.666 (1.22), 3.676 (2.22), 3.687 (4.07), 3.704 (7.67), 3.719 (8.19), 3.735 (7.89), 3.752 (4.04), 4.636 (0.56), 5.760 (0.59), 7.134 (13.59), 7.334 (0.70), 7.568 (5.44), 7.636 (1.15), 7.694 (0.74), 7.733 (0.93), 7.824 (4.96), 7.845 (6.15), 7.963 (4.89), 7.967 (4.89), 7.985 (3.59), 7.988 (3.67), 8.222 (7.59), 8.415 (0.48), 8.546 (3.30), 8.558 (3.07), 8.810 (16.00), 9.754 (0.93)。 **實例117.01**

化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質
化合物**118.01**	 **6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.92 min；MS (ESIpos): m/z = 485.6 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.829 (0.64), 0.850 (0.64), 0.856 (0.85), 0.987 (4.69), 1.004 (4.65), 1.064 (0.81), 1.179 (0.43), 1.230 (2.01), 1.655 (3.58), 2.518 (8.53), 2.523 (6.06), 3.046 (1.24), 3.058 (2.13), 3.069 (2.86), 3.081 (2.22), 3.093 (1.37), 3.221 (1.54), 3.418 (2.94), 3.441 (2.90), 3.457 (3.33), 3.469 (3.37), 3.485 (2.94), 3.498 (2.52), 3.509 (1.62), 3.627 (0.94), 3.650 (1.07), 3.661 (1.62), 3.666 (1.37), 3.676 (1.83), 3.698 (1.92), 3.708 (1.54), 3.712 (1.83), 3.744 (10.28), 3.755 (16.00), 3.764 (14.38), 3.789 (3.71), 3.946 (11.78), 4.182 (0.47), 4.203 (0.55), 4.628 (0.60), 7.483 (11.48), 7.552 (5.03), 7.575 (1.28), 7.749 (0.55), 7.798 (5.12), 7.819 (5.76), 7.990 (4.22), 8.009 (3.46), 8.258 (6.66), 8.536 (2.94), 8.817 (13.01), 9.257 (0.60), 9.709 (0.85), 12.904 (0.47)。 **實例118.01**

化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質
化合物**119.01**	 x HCl **N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.15 min；MS (ESIpos): m/z = 498.5 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.986 (3.23), 1.002 (3.40), 1.061 (0.96), 1.223 (0.69), 1.704 (10.04), 1.720 (10.30), 2.081 (3.64), 2.518 (5.49), 2.523 (3.78), 3.160 (1.08), 3.301 (3.57), 3.383 (2.25), 3.391 (1.72), 3.443 (3.69), 3.455 (4.96), 3.467 (5.58), 3.483 (5.60), 3.495 (4.93), 3.507 (3.57), 3.594 (1.15), 3.601 (1.01), 3.611 (0.96), 3.625 (0.84), 3.643 (0.91), 3.648 (0.91), 3.655 (0.91), 3.659 (1.58), 3.663 (1.25), 3.671 (1.60), 3.673 (1.68), 3.695 (1.58), 3.698 (1.56), 3.706 (1.10), 3.710 (1.44), 3.714 (0.81), 3.721 (0.69), 3.725 (0.79), 3.737 (0.53), 3.830 (0.55), 3.838 (0.48), 3.854 (1.17), 3.879 (1.15), 3.903 (0.55), 3.911 (0.46), 3.931 (0.74), 3.949 (0.89), 3.969 (0.60), 3.994 (11.71), 4.169 (0.43), 4.181 (0.50), 4.728 (1.15), 5.137 (3.54), 5.159 (10.35), 5.182 (9.70), 5.204 (3.14), 5.759 (0.81), 6.193 (0.46), 6.199 (0.46), 6.209 (0.48), 6.215 (0.46), 6.351 (0.57), 6.889 (0.77), 7.493 (2.83), 7.496 (2.78), 7.597 (7.78), 7.700 (2.99), 7.710 (2.99), 7.731 (13.05), 7.733 (13.25), 7.745 (1.41), 7.750 (0.91), 7.768 (7.28), 7.788 (7.50), 7.836 (0.55), 7.840 (0.81), 7.845 (0.48), 7.912 (0.57), 8.063 (0.41), 8.115 (0.72), 8.170 (1.20), 8.174 (1.20), 8.192 (1.03), 8.196 (1.08), 8.222 (5.46), 8.226 (5.39), 8.243 (4.84), 8.248 (4.89), 8.332 (0.86), 8.379 (0.55), 8.498 (1.87), 8.501 (1.84), 8.548 (8.62), 8.552 (8.55), 8.579 (6.11), 8.593 (5.56), 8.890 (3.26), 8.893 (3.23), 8.954 (15.95), 8.957 (16.00), 9.059 (0.86), 9.074 (0.81), 9.274 (0.74), 9.877 (2.63)。 **實例119.01**

化合物**120.01**

4-[1-(環丙基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺



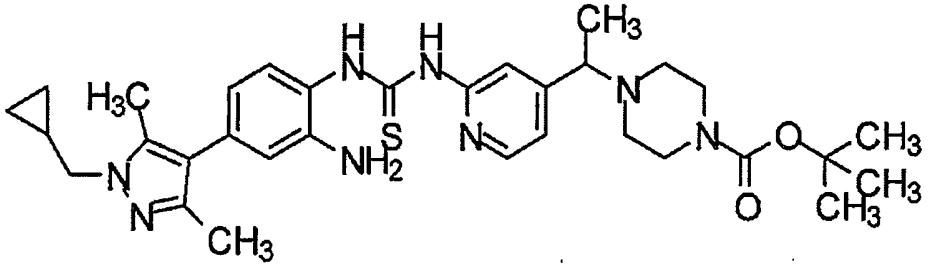
添加4-溴苯-1,2-二胺(388 mg)、1-(環丙基甲基)-3,5-二甲基

-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(1.05 g，60%純度)及肆(三苯基膦)鈀(0) (120 mg)至K_2CO_3 (3.1 ml，2.0 M)及1-丙醇(39 ml)中。將混合物在120℃下在惰性氛圍下攪拌2小時。隨後將混合物過濾(聚矽氧濾紙)且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析純化粗混合物，得到110 mg之標題化合物。

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.29 - 0.35 (m, 2H), 0.45 - 0.51 (m, 2H), 1.17 (br t, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.83 (d, 2H), 4.41 (br d, 4H), 6.25 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.52 (d, 1H)。

化合物120.02

4-[(1R或1S)-1-{2-[({2-胺基-4-[1-(環丙基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]苯基}硫代胺甲醯基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

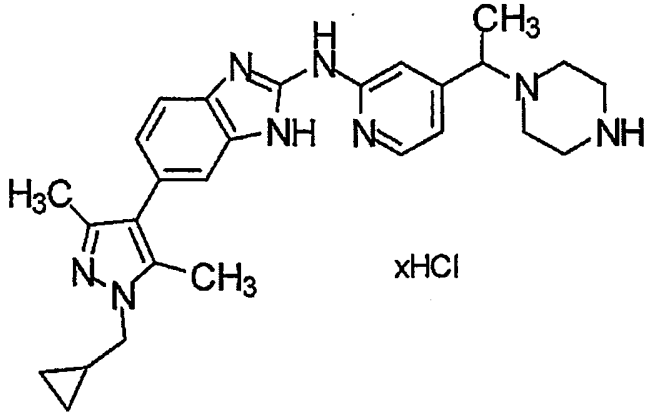


在氬氣下將咪唑(5.84 mg，85.8 μmol)及TCDI (91.8 mg)溶解於二氯甲烷(5.6 ml)中。將溶液冷卻至0℃，且添加4-[(1R或1S)-1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(131 mg)。使混合物升溫至室溫隔夜。添加4-[1-(環丙基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺(110 mg)，且將混合物在室溫下攪拌4小時。將反應混合物用水稀釋且用DCM萃取三次。將經合併之有機相乾燥(聚矽氧濾紙)且在減壓下濃縮。粗物質未經進一步純化即使用。

化合物120.03

6-[1-(環丙基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪

-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽

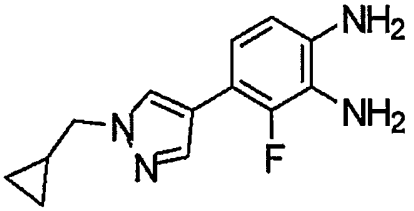


將4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(55.0 mg；參見實例120.01)溶解於二氯甲烷(950 µl)及甲醇(480 µl)之混合物中，添加含HCl之二噁烷(240 µl，4.0 M)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。在減壓下濃縮混合物，且粗殘餘物(56 mg)未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): Rt = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$

化合物121.01

4-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟苯-1,2-二胺



添加4-溴-3-氟苯-1,2-二胺(500 mg)、1-(環丙基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(666 mg)、三苯基膦(32.0 mg)及雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (85.6 mg)至K_2CO_3水溶液(3.7 ml，2.0 M)及1-丙醇(10 ml)中。將混合物在120℃下在氬氣下攪拌2小時。將反應混合物用DCM及水稀釋。將水相用DCM萃取三次。將有機相依序用水及鹽水洗滌。隨後將有機相乾燥(聚矽氧濾紙)且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析純化粗混合

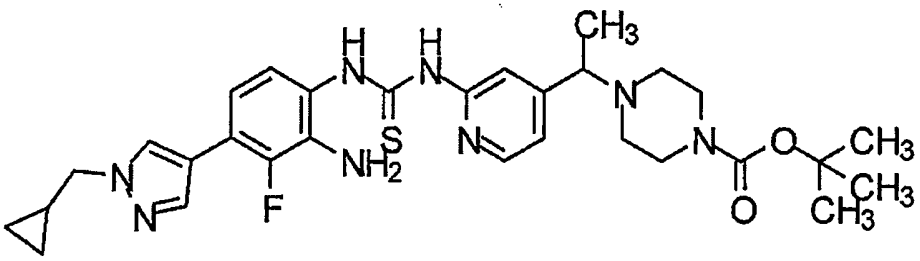
物，得到445 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): Rt = 0.84 min；MS (ESIpos): m/z = 247 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.33 - 0.40 (m, 2H), 0.46 - 0.55 (m, 2H), 1.17 - 1.29 (m, 1H), 3.96 (d, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.35 (dd, 1H), 6.65 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.91 (d, 1H)。

化合物**121.02**

4-[(1R或1S)-1-{2-[({2-胺基-4-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟苯基}硫代胺甲醯基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

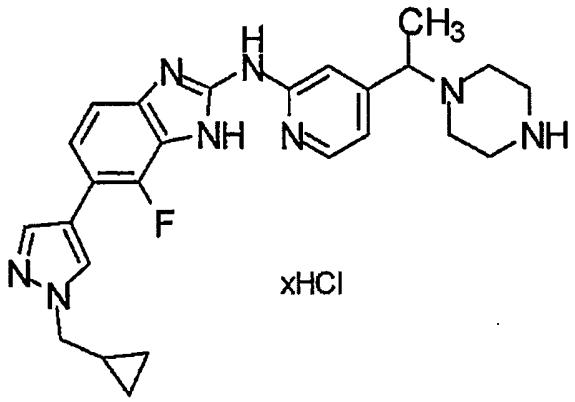


在氬氣下將咪唑(24.6 mg)及TCDI (386 mg)溶解於二氯甲烷(15 ml)中。將溶液冷卻至0℃，且添加4-[(1R或1S)-1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(554 mg；參見化合物36.05)。使混合物升溫至室溫隔夜。添加4-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟苯-1,2-二胺(445 mg)，且將混合物在室溫下攪拌4小時。將混合物用水稀釋且用DCM萃取三次。將經合併之有機相乾燥(聚矽氧濾紙)且在減壓下濃縮。粗標題化合物(1.3 g)未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): Rt = 1.39 min；MS (ESIpos): m/z = 595 $[M+H]^+$

化合物**121.03**

6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-氟-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



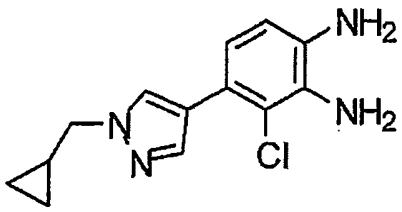
將4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(708 mg；參見實例121.02)溶解於二氯甲烷(7.2 ml)中，且添加含HCl之二噁烷(1.8 ml，4.0 M)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。在減壓下濃縮混合物，且粗殘餘物(730 mg)未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.388 (0.72), 0.399 (2.74), 0.403 (2.39), 0.411 (2.69), 0.414 (2.57), 0.424 (0.94), 0.526 (0.98), 0.536 (2.32), 0.541 (2.17), 0.546 (1.29), 0.556 (2.44), 0.560 (2.00), 0.572 (0.69), 1.269 (0.64), 1.277 (0.61), 1.289 (1.00), 1.296 (0.46), 1.301 (0.56), 1.308 (0.57), 1.686 (2.56), 1.701 (2.34), 2.518 (1.28), 2.522 (0.81), 3.160 (16.00), 3.331 (0.55), 3.467 (1.48), 4.031 (4.29), 4.049 (4.19), 4.655 (0.48), 7.476 (1.62), 7.498 (2.05), 7.565 (2.05), 7.592 (1.38), 7.608 (1.61), 7.612 (1.43), 7.629 (1.59), 7.922 (3.44), 8.238 (2.69), 8.241 (2.54), 8.524 (1.15), 8.536 (1.07), 9.831 (0.68)。

化合物122.01

3-氯-4-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺



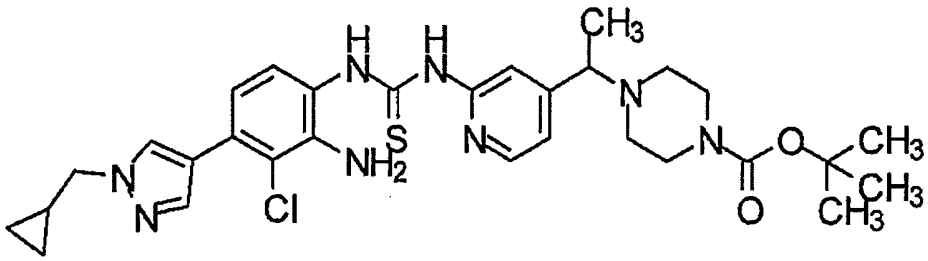
添加4-溴-3-氯苯-1,2-二胺(500 mg)、1-(環丙基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(616 mg)、三苯基膦(29.6 mg)及雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (79.2 mg)至K_2CO_3水溶液(3.4 ml，2.0 M)及1-丙醇(10 ml)中。將混合物在120℃下在氬氣下攪拌2小時。隨後將反應混合物用DCM及水稀釋，且將水相用DCM萃取三次。將有機相依序用水及鹽水洗滌、乾燥(聚矽氧濾紙)且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析純化粗混合物，得到441 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): Rt = 0.90 min ; MS (ESIpos): m/z = 263 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.35 - 0.39 (m, 2H), 0.50 - 0.55 (m, 1H), 1.20 - 1.29 (m, 1H), 3.96 (d, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.48 - 6.52 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.92 (d, 1H)。

化合物**122.02**

4-[(1R或1S)-1-{2-[({2-胺基-3-氯-4-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}硫代胺甲醯基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

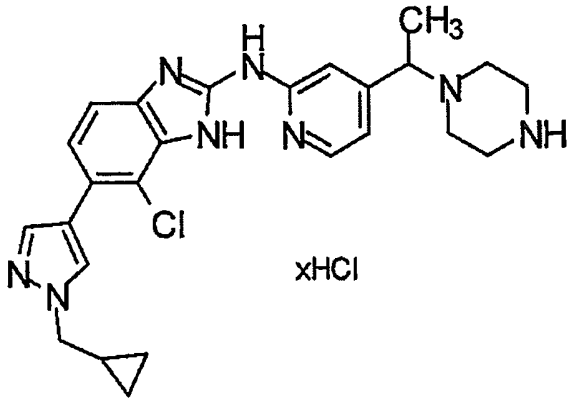


在氬氣下將咪唑(22.9 mg)及TCDI (359 mg)溶解於二氯甲烷(15 ml)中。將溶液冷卻至0℃，且添加4-[(1R或1S)-1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(514 mg)。使混合物升溫至室溫隔夜。添加3-氯-4-[1-(環

丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺(441 mg)，且將混合物在室溫下攪拌4小時。將混合物用水稀釋且用DCM萃取三次。將經合併之有機相乾燥(聚矽氧濾紙)且在減壓下濃縮。粗混合物(1 g)未經進一步純化即使用。

化合物122.03

7-氯-6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽

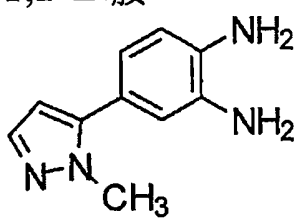


將4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(534 mg；參見實例122.01)溶解於二氯甲烷(5.3 ml)中，且添加含HCl之二噁烷(1.3 ml，4.0 M)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，且隨後在減壓下濃縮。粗混合物未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 477 $[M+H]^+$

化合物123.01

4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯-1,2-二胺



將4-溴苯-1,2-二胺(300 mg), 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(667 mg)及雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (113 mg)溶解於

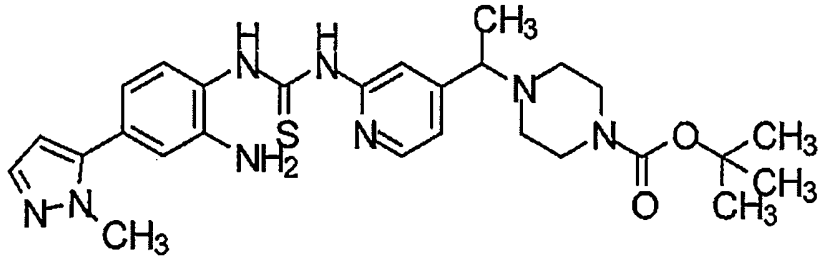
1,2-二甲氧基乙烷(10 ml)中，且添加K_2CO_3水溶液(1.8 ml，2.0 M)。將反應物在130℃下在微波輻射下攪拌10分鐘。將反應混合物過濾(聚矽氧濾紙)且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析純化粗混合物，得到125 mg (99%純度)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.60 min；MS (ESIpos): m/z = 189 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 3.77 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.13 (d, 1H), 6.50 - 6.53 (m, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.35 (d, 1H)。

化合物**123.02**

4-{(1R或1S)-1-[2-({[2-胺基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]硫代胺甲醯基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



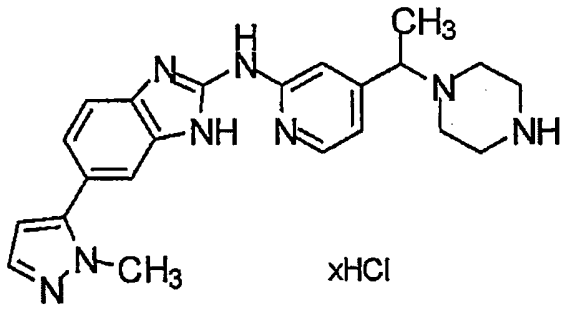
在氬氣下將咪唑(9.04 mg)及TCDI (142 mg)溶解於二氯甲烷(2.0 ml)中。將溶液冷卻至0℃，且添加4-[(1R或1S)-1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(203 mg；參見化合物36.05)。使混合物升溫至室溫隔夜。添加4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯-1,2-二胺(125 mg)，且將混合物在室溫下攪拌4小時。將混合物用水稀釋且用DCM萃取三次。將經合併之有機相乾燥(聚矽氧濾紙)且在減壓下濃縮。粗標題化合物未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): Rt = 1.24 min；MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$

化合物**123.03**

6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-

基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽

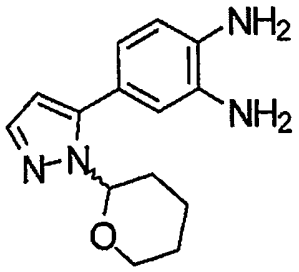


將4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(191 mg；參見實例123.01)溶解於二氯甲烷(2.2 ml)中，且添加含HCl之二噁烷(550 µl，4.0 M)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物在減壓下濃縮且未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 0.90 min；MS (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$

化合物124.01

(外消旋)-4-{1-[四氫-2H-哌喃-2-基]-1H-吡唑-5-基}苯-1,2-二胺



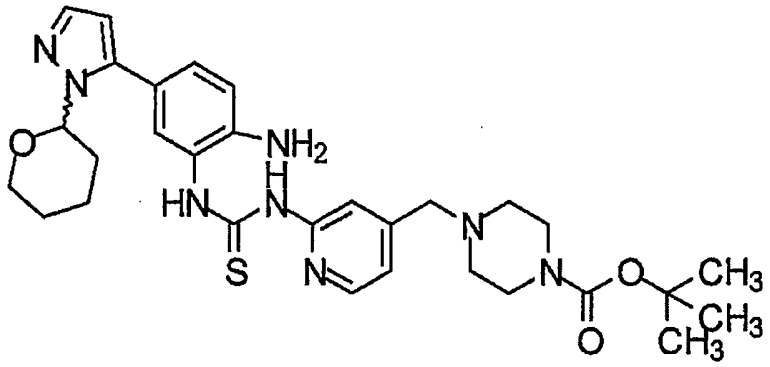
將4-溴苯-1,2-二胺(300 mg)、(外消旋)-1-[四氫-2H-哌喃-2-基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑(892 mg)及雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (113 mg)溶解於1,2-二甲氧基乙烷(3.0 ml)中，且添加K_2CO_3水溶液(1.8 ml，2.0 M)。將反應物在130℃下在微波輻射下攪拌10分鐘。將反應混合物過濾(聚矽氧濾紙)且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析純化粗混合物，得到139 mg (90%純度)之標題化合物。

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): d [ppm]= 1.46 - 1.62 (m, 3H), 1.66 - 1.75 (m, 1H), 1.89 - 1.97 (m, 1H), 2.30 - 2.42 (m, 1H), 3.47 - 3.57 (m, 1H),

3.93 - 4.06 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.18 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.50 - 6.60 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 7.44 (d, 1H)。

化合物124.02

(外消旋)-4-[(2-{[(2-胺基-5-{1-[四氫-2H-哌喃-2-基]-1H-吡唑-5-基}苯基)硫代胺甲醯基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

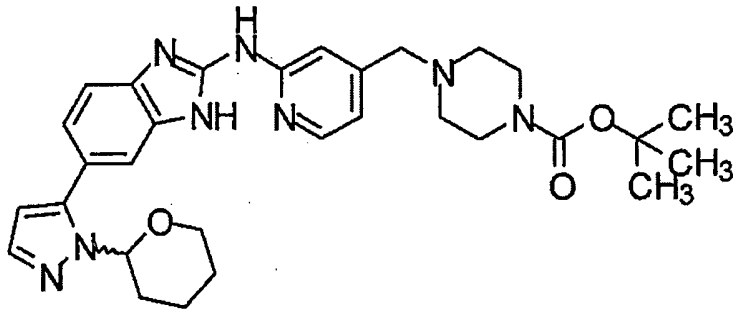


在0℃下在氬氣下將咪唑(6.85 mg)添加至TCDI (108 mg)中且溶解於二氯甲烷(4.0 ml)中。添加4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(147 mg；參見化合物01.02) (溶解於4 ml DCM中)，且將反應物在室溫下攪拌隔夜。隨後添加(外消旋)-4-{1-[四氫-2H-哌喃-2-基]-1H-吡唑-5-基}苯-1,2-二胺(130 mg，503 μmol) (於2 ml DCM中)至混合物中，且將反應物在室溫下攪拌4小時。將反應混合物用水稀釋且用DCM萃取三次。將有機層過濾(聚矽氧濾紙)且在減壓下濃縮。粗物質未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.30 min；MS (ESIneg): m/z = 591 $[M-H]^-$

化合物124.03

(外消旋)-4-({2-[(6-{1-[四氫-2H-哌喃-2-基]-1H-吡唑-5-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



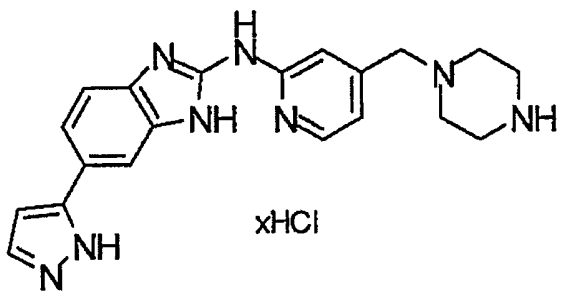
在氬氣下添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(1.0 ml)至含(外消旋)-4-[(2-{[(2-胺基-5-{1-[四氫-2H-哌喃-2-基]-1H-吡唑-5-基}苯基)硫代胺甲醯基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg)之二氯甲烷(4 ml)中，且將反應物在室溫下攪拌隔夜。將混合物用飽和$NaHCO_3$稀釋且用DCM萃取三次。將有機相乾燥($MgSO_4$)、過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析純化粗混合物，得到34.7 mg (84%純度)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.30 min ; MS (ESIneg): m/z = 557 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.989 (0.59), 1.005 (0.60), 1.389 (11.36), 1.395 (16.00), 1.412 (0.85), 2.322 (1.17), 2.326 (1.29), 2.331 (1.28), 2.336 (1.14), 2.347 (1.47), 2.359 (1.41), 2.372 (0.99), 2.518 (2.33), 2.522 (1.54), 2.668 (0.71), 3.501 (2.08), 7.541 (0.79), 8.263 (0.83), 8.276 (0.79)。

化合物124.04

N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽



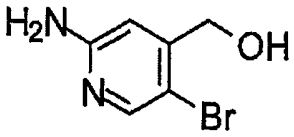
將(外消旋)-4-({2-[(6-{1-[四氫-2H-哌喃-2-基]-1H-吡唑-5-基}-1H-

苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(33.0 mg；參見化合物124.03)溶解於二氯甲烷(950 µl)/甲醇(950 µl)之混合物中，且添加含HCl之二噁烷(1.4 ml，4.0 M)。將混合物在室溫下攪拌3小時且在減壓下濃縮。粗物質未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 0.81 min；MS (ESIneg): m/z = 373 $[M-H]^-$

化合物125.01

(2-胺基-5-溴吡啶-4-基)甲醇

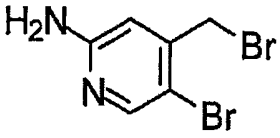


將2-胺基-5-溴吡啶-4-甲酸甲酯(500 mg)溶解於THF (10 ml，120 mmol)中，且將混合物冷卻至0℃。逐滴添加含DIBAL之己烷(9.7 ml，1.0 M)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物小心地用2-丙醇及水稀釋。將混合物在室溫下攪拌24小時，將沈澱物過濾、於EtOAc中攪拌兩次且每次均過濾。將濾液在減壓下濃縮且在減壓下乾燥。粗產物未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): Rt = 0.57 min；MS (ESIpos): m/z = 203 $[M+H]^+$

化合物125.02

5-溴-4-(溴甲基)吡啶-2-胺氫溴酸鹽(1:1)

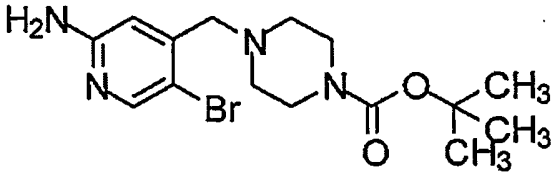


BrH

在120℃下將(2-胺基-5-溴吡啶-4-基)甲醇(436 mg)於HBr水溶液(5.0 ml，48%純度)中攪拌72小時。隨後將反應混合物在減壓下濃縮且未經進一步純化即使用。

化合物**125.03**

4-[(2-胺基-5-溴吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



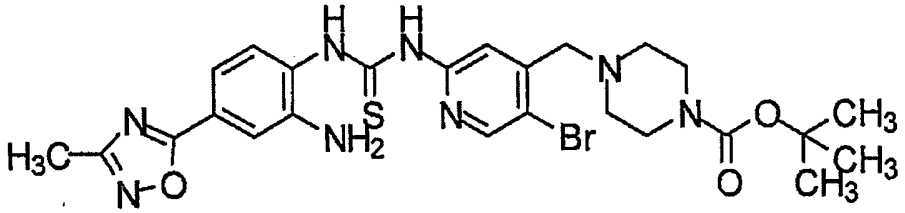
將5-溴-4-(溴甲基)吡啶-2-胺氫溴酸鹽(1:1) (630 mg，80%純度)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(460 mg)及K_2CO_3 (1.00 g)溶解於DMF (10 ml)中。將混合物在50℃下攪拌隔夜。將反應混合物用EtOAc稀釋且用半濃NaCl溶液洗滌。將有機層乾燥($MgSO_4$)、過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析純化粗混合物，得到80.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 371 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 2.38 (t, 4H), 3.31 - 3.36 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 6.10 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.93 (s, 1H)。

化合物**125.04**

4-{[2-({[2-胺基-4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]硫代胺甲醯基}胺基)-5-溴吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



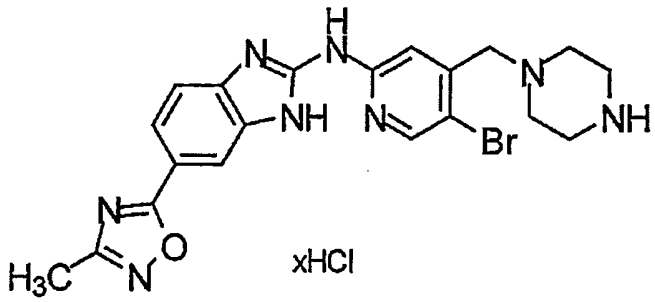
在氬氣下將咪唑(5.13 mg)及TCDI (80.6 mg)溶解於無水二氯甲烷(2.5 ml)中。將溶液冷卻至0℃，且添加溶解於無水二氯甲烷(2.5 ml)中之4-[(2-胺基-5-溴吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(140 mg)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後添加4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯-1,2-二胺(71.7 mg；參見化合物16.20)至混合物中，且將其在室溫下攪拌隔夜。將反應混

合物用水稀釋且用DCM萃取三次。將有機相乾燥(聚矽氧濾紙)且在減壓下濃縮。粗物質未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 603 $[M+H]^+$

化合物125.05

N-[5-溴-4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽

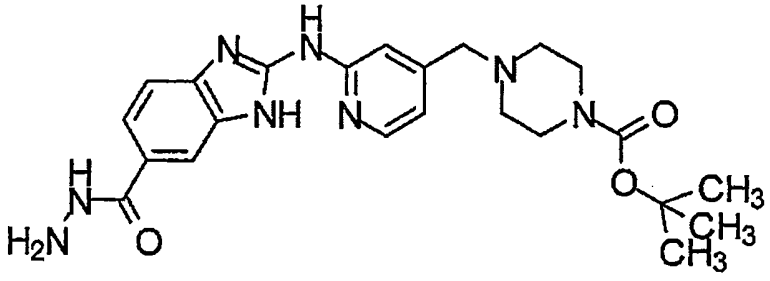


將4-[(5-溴-2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(90.0 mg；參見實例125.01)溶解於二氯甲烷(1.6 ml)中，且添加含HCl之二噁烷(160 µl，4.0 M)。將混合物在室溫下攪拌隔夜。在減壓下濃縮反應物，且粗殘餘物(90 mg)未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): Rt = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

化合物126.01

4-[(2-{[6-(肼基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



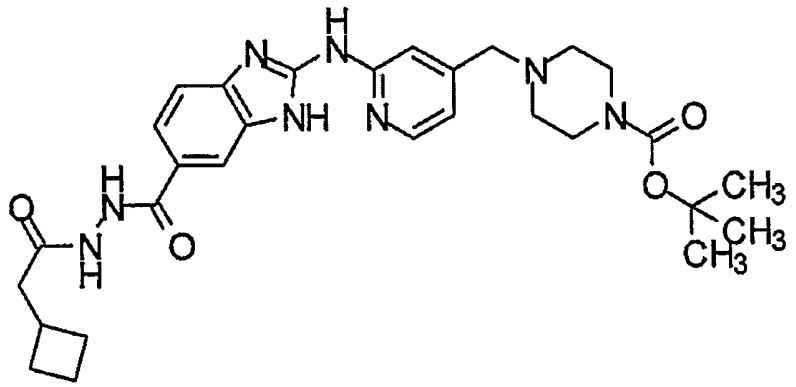
將2-[(4-{[4-(第三丁氧羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-甲酸(500 mg，50%純度；參見化合物16.05)、含肼之THF (2.2 ml，1.0 M)、K_2CO_3 (382 mg)及HATU (630 mg)溶解於DMF中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。再次添加含肼之THF (2.2 ml，1.0 M)及HATU (630 mg)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用水稀釋且在室溫下攪拌24小時。將沈澱物過濾、用水洗滌且在60℃下乾燥隔夜。產物未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): Rt = 0.97 min；MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.39 (s, 9H), 2.36 (br d, 4H), 3.35 (br s, 4H), 3.50 (s, 2H), 4.42 (br s, 2H), 6.93 (br d, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.28 - 7.51 (m, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 1H), 7.82 - 8.02 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 9.52 - 9.63 (m, 1H), 10.67 - 10.79 (m, 1H), 12.19 - 12.35 (m, 1H)。

化合物126.02

4-({2-[(6-{[2-(環丁基乙醯基)肼基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



將4-[(2-{[6-(肼基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(75.0 mg)、環丁基乙酸(55.0 mg)、K_2CO_3 (133 mg)及HATU (183 mg)溶解於DMF (3.8 ml)中。將混合物在室溫下攪拌隔夜。添

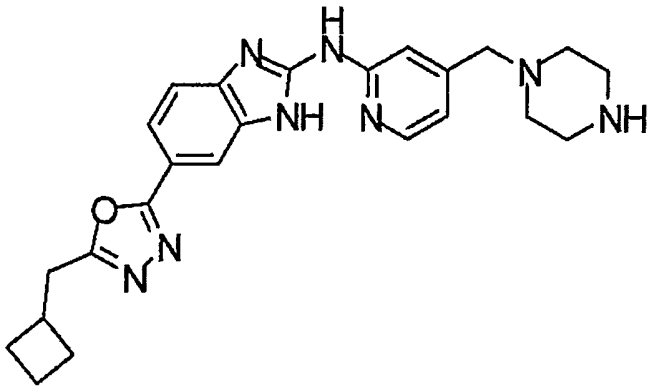
加水，且將混合物在室溫下攪拌1小時且隨後過濾。藉由製備型HPLC在無處理之情況下純化粗混合物，得到7 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): Rt = 1.07 min ; MS (ESIpos): m/z = 563 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 1.40 (s, 9H), 1.69 - 1.87 (m, 4H), 2.01 - 2.11 (m, 2H), 2.30 (d, 2H), 2.36 (br t, 4H), 2.59 - 2.66 (m, 1H), 3.35 (br s, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.94 (br s, 1H), 7.17 (br d, 1H), 7.31 - 7.55 (m, 1H), 7.61 (br dd, 1H), 7.89 - 8.03 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 9.72 (s, 1H), 10.08 (br d, 1H), 10.74 (br s, 1H), 12.29 (br s, 1H)。

化合物126.03

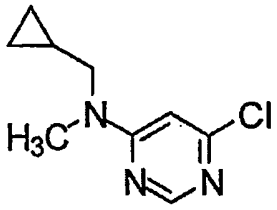
6-[5-(環丁基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺



將4-({2-[(6-{[2-(環丁基乙醯基)肼基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(7.00 mg，80%純度)溶解於$SOCl_2$ (110 µl)中，且將混合物在50℃下攪拌隔夜。在減壓下濃縮反應混合物，且粗標題化合物(6 mg)未經進一步純化即使用。

化合物127.01

6-氯-N-(環丙基甲基)-N-甲基嘧啶-4-胺



在110℃下將4,6-二氯嘧啶(300 mg)、1-環丙基-N-甲基甲胺鹽酸鹽(1:1) (257 mg)及K_2CO_3 (306 mg)於1,4-二噁烷(4.0 ml)中攪拌隔夜。將混合物於水及EtOAc中稀釋。將水相用EtOAc萃取兩次。隨後將有機相乾燥(聚矽氧濾紙)且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析純化粗混合物，得到158 mg (95%純度)之標題化合物。

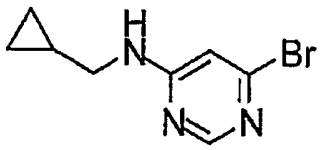
LC-MS (方法2): R_t = 1.08 min ; MS (ESIpos): m/z = 199 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.23 - 0.33 (m, 2 H) 0.39 - 0.49 (m, 2 H) 0.98 - 1.08 (m, 1 H) 3.07 (br s, 3 H) 3.35 - 3.59 (m, 2 H) 6.76 (br s, 1 H) 8.30 (s, 1 H)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.259 (2.95), 0.270 (11.68), 0.273 (10.68), 0.282 (12.22), 0.285 (11.46), 0.295 (4.07), 0.320 (0.41), 0.427 (2.85), 0.438 (7.41), 0.441 (7.66), 0.447 (4.61), 0.457 (8.07), 0.472 (2.34), 0.978 (0.51), 0.991 (1.05), 0.995 (1.34), 1.002 (0.83), 1.007 (2.68), 1.010 (2.49), 1.015 (2.49), 1.019 (1.88), 1.027 (4.44), 1.035 (1.85), 1.040 (2.34), 1.045 (2.44), 1.047 (2.34), 1.052 (0.78), 1.057 (1.15), 1.059 (1.15), 1.064 (0.95), 1.077 (0.41), 2.518 (5.37), 2.523 (3.80), 3.069 (10.66), 3.469 (2.27), 6.761 (1.29), 8.300 (16.00)。

化合物128.01

6-溴-N-(環丙基甲基)嘧啶-4-胺

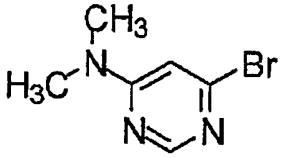


在110℃下將4,6-二溴嘧啶(300 mg)及1-環丙基甲胺(130 µl)於1,4-二噁烷(6.0 ml)中攪拌2小時。隨後在減壓下濃縮混合物。將粗物質溶解於DCM中且添加水。將水相用EtOAc萃取兩次。將有機相乾燥(聚矽氧濾紙)且在減壓下濃縮。粗物質未經進一步純化即使用。

LC-MS (方法2): Rt = 0.99 min；MS (ESIpos): m/z = 228 $[M+H]^+$

化合物129.01

6-溴-N,N-二甲基嘧啶-4-胺



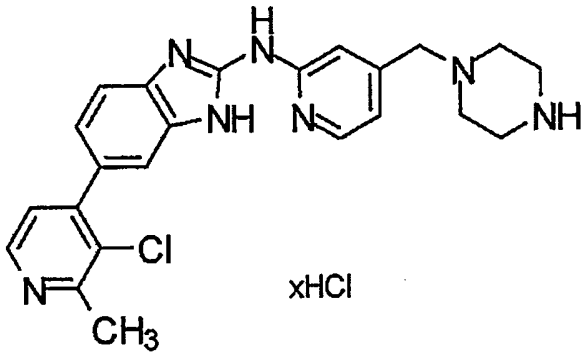
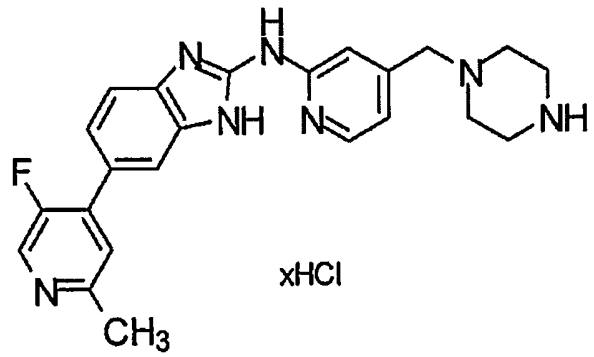
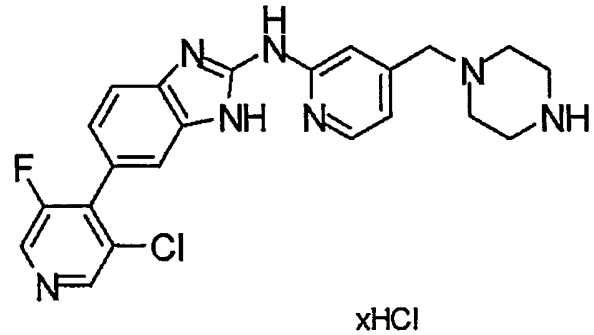
在110℃下將4,6-二溴嘧啶(300 mg)及含N-甲基甲胺之THF (760 µl，2.0 M)於1,4-二噁烷(6.0 ml)中攪拌隔夜。隨後在減壓下濃縮混合物，且藉由矽膠急驟層析純化粗混合物，得到116 mg之標題化合物。

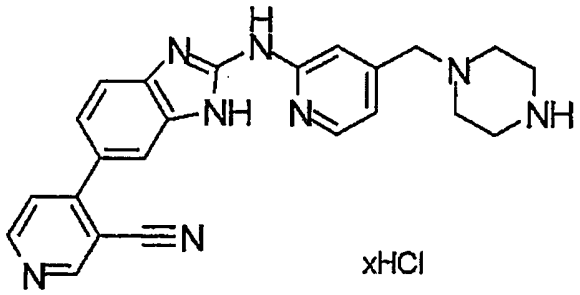
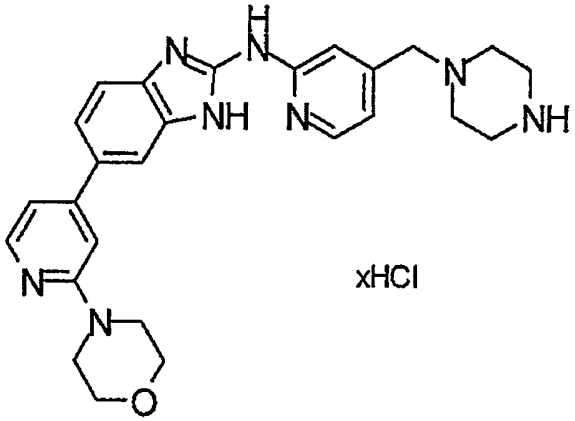
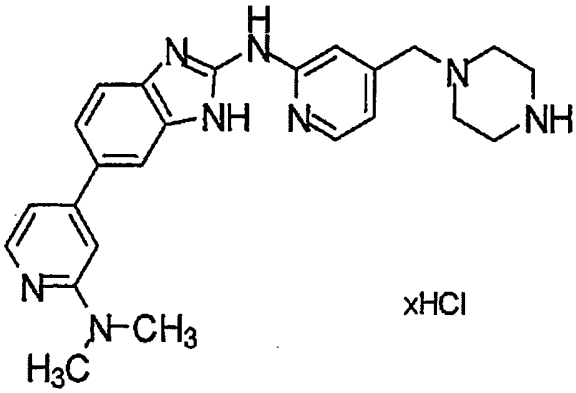
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 3.00 - 3.14 (m, 6H), 6.86 - 6.93 (m, 1H), 8.21 - 8.28 (m, 1H)。

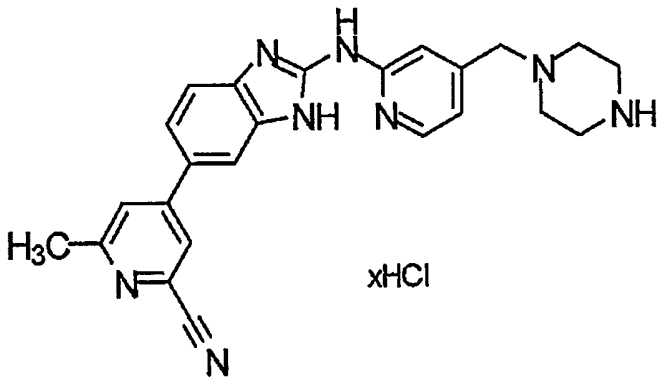
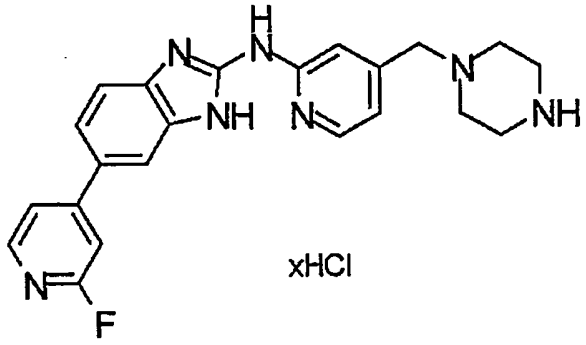
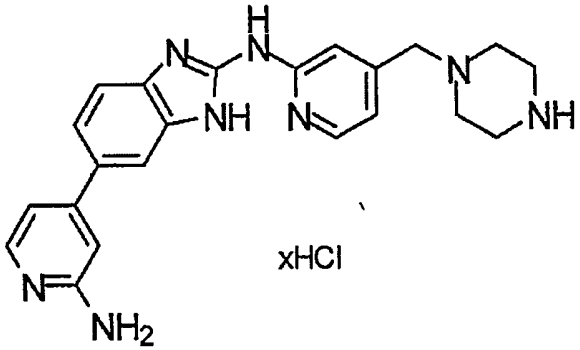
下表3中展示之以下化合物係根據通用程序製備：

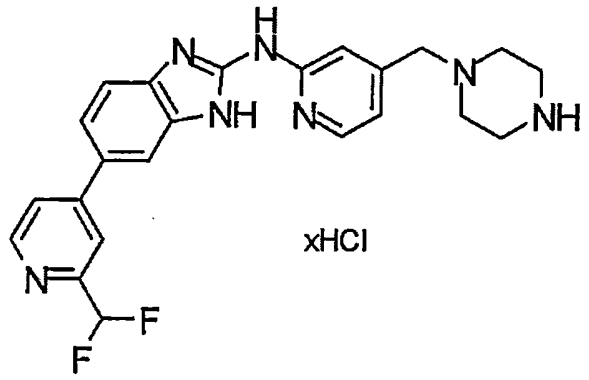
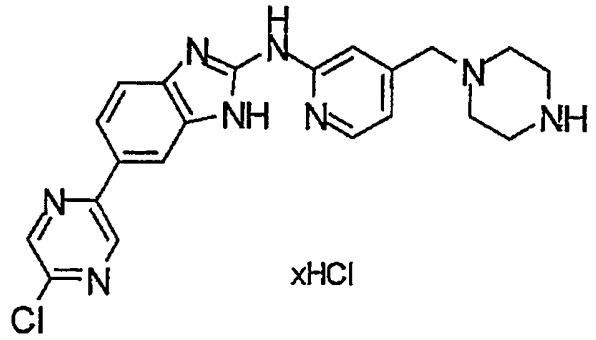
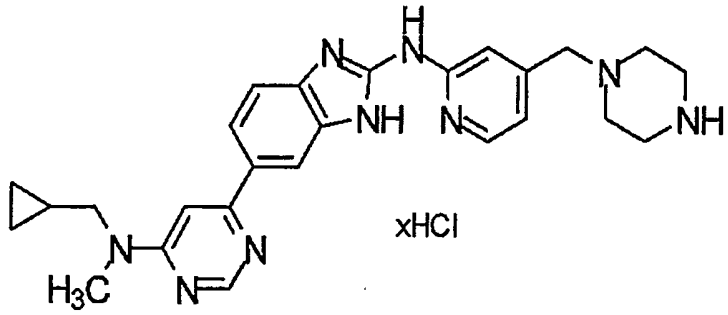
將相應Boc保護之胺(參見實例130.01至162.01，表14及15，或如下文關於各別化合物所規定) (1 eq.)溶解於DCM及MeOH (通常2:1)之混合物中，且緩慢添加含4 N HCl之二噁烷(5 eq.)。將反應物在室溫下攪拌2與48小時之間，且隨後濃縮。粗混合物未經進一步純化即使用。

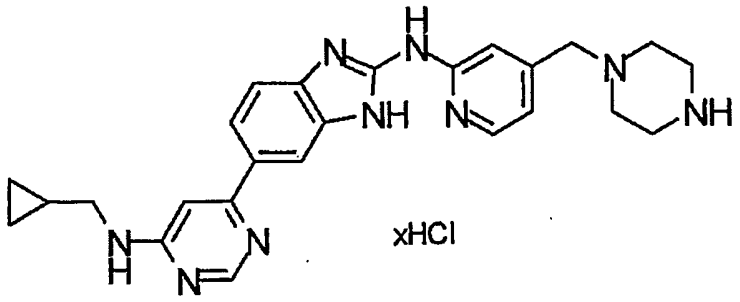
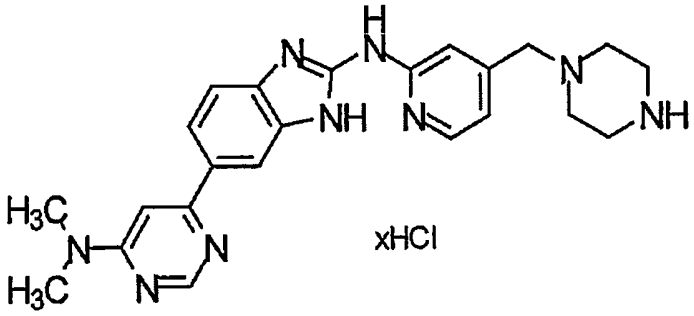
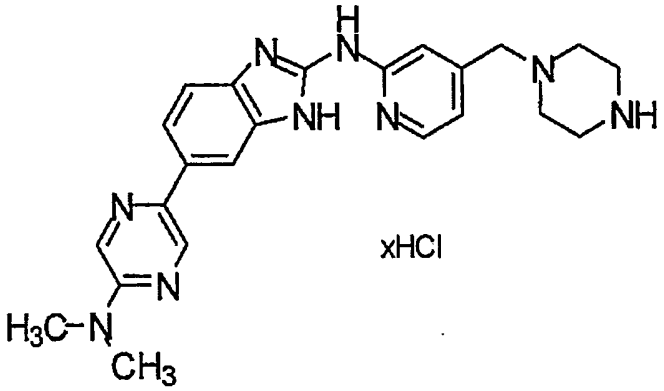
表3：

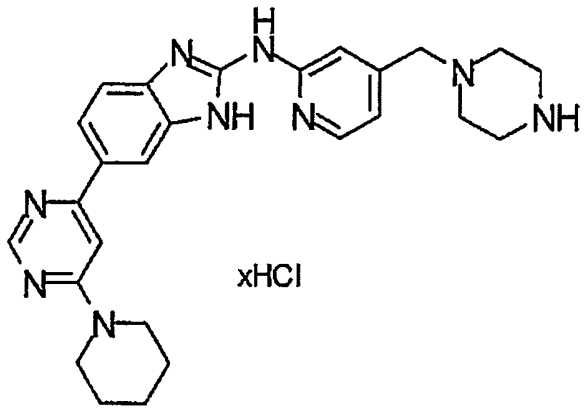
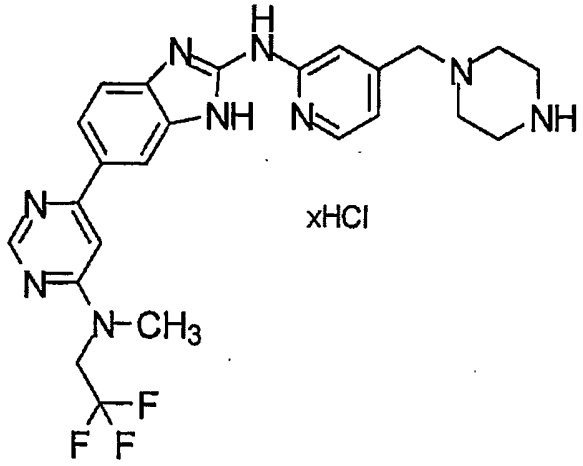
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
化合物 **130.01**	 xHCl **6-(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$
化合物 **131.01**	 xHCl **6-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.97 min；MS (ESIpos): m/z = 418 $[M+H]^+$
化合物 **132.01**	 xHCl **6-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 438 $[M+H]^+$

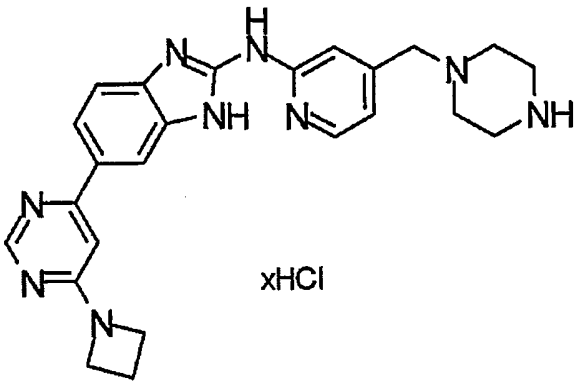
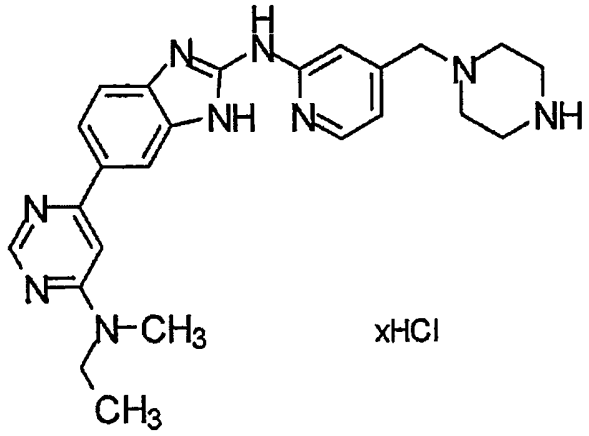
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
化合物 **133.01**	 **4-(2-{[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-基)吡啶-3-甲腈鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.88 min；MS (ESIpos): m/z = 411 $[M+H]^+$
化合物 **134.01**	 **6-[2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$
化合物 **135.01**	 **6-[2-(二甲胺基)吡啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIneg): m/z = 427 $[M-H]^-$

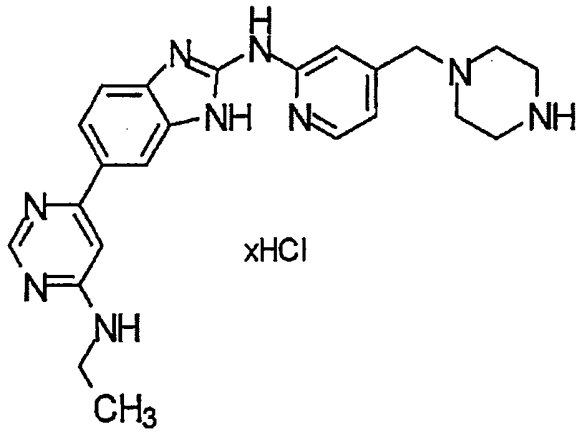
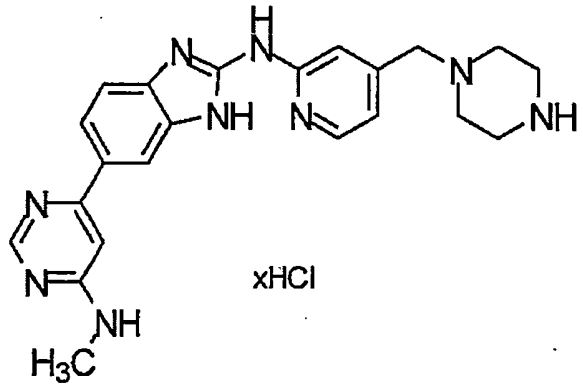
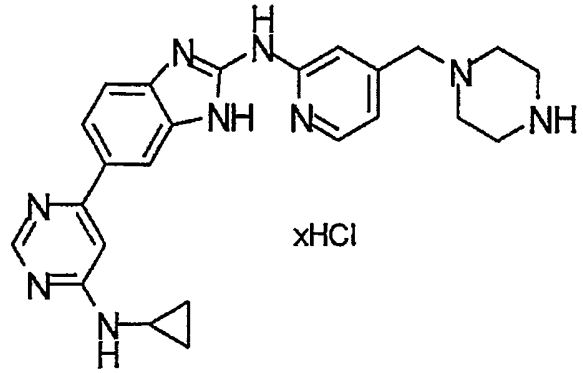
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
化合物 **136.01**	 **6-甲基-4-(2-{[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-基)吡啶-2-甲腈鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1 min；MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$
化合物 **137.01**	 **6-(2-氟吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.97 min；MS (ESIpos): m/z = 404 $[M+H]^+$
化合物 **138.01**	 **6-(2-胺基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.81 min；MS (ESIneg): m/z = 399 $[M-H]^-$

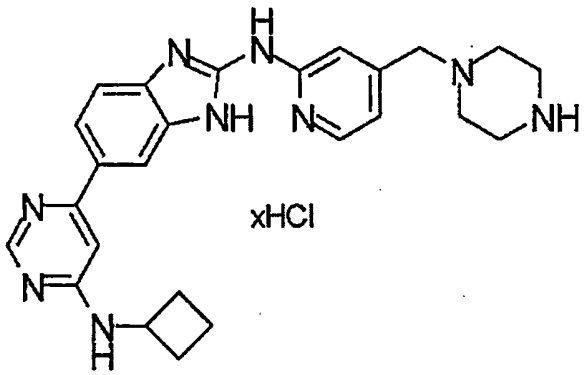
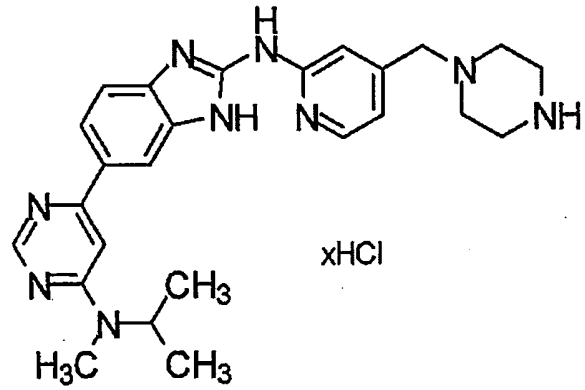
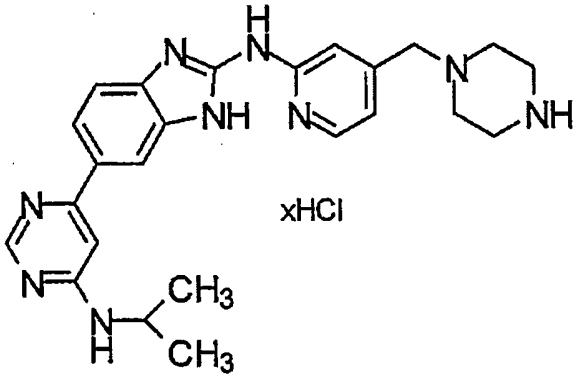
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
化合物 **139.01**	 **6-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 436 $[M+H]^+$
化合物 **140.01**	 **6-(5-氯吡嗪-2-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(以實例140.01為起始物質)** LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 421 $[M+H]^+$
化合物 **141.01**	 **6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 468 $[M-H]^+$

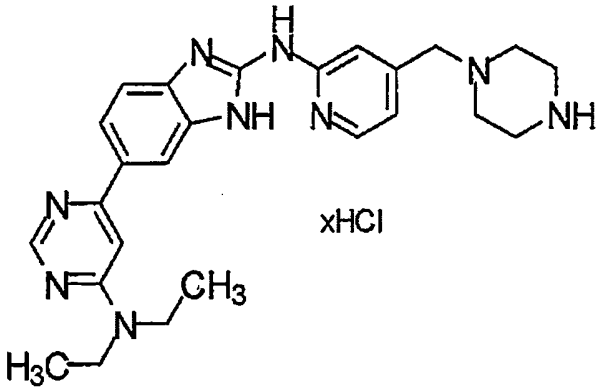
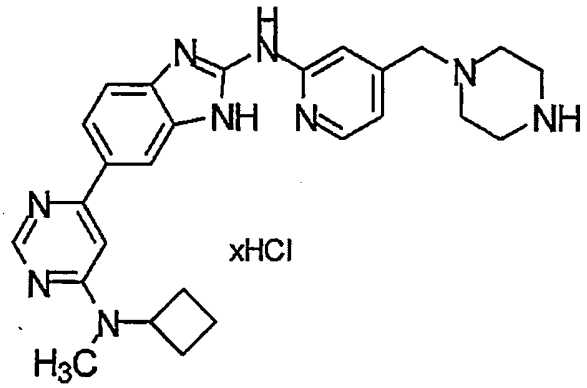
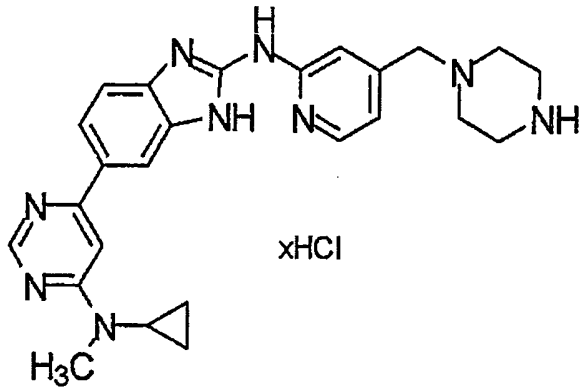
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
化合物 **142.01**	 **6-{6-[(環丙基甲基)胺基]嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.95 min；MS (ESIpos): m/z = 454 $[M-H]^-$
化合物 **143.01**	 **6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.89 min；MS (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$
化合物 **144.01**	 **6-[5-(二甲胺基)吡嗪-2-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.93 min；MS (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

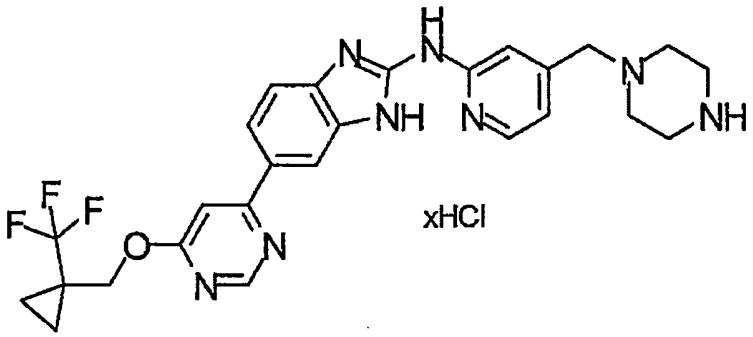
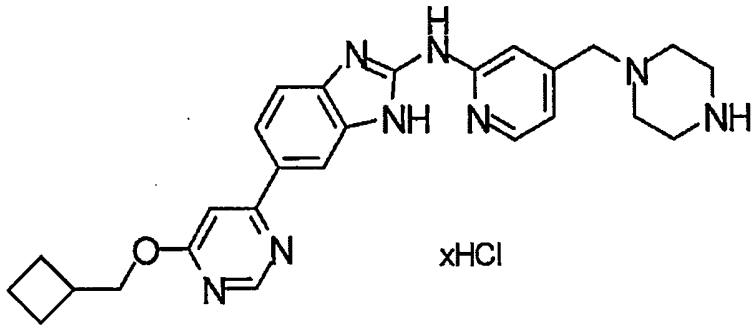
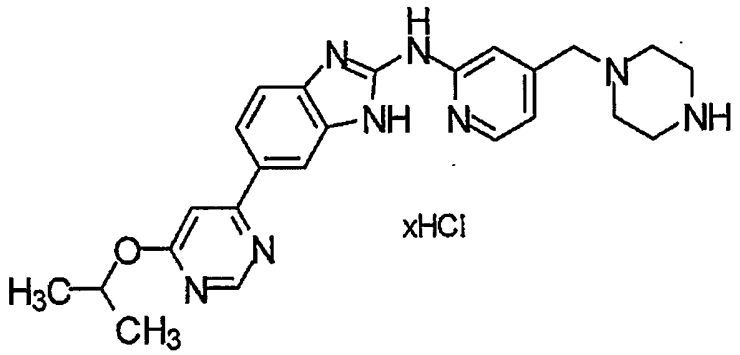
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
化合物 **145.01**	 **N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$
化合物 **146.01**	 **6-{6-[甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$

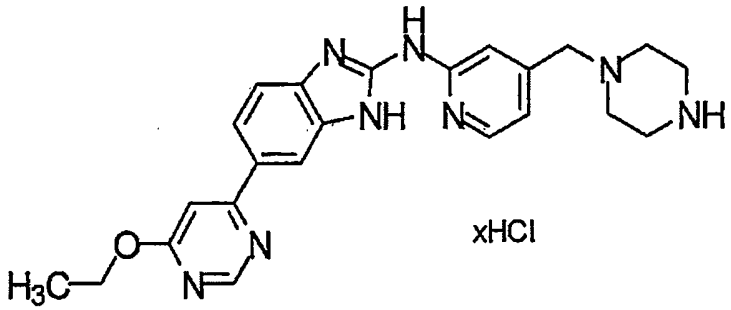
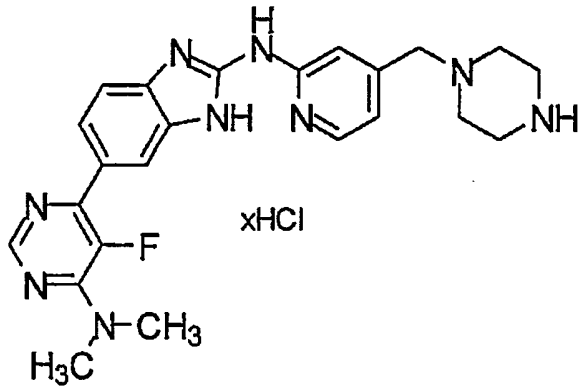
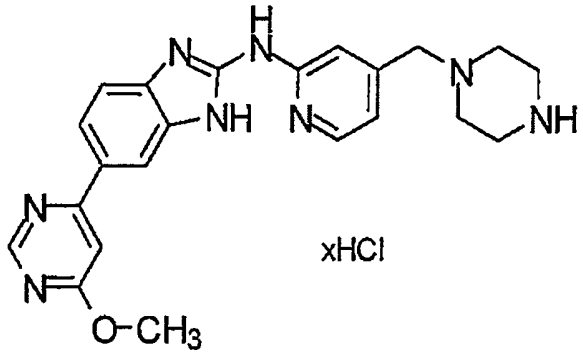
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
化合物 **147.01**	 **6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.9 min；MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$
化合物 **148.01**	 **6-{6-[乙基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$

化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
化合物 **149.01**	 **6-[6-(乙胺基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.87 min；MS (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$
化合物 **150.01**	 **6-[6-(甲胺基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.81 min；MS (ESIpos): m/z = 414 $[M+H]^+$
化合物 **151.01**	 **6-[6-(環丙胺基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.89 min；MS (ESIneg): m/z = 440 $[M-H]^-$

化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
化合物 **152.01**	 **6-[6-(環丁胺基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$
化合物 **153.01**	 **6-{6-[甲基(丙烷-2-基)胺基]嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIneg): m/z = 456 $[M-H]^-$
化合物 **154.01**	 **N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[6-(丙烷-2-基胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.94 min；MS (ESIpos): m/z = 444 $[M+H]^+$

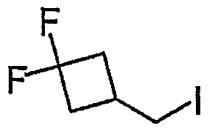
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
化合物 **155.01**	 **6-[6-(二乙胺基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 458 $[M+H]^+$
化合物 **156.01**	 **6-{6-[環丁基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 470 $[M+H]^+$
化合物 **157.01**	 **6-{6-[環丙基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.88 min；MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$

化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
化合物 **158.01**	 **N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(6-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.19 min；MS (ESIneg): m/z = 523 $[M-H]^-$
化合物 **159.01**	 **6-[6-(環丁基甲氧基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.23 min；MS (ESIneg): m/z = 469 $[M-H]^-$
化合物 **160.01**	 **N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[6-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.1 min；MS (ESIneg): m/z = 443 $[M-H]^-$

化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR
化合物 **161.01**	 **6-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIneg): m/z = 429 $[M-H]^-$
化合物 **162.01**	 **6-[6-(二甲胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1 min；MS (ESIpos): m/z = 448 $[M+H]^+$
化合物 **163.01**	 **6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** **(以實例145.01.01為起始物質)** LC-MS (方法2): R_t = 0.93 min；MS (ESIpos): m/z = 417 $[M+H]^+$

化合物169.01

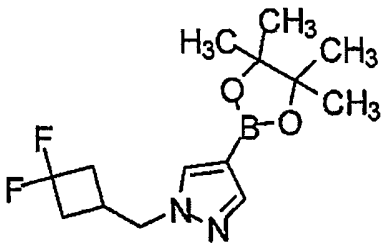
1,1-二氟-3-(碘甲基)環丁烷

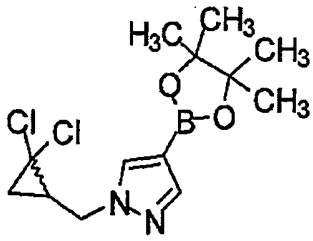
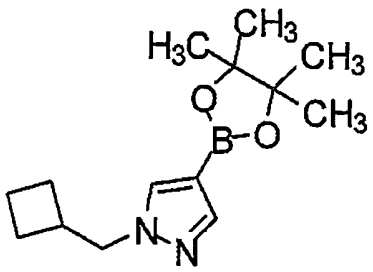


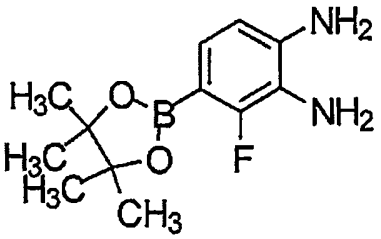
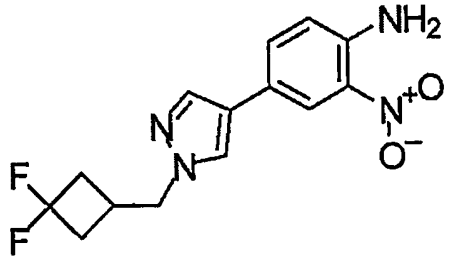
向(3,3-二氟環丁基)甲醇(3.41 g)於THF (60 ml)中之攪拌溶液中添加三苯基膦(8.79 g)及咪唑(2.85 g)。將混合物冷卻至0℃且添加碘(8.50 g)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加硫代硫酸二鈉之水溶液(c = 1 M；50 mL)，且將反應混合物攪拌5分鐘。分離各相，且用乙醚萃取水相。將經合併之有機相用氯化銨水溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空(750毫巴，45℃)中小心地移除溶劑，得到6.48 g之呈粗產物形式的標題化合物，其未經純化即用於下一步驟。

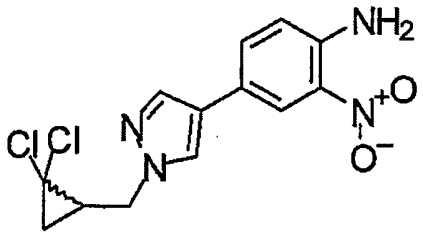
下表4中之化合物係根據如在下文其表之條目中關於各別化合物所規定之製備且自規定之起始物質(SM)合成。

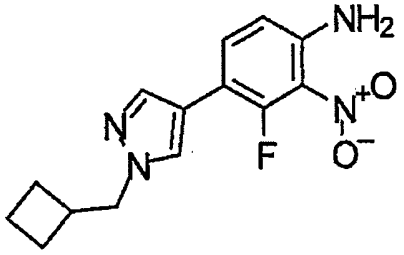
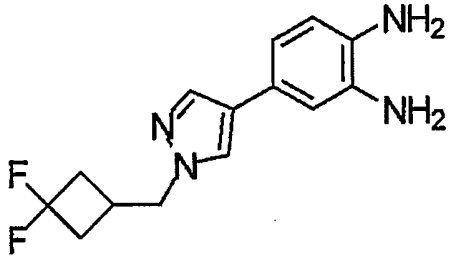
表4：

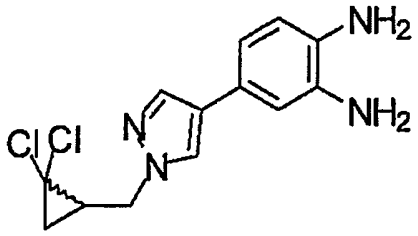
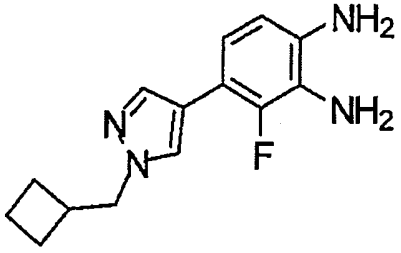
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)： 類似於以下各者之製備的合成程序：
化合物**169.02**	 **1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑** LC-MS (方法1): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 299 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.066 (2.04), 1.172 (0.68), 1.244 (16.00), 1.987 (1.09), 4.235 (0.66), 4.250 (0.51), 7.589 (1.21), 7.591 (1.27), 7.981 (1.20)。 SM：化合物169.01及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑 類似於化合物39.01之製備的合成

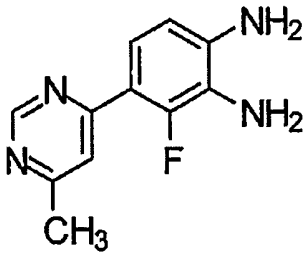
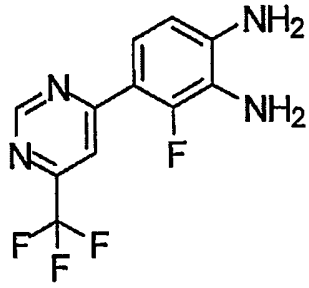
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)： 類似於以下各者之製備的合成程序：
化合物**170.01**	 **1-{[(1RS)-2,2-二氯環丙基]甲基}-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑** LC-MS (方法2): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 316 $[M-H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.066 (4.21), 1.241 (0.58), 1.254 (16.00), 1.599 (0.75), 1.618 (0.48), 1.805 (0.53), 1.824 (0.50), 1.832 (0.59), 1.851 (0.52), 3.936 (0.65), 4.304 (0.66), 4.309 (0.70), 4.320 (0.65), 4.328 (0.58), 7.642 (1.29), 8.007 (1.26)。 SM：(2RS)-2-(溴甲基)-1,1-二氯環丙烷(CAS編號3591-45-5)及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑 類似於化合物39.01之製備的合成
化合物**171.01**	 **1-(環丁基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑** LC-MS (方法2): R_t = 1.24 min；MS (ESIpos): m/z = 263 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.066 (1.56), 1.172 (0.85), 1.240 (16.00), 1.987 (1.36), 3.329 (2.68), 4.111 (1.24), 4.129 (1.23), 7.550 (1.22), 7.552 (1.23), 7.894 (1.22)。 SM：(溴甲基)環丁烷及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-吡唑 類似於化合物39.01之製備的合成

化合物	結構
	IUPAC名稱 LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)： 類似於以下各者之製備的合成程序：
化合物**172.01**	 **3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼㗁-2-基)苯-1,2-二胺** LC-MS (方法1): R_t = 0.93 min；MS (ESIpos): m/z = 253 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.066 (5.75), 1.156 (3.60), 1.173 (1.27), 1.191 (0.67), 1.234 (16.00), 1.988 (2.49), 3.938 (0.94), 4.018 (0.56), 4.035 (0.56), 4.235 (0.84), 5.206 (0.98), 6.294 (0.69), 6.314 (0.74), 6.659 (0.41), 6.675 (0.46), 6.678 (0.42)。 SM：4-溴-3-氟苯-1,2-二胺 類似於化合物01.03之製備的合成
化合物**169.03**	 **4-{1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-2-硝基苯胺** LC-MS (方法1): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 309 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.358 (0.73), 2.361 (0.97), 2.365 (0.70), 2.412 (1.41), 2.421 (1.16), 2.428 (1.83), 2.438 (2.43), 2.443 (2.27), 2.453 (2.21), 2.458 (2.57), 2.470 (2.94), 2.515 (3.62), 2.518 (3.20), 2.522 (2.52), 2.618 (3.20), 2.632 (5.43), 2.635 (5.46), 2.639 (4.30), 2.642 (4.09), 2.653 (3.05), 2.657 (2.99), 2.679 (1.70), 2.687 (0.53), 2.696 (0.62), 3.161 (1.44), 3.171 (1.47), 4.220 (9.33), 4.232 (7.98), 5.758 (1.24), 7.030 (9.86), 7.047 (10.23), 7.429 (13.88), 7.644 (5.76), 7.649 (5.56), 7.662 (5.12), 7.666 (5.14), 7.849 (16.00), 7.851 (15.88), 8.098 (10.71), 8.101 (10.04), 8.203 (15.13), 8.204 (14.82)。 SM：化合物169.02及4-溴-2-硝基苯胺 類似於化合物39.02之製備的合成

化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)： 類似於以下各者之製備的合成程序：
化合物**170.02**	 **4-(1-{[(1RS)-2,2-二氯環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯胺** LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.203 (0.44), 1.219 (0.52), 1.228 (0.42), 1.604 (4.44), 1.623 (8.45), 1.643 (5.42), 1.825 (5.34), 1.844 (5.06), 1.852 (6.35), 1.871 (5.15), 2.261 (1.22), 2.278 (1.66), 2.281 (2.90), 2.288 (1.28), 2.297 (2.63), 2.300 (2.07), 2.305 (1.73), 2.307 (2.66), 2.317 (1.43), 2.325 (2.60), 2.327 (2.13), 2.344 (1.01), 2.518 (2.14), 2.523 (1.54), 2.532 (0.87), 2.665 (0.43), 2.669 (0.59), 3.963 (0.76), 4.238 (2.59), 4.254 (2.50), 4.274 (5.74), 4.290 (6.05), 4.299 (0.43), 4.319 (5.64), 4.338 (5.10), 4.355 (2.57), 4.374 (2.45), 5.758 (3.65), 7.041 (9.10), 7.063 (9.41), 7.445 (11.81), 7.525 (0.41), 7.528 (0.69), 7.533 (0.46), 7.536 (0.61), 7.540 (0.41), 7.544 (1.08), 7.547 (1.48), 7.549 (1.40), 7.555 (1.27), 7.558 (1.03), 7.565 (1.73), 7.566 (1.29), 7.572 (1.39), 7.592 (1.15), 7.596 (1.99), 7.601 (0.48), 7.606 (0.83), 7.609 (1.04), 7.613 (1.73), 7.615 (1.52), 7.622 (1.91), 7.625 (2.15), 7.630 (1.15), 7.638 (0.76), 7.642 (1.25), 7.645 (1.32), 7.649 (0.73), 7.655 (5.27), 7.661 (5.50), 7.677 (4.82), 7.683 (4.82), 7.689 (0.70), 7.827 (0.56), 7.829 (0.56), 7.903 (15.39), 7.905 (16.00), 7.968 (0.51), 7.970 (0.49), 7.986 (0.52), 7.988 (0.51), 8.109 (9.77), 8.114 (9.79), 8.155 (0.40), 8.182 (0.55), 8.227 (13.89), 8.229 (13.67), 8.316 (0.48)。 化合物170.01及4-溴-2-硝基苯胺 類似於化合物39.02之製備的合成

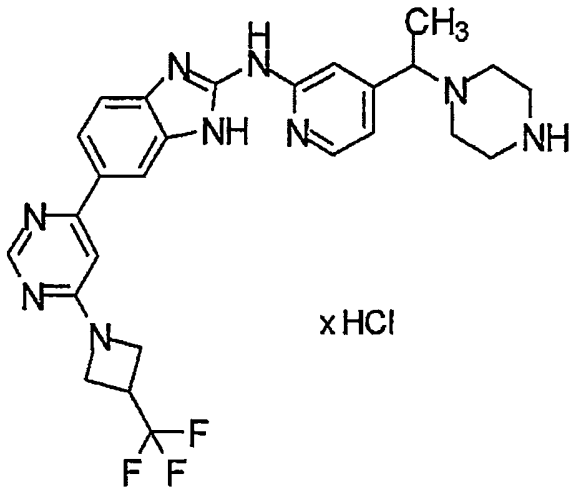
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)： 類似於以下各者之製備的合成程序：
化合物**171.02**	 **4-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟-2-硝基苯胺** LC-MS (方法2): R_t = min；MS (ESIpos): m/z = 291 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.066 (16.00), 1.738 (1.01), 1.760 (1.38), 1.766 (0.92), 1.779 (1.47), 1.783 (1.44), 1.795 (1.64), 1.801 (1.52), 1.811 (1.66), 1.816 (1.25), 1.829 (0.92), 1.838 (1.32), 1.855 (0.57), 1.861 (0.82), 1.935 (0.66), 1.951 (1.10), 1.958 (1.27), 1.966 (1.22), 1.970 (1.72), 1.980 (1.37), 1.987 (1.20), 1.997 (0.57), 2.518 (0.93), 2.522 (0.63), 2.732 (0.81), 2.750 (1.13), 2.769 (0.89), 3.939 (2.78), 4.132 (5.27), 4.151 (5.14), 6.783 (1.80), 6.787 (1.72), 6.806 (1.85), 6.809 (1.79), 6.935 (4.65), 7.528 (0.60), 7.533 (0.49), 7.536 (0.59), 7.547 (1.45), 7.549 (1.37), 7.555 (1.21), 7.557 (1.06), 7.564 (1.65), 7.572 (1.41), 7.592 (1.23), 7.595 (2.13), 7.602 (0.60), 7.608 (2.52), 7.612 (1.98), 7.621 (2.18), 7.627 (3.03), 7.638 (0.84), 7.641 (1.36), 7.645 (1.32), 7.650 (1.56), 7.769 (3.55), 8.026 (2.74), 8.031 (2.59)。 化合物171.01及4-溴-3-氟-2-硝基苯胺 類似於化合物39.02之製備的合成
化合物**169.04**	 **4-{1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯-1,2-二胺** LC-MS (方法1): R_t = 0.66 min；MS (ESIpos): m/z = 279 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.036 (8.07), 1.054 (16.00), 1.071 (8.12), 1.241 (1.00), 1.253 (0.86), 1.313 (1.99), 2.257 (0.63), 2.267 (0.52), 2.323 (0.50), 2.327 (0.63), 2.331 (0.47), 2.386 (1.40), 2.397 (1.24), 2.406 (1.83), 2.420 (2.38), 2.427 (2.36), 2.437 (2.25), 2.444 (2.49), 2.459 (3.03), 2.518 (2.43), 2.523 (1.71), 2.536 (0.53), 2.582 (1.75), 2.593 (3.29), 2.612 (5.12), 2.624 (3.88), 2.634 (3.05), 2.643 (3.15), 2.664 (1.78), 2.669 (2.21), 2.689 (0.57), 3.433 (1.74), 3.444 (1.66), 4.195 (8.65), 4.211 (7.42), 4.360 (1.07), 4.956 (4.34), 6.530 (7.04), 6.551 (10.53), 6.621 (5.72), 6.626 (5.99), 6.641 (3.58), 6.645 (4.07), 6.726 (9.90), 6.730 (8.83), 7.598 (14.58), 7.877 (13.84), 7.887 (0.66)。 SM：化合物169.03 類似於化合物39.03之製備的合成

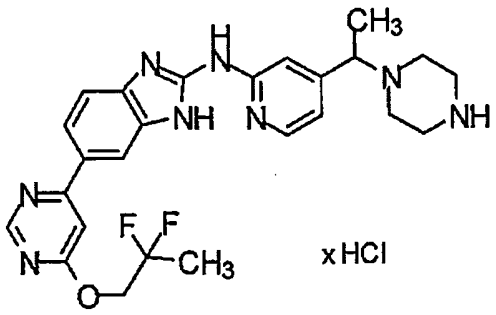
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)： 類似於以下各者之製備的合成程序：
化合物**170.03**	 **4-(1-{[(1RS)-2,2-二氯環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺** LC-MS (方法1): R_t = 0.75 min；MS (ESIpos): m/z = 297 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.160 (0.42), 1.581 (4.22), 1.600 (8.40), 1.620 (5.17), 1.817 (5.08), 1.836 (4.93), 1.845 (6.17), 1.863 (5.11), 2.233 (1.20), 2.253 (2.92), 2.260 (1.31), 2.270 (2.70), 2.279 (2.75), 2.289 (1.41), 2.297 (2.34), 2.316 (1.08), 2.323 (0.44), 2.327 (0.47), 2.523 (1.14), 4.228 (0.66), 4.245 (0.85), 4.265 (9.57), 4.267 (9.89), 4.281 (8.52), 4.286 (7.98), 4.304 (0.75), 4.322 (0.71), 4.450 (11.78), 5.758 (7.53), 6.480 (8.42), 6.499 (11.39), 6.587 (6.25), 6.592 (6.52), 6.607 (4.24), 6.612 (4.68), 6.697 (10.79), 6.702 (10.22), 7.529 (0.62), 7.536 (0.60), 7.547 (1.56), 7.550 (1.55), 7.555 (1.31), 7.558 (1.23), 7.565 (1.83), 7.573 (1.47), 7.597 (2.23), 7.614 (2.04), 7.626 (3.39), 7.633 (16.00), 7.643 (1.81), 7.700 (0.46), 7.739 (0.47), 7.878 (14.74), 7.951 (0.44), 8.042 (0.44)。 SM：化合物170.02 類似於化合物39.03之製備的合成
化合物**171.03**	 **4-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-3-氟苯-1,2-二胺** LC-MS (方法2): R_t = min；MS (ESIpos): m/z = 261 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.054 (0.73), 1.067 (16.00), 1.760 (0.41), 1.780 (0.45), 1.784 (0.46), 1.794 (0.52), 1.802 (0.47), 1.810 (0.49), 1.970 (0.48), 4.108 (1.48), 4.126 (1.41), 6.360 (0.55), 6.362 (0.52), 6.381 (0.62), 6.383 (0.57), 6.634 (0.48), 6.655 (0.84), 7.650 (0.99), 7.849 (0.79), 7.854 (0.75)。 SM：化合物171.02 類似於化合物39.03之製備的合成

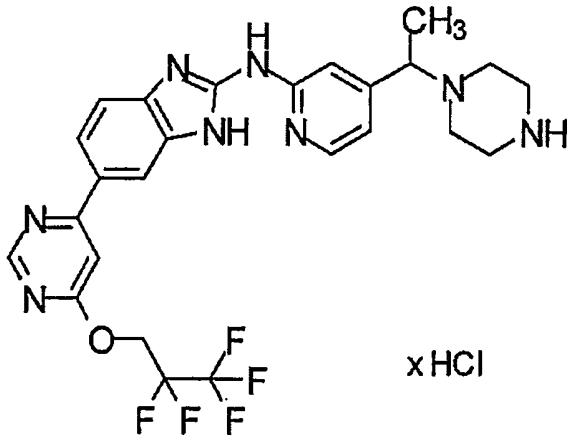
化合物	結構
	IUPAC名稱 LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)： 類似於以下各者之製備的合成程序：
化合物**172.02**	 **3-氟-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺** LC-MS (方法1): R_t = 0.62 min；MS (ESIpos): m/z = 219 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.454 (16.00), 4.562 (3.69), 5.437 (3.78), 6.441 (1.91), 6.463 (2.00), 7.238 (1.42), 7.259 (2.74), 7.280 (1.34), 7.570 (2.81), 8.939 (3.22), 8.942 (3.26)。 SM：化合物172.01及4-氯-6-甲基嘧啶 類似於化合物60.01之製備的合成
化合物**173.01**	 **3-氟-4-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]苯-1,2-二胺** LC-MS (方法1): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 273 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.064 (11.03), 2.518 (3.10), 2.522 (2.08), 2.673 (0.64), 3.937 (1.87), 4.678 (15.60), 5.767 (16.00), 6.370 (0.55), 6.483 (8.83), 6.505 (9.10), 7.398 (6.44), 7.419 (11.68), 7.440 (5.88), 7.984 (0.65), 8.008 (15.70), 8.011 (15.29), 9.281 (13.20), 9.346 (1.02)。 SM：化合物172.01及4-溴-6-(三氟甲基)嘧啶 類似於化合物60.01之製備的合成

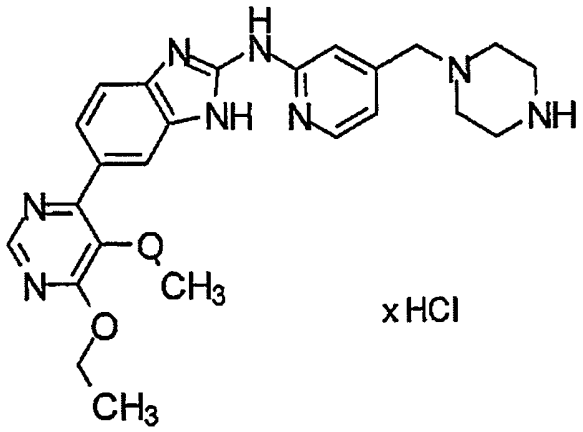
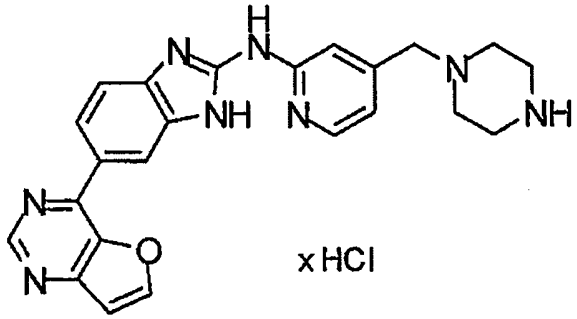
下表5中之化合物係類似於用於製備化合物107.01.01之程序而製備。

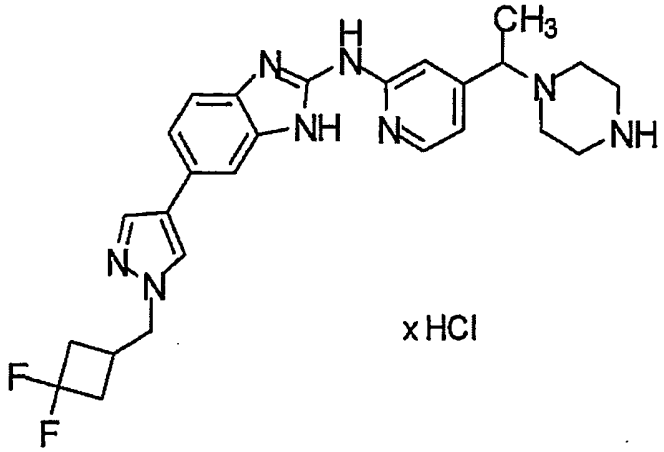
表5：

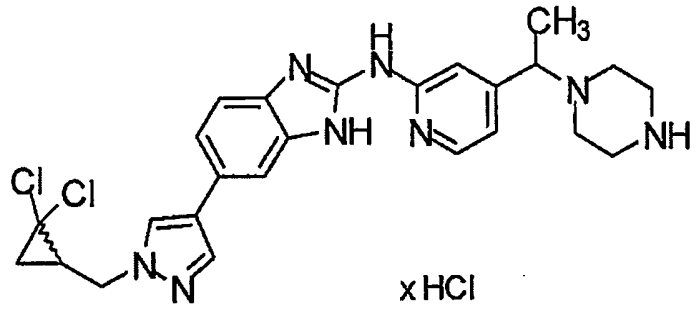
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR **起始物質(SM)**
化合物**164.01**	 **N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-{6-[3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIneg): m/z = 522 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.032 (6.77), 1.049 (16.00), 1.067 (7.12), 1.151 (0.57), 1.160 (5.76), 1.169 (1.28), 1.176 (5.98), 1.187 (0.49), 1.229 (0.68), 1.686 (2.47), 1.699 (2.49), 1.905 (1.15), 1.985 (1.07), 2.082 (0.68), 2.518 (2.53), 2.523 (1.79), 3.161 (0.64), 3.266 (0.98), 3.407 (3.03), 3.425 (8.59), 3.443 (7.67), 3.460 (3.88), 3.563 (0.46), 3.716 (0.47), 3.732 (0.50), 3.753 (0.55), 3.906 (0.90), 3.918 (0.87), 3.928 (0.90), 3.941 (0.75), 4.015 (0.56), 4.032 (0.57), 4.050 (0.42), 4.246 (0.75), 4.260 (0.75), 4.270 (0.84), 4.283 (0.83), 4.368 (1.51), 4.483 (0.78), 4.507 (1.06), 4.529 (0.72), 4.568 (1.49), 4.592 (2.14), 4.616 (1.28), 5.759 (9.20), 7.157 (5.03), 7.588 (2.42), 7.676 (0.79), 7.821 (2.21), 7.842 (2.51), 8.011 (1.78), 8.014 (1.78), 8.032 (1.41), 8.036 (1.49), 8.284 (2.74), 8.561 (1.64), 8.574 (1.55), 8.811 (4.92), 9.836 (0.64)。 **SM：實例164.01**

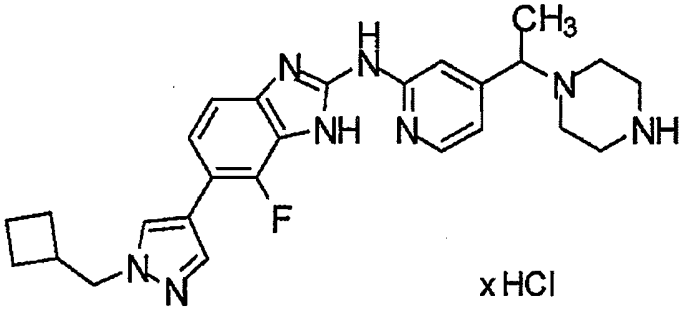
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR **起始物質(SM)**
化合物**165.01**	 **6-[6-(2,2-二氟丙氧基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIneg): m/z = 493 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.032 (0.74), 1.050 (1.46), 1.067 (0.74), 1.142 (0.42), 1.227 (0.84), 1.509 (0.62), 1.557 (1.49), 1.604 (0.68), 1.691 (5.80), 1.704 (5.80), 1.726 (8.91), 1.774 (16.00), 1.822 (6.96), 2.332 (1.30), 2.518 (6.90), 2.523 (4.79), 3.057 (0.42), 3.162 (7.61), 3.273 (2.17), 3.371 (1.30), 3.383 (1.75), 3.393 (1.59), 3.408 (1.85), 3.426 (2.75), 3.443 (3.56), 3.456 (4.15), 3.468 (4.47), 3.485 (4.18), 3.497 (3.43), 3.508 (2.20), 3.526 (1.98), 3.549 (2.01), 3.578 (1.00), 3.645 (0.71), 3.650 (0.78), 3.657 (0.81), 3.661 (1.33), 3.665 (1.17), 3.673 (1.39), 3.675 (1.55), 3.697 (1.46), 3.699 (1.43), 3.707 (0.97), 3.711 (1.26), 3.723 (0.65), 3.727 (0.81), 3.739 (0.52), 3.859 (0.45), 3.915 (0.42), 3.933 (0.74), 3.953 (0.78), 3.972 (0.45), 3.997 (11.17), 4.170 (0.55), 4.181 (0.81), 4.203 (0.52), 4.710 (5.44), 4.743 (9.91), 4.776 (4.89), 4.901 (1.59), 4.953 (1.72), 5.001 (1.68), 5.058 (1.55), 5.098 (1.33), 5.759 (0.45), 6.192 (0.42), 6.197 (0.45), 6.207 (0.45), 6.352 (0.42), 6.893 (0.52), 7.121 (0.45), 7.498 (2.69), 7.501 (2.72), 7.583 (5.93), 7.610 (0.84), 7.619 (0.62), 7.655 (10.43), 7.657 (10.75), 7.672 (2.01), 7.720 (0.45), 7.743 (0.94), 7.748 (1.20), 7.752 (1.10), 7.761 (6.80), 7.783 (6.90), 7.835 (0.65), 7.839 (1.00), 7.844 (0.62), 8.067 (0.45), 8.174 (1.17), 8.178 (1.20), 8.196 (1.20), 8.199 (1.20), 8.212 (4.24), 8.216 (4.40), 8.234 (3.63), 8.237 (3.89), 8.333 (0.65), 8.375 (0.45), 8.496 (1.78), 8.536 (6.54), 8.538 (6.41), 8.577 (4.34), 8.590 (3.95), 8.893 (3.14), 8.895 (3.24), 8.918 (12.28), 8.921 (12.44), 9.262 (1.00), 9.759 (1.59)。 **SM：實例165.01**

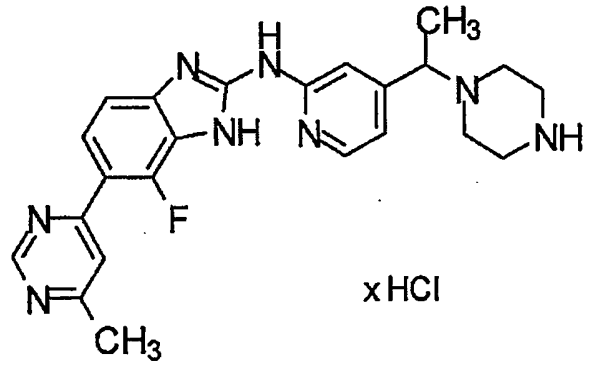
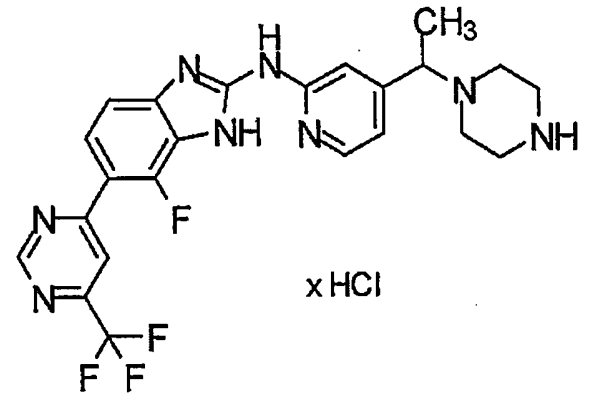
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR **起始物質(SM)**
化合物**166.01**	 **6-[6-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.27 min；MS (ESIneg): m/z = 547 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.031 (1.69), 1.049 (3.16), 1.066 (1.72), 1.168 (0.53), 1.227 (0.75), 1.376 (0.44), 1.698 (3.13), 1.713 (3.16), 1.905 (16.00), 1.984 (1.00), 2.518 (2.82), 2.522 (1.88), 3.282 (1.09), 3.407 (0.98), 3.425 (2.36), 3.442 (2.50), 3.459 (1.83), 3.472 (1.46), 3.996 (0.68), 4.712 (0.56), 5.061 (0.41), 5.183 (0.64), 5.217 (0.97), 5.240 (2.16), 5.274 (3.82), 5.309 (1.97), 6.934 (0.44), 6.956 (0.42), 7.444 (0.87), 7.446 (0.90), 7.590 (3.11), 7.694 (1.06), 7.715 (5.68), 7.718 (5.77), 7.764 (3.06), 7.785 (3.13), 8.126 (0.49), 8.131 (0.47), 8.233 (2.29), 8.238 (2.38), 8.255 (2.04), 8.259 (2.19), 8.552 (3.69), 8.555 (3.74), 8.579 (2.34), 8.592 (2.15), 8.830 (0.98), 8.833 (0.98), 8.968 (6.69), 8.971 (6.86), 9.794 (0.80)。 **SM：實例166.01**

化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR **起始物質(SM)**
化合物**167.01**	 **6-(6-乙氧基-5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 461 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.400 (2.61), 1.417 (5.64), 1.435 (2.68), 2.518 (0.83), 2.522 (0.58), 3.160 (16.00), 3.476 (1.62), 3.811 (11.99), 4.488 (1.06), 4.505 (2.79), 4.522 (2.34), 4.540 (0.74), 7.585 (1.41), 7.638 (0.57), 7.650 (0.55), 7.765 (1.25), 7.786 (1.35), 8.067 (1.20), 8.071 (1.11), 8.089 (0.92), 8.092 (0.97), 8.411 (1.64), 8.414 (1.59), 8.564 (1.09), 8.577 (1.03), 8.592 (5.19), 9.902 (0.44)。 **SM：實例167.01**
化合物**168.01**	 **6-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.87 min；MS (ESIpos): m/z = 427 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.022 (16.00), 1.037 (15.72), 1.061 (4.53), 1.319 (0.99), 3.480 (0.65), 3.735 (0.46), 3.750 (1.12), 3.765 (1.47), 3.780 (1.07), 3.796 (0.41), 7.359 (0.90), 7.365 (0.89), 7.604 (0.50), 7.887 (0.45), 7.909 (0.46), 8.515 (0.40), 8.519 (0.40), 8.720 (0.83), 8.726 (0.82), 8.848 (0.53), 8.852 (0.53), 9.142 (1.60)。 **SM：實例168.01**

化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR **起始物質(SM)**
化合物**169.05**	 **6-{1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.023 (15.88), 1.039 (16.00), 1.667 (1.24), 1.684 (1.53), 1.709 (1.16), 2.518 (1.58), 2.522 (1.18), 2.654 (0.80), 2.664 (0.96), 2.669 (0.99), 3.276 (0.73), 3.463 (0.87), 3.736 (0.52), 3.751 (1.22), 3.766 (1.60), 3.782 (1.20), 3.797 (0.50), 4.282 (1.17), 4.296 (1.06), 5.758 (5.51), 7.544 (1.20), 7.570 (0.99), 7.574 (0.99), 7.591 (1.04), 7.595 (1.06), 7.640 (1.55), 7.661 (1.10), 7.770 (1.42), 7.906 (2.89), 8.256 (2.20), 8.415 (1.01), 8.429 (0.93), 8.564 (0.83), 8.577 (0.75), 9.736 (0.44)。 **SM：實例169.01**

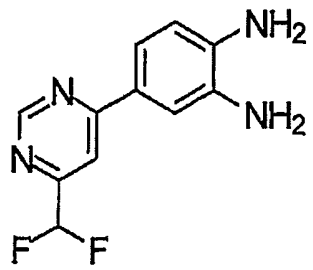
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR **起始物質(SM)**
化合物**170.04**	 **6-(1-{[(1RS)-2,2-二氯環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.026 (16.00), 1.041 (15.69), 1.231 (0.84), 1.635 (2.11), 1.654 (3.68), 1.662 (0.84), 1.673 (2.19), 1.682 (0.50), 1.708 (0.46), 1.860 (1.88), 1.878 (2.11), 1.886 (2.57), 1.897 (0.42), 1.905 (1.84), 2.296 (0.50), 2.314 (1.23), 2.323 (2.07), 2.327 (2.53), 2.332 (2.49), 2.340 (1.27), 2.352 (0.58), 2.360 (1.15), 2.378 (0.54), 2.518 (8.29), 2.523 (5.68), 2.660 (0.77), 2.665 (1.61), 2.669 (2.23), 2.674 (1.57), 2.727 (8.79), 2.888 (10.94), 3.359 (0.84), 3.738 (0.73), 3.753 (1.38), 3.768 (1.73), 3.784 (1.38), 3.799 (0.84), 3.971 (7.02), 4.357 (4.53), 4.375 (4.87), 4.386 (0.81), 7.476 (1.04), 7.585 (1.34), 7.588 (1.34), 7.606 (2.30), 7.609 (2.53), 7.642 (2.95), 7.663 (1.46), 7.781 (2.99), 7.950 (1.46), 7.966 (6.06), 8.028 (0.61), 8.247 (0.42), 8.268 (5.49), 8.307 (0.50), 8.534 (0.84), 8.572 (0.65)。 **SM：實例170.01**

化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR **起始物質(SM)**
化合物**171.04**	 **6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-氟-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.849 (0.82), 1.033 (0.88), 1.050 (1.52), 1.068 (1.23), 1.087 (0.88), 1.142 (1.58), 1.169 (1.35), 1.229 (3.75), 1.254 (2.52), 1.294 (1.64), 1.669 (10.55), 1.775 (3.46), 1.795 (5.04), 1.815 (7.38), 1.826 (8.67), 1.836 (10.26), 1.854 (4.28), 1.862 (4.69), 1.876 (2.34), 1.884 (3.16), 1.900 (1.35), 1.964 (2.70), 1.978 (4.10), 1.986 (5.45), 1.995 (5.10), 2.007 (5.33), 2.024 (2.58), 2.323 (2.40), 2.327 (3.28), 2.331 (2.46), 2.523 (13.19), 2.669 (3.40), 2.759 (1.64), 2.770 (2.87), 2.789 (3.75), 2.807 (3.22), 2.826 (1.64), 2.856 (1.11), 3.058 (1.47), 3.162 (3.69), 3.245 (3.87), 3.383 (5.22), 3.394 (5.57), 3.426 (6.80), 3.443 (7.38), 3.456 (7.44), 3.467 (6.86), 3.485 (5.80), 3.497 (4.69), 3.650 (1.41), 3.661 (2.11), 3.675 (2.29), 3.698 (2.34), 3.712 (2.05), 3.728 (1.88), 3.740 (1.47), 3.751 (1.41), 3.756 (1.47), 4.188 (16.00), 4.207 (15.71), 4.243 (1.76), 4.608 (2.64), 5.759 (0.47), 7.457 (5.16), 7.479 (7.09), 7.535 (7.74), 7.546 (5.51), 7.563 (7.79), 7.572 (5.92), 7.579 (6.86), 7.594 (7.91), 7.599 (5.98), 7.610 (5.33), 7.620 (5.63), 7.640 (3.46), 7.698 (0.82), 7.856 (1.17), 7.907 (13.48), 8.062 (1.64), 8.139 (0.70), 8.181 (9.96), 8.345 (0.76), 8.408 (1.35), 8.421 (1.35), 8.512 (3.63), 8.525 (3.52), 9.028 (2.40), 9.041 (2.34), 9.707 (2.64)。 **SM：實例171.01**

化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR **起始物質(SM)**
化合物**172.03**	 **7-氟-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.94 min；MS (ESIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.023 (5.26), 1.039 (5.34), 1.696 (2.96), 1.713 (3.03), 2.518 (1.45), 2.523 (0.94), 2.588 (16.00), 3.481 (1.15), 3.751 (0.43), 3.766 (0.54), 3.781 (0.41), 4.667 (0.40), 7.517 (1.60), 7.569 (2.52), 7.590 (2.75), 7.607 (1.05), 7.619 (1.02), 7.898 (1.82), 7.906 (3.11), 7.915 (1.79), 7.918 (1.50), 7.935 (1.22), 8.505 (1.57), 8.519 (1.45), 9.193 (3.88), 9.195 (3.87), 9.820 (0.81)。 **SM：實例172.01**
化合物**173.02**	 **7-氟-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.023 (15.69), 1.039 (16.00), 1.681 (1.04), 1.697 (1.03), 2.518 (0.98), 2.522 (0.61), 3.161 (0.67), 3.466 (0.49), 3.735 (0.45), 3.751 (1.05), 3.766 (1.35), 3.782 (1.03), 3.797 (0.43), 5.758 (2.01), 7.429 (0.58), 7.563 (1.75), 7.584 (1.44), 7.930 (0.60), 7.947 (0.69), 7.951 (0.63), 7.968 (0.51), 8.334 (1.69), 8.479 (0.74), 8.493 (0.70), 9.522 (1.72)。 **SM：實例173.01**

化合物**174.01.01**

4-[6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]苯-1,2-二胺



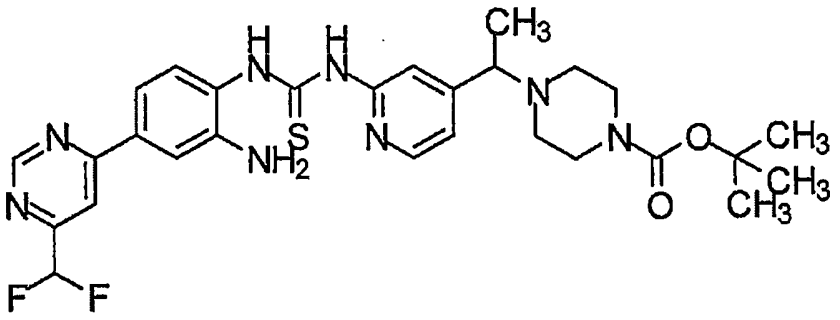
將4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯-1,2-二胺(500 mg，參見化合物01.03)、4-氯-6-(二氟甲基)嘧啶(387 mg；關於製備，參見例如WO2011/045353)、肆(三苯基膦)鈀(0) (123 mg，107 μmol)溶解於1,4-二噁烷(17 ml)中，且添加K_2CO_3水溶液(3.2 ml，2.0 M)。將反應混合物在80℃下攪拌3小時。隨後將反應混合物過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析純化粗殘餘物，得到468 mg (73%純度)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.75 min；MS (ESIpos): m/z = 237 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.066 (7.55), 1.156 (0.56), 1.227 (16.00), 1.241 (3.30), 1.281 (1.02), 2.518 (1.67), 2.523 (1.16), 3.159 (11.42), 3.172 (11.15), 3.939 (1.16), 4.084 (0.85), 4.097 (2.57), 4.110 (2.57), 4.123 (0.82), 4.374 (0.49), 4.725 (3.86), 4.821 (1.04), 5.333 (4.96), 5.758 (0.50), 6.444 (0.98), 6.463 (1.06), 6.586 (4.11), 6.607 (4.04), 6.748 (0.59), 6.752 (0.63), 6.768 (0.52), 6.771 (0.55), 6.791 (1.97), 6.874 (1.05), 6.877 (1.01), 6.927 (4.03), 7.063 (1.67), 7.403 (2.01), 7.408 (2.16), 7.424 (1.83), 7.429 (2.08), 7.510 (4.12), 7.516 (3.83), 7.915 (3.85), 9.105 (3.82)。

化合物174.01.02

4-[(1R或1S)-1-{2-[({2-胺基-4-[6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]苯基}硫代胺甲醯基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

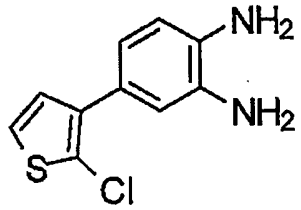


將咪唑(26.5 mg)、TCDI (405 mg，90%純度)及4-[(1R或1S)-1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(597 mg，參見化合物36.05)組合於二氯甲烷(9 ml)中，且將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘。隨後將混合物儲存於冰箱中隔夜。將混合物再在室溫下攪拌2小時，且添加其他份的咪唑(26.5 mg)及TCDI (405 mg，90%純度)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。添加溶解於二氯甲烷(9 ml)中之4-[6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]苯-1,2-二胺(460 mg)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用水稀釋且用DCM萃取。將有機相用水及鹽水洗滌，且隨後乾燥(聚矽氧濾紙)且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析純化粗殘餘物，得到601 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): Rt = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 585 $[M+H]^+$

化合物175.01.01

4-(2-氯噻吩-3-基)苯-1,2-二胺



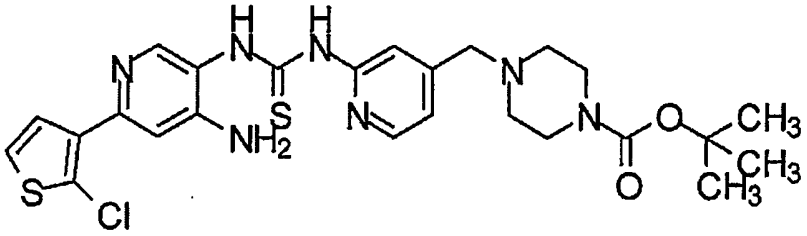
將4-溴苯-1,2-二胺(600 mg)、(2-氯噻吩-3-基)硼酸(1.04 g)及雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (113 mg)溶解於1,2-二甲氧基乙烷(20 ml)中，且添加K_2CO_3之水溶液(4.8 ml，2.0 M)。將反應混合物在130℃下在微波照射下攪拌10分鐘。將混合物過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析純化粗殘餘物，得到250 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): Rt = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 225 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 4.54 - 4.68 (m, 4H), 6.55 (d, 1H), 6.62 - 6.66 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.43 (d, 1H)。

化合物175.01.02

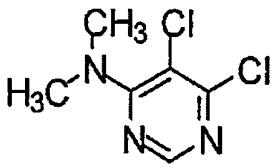
4-{[2-({[4-胺基-6-(2-氯噻吩-3-基)吡啶-3-基]硫代胺甲醯基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在惰性氛圍下將咪唑(15.1 mg)及TCDI (238 mg)溶解於二氯甲烷(9.1 ml)中。將溶液冷卻至0℃，且添加4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(325 mg，參見化合物01.02)於二氯甲烷(9.1 ml)中之溶液。將混合物儲存於冰箱中隔夜，其後添加4-(2-氯噻吩-3-基)苯-1,2-二胺(250 mg，1.11 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌5小時。將混合物用水稀釋且用DCM萃取。將經合併之有機相經聚矽氧濾紙乾燥且在減壓下濃縮。粗標題化合物未經進一步純化即使用。

化合物179.01.01

5,6-二氯-N,N-二甲基嘧啶-4-胺



在110℃下將4,5,6-三氯嘧啶(500 mg)、N-甲基甲胺於THF中之溶液(1.5 ml，2.0 M)及固體碳酸鉀(414 mg)於二噁烷中攪拌隔夜。隨後將混合物用水稀釋且用DCM萃取。將有機層經聚矽氧濾紙乾燥且在減壓下濃縮。

粗標題化合物(493 mg)未經進一步純化即使用。

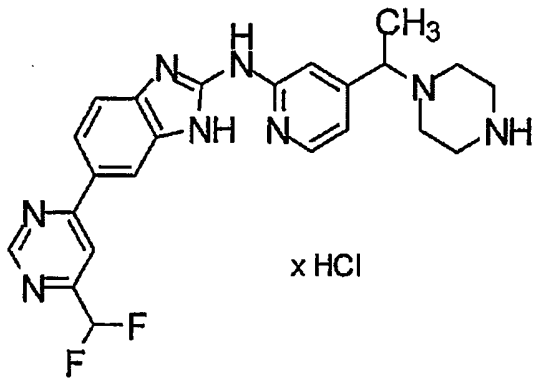
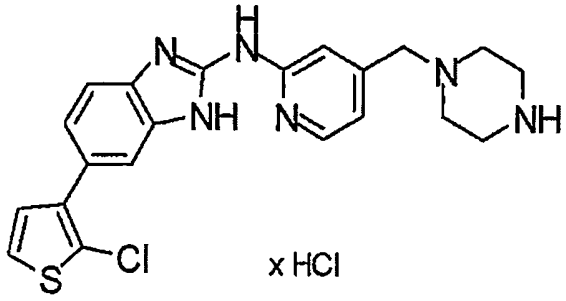
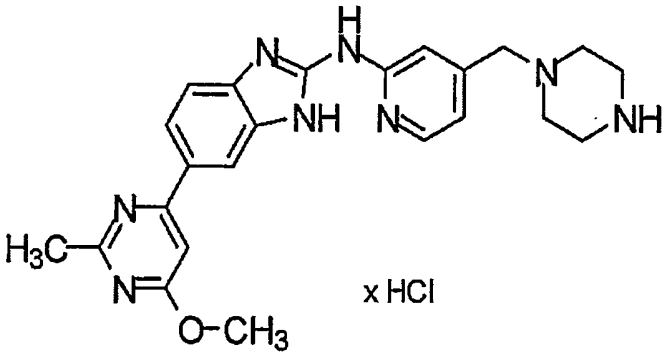
LC-MS (方法2): R_t = 1.05 min ; MS (ESIpos): m/z = 192 $[M+H]^+$

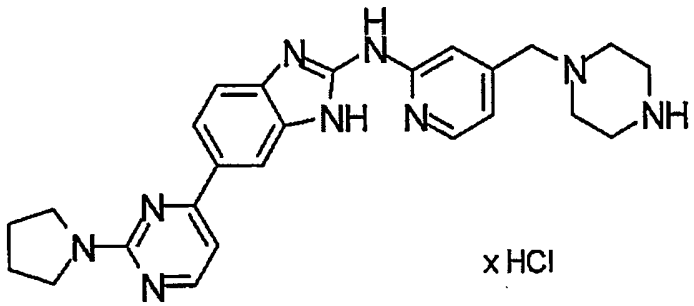
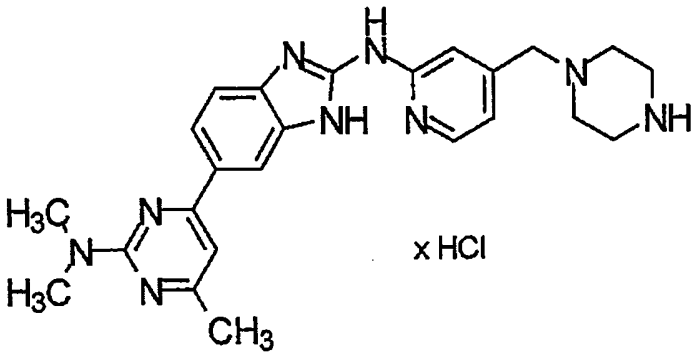
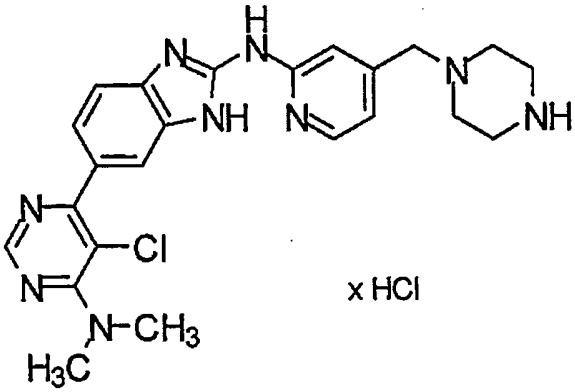
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.518 (0.95), 2.523 (0.68), 3.017 (5.70), 3.191 (16.00), 8.303 (1.46)。

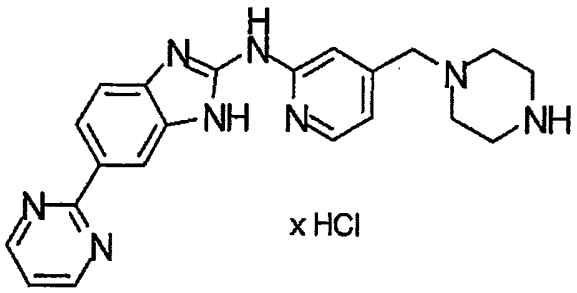
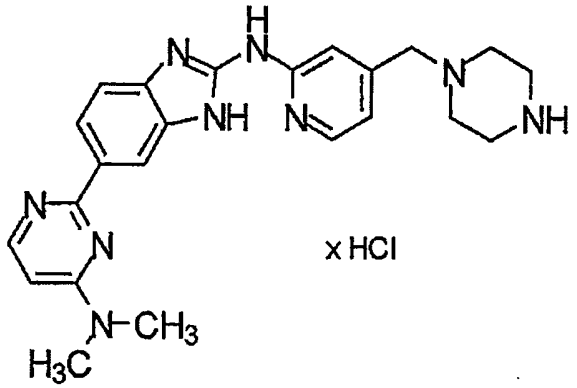
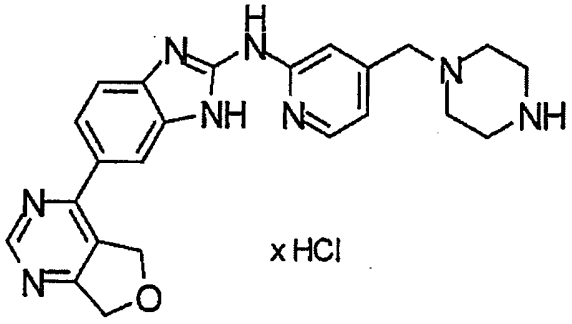
下表6中展示之以下化合物係根據以下通用程序製備：

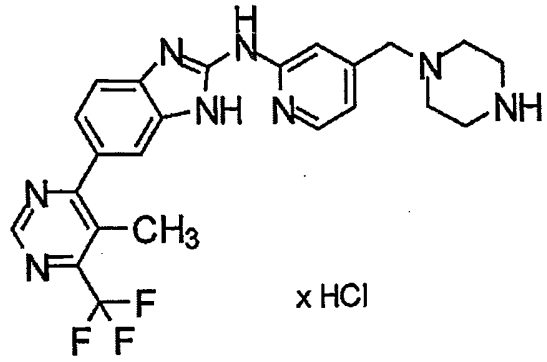
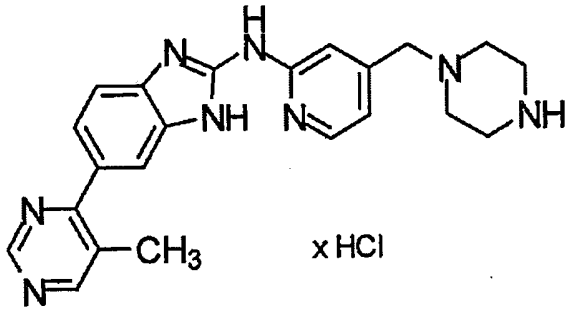
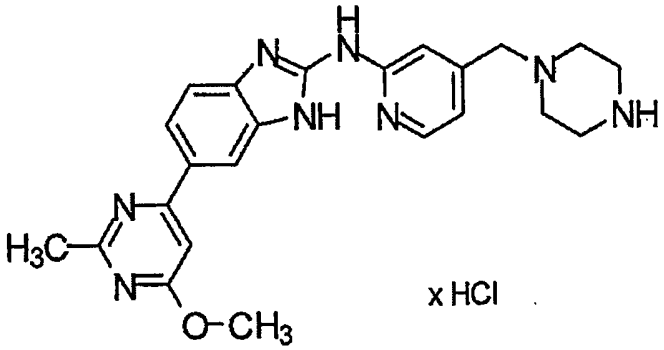
將相應Boc保護之胺(參見實例174.01至199.01，表20及21) (1 eq.)溶解於DCM及MeOH(通常2:1)之混合物中，且緩慢添加含4 N HCl之二噁烷(5 eq.)。將反應物在室溫下攪拌2與48小時之間，且隨後濃縮。粗混合物未經進一步純化即使用。

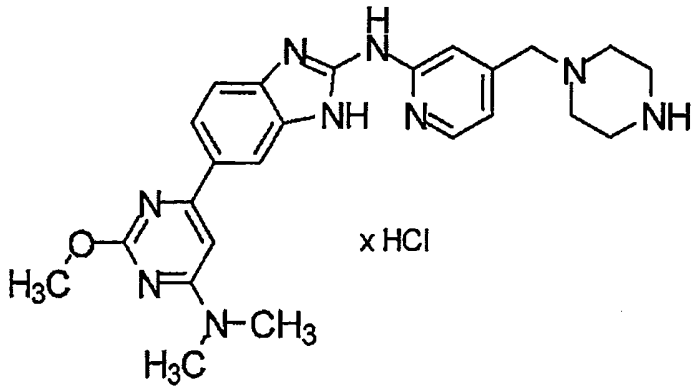
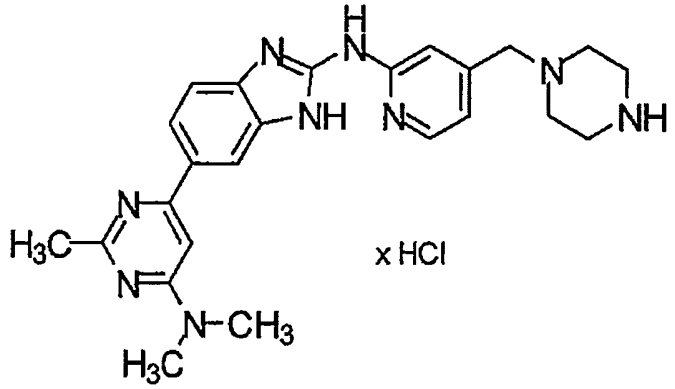
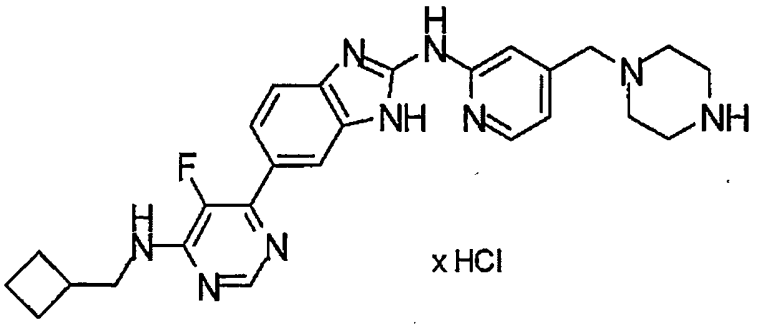
表6：

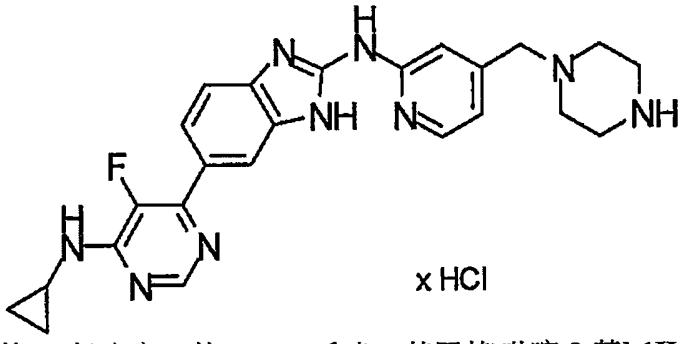
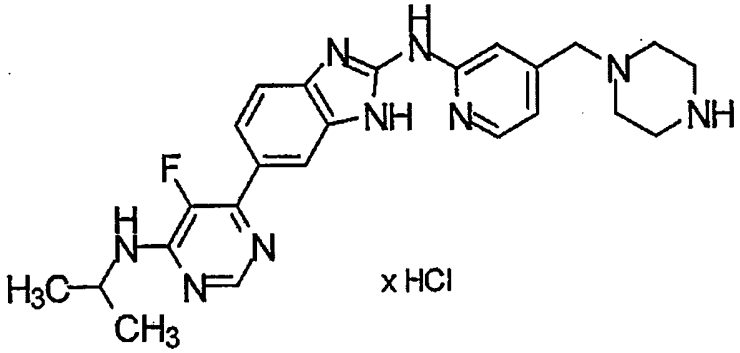
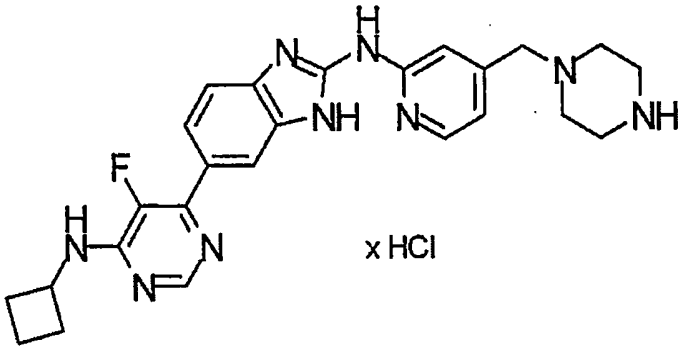
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值
化合物 **174.01**	 **6-[6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.99 min；MS (ESIpos): m/z = 451.8 $[M-H]^+$
化合物 **175.01**	 **6-(2-氯噻吩-3-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 425.5 $[M-H]^+$
化合物 **176.01**	 *來自實例186.01* **6-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.22 min；MS (ESIpos): m/z = 431.4 $[M-H]^+$

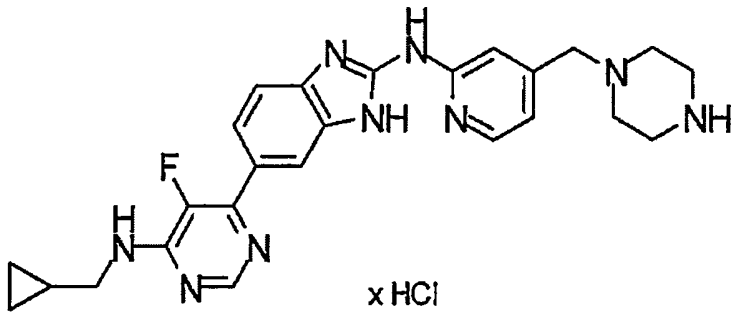
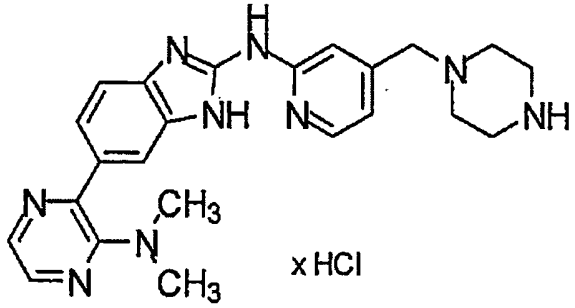
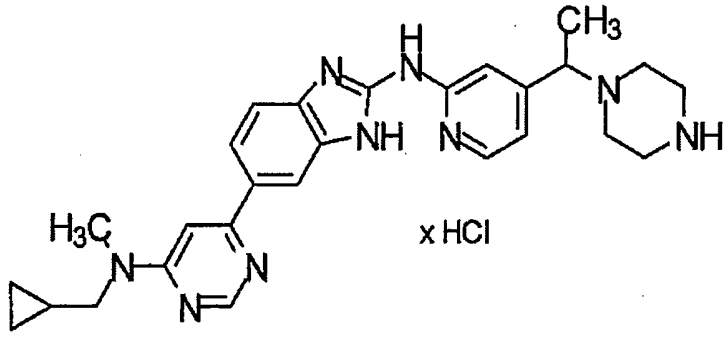
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值
化合物 **177.01**	 **N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[2-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 456 $[M-H]^+$
化合物 **178.01**	 **6-[2-(二甲胺基)-6-甲基嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 444 $[M-H]^+$
化合物 **179.01**	 **6-[5-氯-6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 464 $[M+H]^+$

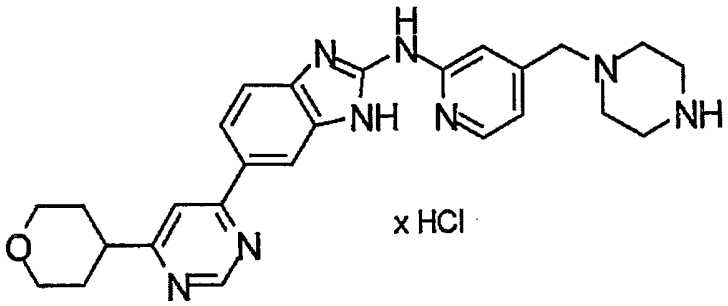
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值
化合物 **180.01**	 **N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(嘧啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$
化合物 **181.01**	 **6-[4-(二甲胺基)嘧啶-2-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$
化合物 **182.01**	 **6-(5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.83 min；MS (ESIpos): m/z = 429.7 $[M+H]^+$

化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值
化合物 **183.01**	 **6-[5-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 469.8 $[M+H]^+$
化合物 **184.01**	 **6-(5-甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.94 min；MS (ESIpos): m/z = 401 $[M+H]^+$
化合物 **185.01**	 **6-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.21 min；MS (ESIpos): m/z = 431 $[M+H]^+$

化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值
化合物 **189.01**	 **6-[6-(二甲胺基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 460.5 $[M+H]^+$
化合物 **190.01**	 **6-[6-(二甲胺基)-2-甲基嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 444.5 $[M+H]^+$
化合物 **191.01**	 **6-{6-[(環丁基甲基)胺基]-5-氟嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值
化合物 **192.01**	 **6-[6-(環丙胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.93 min；MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$
化合物 **193.01**	 **6-[5-氟-6-(丙烷-2-基胺基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$
化合物 **194.01**	 **6-[6-(環丁胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$

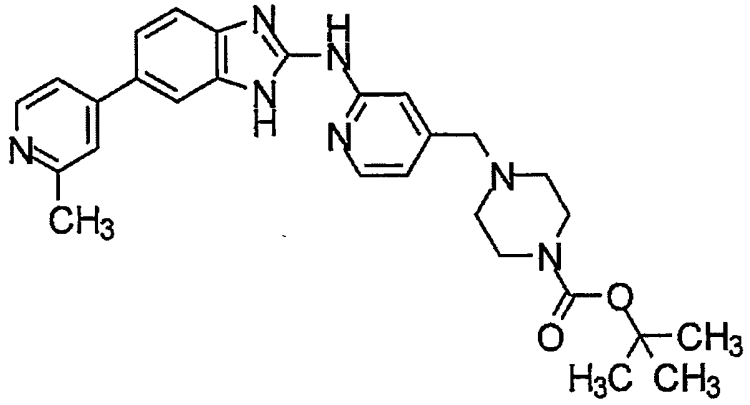
化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值
化合物 **195.01**	 **6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-氟嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$
化合物 **196.01**	 **6-[3-(二甲胺基)吡嗪-2-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$
化合物 **197.01**	 **6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

化合物	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值
化合物 **199.01**	 x HCl **N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[6-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽** LC-MS (方法2): R_t = 0.88 min；MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$

實驗章節 - 實例之描述

實例01.01

4-[(2-{[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



向4-溴-2-甲基吡啶(225 mg，1.31 mmol)及4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，936 μmol)於二噁烷(4.5 mL)及水(910 μl)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(297 mg，2.81 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2 . CH_2Cl_2$ (115 mg，140 μmol)。將混合物加熱至回流維持19小時。添加二氯甲烷，過濾混合物，且在真空中移除溶劑。相繼進行胺基相矽膠層析及製備型逆相HPLC(水及

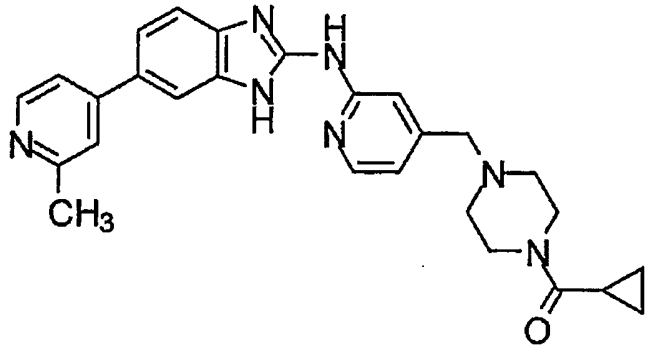
乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)，得到21.0 mg (4%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.24 min ; MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.395 (16.00), 2.359 (2.40), 2.525 (9.91), 3.501 (2.39), 7.181 (1.30), 8.260 (0.95), 8.273 (0.95)。

實例01.02

環丙基{4-[(2-{[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



向粗6-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(81.0 mg，約186 μmol)於DMF (4 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(93.6 mg，1.11 mmol)、環丙烷甲酸(24.0 mg，279 μmol)及HATU (106 mg，279 μmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加水，攪拌混合物15分鐘，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到19 mg之標題化合物。

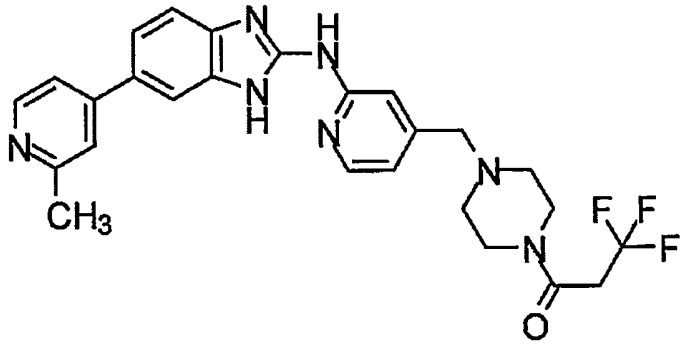
LC-MS (方法4): R_t = 1.01 min ; MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.678 (1.22), 0.685 (2.83), 0.691 (1.78), 0.698 (1.46), 0.705 (3.54), 0.709 (2.98), 0.713 (3.28), 0.721 (3.07), 0.726 (3.50), 0.733 (1.59), 1.949 (0.64), 1.956 (0.71), 1.969 (1.20), 1.981 (0.69), 2.323 (0.97), 2.327 (1.39), 2.332 (1.09), 2.366 (1.35), 2.446

(1.31), 2.518 (7.34), 2.526 (16.00), 2.539 (1.63), 2.665 (0.90), 2.669 (1.31), 2.673 (0.92), 3.525 (5.51), 3.710 (1.24), 6.946 (1.27), 6.959 (1.31), 7.202 (2.60), 7.457 (0.92), 8.271 (2.47), 8.284 (2.34), 8.439 (0.99)。

實例01.03

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗6-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(81.0 mg，約186 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(35.7 mg，279 μmol)為起始物質，實例01.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

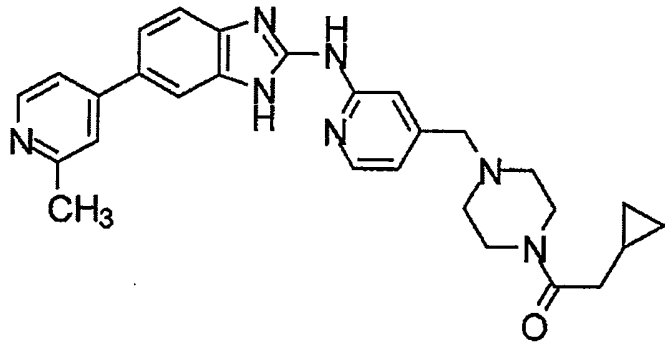
產量：33.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 510 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.322 (0.95), 2.327 (1.44), 2.332 (1.06), 2.370 (1.25), 2.383 (1.89), 2.395 (1.44), 2.411 (1.23), 2.425 (1.75), 2.437 (1.51), 2.518 (8.20), 2.525 (16.00), 2.539 (1.80), 2.665 (0.99), 2.669 (1.44), 2.673 (1.04), 3.472 (1.54), 3.484 (1.58), 3.510 (1.84), 3.526 (5.15), 3.613 (0.73), 3.640 (2.03), 3.667 (1.89), 4.050 (2.34), 6.936 (1.06), 6.949 (1.11), 7.197 (2.10), 7.457 (0.90), 8.267 (2.10), 8.281 (2.03), 8.439 (0.90)。

實例01.04

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗6-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(81.0 mg，約186 μmol)及環丙基乙酸(27.9 mg，279 μmol)為起始物質，實例01.04係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

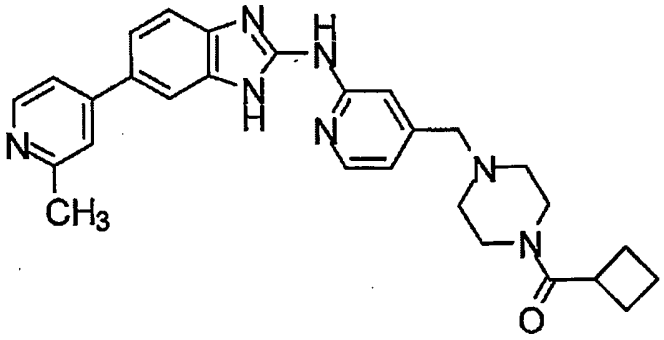
產量：10.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (0.93), 0.011 (3.08), 0.014 (2.78), 0.023 (3.17), 0.026 (2.88), 0.037 (1.07), 0.330 (1.15), 0.340 (2.73), 0.344 (2.82), 0.350 (1.53), 0.355 (1.38), 0.360 (2.93), 0.364 (2.77), 0.375 (1.11), 0.854 (1.02), 2.154 (4.93), 2.171 (4.75), 2.238 (0.86), 2.242 (1.22), 2.247 (0.93), 2.277 (2.02), 2.290 (1.82), 2.310 (2.02), 2.434 (5.35), 2.441 (16.00), 2.580 (0.80), 2.584 (1.13), 2.589 (0.80), 3.372 (1.98), 3.383 (1.80), 3.407 (1.97), 3.426 (5.59), 6.852 (1.26), 6.865 (1.31), 7.109 (2.69), 7.370 (0.96), 8.181 (2.51), 8.194 (2.44), 8.356 (0.98)。

實例01.05

環丁基{4-[(2-{[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(81.0 mg，約186 μmol)及環丁烷甲酸(27.9 mg，279 μmol)為起始物質，實例01.05係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

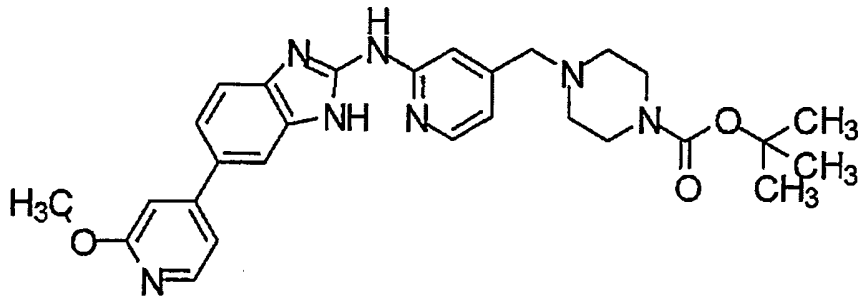
產量：31.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.862 (1.09), 1.884 (0.84), 1.889 (0.82), 2.052 (1.21), 2.061 (0.94), 2.075 (1.43), 2.083 (1.14), 2.100 (0.93), 2.106 (0.84), 2.123 (1.62), 2.128 (1.12), 2.145 (1.75), 2.169 (0.84), 2.174 (0.91), 2.322 (0.91), 2.327 (1.41), 2.332 (1.50), 2.337 (1.96), 2.352 (3.28), 2.518 (6.90), 2.525 (16.00), 2.539 (1.87), 2.665 (0.73), 2.669 (1.05), 2.673 (0.75), 3.305 (1.05), 3.473 (1.75), 3.485 (1.66), 3.500 (4.99), 6.930 (1.27), 6.944 (1.28), 7.188 (2.49), 8.262 (2.23), 8.275 (2.24), 8.438 (1.18), 8.451 (1.18)。

實例02.01

4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



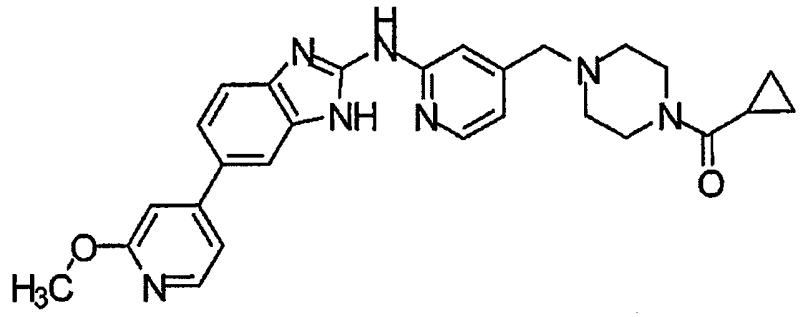
在0℃下向**1H-咪唑(83.8 mg，1.23 mmol)**及**二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(1.58 g，90%純度，8.00 mmol)**於二氯甲烷(50 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(50 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.80 g，6.16 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(27 mL)中之4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯-1,2-二胺(1.78 g，97%純度，8.00 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(1.33 mL，8.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(0.47 mL，3.1 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加飽和氯化銨溶液，將混合物攪拌30分鐘且用二氯甲烷萃取。胺基相矽膠層析得到585 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.390 (1.33), 1.396 (16.00), 2.347 (0.86), 2.360 (1.27), 2.372 (0.94), 3.321 (7.45), 3.501 (1.68), 3.894 (5.54), 5.756 (0.92), 7.194 (0.84), 8.177 (0.60), 8.190 (0.57), 8.261 (0.75), 8.273 (0.74)。

實例02.02

環丙基{4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



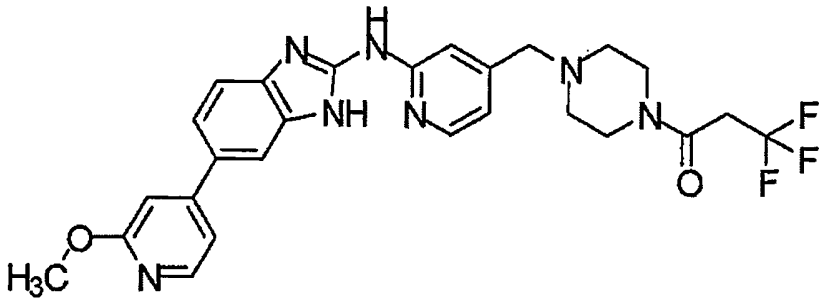
向6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，221 μmol)於DMF (8 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(153 mg，1.11 mmol)、環丙烷甲酸(57.1 mg，664 μmol)及HATU (252 mg，664 μmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加水，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到固體，其經二氯甲烷濕磨，得到73.0 mg (61%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min；MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.677 (1.07), 0.685 (2.44), 0.691 (1.47), 0.698 (1.20), 0.705 (2.94), 0.710 (2.22), 0.716 (2.52), 0.723 (2.46), 0.728 (2.97), 0.735 (1.36), 1.940 (0.61), 1.948 (0.65), 1.960 (1.10), 1.972 (0.61), 1.979 (0.56), 2.370 (1.02), 2.444 (1.02), 2.523 (1.00), 3.525 (5.78), 3.712 (0.90), 3.896 (16.00), 6.942 (1.34), 6.945 (1.41), 6.958 (1.42), 7.065 (0.72), 7.218 (2.61), 8.177 (2.02), 8.191 (1.93), 8.270 (2.35), 8.283 (2.26)。

實例02.03

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100.0 mg，221 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(85.0 mg，664 μmol)為起始物質，實例02.03係類似於用於製備實例02.02之程序而製備。

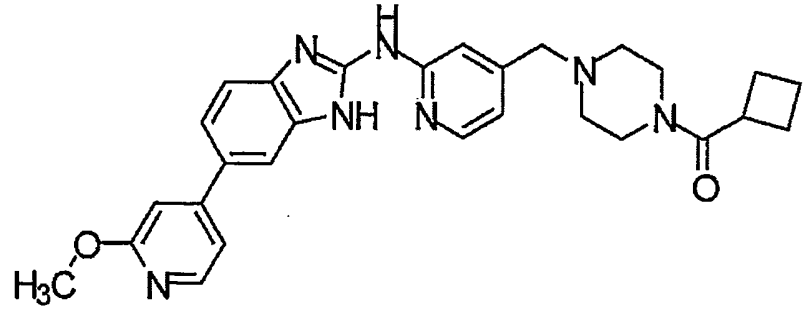
產量：50.0 mg (39%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.375 (1.20), 2.388 (1.81), 2.400 (1.37), 2.415 (1.32), 2.523 (1.07), 3.463 (1.28), 3.477 (1.77), 3.487 (1.46), 3.499 (1.44), 3.513 (1.80), 3.528 (5.65), 3.601 (0.93), 3.628 (2.68), 3.656 (2.52), 3.683 (0.79), 3.896 (16.00), 6.935 (1.30), 6.948 (1.36), 6.951 (1.36), 7.213 (2.45), 8.178 (1.79), 8.191 (1.73), 8.268 (2.24), 8.282 (2.14)。

實例02.04

環丁基{4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，221 μmol)及環丁烷甲酸(66.5 mg，664 μmol)

為起始物質，實例02.04係類似於用於製備實例02.02之程序而製備。

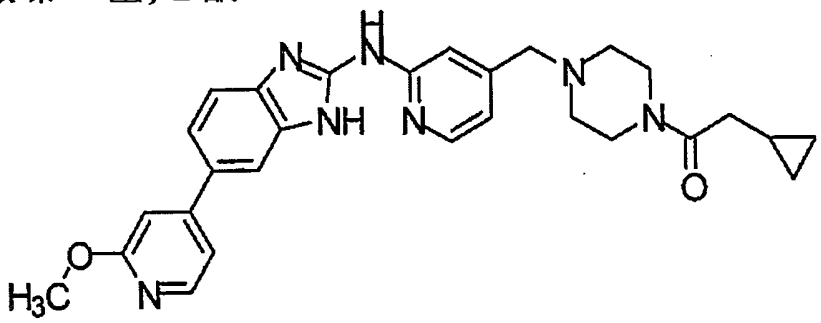
產量：86.0 mg (70%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.737 (0.74), 1.841 (0.61), 1.862 (1.19), 1.885 (0.92), 1.889 (0.90), 1.912 (0.55), 2.045 (0.76), 2.054 (1.31), 2.063 (0.96), 2.069 (0.95), 2.076 (1.50), 2.085 (1.15), 2.100 (0.83), 2.104 (0.91), 2.126 (1.72), 2.131 (1.16), 2.147 (1.83), 2.152 (1.44), 2.171 (0.86), 2.177 (0.96), 2.354 (4.04), 2.366 (2.89), 2.523 (0.83), 3.301 (1.52), 3.308 (16.00), 3.322 (2.50), 3.341 (2.57), 3.474 (1.87), 3.487 (1.59), 3.499 (6.14), 6.925 (1.60), 6.928 (1.58), 6.938 (1.63), 6.941 (1.61), 7.062 (0.76), 7.204 (2.97), 7.309 (0.71), 7.465 (0.70), 8.177 (2.26), 8.190 (2.15), 8.261 (2.63), 8.274 (2.52)。

實例02.05

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，221 μmol)及環丙基乙酸(66.5 mg，664 μmol)為起始物質，實例02.05係類似於用於製備實例02.02之程序而製備。

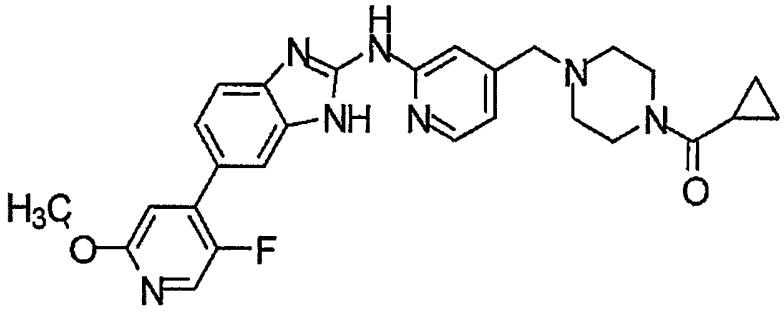
產量：69.0 mg (56%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (0.73), 0.011 (2.69), 0.014 (2.40), 0.023 (2.71), 0.026 (2.45), 0.037 (0.85), 0.329 (0.90), 0.339 (2.35), 0.343 (2.41), 0.349 (1.18), 0.354 (1.12), 0.359 (2.44), 0.364 (2.34), 0.374 (0.84), 0.855 (0.84), 2.151 (4.45), 2.168 (4.38), 2.279 (1.83), 2.291 (1.78), 2.309 (1.84), 2.436 (0.85), 3.370 (1.75), 3.404 (1.78), 3.425 (5.75), 3.809 (16.00), 6.846 (1.46), 6.859 (1.51), 6.976 (0.77), 7.123 (2.67), 7.222 (0.66), 7.379 (0.68), 8.090 (2.07), 8.104 (1.97), 8.177 (2.42), 8.191 (2.31)。

實例03.01

環丙基{4-[(2-{[6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約239 μmol)及環丙烷甲酸(30 μl，95%純度，360 μmol)為起始物質，實例03.01係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

產量：60.0 mg之標題化合物。

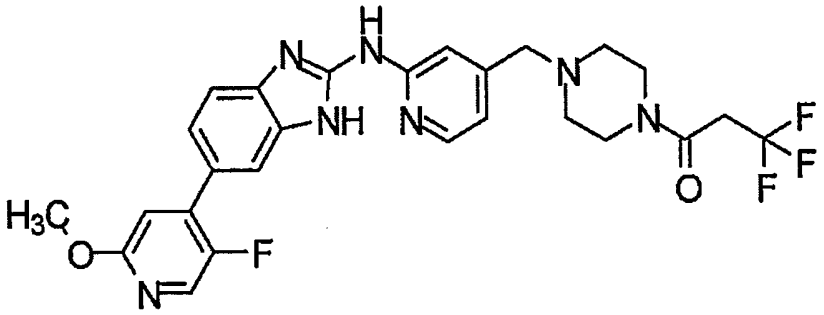
LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 502 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.676 (1.05), 0.683 (2.38),

0.689 (1.42), 0.696 (1.18), 0.703 (2.86), 0.709 (2.14), 0.714 (2.45), 0.721 (2.40), 0.726 (2.85), 0.733 (1.30), 1.028 (0.98), 1.044 (1.01), 1.961 (1.06), 3.523 (5.42), 3.879 (16.00), 6.944 (1.46), 6.947 (1.39), 6.957 (1.54), 6.959 (1.56), 7.200 (2.45), 8.205 (2.04), 8.211 (1.91), 8.270 (2.36), 8.283 (2.22)。

實例03.02

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約239 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(32 μl，360 μmol)為起始物質，實例03.02係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

產量：30.0 mg之標題化合物。

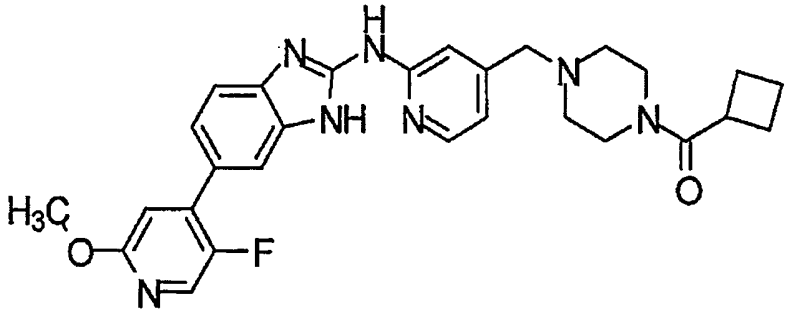
LC-MS (方法2): R_t = 1.21 min；MS (ESIpos): m/z = 544 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.856 (0.76), 1.028 (1.39), 1.044 (1.44), 2.371 (1.33), 2.384 (2.03), 2.397 (1.53), 2.413 (1.49), 2.425 (1.97), 2.437 (1.43), 3.461 (1.47), 3.473 (1.98), 3.485 (1.64), 3.496 (1.61), 3.511 (2.06), 3.526 (5.91), 3.606 (0.95), 3.633 (2.72), 3.661 (2.55), 3.879 (16.00), 6.937 (1.47), 6.940 (1.53), 6.953 (1.58), 7.196 (2.70), 8.205

(1.96), 8.211 (1.84), 8.269 (2.46), 8.282 (2.33)。

實例03.03

環丁基{4-[(2-{[6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺(100 mg，231 μmol)及環丁烷甲酸(34 μl，98%純度，350 μmol)為起始物質，實例03.03係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

產量：60.0 mg之標題化合物。

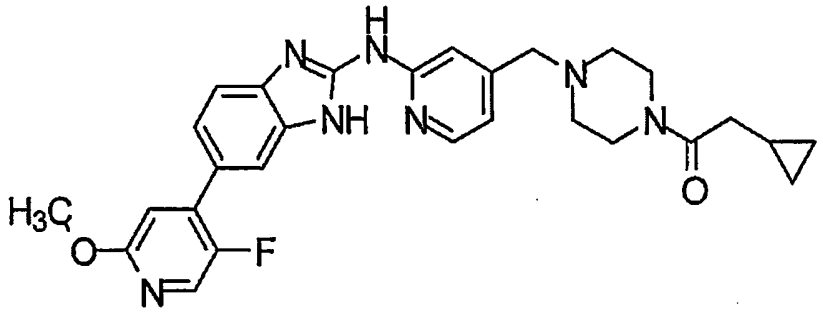
LC-MS (方法2): R_t = 1.25 min；MS (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.831 (1.05), 0.858 (1.79), 0.936 (0.93), 0.953 (0.94), 1.239 (1.12), 1.396 (1.84), 1.728 (1.02), 1.863 (1.15), 2.054 (1.23), 2.076 (1.41), 2.085 (1.18), 2.126 (1.59), 2.147 (1.68), 2.177 (0.91), 2.355 (3.84), 2.539 (4.86), 2.730 (5.68), 2.889 (6.74), 3.323 (2.68), 3.342 (2.54), 3.474 (1.83), 3.501 (5.83), 3.879 (16.00), 5.752 (1.24), 6.928 (1.49), 6.944 (1.58), 7.192 (2.44), 7.952 (0.90), 8.201 (2.14), 8.208 (2.06), 8.261 (2.55), 8.275 (2.46)。

實例03.04

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺

基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺(100 mg，231 μmol)及環丙基乙酸(33 μl，97%純度，350 μmol)為起始物質，實例03.04係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

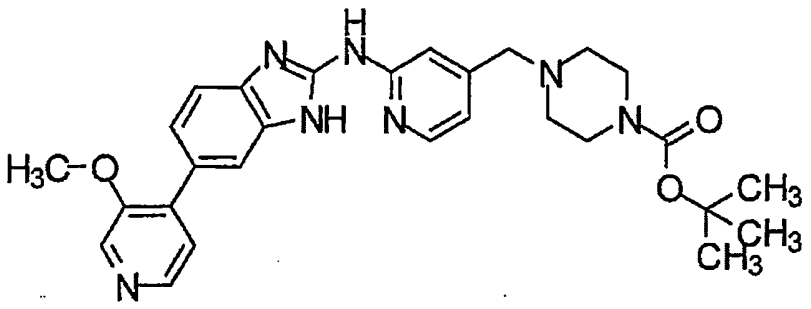
產量：60.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.21 min；MS (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.011 (2.48), 0.014 (2.36), 0.023 (2.63), 0.027 (2.39), 0.037 (0.84), 0.330 (0.81), 0.339 (2.14), 0.343 (2.28), 0.350 (1.10), 0.354 (1.05), 0.360 (2.32), 0.364 (2.27), 0.374 (0.81), 0.744 (1.35), 0.766 (1.05), 0.771 (2.20), 0.850 (1.44), 0.855 (0.86), 0.866 (1.56), 1.152 (1.33), 1.310 (1.98), 2.152 (4.27), 2.168 (4.16), 2.279 (1.90), 2.309 (1.99), 3.425 (5.80), 3.793 (16.00), 5.665 (0.69), 6.848 (1.50), 6.864 (1.60), 7.111 (2.58), 8.115 (2.21), 8.121 (2.10), 8.179 (2.49), 8.192 (2.37)。

實例04.01

4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



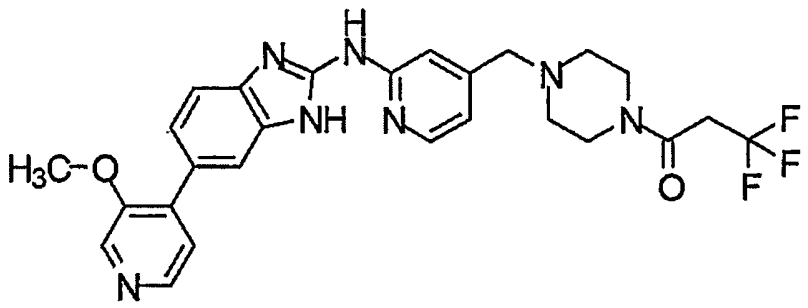
向N-[4-(氯甲基)吡啶-2-基]-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺(870 mg，2.38 mmol)於DMF (20 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(1.64 g，11.9 mmol)及哌嗪-1-甲酸第三丁酯(685 mg，97%純度，3.57 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且使固體沈澱且藉由過濾收集。添加乙酸乙酯/甲醇(1:1)至固體中，且將混合物攪拌15分鐘。藉由過濾移除固體，且在真空中濃縮溶液。矽膠層析得到800 mg (59%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.25 min；MS (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.039 (1.85), 1.056 (4.16), 1.074 (2.09), 1.396 (16.00), 2.349 (0.92), 2.361 (1.36), 2.374 (0.98), 2.730 (2.27), 2.889 (2.88), 3.312 (7.39), 3.427 (0.85), 3.439 (0.91), 3.444 (0.91), 3.457 (0.91), 3.499 (1.84), 3.905 (4.57), 4.320 (0.59), 4.332 (1.12), 4.346 (0.55), 6.913 (0.54), 6.916 (0.54), 6.926 (0.55), 6.930 (0.55), 7.189 (0.68), 7.357 (0.76), 7.369 (0.80), 8.248 (1.27), 8.254 (0.96), 8.260 (1.22), 8.268 (0.86), 8.434 (1.93)。

實例04.02

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，約191 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(26 μl，98%純度，290 μmol)為起始物質，實例04.02係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

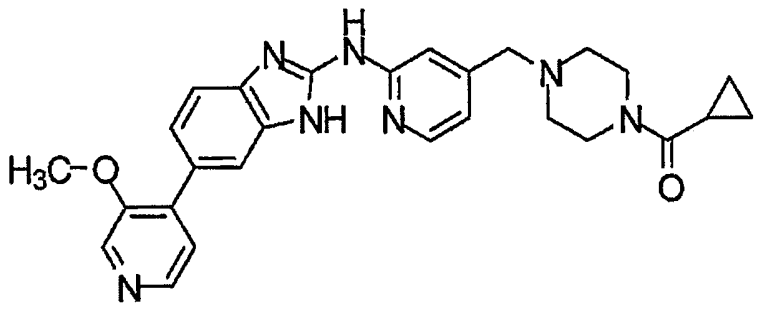
產量：50.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.40 (dt, 4H), 3.43 - 3.55 (m, 6H), 3.63 (q, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.92 (d, 1H), 7.15 - 7.85 (m, 5H), 8.19 - 8.30 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 12.15 (br s, 1H)。

實例04.03

環丙基{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，約191 μmol)及環丙烷甲酸(24 μl，95%純度，290 μmol)為起始物質，實例04.03係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

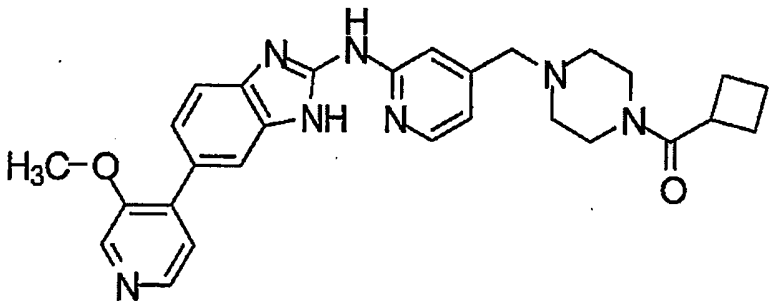
產量：60.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIneg): m/z = 482 $[M-H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.685 (1.11), 0.690 (0.81), 0.698 (0.66), 0.705 (1.33), 0.710 (1.10), 0.717 (1.25), 0.723 (1.24), 0.729 (1.40), 0.735 (0.72), 1.396 (16.00), 3.523 (2.74), 3.907 (5.91), 5.752 (2.33), 6.935 (0.73), 6.949 (0.74), 7.207 (1.16), 7.358 (1.03), 7.370 (1.08), 8.249 (1.28), 8.261 (1.65), 8.278 (1.02), 8.435 (2.20)。

實例04.04

環丁基{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，約191 μmol)及環丁烷甲酸(28 μl，97%純度，290 μmol)為起始物質，實例04.04係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

產量：40.0 mg之標題化合物。

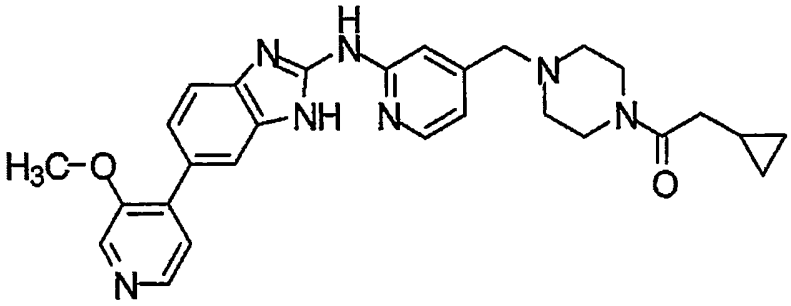
LC-MS (方法2): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.66 - 1.78 (m, 1H), 1.80 - 1.95 (m, 1H), 1.99 - 2.21 (m, 4H), 2.29 - 2.41 (m, 4H), 3.32 (br d, 3H), 3.42 - 3.53 (m, 4H), 3.84 - 3.94 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 7.12 - 7.81 (m, 5H), 8.25

(dd, 2H), 8.42 (s, 1H), 10.62 (br s, 1H), 12.16 (br s, 1H)。

實例04.05

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，約191 μmol)及環丙基乙酸(26 μl，98%純度，290 μmol)為起始物質，實例04.05係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

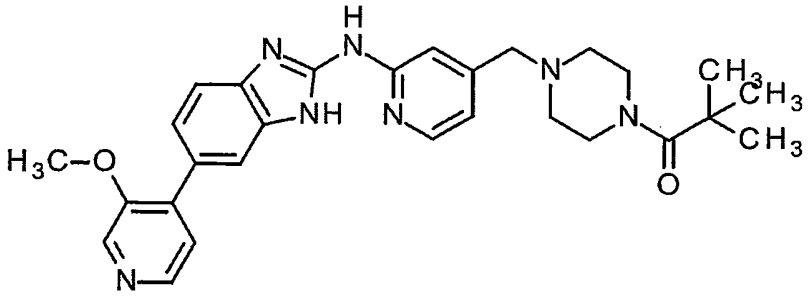
產量：40.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.09 (q, 2H), 0.37 - 0.47 (m, 2H), 0.90 - 0.96 (m, 1H), 2.24 (d, 2H), 2.32 - 2.43 (m, 4H), 3.39 - 3.62 (m, 6H), 3.90 (s, 3H), 6.92 (d, 1H), 7.15 - 7.30 (m, 2H), 7.32 - 7.84 (m, 3H), 8.18 - 8.32 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 12.15 (br s, 1H)。

實例04.06

1-{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-2,2-二甲基丙-1-酮



以粗6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(80.0 mg，約152 μmol)及2,2-二甲基丙酸(26 μl，230 μmol)為起始物質，實例04.06係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

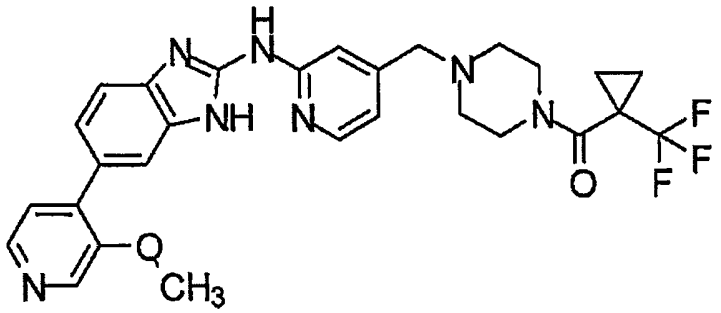
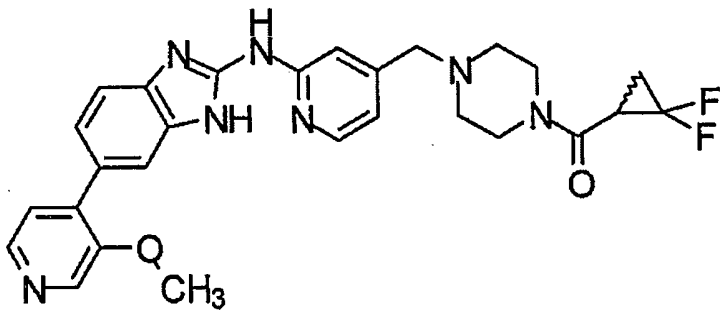
產量：23.0 mg之標題化合物。

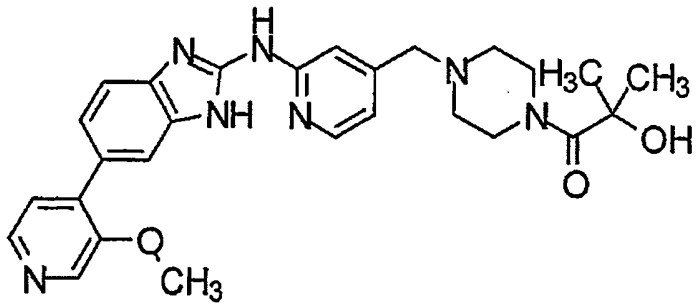
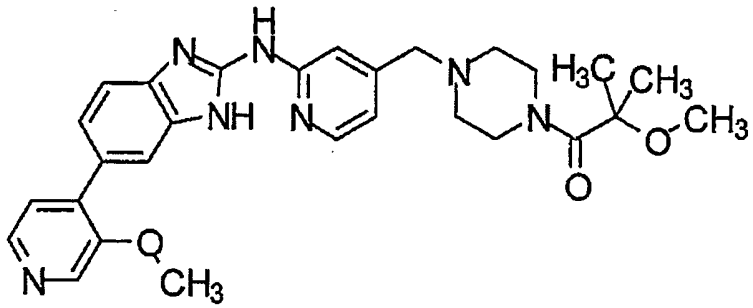
LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.184 (16.00), 2.373 (0.92), 2.385 (1.40), 2.397 (0.98), 3.497 (2.02), 3.572 (1.14), 3.906 (3.59), 6.926 (0.61), 6.929 (0.59), 6.939 (0.59), 6.942 (0.58), 7.358 (0.63), 7.370 (0.67), 8.248 (1.17), 8.260 (1.99), 8.273 (0.88), 8.435 (1.89)。

下表7中之實例化合物係類似於製備實例117.02而合成，隨後藉由製備型逆相HPLC或矽膠層析純化。

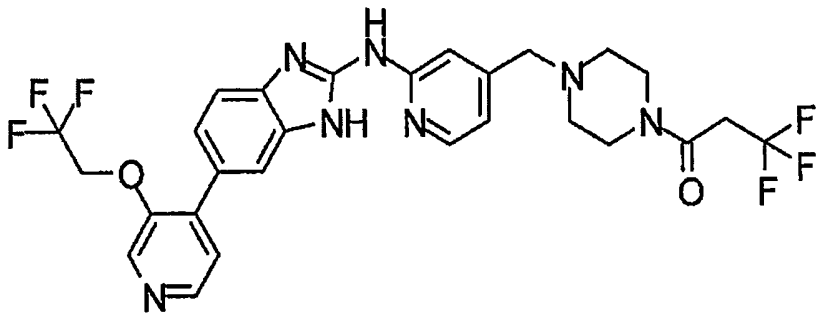
表7：

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例04.07	 **{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIneg): m/z = 550 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.165 (0.71), 1.181 (3.07), 1.236 (0.50), 1.275 (1.89), 1.287 (3.70), 1.306 (1.28), 2.421 (3.75), 2.518 (1.58), 2.523 (1.15), 3.520 (6.95), 3.595 (2.05), 3.905 (16.00), 6.925 (2.15), 6.929 (2.18), 6.939 (2.17), 6.942 (2.23), 7.198 (2.33), 7.259 (0.60), 7.359 (2.74), 7.371 (2.85), 8.248 (5.17), 8.260 (6.22), 8.275 (3.31), 8.435 (7.74), 10.670 (0.75), 12.188 (0.65)。 SM：化合物04.07及1-(三氟甲基]環丙烷甲酸
實例04.08	 **((1RS)-2,2-二氟環丙基){4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIneg): m/z = 518 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.801 (0.43), 1.813 (0.58), 1.830 (0.66), 1.842 (0.69), 1.863 (0.52), 1.877 (0.47), 1.883 (0.68), 1.897 (0.86), 1.916 (0.80), 1.929 (0.52), 2.327 (0.55), 2.332 (0.48), 2.345 (0.78), 2.361 (0.82), 2.394 (1.30), 2.405 (1.54), 2.422 (1.03), 2.518 (1.51), 2.523 (1.37), 2.535 (0.49), 2.539 (0.56), 2.544 (0.49), 3.105 (0.55), 3.126 (0.60), 3.134 (0.69), 3.140 (0.69), 3.154 (0.61), 3.159 (0.73), 3.167 (0.62), 3.187 (0.52), 3.491 (0.40), 3.525 (7.20), 3.547 (1.50), 3.563 (1.24), 3.570 (0.82), 3.580 (0.96), 3.587 (0.97), 3.596 (0.96), 3.650 (0.76), 3.660 (0.68), 3.667 (0.68), 3.675 (0.46), 3.684 (0.40), 3.693 (0.41), 3.906 (16.00), 6.931 (2.09), 6.934 (2.07), 6.944 (2.06), 6.948 (2.07), 7.203 (2.56), 7.266 (0.60), 7.359 (2.69), 7.371 (2.76), 8.248 (4.80), 8.260 (4.55), 8.264 (3.54), 8.278 (3.08), 8.435 (7.33), 10.679 (0.66), 12.195 (0.59)。 SM：化合物04.07及(1RS)-2,2-二氟環丙烷甲酸

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例04.09	 **2-羥基-1-{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-甲基丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 0.95 min；MS (ESIneg): m/z = 500 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.303 (16.00), 1.323 (0.48), 2.399 (1.43), 3.495 (2.84), 3.905 (10.51), 6.921 (0.89), 6.924 (0.89), 6.934 (0.88), 6.937 (0.90), 7.243 (0.92), 7.247 (0.83), 7.264 (0.77), 7.268 (0.78), 7.359 (1.66), 7.371 (1.69), 8.246 (2.21), 8.255 (1.63), 8.258 (2.27), 8.267 (1.36), 8.433 (3.33)。 SM：化合物04.07及2-羥基-2-甲基丙酸
實例04.10	 **2-甲氧基-1-{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-甲基丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min；MS (ESIneg): m/z = 514 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.315 (16.00), 2.419 (1.01), 2.518 (0.46), 3.130 (11.79), 3.501 (2.99), 3.905 (6.47), 6.927 (0.91), 6.930 (0.91), 6.941 (0.89), 6.943 (0.92), 7.197 (0.90), 7.358 (1.03), 7.370 (1.07), 8.247 (1.92), 8.260 (3.09), 8.274 (1.38), 8.435 (3.04)。 SM：化合物04.07及2-甲氧基-2-甲基丙酸

實例05.01

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



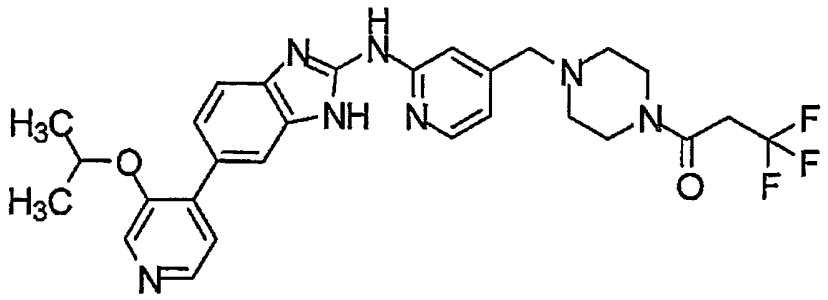
向粗N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(159 mg，約229 μmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(115 mg，1.37 mmol)、3,3,3-三氟丙酸(31 μl，98%純度，340 μmol)及HATU (130 mg，343 μmol)。將混合物在室溫下攪拌16小時。添加水，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，其經二氯甲烷及己烷之混合物濕磨，得到43 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 594 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.41 (dt, 4H), 3.42 - 3.56 (m, 6H), 3.66 (q, 2H), 4.91 (q, 2H), 6.90 - 6.98 (m, 1H), 7.14 - 7.58 (m, 4H), 7.67 (br s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 12.20 (br s, 1H), 12.64 - 13.71 (m, 1H)。

實例06.01

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[3-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



以粗N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[3-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(110 mg，約141 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(54.0 mg，422 μmol)為起始物質，實例06.01係類似於用於製備實例02.02之程序而製備。

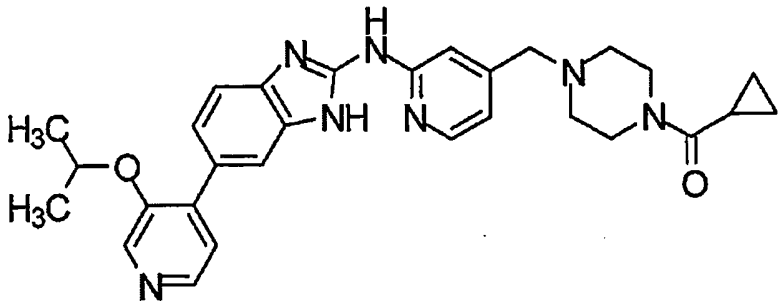
產量：35.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ES+): m/z = 554 [M+1]

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.227 (16.00), 1.242 (15.73), 2.323 (0.69), 2.327 (0.94), 2.331 (0.71), 2.373 (3.11), 2.386 (4.75), 2.398 (3.61), 2.414 (3.40), 2.427 (4.67), 2.439 (3.31), 2.518 (3.60), 2.523 (2.54), 2.540 (1.57), 2.665 (0.67), 2.669 (0.92), 2.673 (0.67), 3.462 (3.42), 3.476 (4.71), 3.487 (3.91), 3.499 (3.82), 3.512 (5.03), 3.525 (15.50), 3.606 (2.34), 3.634 (6.70), 3.661 (6.28), 3.688 (2.02), 4.575 (1.11), 4.590 (2.83), 4.605 (3.87), 4.621 (2.86), 4.636 (1.12), 5.756 (9.43), 6.924 (3.82), 6.927 (3.70), 6.937 (3.75), 6.940 (3.88), 7.202 (6.21), 7.303 (1.19), 7.370 (2.14), 7.787 (0.87), 8.222 (8.15), 8.234 (7.52), 8.270 (5.42), 8.283 (5.13), 8.398 (12.48), 10.647 (1.53), 12.147 (3.07)。

實例06.02

環丙基(4-{[2-({6-[3-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



以粗N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[3-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(110 mg，約141 μmol)及環丙烷甲酸(36.3 mg，422 μmol)為起始物質，實例06.02係類似於用於製備實例02.02之程序而製備。

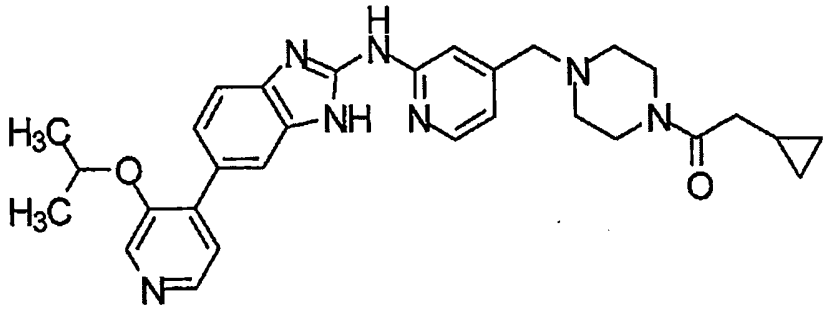
產量：35.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min；MS (ES+): m/z = 512 [M+H]

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.63 - 0.77 (m, 4H), 1.24 (br d, 6H), 1.91 - 2.02 (m, 1H), 2.30 - 2.47 (m, 4H), 3.42 - 3.80 (m, 6H), 4.61 (dt, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.25 - 7.85 (m, 4H), 8.24 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.66 (br s, 1H), 12.16 (br s, 1H)。

實例06.03

2-環丙基-1-(4-{[2-({6-[3-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)乙酮



以粗N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[3-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(110 mg，約141 μmol)及環丙基乙酸(42.2

mg，422 μmol)為起始物質，實例06.03係類似於用於製備實例02.02之程序而製備。

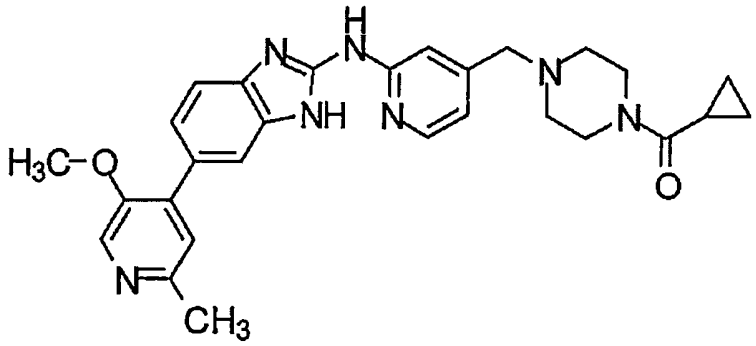
產量：21.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ES+): m/z = 526 [M+H]

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.06 - 0.15 (m, 2H), 0.39 - 0.49 (m, 2H), 0.88 - 1.01 (m, 1H), 1.24 (br d, 6H), 2.25 (d, 2H), 2.33 - 2.45 (m, 4H), 3.41 - 3.57 (m, 6H), 4.61 (dt, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.25 - 7.86 (m, 4H), 8.23 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.65 (br s, 1H), 12.15 (s, 1H)。

實例07.01

環丙基{4-[(2-{[6-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



向6-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺(65.0 mg，151 μmol)於二氯甲烷(1.0 mL，16 mmol)中之攪拌溶液中添加三乙胺(50 μl，360 μmol)及環丙烷碳醯氯(17 μl，190 μmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。添加飽和碳酸氫鈉溶液，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鎂)且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，其經乙醚濕磨，得到40 mg (53%產率)之標題化合物。

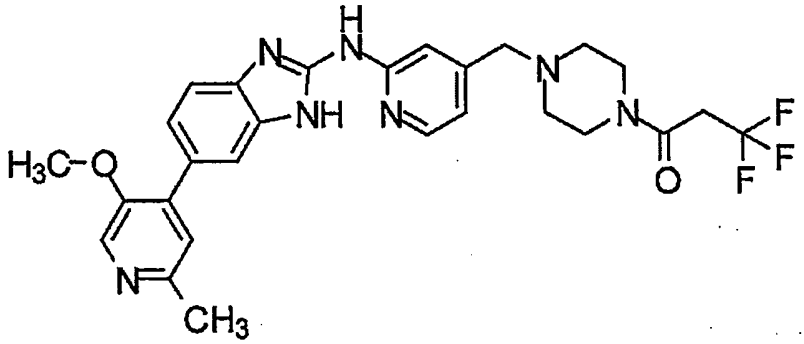
LC-MS (方法5): R_t = 2.21 min；MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.59-0.82 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.45 (m, 5H), 3.52(m, 4H), 3.70 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.94 (m, 1H), 7.18-7.33 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 10.70 (s, 1H), 12.10 (s, 1H)。

^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 6.9, 10.2, 23.1, 41.5, 44.8, 52.4, 53.0, 56.4, 60.6, 110.5, 116.5, 121.6, 123.7, 127.4, 133.9, 138.2, 146.9, 149.4, 150.2, 150.4, 150.5, 153.6, 170.9。

實例07.02

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗6-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(180 mg，約309 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(35 μl，400 μmol)為起始物質，實例07.02係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

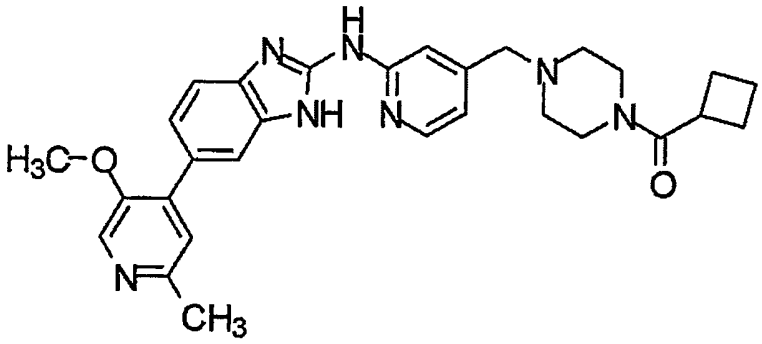
產量：100.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.35 - 2.48 (m, 7H), 3.43 - 3.57 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.94 (d, 1H), 7.09 - 7.89 (m, 5H), 8.20 - 8.35 (m, 2H), 10.66 (br s, 1H), 12.17 (br s, 1H)。

實例07.03

環丁基{4-[(2-{[6-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



向6-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺(100 mg，233 μmol)於四氫呋喃(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(100 μl，720 μmol)及環丁烷碳醯氯(35 μl，310 μmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。添加飽和碳酸氫鈉溶液，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鎂)且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到62 mg (52%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 2.33 min ; MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$

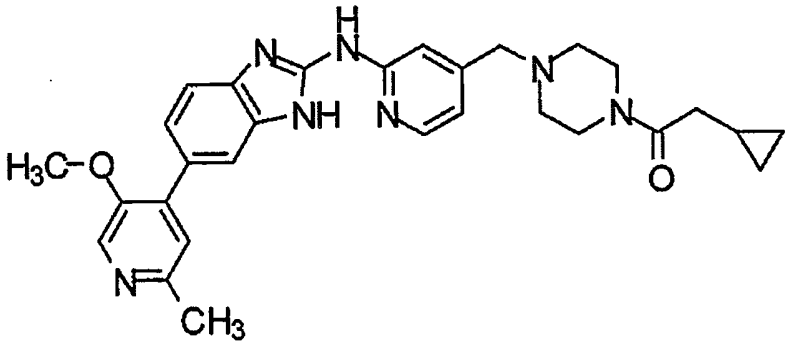
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.72 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.98-2.22 (m, 4H), 2.34 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 3.48 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.12-7.33 (m, 3H), 7.33-7.90 (m, 2H), 8.22-8.34 (m, 2H), 10.66 (s, 1H), 12.17 (s, 1H)。

^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 17.3, 23.1, 24.5, 36.2, 41.1, 44.3, 52.4, 52.9, 56.4, 60.6, 110.4, 116.4, 123.6, 134.0, 138.1, 146.9, 149.4, 150.4, 153.6, 171.9。

實例07.04

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺

基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



向6-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺(100 mg，233 μmol)於四氫呋喃(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(100 μl，720 μmol)及環丙基乙醯氯(45 μl，440 μmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。添加飽和碳酸氫鈉溶液，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鎂)且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，其經戊烷濕磨，得到65 mg (55%產率)之標題化合物。

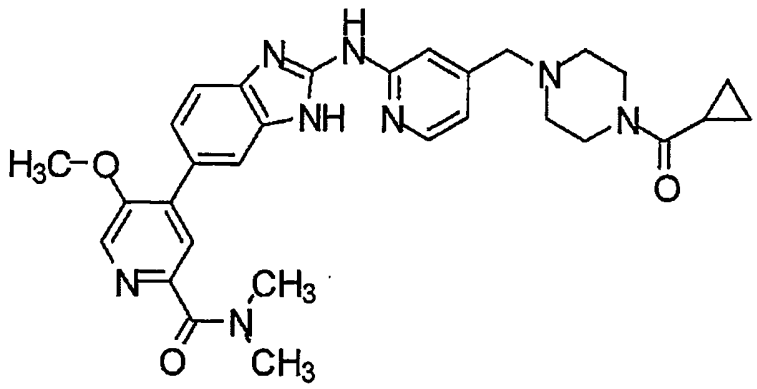
LC-MS (方法5): R_t = 2.30 min；MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.10 (m, 2H), 0.44 (m, 2H), 0.94 (m, 1H), 2.24 (d, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.45 (s 3H), 3.45 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.92 (m, 1H), 7.09-7.32 (m, 3H), 7.32-7.88 (m, 2H), 8.17-8.31 (m, 2H), 10.66 (s, 1H), 12.16 (s, 1H)。

^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 4.2, 7.2, 23.1, 37.3, 40.9, 45.0, 52.3, 53.0, 56.4, 60.6, 110.4, 116.4, 123.6, 134.0, 138.1, 146.9, 149.4, 150.3, 150.41, 150.43, 153.6, 170.2。

實例08.01

4-{2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}-5-甲氧基-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺



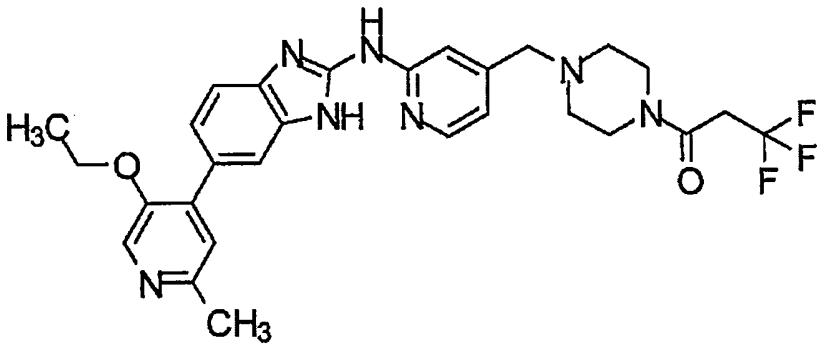
向4-溴-5-甲氧基-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺(206 mg，796 μmol)及環丙基{4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮(200 mg，398 μmol)於二噁烷(2.5 mL)及水(500 μl)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(173 mg，1.63 mmol)及 $Pd(dppf)Cl_2 . CH_2Cl_2$ (65.0 mg，79.6 μmol)。將混合物加熱至回流維持16小時。添加甲醇，過濾混合物，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到130 mg (57%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 2.67 min；MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.675 (1.04), 0.682 (2.25), 0.688 (1.57), 0.695 (1.21), 0.702 (2.75), 0.708 (1.68), 0.710 (1.61), 0.716 (2.35), 0.723 (2.39), 0.728 (2.89), 0.735 (1.48), 1.089 (0.51), 1.934 (0.60), 1.941 (0.65), 1.945 (0.51), 1.953 (1.05), 1.959 (0.57), 1.965 (0.63), 1.972 (0.58), 2.373 (0.97), 2.443 (0.97), 2.490 (1.79), 2.495 (3.91), 2.500 (5.61), 2.505 (4.18), 2.509 (2.05), 3.019 (8.33), 3.078 (9.10), 3.309 (16.00), 3.521 (5.24), 3.701 (0.85), 3.970 (12.24), 6.933 (1.42), 6.936 (1.45), 6.946 (1.45), 6.950 (1.47), 7.208 (2.35), 7.278 (0.51), 7.297 (0.57), 7.562 (6.03), 7.567 (0.70), 8.262 (2.17), 8.277 (2.12), 8.416 (5.24), 10.663 (0.61)。

實例09.01

1-{4-[(2-{[6-(5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



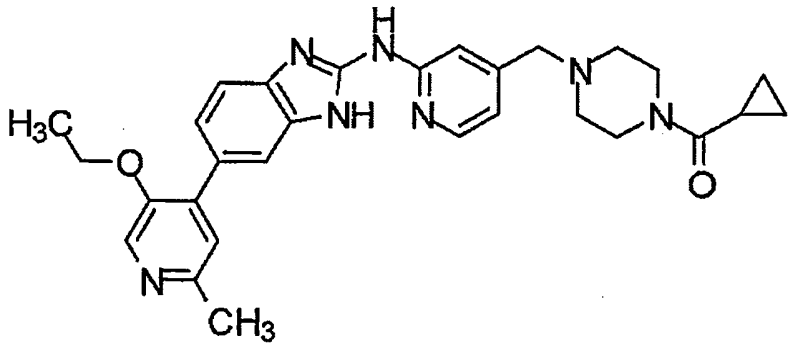
向6-(5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺(80.0 mg，180 μmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(200 μl，1.4 mmol)及3,3,3-三氟丙醯氯(46 μl，450 μmol)。將混合物在室溫下攪拌0.5小時。添加飽和碳酸氫鈉溶液，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鎂)且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到23 mg (23%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 2.50 min；MS (ESIpos): m/z = 554 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.089 (0.47), 1.175 (0.68), 1.193 (0.46), 1.232 (0.95), 1.270 (3.65), 1.288 (7.67), 1.306 (4.05), 1.355 (0.43), 2.393 (2.80), 2.404 (2.38), 2.435 (3.69), 2.446 (16.00), 2.495 (9.42), 2.499 (11.12), 2.502 (8.84), 3.306 (14.41), 3.373 (1.00), 3.390 (1.51), 3.477 (3.06), 3.512 (3.28), 3.531 (7.20), 3.596 (1.20), 3.623 (3.28), 3.651 (3.20), 3.678 (1.08), 4.079 (1.38), 4.096 (4.11), 4.113 (4.09), 4.131 (1.32), 5.747 (1.42), 6.928 (2.04), 6.942 (2.08), 7.205 (3.50), 7.242 (4.75), 7.287 (1.55), 7.308 (1.94), 7.442 (1.38), 7.461 (1.10), 7.694 (1.44), 8.249 (5.15), 8.266 (2.72), 8.279 (2.50)。

實例09.02

環丙基{4-[(2-{[6-(5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以6-(5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺(80.0 mg，180 μmol)及環丙烷碳醯氯(21 μl，230 μmol)為起始物質，實例09.02係類似於用於製備實例09.01之程序而製備。

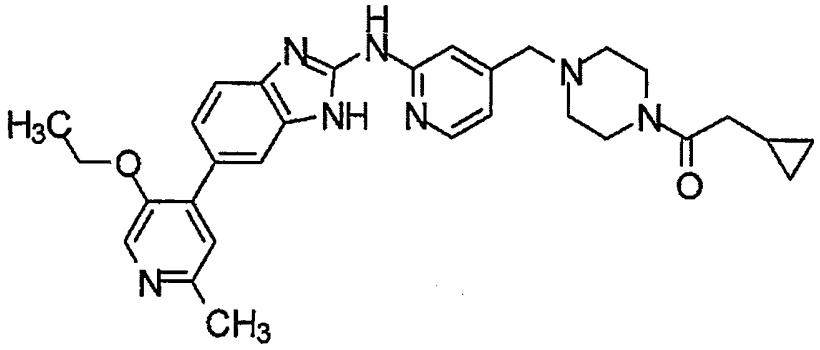
產量：54.0 mg (56%)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 2.37 min；MS (ESIpos): m/z = 512 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.444 (1.86), 2.490 (0.86), 2.495 (1.97), 2.500 (2.80), 2.505 (1.97), 2.509 (0.86), 3.302 (16.00), 8.245 (0.54)。

實例09.03

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



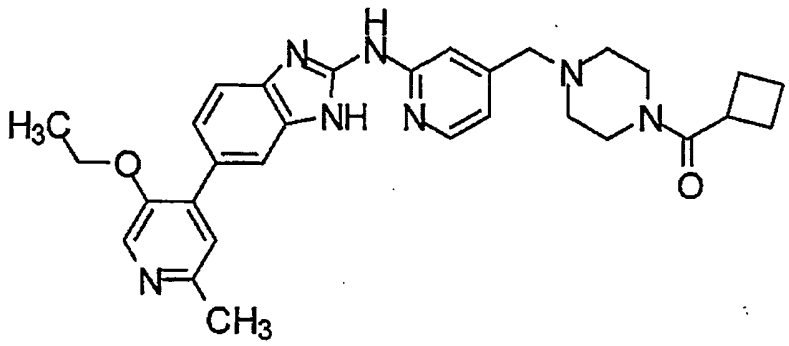
向6-(5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺(80.0 mg，180 μmol)於二氯甲烷(1.0 mL)中之攪拌溶液中添加三乙胺(200 μl，1.4 mmol)及環丙基乙醯氯(27.8 mg，234 μmol)。將混合物在室溫下攪拌0.5小時。進一步添加環丙基乙醯氯(10 mg，80 μmol)，且將混合物在室溫下攪拌0.5小時。添加飽和碳酸氫鈉溶液，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到65.0 mg (69%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 2.50 min；MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.011 (1.54), 0.013 (1.62), 0.025 (1.73), 0.036 (0.52), 0.329 (0.44), 0.338 (1.28), 0.343 (1.40), 0.348 (0.77), 0.353 (0.73), 0.358 (1.41), 0.363 (1.49), 0.374 (0.48), 0.855 (0.51), 1.182 (1.46), 1.200 (2.82), 1.216 (1.51), 2.148 (2.73), 2.166 (2.68), 2.278 (1.61), 2.292 (1.77), 2.307 (1.64), 2.357 (8.76), 2.410 (1.78), 2.414 (2.31), 2.419 (1.76), 3.232 (16.00), 3.367 (1.54), 3.418 (4.57), 3.988 (0.78), 4.005 (2.30), 4.022 (2.23), 4.039 (0.70), 5.663 (0.89), 6.834 (1.15), 6.847 (1.16), 7.118 (2.10), 7.145 (1.58), 7.215 (0.52), 8.158 (3.14), 8.172 (1.66), 8.185 (1.51), 10.551 (0.47), 12.052 (0.50)。

實例09.04

環丁基{4-[(2-{[6-(5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以6-(5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺(80.0 mg，180 μmol)及環丁烷碳醯氯(27 μl，230 μmol)為起始物質，實例09.04係類似於用於製備實例09.01之程序而製備。

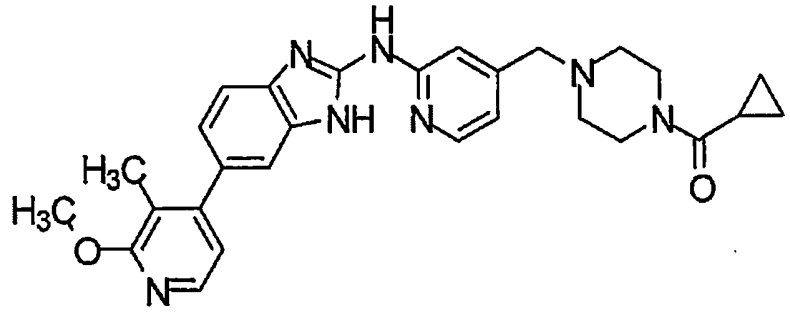
產量：71.0 mg (75%)。

LC-MS (方法5): R_t = 2.53 min；MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.267 (1.48), 1.284 (2.78), 1.301 (1.63), 1.711 (0.45), 1.735 (0.56), 1.858 (0.66), 1.880 (0.67), 1.903 (0.41), 2.051 (1.03), 2.072 (1.23), 2.101 (0.84), 2.123 (1.25), 2.146 (1.40), 2.169 (0.82), 2.349 (3.71), 2.443 (6.82), 2.495 (2.34), 2.499 (2.58), 3.272 (0.47), 3.314 (16.00), 3.331 (3.28), 3.490 (4.38), 4.072 (0.74), 4.090 (1.93), 4.108 (1.86), 4.124 (0.67), 6.910 (1.20), 6.922 (1.16), 7.198 (2.03), 7.229 (1.66), 7.299 (0.65), 8.243 (2.55), 8.253 (1.57), 8.266 (1.31), 12.130 (0.48)。

實例10.01

環丙基{4-[(2-{[6-(2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以環丙基{4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮(200 mg，398 μmol)及4-碘-2-甲氧基-3-甲基吡啶(130 mg，522 μmol)為起始物質，實例10.01係類似於用於製備實例08.01之程序而製備。

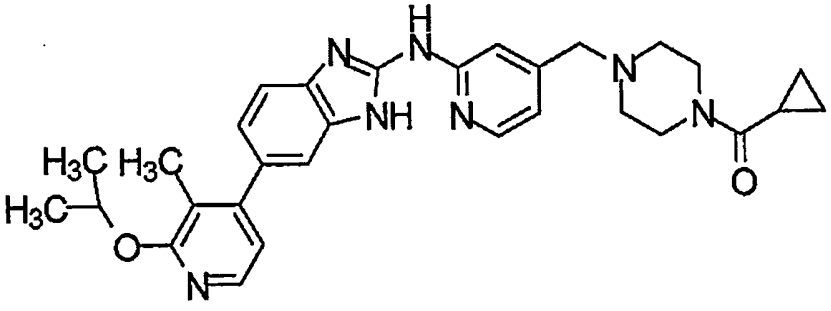
產量：125 mg (62%)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 2.96 min；MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.70 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.83-6.97 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.26-7.68 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.66 (s, 1H), 12.17 (s, 1H). 13C-NMR (101 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 6.9, 10.2, 12.9, 41.6, 44.8, 52.4, 53.1, 53.3, 60.6, 110.4, 116.4, 118.7, 142.9, 146.9, 149.4, 150.3, 153.6, 162.2, 170.9。

實例11.01

環丙基(4-{[2-({6-[3-甲基-2-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



以環丙基{4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮(150 mg，299 μmol)及4-碘-3-甲基-2-(丙烷-2-基氧基)吡啶(200 mg，722 μmol)為起始物質，實例11.01係類似於用於製備實例08.01之程序而製備。

產量：72 mg (46%)之標題化合物。

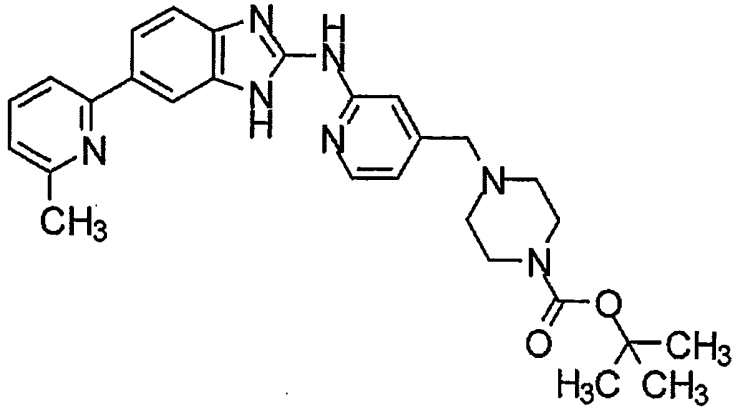
LC-MS (方法5): R_t = 3.26 min；MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.71 (m, 4H), 1.33 (d, 6H), 1.94 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 3.51 (s, 4H), 3.69 (s, 2H), 5.31 (quin, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26-7.72 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.66 (s, 1H), 12.17 (s, 1H)。

^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 6.9, 10.2, 13.0, 22.1, 41.6, 44.8, 52.4, 53.1, 60.6, 67.4, 110.4, 116.4, 117.2, 118.2, 143.0, 146.9, 149.4, 150.3, 151.8, 153.6, 161.5, 170.9。

實例12.01

4-[(2-{[6-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼咪-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，936 μmol)及2-溴

-6-甲基吡啶(225 mg，1.31 mmol)為起始物質，實例12.01係類似於用於製備實例01.01之程序而製備。

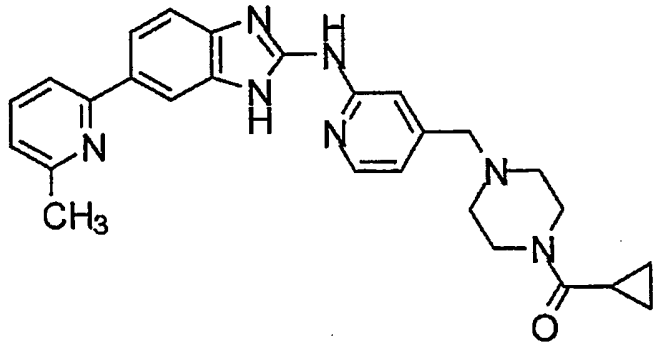
產量：3.20 mg (1%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.34 min；MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.395 (16.00), 2.358 (1.24), 2.537 (5.24), 3.335 (10.11), 8.250 (0.85), 8.264 (0.87)。

實例12.02

環丙基{4-[(2-{[6-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(6-甲基吡啶-2-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(190 mg，約218 μmol)及環丙烷甲酸(28.1 mg，327 μmol)為起始物質，實例12.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：7.00 mg之標題化合物。

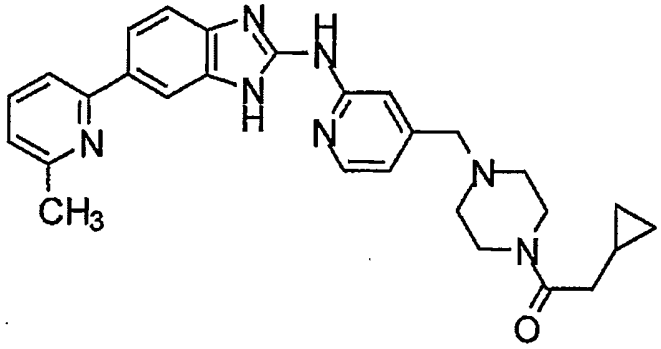
LC-MS (方法4): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 468 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.679 (1.12), 0.686 (2.60), 0.691 (1.55), 0.698 (1.20), 0.705 (3.15), 0.710 (2.60), 0.715 (2.83), 0.722 (2.58), 0.727 (3.09), 0.734 (1.37), 1.968 (1.12), 2.322 (1.26), 2.327 (1.75), 2.332 (1.29), 2.365 (1.20), 2.518 (7.04), 2.523 (4.67), 2.538 (16.00), 2.665 (1.20), 2.669 (1.69), 2.674 (1.14), 3.523 (5.84), 3.708 (1.12), 6.935 (1.32),

6.951 (1.35), 7.115 (1.26), 7.136 (1.32), 7.193 (2.20), 7.721 (1.12), 8.260 (2.75), 8.273 (2.43), 10.680 (1.55)。

實例12.03

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗6-(6-甲基吡啶-2-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(190 mg，約218 μmol)及環丙基乙酸(32.7 mg，327 μmol)為起始物質，實例12.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

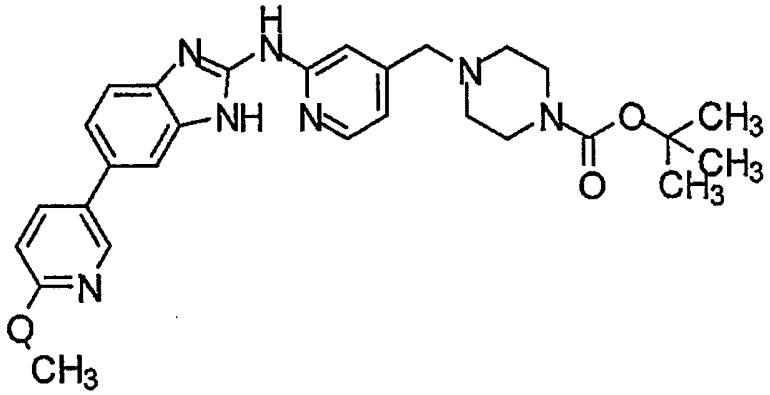
產量：23.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.011 (0.96), 0.000 (3.41), 0.012 (3.56), 0.026 (1.10), 0.319 (1.03), 0.329 (2.70), 0.333 (2.81), 0.339 (1.72), 0.349 (2.99), 0.353 (2.84), 0.364 (1.07), 0.843 (1.05), 0.871 (1.10), 0.893 (1.97), 0.909 (2.22), 1.011 (15.89), 2.004 (0.87), 2.143 (4.55), 2.159 (4.41), 2.231 (1.33), 2.297 (2.95), 2.427 (7.88), 2.441 (16.00), 2.573 (1.14), 3.360 (2.76), 3.412 (6.84), 4.098 (1.42), 6.832 (1.71), 6.845 (1.71), 7.019 (1.46), 7.040 (1.56), 7.089 (3.00), 7.622 (1.58), 7.690 (1.17), 8.159 (2.97), 8.172 (2.76)。

實例13.01

4-[(2-{[6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



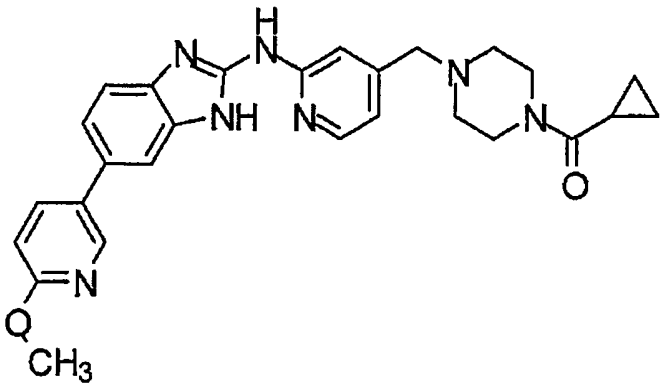
在0℃下向1H-咪唑(31.6 mg，465 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(436 mg，95%純度，2.32 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(10 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(679 mg，2.32 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(10 mL)中之4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯-1,2-二胺(500 mg，2.32 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌65小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(720 μl，4.7 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加碳酸氫鈉溶液，且將混合物用二氯甲烷萃取。相繼進行矽膠層析及胺基相矽膠層析，得到180 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.36 min；MS (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.394 (16.00), 2.356 (1.33), 3.495 (1.72), 3.892 (8.10), 7.184 (0.91), 8.253 (0.83), 8.267 (0.81)。

實例13.02

環丙基{4-[(2-{[6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(45.0 mg，90%純度，89.6 μmol)及環丙烷甲酸(11 μl，130 μmol)為起始物質，實例13.02係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

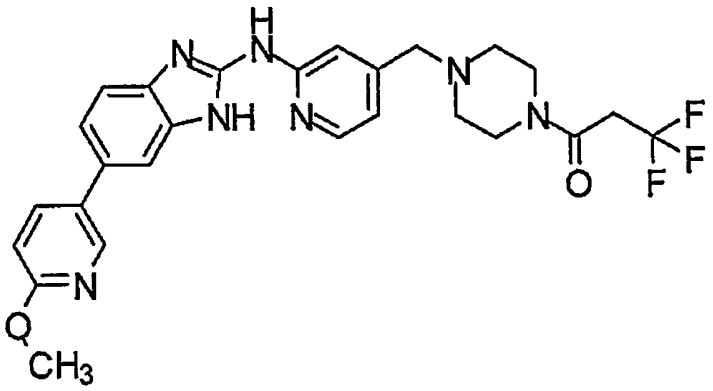
產量：20.0 mg (42%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.684 (2.14), 0.689 (1.34), 0.696 (1.07), 0.703 (2.58), 0.708 (2.25), 0.713 (2.36), 0.720 (2.21), 0.726 (2.54), 0.733 (1.19), 1.966 (0.92), 3.520 (4.95), 3.708 (1.11), 3.893 (16.00), 6.930 (1.35), 6.933 (1.38), 6.943 (1.35), 6.946 (1.37), 7.202 (2.29), 8.263 (2.10), 8.277 (2.00), 10.649 (1.63)。

實例13.03

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(110 mg，90%純度，219 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(29 μl，330 μmol)為起始物質，實例13.03係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

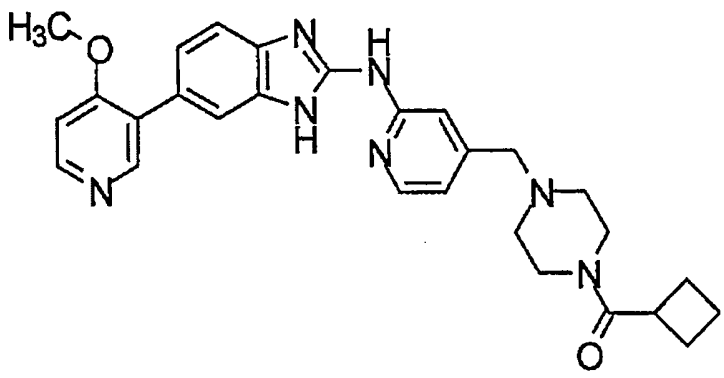
產量：27.0 mg (21%)之標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.84 min；MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3.335 (16.00), 3.639 (1.58), 3.667 (1.48), 3.893 (12.15), 7.198 (1.44), 8.262 (1.48), 8.276 (1.40), 10.647 (1.11)。

實例14.01

環丁基{4-[(2-{[6-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(4-甲氧基吡啶-3-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯

并咪唑-2-胺鹽酸鹽(101 mg，約167 μmol)、環丁烷甲酸(25.2 mg，251 μmol)為起始物質，實例14.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

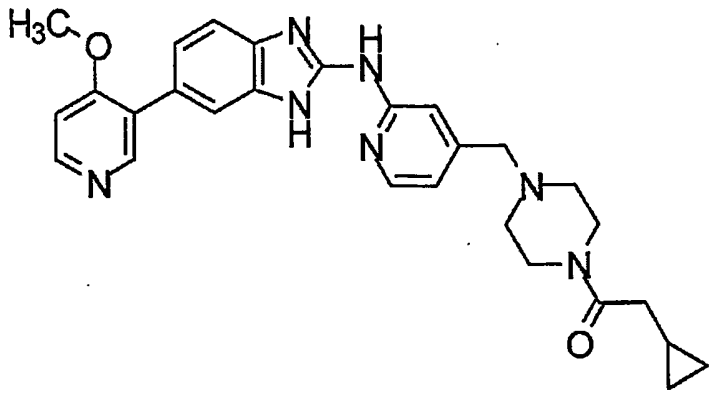
產量：30 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.147 (0.84), 1.163 (0.83), 1.260 (1.55), 1.814 (0.98), 1.840 (2.06), 1.853 (1.91), 1.864 (2.70), 1.874 (1.82), 1.891 (1.91), 1.897 (1.16), 1.914 (2.38), 1.935 (4.04), 1.941 (1.71), 1.957 (2.98), 1.962 (2.68), 1.979 (1.50), 1.984 (1.80), 2.007 (0.95), 2.038 (0.48), 2.081 (1.45), 2.090 (1.66), 2.097 (1.55), 2.102 (2.64), 2.112 (4.35), 2.121 (3.05), 2.127 (2.98), 2.133 (4.55), 2.142 (3.27), 2.155 (1.89), 2.164 (1.47), 2.178 (0.46), 2.240 (0.49), 2.281 (5.27), 2.287 (6.09), 2.298 (11.36), 2.304 (13.23), 2.309 (13.78), 2.325 (9.16), 2.333 (5.73), 2.349 (3.31), 2.356 (3.86), 2.373 (1.02), 2.378 (1.40), 2.627 (4.15), 3.173 (0.82), 3.196 (2.93), 3.216 (4.35), 3.240 (5.88), 3.255 (6.54), 3.266 (4.60), 3.417 (16.00), 3.532 (5.49), 3.919 (10.64), 6.918 (5.81), 6.921 (6.38), 6.931 (7.87), 6.934 (7.59), 6.942 (3.75), 7.006 (0.75), 7.130 (7.90), 7.360 (2.14), 7.379 (2.45), 7.528 (1.23), 7.668 (1.26), 8.281 (7.19), 8.295 (6.97), 8.473 (1.74), 8.539 (8.43)。

實例14.02

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗6-(4-甲氧基吡啶-3-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(40.0 mg)及環丙基乙酸(7.75 mg，77.4 μmol)為起始物質，實例14.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：3 mg之標題化合物。

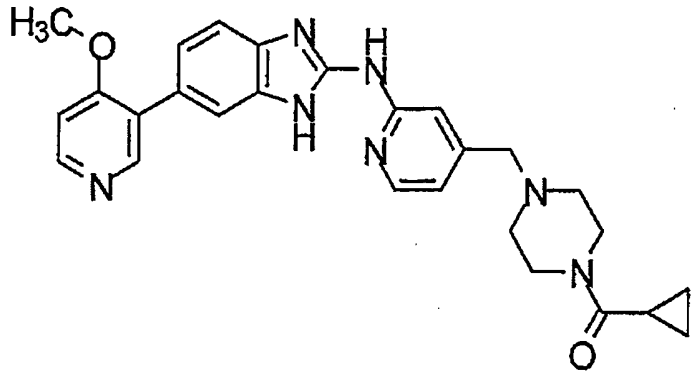
LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.078 (0.60), 0.103 (0.66), 0.155 (2.41), 0.167 (10.14), 0.181 (10.63), 0.193 (3.07), 0.545 (2.76), 0.556 (7.64), 0.559 (8.27), 0.565 (4.74), 0.572 (4.54), 0.577 (8.59), 0.580 (8.45), 0.592 (2.84), 0.888 (1.15), 1.004 (1.21), 1.016 (2.04), 1.024 (2.07), 1.036 (3.10), 1.049 (2.07), 1.053 (2.07), 1.261 (7.73), 1.293 (1.87), 1.612 (3.76), 1.896 (0.98), 2.178 (1.55), 2.252 (14.99), 2.269 (15.20), 2.286 (1.41), 2.360 (11.78), 2.371 (11.63), 3.397 (6.75), 3.454 (16.00), 3.526 (0.98), 3.589 (6.00), 3.930 (8.01), 6.944 (8.50), 6.955 (6.41), 7.006 (1.78), 7.093 (6.61), 7.286 (2.38), 7.364 (1.78), 7.529 (2.59), 7.641 (2.10), 7.749 (1.49), 8.290 (5.92), 8.303 (6.03), 8.485 (2.15), 8.536 (7.24), 12.328 (0.49)。

實例14.03

環丙基{4-[(2-{[6-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-

基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(4-甲氧基吡啶-3-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(101 mg)及環丙烷甲酸(21.6 mg，251 μmol)為起始物質，實例14.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：21 mg之標題化合物。

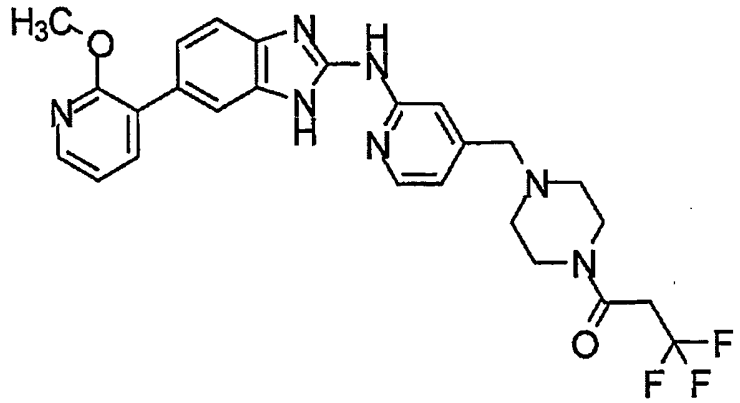
LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.746 (1.86), 0.756 (5.53), 0.763 (6.34), 0.773 (4.36), 0.776 (6.18), 0.784 (6.51), 0.792 (2.67), 0.974 (2.40), 0.982 (6.58), 0.989 (6.81), 0.994 (7.59), 1.001 (6.74), 1.011 (2.38), 1.261 (0.94), 1.678 (2.02), 1.690 (3.15), 1.698 (3.52), 1.709 (4.93), 1.721 (3.41), 1.729 (3.06), 1.741 (1.98), 2.179 (0.94), 2.315 (4.10), 2.375 (4.16), 3.425 (9.11), 3.430 (9.34), 3.577 (5.39), 3.848 (0.46), 3.893 (14.78), 3.938 (16.00), 6.914 (2.71), 6.931 (6.28), 6.939 (4.44), 6.944 (5.66), 6.946 (5.68), 6.953 (3.46), 7.006 (0.79), 7.131 (3.51), 7.153 (3.52), 7.282 (1.36), 7.289 (0.89), 7.334 (1.73), 7.338 (1.74), 7.354 (2.05), 7.358 (2.14), 7.386 (1.77), 7.390 (1.78), 7.406 (1.92), 7.410 (1.94), 7.518 (2.87), 7.528 (1.18), 7.538 (2.39), 7.646 (3.47), 7.649 (3.55), 7.709 (2.58), 7.730 (2.30), 7.774 (3.42), 8.286 (3.04), 8.294 (3.55), 8.298 (3.49), 8.306 (3.01), 8.458 (2.87),

8.472 (2.95), 8.490 (3.29), 8.505 (3.00), 8.549 (11.23), 12.369 (1.31)。

實例15.01

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(64.0 mg)及3,3,3-三氟丙酸(21.4 mg，167 μmol)為起始物質，實例15.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：7 mg之標題化合物。

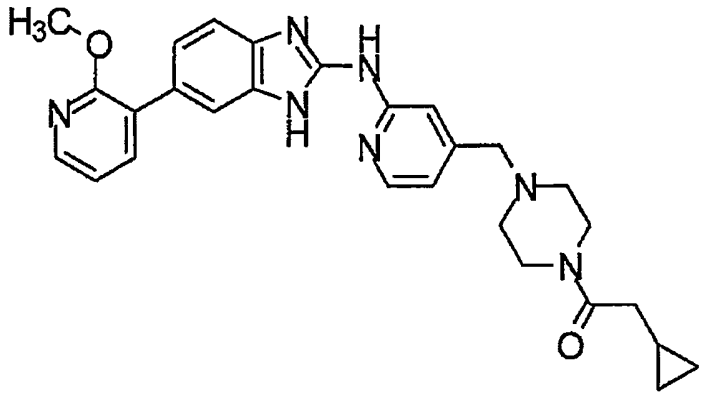
LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 526 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.078 (0.71), 0.103 (0.68), 0.136 (1.07), 0.865 (0.84), 0.889 (0.97), 1.148 (0.94), 1.164 (0.94), 1.263 (6.56), 1.385 (1.10), 1.610 (1.29), 2.236 (0.71), 2.254 (0.68), 2.380 (8.05), 2.627 (2.04), 2.638 (0.65), 2.653 (0.94), 3.179 (2.72), 3.205 (7.89), 3.230 (7.76), 3.255 (2.72), 3.369 (4.53), 3.452 (7.14), 3.592 (4.33), 3.988 (10.67), 4.034 (16.00), 6.909 (3.36), 6.923 (3.56), 6.981 (1.13), 6.993 (1.36), 6.999 (1.45), 7.006 (3.26), 7.020 (1.84), 7.026 (1.78), 7.039 (1.65), 7.083 (3.81), 7.286 (1.58), 7.386 (1.49), 7.402 (2.52), 7.421 (1.68), 7.494 (2.39), 7.514 (1.71), 7.529 (2.07), 7.661 (1.78), 7.682 (1.97), 7.687 (3.91),

7.692 (3.88), 7.706 (3.46), 7.710 (3.52), 7.722 (3.26), 7.792 (2.20), 8.141 (1.33), 8.145 (1.42), 8.153 (1.42), 8.158 (1.42), 8.172 (1.87), 8.176 (1.91), 8.184 (2.00), 8.189 (1.84), 8.290 (3.01), 8.295 (3.04), 8.303 (3.04), 8.309 (2.55), 12.295 (0.97)。

實例15.02

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(69.0 mg)及環丙基乙酸(18.1 mg，180 μmol)為起始物質，實例15.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：8 mg之標題化合物。

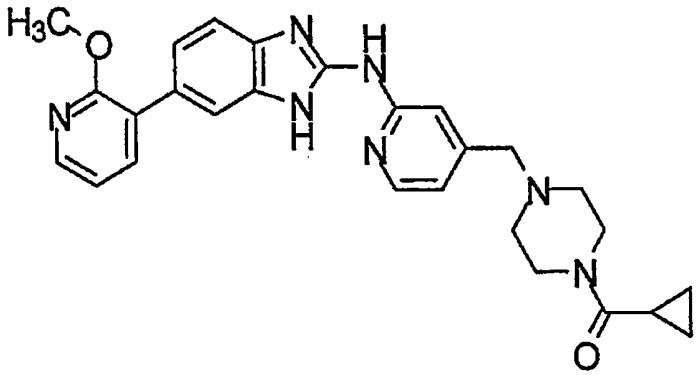
LC-MS (方法2): R_t = 1.15 min；MS (ESIpos): m/z = 498 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.102 (0.65), 0.148 (1.90), 0.161 (7.69), 0.175 (7.97), 0.187 (2.30), 0.539 (2.21), 0.549 (5.88), 0.553 (6.04), 0.559 (3.21), 0.565 (3.42), 0.570 (6.57), 0.573 (6.19), 0.585 (2.21), 0.888 (0.56), 0.996 (0.93), 1.009 (1.53), 1.029 (2.18), 1.045 (1.53), 1.055 (1.31), 1.074 (1.62), 1.092 (0.81), 1.252 (1.03), 1.261 (3.05), 1.385 (1.37), 1.692 (1.56), 2.038 (0.40), 2.180 (0.65), 2.240 (9.99), 2.257 (9.74), 2.366

(8.65), 2.627 (0.62), 2.653 (0.47), 3.380 (4.39), 3.445 (7.25), 3.592 (4.33), 3.988 (10.15), 4.033 (16.00), 6.923 (3.74), 6.937 (4.08), 6.977 (1.03), 6.994 (1.49), 7.006 (3.95), 7.017 (1.96), 7.022 (1.87), 7.035 (1.62), 7.088 (4.08), 7.283 (2.30), 7.384 (1.43), 7.400 (2.74), 7.416 (2.21), 7.487 (2.05), 7.507 (1.49), 7.528 (2.05), 7.669 (1.99), 7.689 (5.04), 7.707 (4.14), 7.712 (5.20), 7.785 (2.37), 8.147 (1.43), 8.160 (1.62), 8.168 (2.18), 8.172 (2.15), 8.180 (2.02), 8.184 (1.90), 8.285 (3.89), 8.298 (3.89), 12.308 (0.93)。

實例15.03

環丙基{4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以環丙基{4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮(98.0 mg，195 μmol)及3-碘-2-甲氧基吡啶(55.0 mg，234 μmol)為起始物質，實例15.03係類似於用於製備實例01.01之程序而製備。

產量：25 mg (27%)之標題化合物。

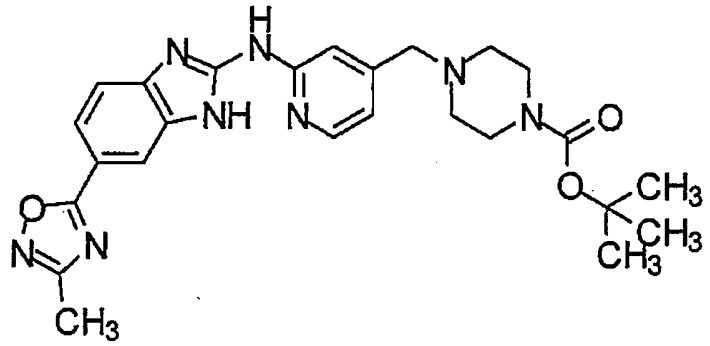
LC-MS (方法2): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 484 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.103 (0.41), 0.733 (2.96), 0.743 (8.63), 0.751 (9.56), 0.759 (6.48), 0.763 (8.81), 0.770 (9.50), 0.779

(3.48), 0.796 (0.49), 0.817 (0.55), 0.850 (0.77), 0.889 (0.63), 0.931 (0.43), 0.969 (3.87), 0.978 (10.63), 0.981 (7.92), 0.985 (10.21), 0.989 (11.20), 0.996 (9.58), 1.006 (3.20), 1.261 (3.48), 1.293 (0.83), 1.341 (0.51), 1.665 (1.82), 1.677 (3.26), 1.685 (3.77), 1.688 (2.90), 1.697 (5.73), 1.705 (2.73), 1.708 (3.32), 1.717 (2.90), 1.728 (1.52), 2.182 (0.53), 2.368 (7.13), 3.447 (16.00), 3.589 (11.71), 3.995 (5.02), 4.030 (7.62), 4.261 (0.61), 4.266 (0.63), 4.725 (0.57), 4.730 (0.59), 6.936 (6.44), 6.949 (6.18), 7.006 (3.56), 7.113 (0.75), 7.138 (10.67), 7.255 (1.26), 7.402 (3.69), 7.422 (4.31), 7.475 (0.63), 7.478 (0.75), 7.498 (1.36), 7.528 (1.72), 7.567 (0.61), 7.570 (0.65), 7.587 (0.61), 7.597 (0.65), 7.601 (0.71), 7.618 (0.57), 7.690 (6.83), 7.695 (6.93), 7.709 (6.99), 7.713 (6.97), 7.791 (1.48), 8.165 (3.65), 8.279 (0.93), 8.291 (9.15), 8.304 (8.36), 12.351 (0.75)。

實例16.01.01

4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



將4-({2-[(6-{[(乙醯亞胺醯胺基)氧基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(30.0 mg，59.0 μmol)及乙酸鈉(5.32 mg，64.9 μmol)於1-丙醇(1.5 mL)及水(750 μl)中之混合物在微波烘箱中加熱至120℃維持2小時。在真空中移除溶劑。矽膠層析得到21.0 mg

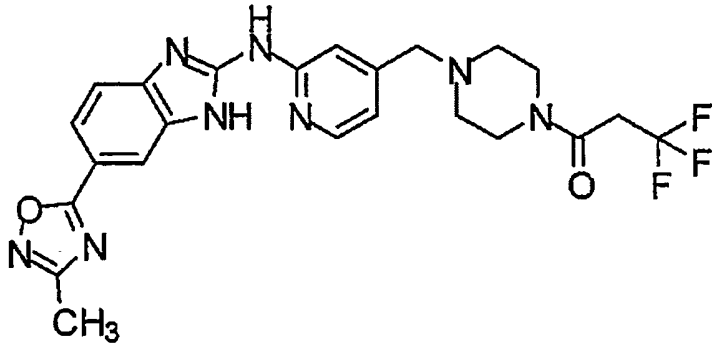
(65%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.87 min；MS (ESIpos): m/z = 491 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.396 (16.00), 2.349 (1.01), 2.361 (1.47), 2.373 (1.07), 2.398 (5.11), 3.319 (8.20), 3.510 (1.82), 5.755 (0.73), 7.181 (0.87), 8.284 (0.56), 8.297 (0.53)。

實例16.01.02

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



向粗6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(3.55 g，約7.65 mmol)於DMA (50 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (8.0 mL，46 mmol)、3,3,3-三氟丙酸(1.0 mL，98%純度，11 mmol)及PyBOP (5.97 g，11.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。添加水，攪拌混合物15分鐘，且將混合物用二氯甲烷及甲醇(10:1混合物)萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到固體，其經二氯甲烷/己烷(1:1)濕磨，得到2.98 g之標題化合物。

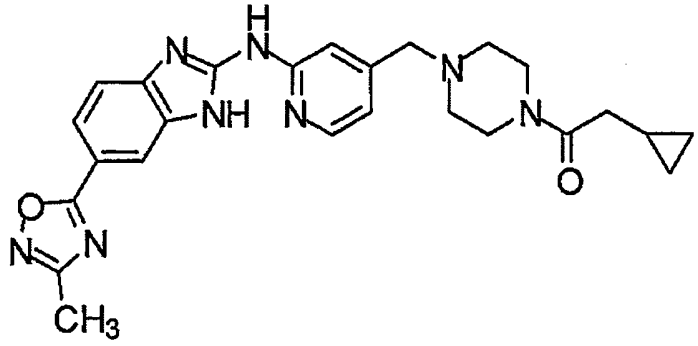
LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.34 - 2.46 (m, 7H), 3.55 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.63 - 3.70 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.20 (s,

1H), 7.38 - 7.87 (m, 2H), 7.89 - 8.38 (m, 2H), 10.89 (br s, 1H), 12.46 (br s, 1H)。

實例16.01.03

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



向粗6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(70.0 mg，約164 μmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (140 μl，820 μmol)、T3P (170 μl，50%於DMF中，300 μmol)及環丙基乙酸(28.5 mg，98%純度，279 μmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到固體，其經二氯甲烷/己烷濕磨，得到22 mg之標題化合物。

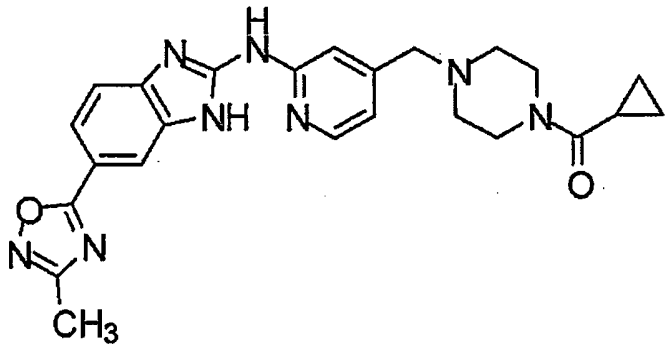
LC-MS (方法2): R_t = 1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (0.67), 0.011 (2.35), 0.014 (2.15), 0.023 (2.39), 0.026 (2.27), 0.037 (0.82), 0.330 (0.86), 0.340 (2.10), 0.343 (2.18), 0.350 (1.13), 0.354 (1.02), 0.360 (2.28), 0.364 (2.15), 0.374 (0.85), 0.855 (0.77), 2.152 (4.09), 2.169 (3.96), 2.279 (1.57), 2.292 (1.57), 2.302 (1.79), 2.311 (16.00), 2.436 (0.85), 3.371 (1.52), 3.382 (1.41), 3.393 (1.37), 3.406 (1.51), 3.433 (4.88), 6.877 (1.10), 6.893 (1.16),

7.109 (2.32), 7.701 (0.68), 8.201 (1.61), 8.215 (1.57)。

實例16.01.04

環丙基{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



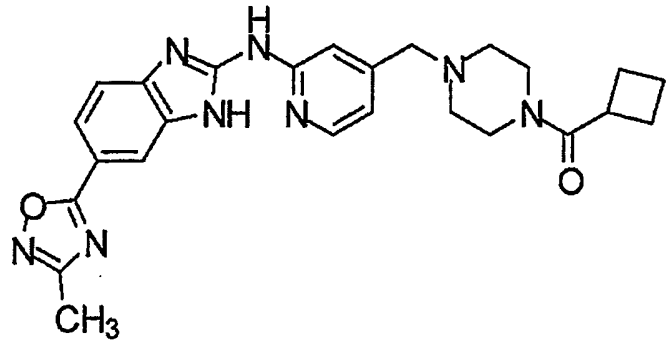
向粗6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(70.0 mg，約164 μmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (140 μl，820 μmol)、T3P (170 μl，50%於DMF中，300 μmol)及環丙烷甲酸(23 μl，98%純度，280 μmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到36.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.678 (0.95), 0.685 (2.22), 0.691 (1.38), 0.698 (1.07), 0.705 (2.77), 0.710 (2.13), 0.717 (2.35), 0.723 (2.34), 0.728 (2.82), 0.735 (1.29), 1.941 (0.56), 1.948 (0.59), 1.960 (1.02), 1.972 (0.57), 1.980 (0.53), 2.370 (0.93), 2.389 (1.07), 2.399 (16.00), 2.447 (0.93), 2.523 (0.85), 3.503 (0.85), 3.534 (5.20), 3.704 (0.82), 6.973 (1.14), 6.986 (1.18), 7.204 (2.30), 7.790 (0.73), 8.294 (1.71), 8.307 (1.62)。

實例16.01.05

環丁基{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



向粗6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(70.0 mg，約164 μmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (140 μl，820 μmol)、T3P (170 μl，50%於DMF中，300 μmol)及環丁烷甲酸(28.5 mg，98%純度，279 μmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到33.0 mg之標題化合物。

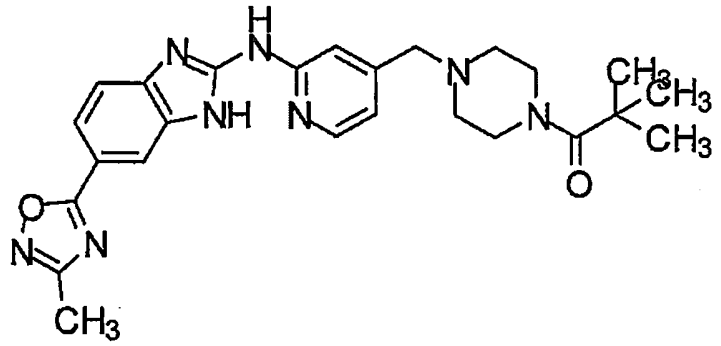
LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.842 (0.50), 1.863 (0.98), 1.886 (0.73), 1.890 (0.74), 2.055 (1.04), 2.064 (0.77), 2.071 (0.74), 2.076 (1.19), 2.080 (0.92), 2.086 (0.94), 2.126 (1.39), 2.131 (0.92), 2.148 (1.54), 2.153 (1.16), 2.155 (1.02), 2.172 (0.71), 2.177 (0.78), 2.356 (3.13), 2.367 (2.36), 2.398 (16.00), 2.523 (0.90), 3.325 (2.38), 3.343 (2.20), 3.476 (1.49), 3.509 (5.00), 6.957 (1.14), 6.970 (1.21), 7.192 (2.34), 7.787 (0.80), 8.285 (1.78), 8.298 (1.72)。

實例16.01.06

2,2-二甲基-1-{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]

胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(140 mg，約328 µmol)及2,2-二甲基丙酸(57 µl，490 µmol)為起始物質，實例16.01.06係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

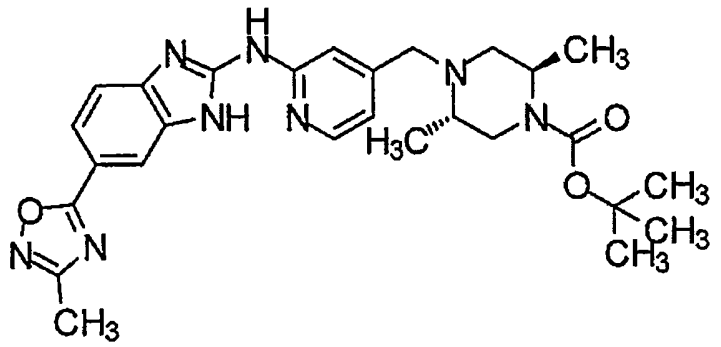
產量：160.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 475 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.184 (16.00), 2.374 (0.94), 2.386 (1.48), 2.399 (7.16), 3.509 (1.97), 3.574 (1.10), 7.196 (0.87), 8.289 (0.73), 8.302 (0.70)。

實例16.02.01

(2R,5S)-2,5-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



將(2R,5S)-4-({2-[(6-{[(乙醯亞胺醯胺基)氧基]羰基}-1H-苯并咪唑

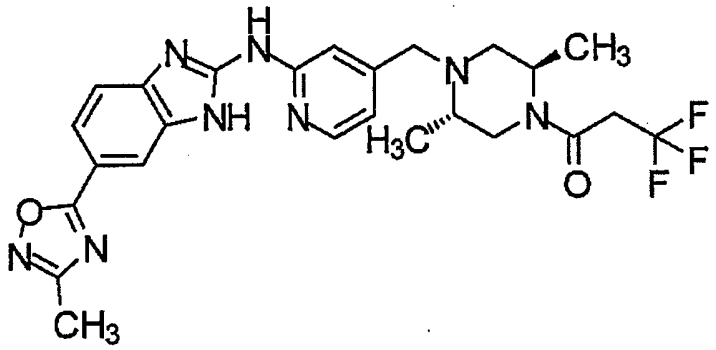
-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(496 mg，924 μmol)及乙酸鈉(83.4 mg，1.02 mmol)於1-丙醇(24 mL，310 mmol)及水(12 mL)中之混合物在微波烘箱中加熱至100℃維持48小時。在真空中移除溶劑。矽膠層析得到374 mg (70%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.40 min；MS (ESIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.921 (1.85), 0.937 (1.91), 1.229 (1.95), 1.246 (1.99), 1.400 (16.00), 2.396 (5.59), 5.757 (3.66)。

實例16.02.02

1-{(2R,5S)-2,5-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗N-(4-{[(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，約177 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(68.0 mg，531 μmol)為起始物質，實例16.02.02係類似於用於製備實例02.02之程序而製備。

產量：43.0 mg之標題化合物。

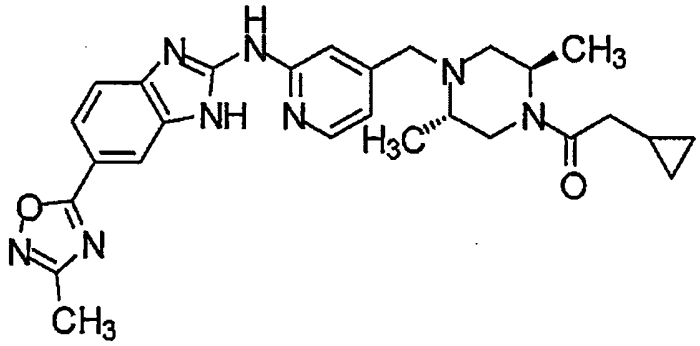
LC-MS (方法2): R_t = 1.19 min；MS (ESIpos): m/z = 529 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.868 (1.35), 0.884 (1.43), 0.964 (1.44), 0.980 (1.39), 1.230 (1.42), 1.248 (1.42), 1.352 (1.36), 1.369 (1.29), 2.398 (16.00), 3.441 (1.11), 3.478 (1.71), 3.530 (1.32), 3.664

(1.71), 3.703 (1.23), 6.991 (1.29), 7.290 (3.06), 7.488 (0.91), 8.233 (1.29), 8.283 (1.46), 8.297 (1.02), 12.440 (1.79)。

實例16.02.03

2-環丙基-1-{(2R,5S)-2,5-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗N-(4-{[(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(90.0 mg，約159 μmol)及環丙基乙酸(47.9 mg，478 μmol)為起始物質，實例16.02.03係類似於用於製備實例02.02之程序而製備。

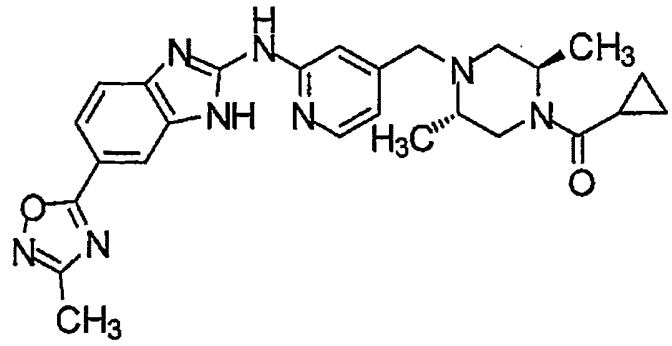
產量：48.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.113 (1.72), 0.433 (2.12), 0.437 (2.09), 0.453 (2.29), 0.457 (2.12), 0.934 (1.35), 0.950 (1.43), 2.123 (0.91), 2.140 (0.87), 2.161 (1.46), 2.178 (1.51), 2.207 (1.31), 2.233 (1.55), 2.397 (16.00), 3.427 (1.39), 3.466 (1.95), 3.656 (1.72), 3.695 (1.33), 6.988 (1.15), 7.286 (2.71), 8.231 (1.01), 8.281 (1.27), 12.444 (1.85)。

實例16.02.04

環丙基{(2R,5S)-2,5-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗N-(4-{[(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，約177 μmol)及環丙烷甲酸(45.7 mg，531 μmol)為起始物質，實例16.02.04係類似於用於製備實例02.02之程序而製備。

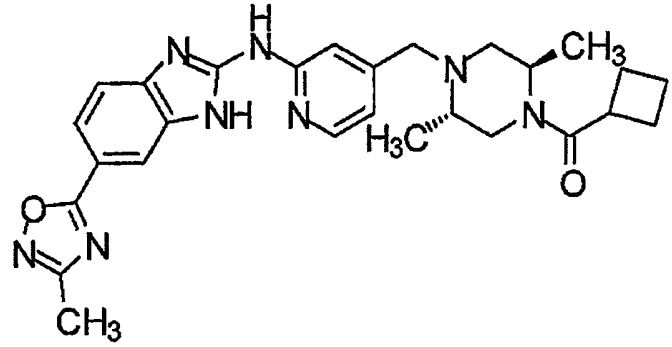
產量：56.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.687 (1.49), 0.706 (1.59), 0.721 (2.06), 0.732 (2.15), 2.398 (16.00), 2.518 (1.85), 3.489 (1.22), 3.664 (1.54), 3.702 (1.14), 6.994 (1.07), 7.007 (1.10), 7.297 (2.29), 8.282 (1.44), 8.294 (1.38)。

實例16.02.05

環丁基{(2R,5S)-2,5-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗N-(4-{[(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲

基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(90.0 mg，約159 μmol)及環丁烷甲酸(47.9 mg，478 μmol)為起始物質，實例16.02.05係類似於用於製備實例02.02之程序而製備。

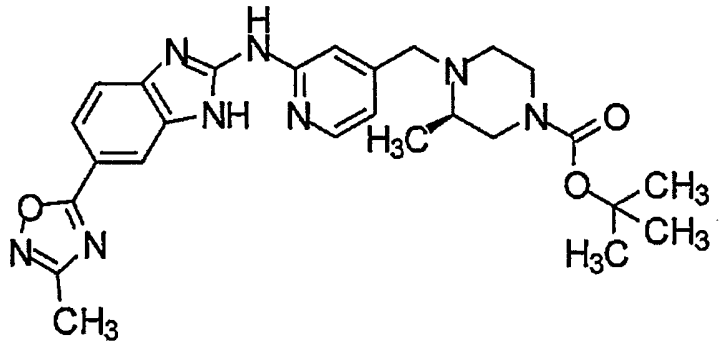
產量：34.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.913 (1.23), 1.208 (1.18), 2.196 (1.27), 2.224 (1.33), 2.397 (16.00), 3.418 (1.16), 3.456 (1.51), 6.978 (1.17), 6.991 (1.18), 7.286 (1.93), 8.273 (1.69), 8.285 (1.60)。

實例16.03.01

(3R)-3-甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



將(3R)-4-({2-[(6-{[(乙醯亞胺醯胺基)氧基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(510 mg，976 μmol)及乙酸鈉(88.1 mg，1.07 mmol)於1-丙醇(20 mL，270 mmol)及水(10 mL)中之混合物在微波烘箱中加熱至100℃維持40小時。在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到310 mg (57%產率)之標題化合物。

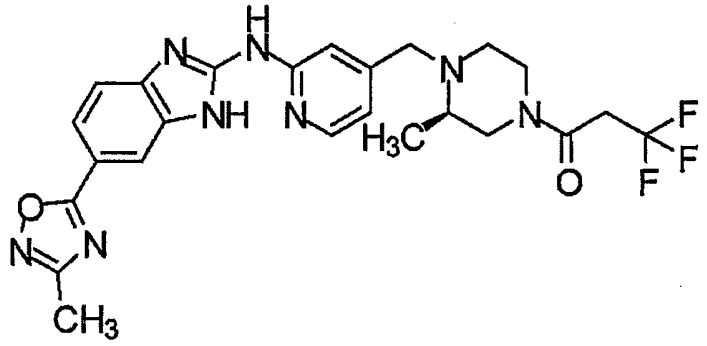
LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.98 - 1.06 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 2.08 - 2.15 (m, 1H), 2.39 (s, 7H), 2.45 (br s, 1H), 2.56 - 2.64 (m, 1H),

3.06 - 3.16 (m, 1H), 3.45 - 3.64 (m, 2H), 3.88 (br d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.79 (br d, 1H), 7.90 - 8.41 (m, 2H), 10.84 (br s, 1H), 12.45 (br s, 1H)。

實例16.03.02

3,3,3-三氟-1-{(3R)-3-甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



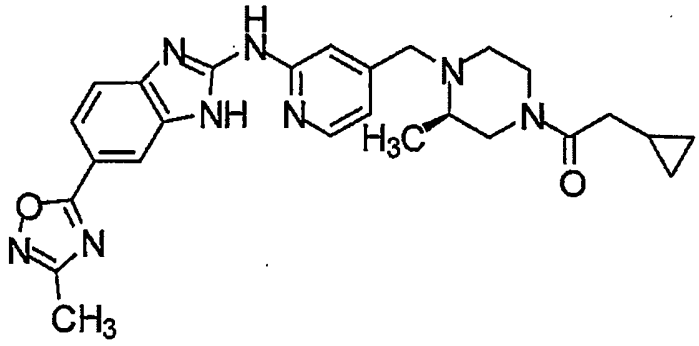
向粗6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(75.0 mg，約143 μmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(98.8 mg，715 μmol)、3,3,3-三氟丙酸(54.9 mg，429 μmol)及HATU (163 mg，429 μmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。添加碳酸氫鈉之溶液，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到固體，其經二氯甲烷/己烷濕磨，得到52.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.78 min；MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.042 (2.76), 1.058 (2.92), 1.070 (2.86), 1.086 (2.79), 2.398 (16.00), 3.621 (1.41), 3.649 (1.28), 6.976 (1.35), 6.989 (1.35), 7.213 (2.17), 8.281 (1.84), 8.294 (1.74)。

實例16.03.03

2-環丙基-1-{(3R)-3-甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



向粗6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(75.0 mg，約143 μmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(98.8 mg，715 μmol)、環丙基乙酸(42.9 mg，429 μmol)及HATU (163 mg，429 μmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。添加碳酸氫鈉之溶液，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到固體，其經二氯甲烷/己烷濕磨，得到40.0 mg之標題化合物。

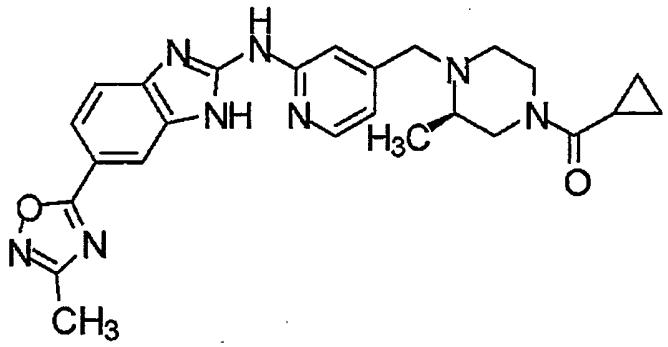
LC-MS (方法2): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.090 (1.09), 0.094 (1.19), 0.103 (1.90), 0.111 (1.28), 0.423 (1.10), 0.427 (1.18), 0.438 (1.19), 0.442 (1.29), 1.038 (2.00), 1.055 (3.82), 1.071 (2.12), 2.228 (1.40), 2.245 (1.58), 2.256 (1.18), 2.397 (16.00), 2.518 (1.67), 2.523 (1.27), 3.254 (1.34), 3.291 (1.49), 6.974 (1.08), 6.989 (1.09), 7.201 (1.92), 8.279 (1.60), 8.292 (1.49)。

實例16.03.04

環丙基{(3R)-3-甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑

-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



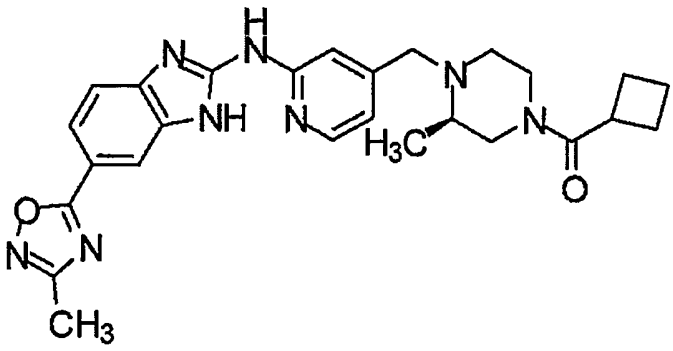
向粗6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(75.0 mg，約143 μmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(98.8 mg，715 μmol)、環丙烷甲酸(36.9 mg，429 μmol)及HATU (163 mg，429 μmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加碳酸氫鈉之溶液，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到固體，其經二氯甲烷/己烷濕磨，得到55.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.683 (1.85), 0.703 (2.40), 0.722 (2.00), 1.078 (1.22), 2.399 (16.00), 6.984 (1.26), 6.999 (1.25), 7.218 (2.49), 8.283 (1.70), 8.296 (1.64)。

實例16.03.05

環丁基{(3R)-3-甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



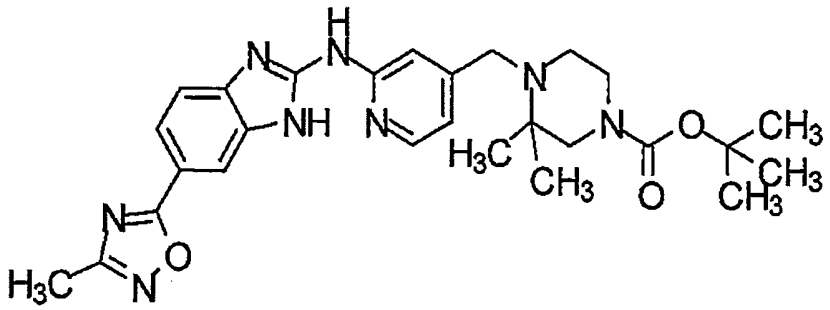
向粗6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(75.0 mg，約143 μmol)於DMF (5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(98.8 mg，715 μmol)、環丁烷甲酸 (42.9 mg，429 μmol)及HATU (163 mg，429 μmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。添加碳酸氫鈉之溶液，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到固體，其經二氯甲烷/己烷濕磨，得到51.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.15 min；MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.027 (2.71), 1.039 (3.40), 1.043 (3.55), 1.055 (2.68), 2.063 (1.27), 2.071 (1.35), 2.397 (16.00), 2.518 (1.61), 2.523 (1.18), 3.283 (1.13), 6.969 (1.08), 6.982 (1.10), 7.193 (2.18), 8.276 (1.41), 8.289 (1.34)。

實例16.04.01

3,3-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



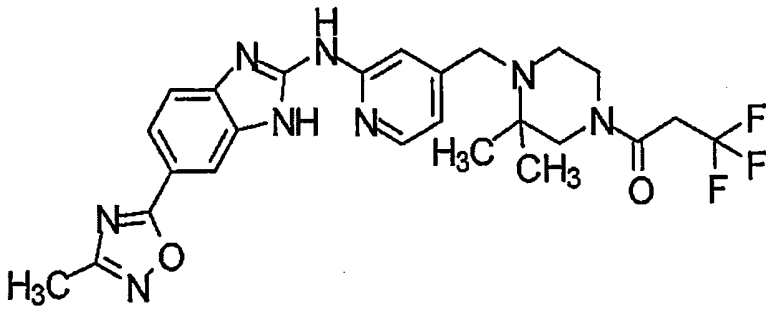
在0℃下向1H-咪唑(65.9 mg，967 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(907 mg，95%純度，4.84 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(10 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.55 g，4.84 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(10 mL)中之4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯-1,2-二胺(920 mg，4.84 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷/甲醇(100:1)萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。將殘餘物溶解於二氯甲烷(60 mL)中，且添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(1.9 mL，12 mmol)。將混合物在室溫下攪拌56小時。添加碳酸鈉溶液，將混合物用二氯甲烷/甲醇(100:1)萃取，且在真空中移除溶劑。將殘餘物用乙醇及己烷之混合物濕磨，得到1.1 g之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.41 min；MS (ESIpos): m/z = 519 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.045 (8.53), 1.402 (16.00), 2.347 (0.68), 2.396 (5.52), 3.173 (0.79), 3.511 (1.27), 8.253 (0.76), 8.267 (0.73)。

實例16.04.02

1-{3,3-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗N-{4-[(2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(200 mg，約330 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(44 μl，490 μmol)為起始物質，實例16.04.02係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

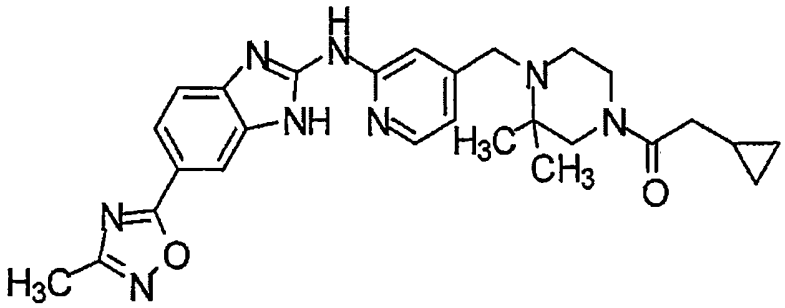
產量：130.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.19 min；MS (ESIpos): m/z = 529 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.044 (13.97), 1.080 (12.82), 2.355 (0.83), 2.368 (1.33), 2.382 (1.15), 2.397 (16.00), 2.414 (1.48), 2.427 (0.96), 3.306 (2.51), 3.425 (0.90), 3.439 (1.29), 3.452 (1.23), 3.470 (0.97), 3.516 (2.63), 3.526 (2.79), 3.561 (0.56), 3.589 (1.42), 3.616 (1.35), 3.633 (0.71), 3.661 (1.75), 3.688 (1.64), 3.716 (0.51), 6.998 (1.29), 7.010 (1.18), 7.222 (1.51), 7.472 (0.56), 7.492 (0.64), 7.797 (0.83), 7.818 (0.59), 8.233 (0.98), 8.271 (1.37), 8.284 (1.16), 10.897 (0.60), 12.475 (1.40)。

實例16.04.03

2-環丙基-1-{3,3-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗N-{4-[(2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(120 mg，約198 μmol)及環丙基乙酸(29 μl，95%純度，300 μmol)為起始物質，實例16.04.03係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

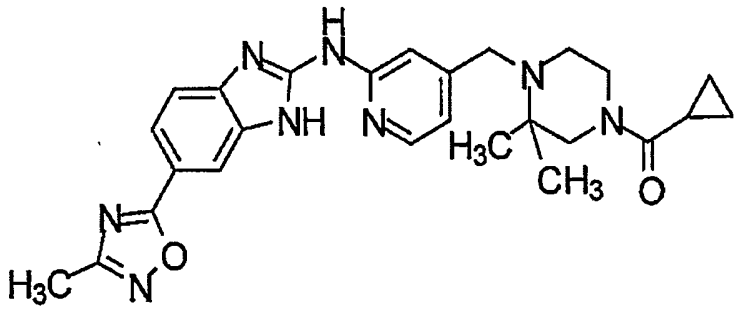
產量：90.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.19 min；MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.097 (1.64), 0.110 (2.84), 0.119 (1.86), 0.417 (0.96), 0.427 (2.63), 0.431 (2.70), 0.437 (1.44), 0.442 (1.39), 0.447 (2.81), 0.452 (2.70), 0.462 (0.91), 1.033 (10.16), 1.059 (10.62), 2.228 (1.97), 2.245 (2.30), 2.251 (2.39), 2.268 (1.89), 2.323 (0.98), 2.335 (1.28), 2.392 (16.00), 3.257 (2.18), 3.305 (1.48), 3.331 (10.35), 3.414 (1.18), 6.989 (1.35), 7.001 (1.31), 7.222 (1.73), 8.262 (1.48), 8.275 (1.37), 12.473 (1.50)。

實例16.04.04

環丙基{3,3-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗N-{4-[(2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(200 mg，約330 μmol)及環丙烷甲酸(41 μl，95%純度，490 μmol)為起始物質，實例16.04.04係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

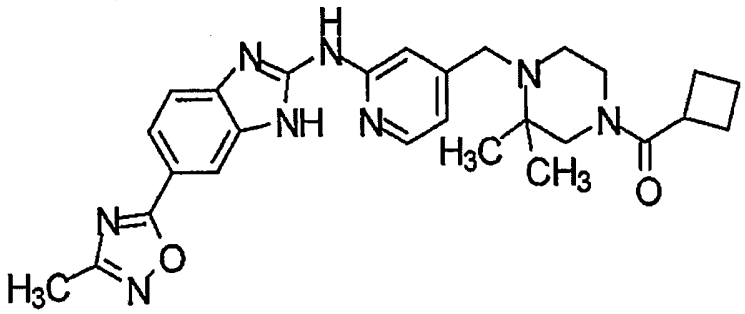
產量：120.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIpos): m/z = 487 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.679 (1.19), 0.686 (2.31), 0.692 (1.75), 0.700 (1.32), 0.707 (2.72), 0.712 (1.56), 0.719 (1.67), 0.724 (1.97), 0.730 (2.27), 0.735 (2.39), 0.742 (1.28), 1.025 (2.67), 1.095 (5.12), 2.323 (0.84), 2.327 (1.01), 2.331 (0.96), 2.397 (14.05), 3.337 (16.00), 7.003 (1.10), 7.015 (1.04), 7.230 (1.76), 8.271 (1.12), 8.283 (1.01), 12.482 (1.19)。

實例16.04.05

環丁基{3,3-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗N-{4-[(2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(120 mg，約198 μmol)及環丁烷甲酸(30 μl，95%純度，300 μmol)為起始物質，實例16.04.05係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

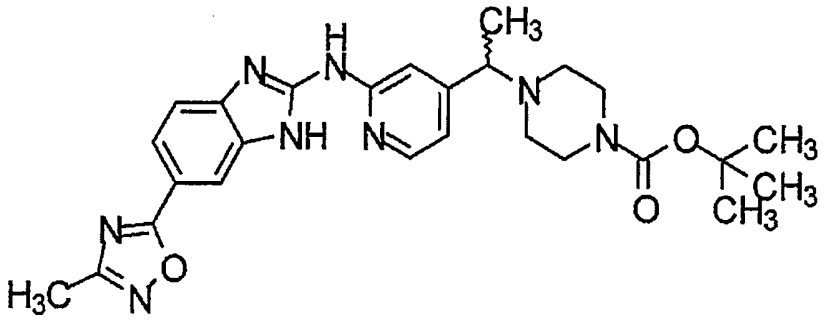
產量：70.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.025 (12.38), 1.048 (11.54), 2.055 (1.45), 2.064 (1.00), 2.074 (2.75), 2.078 (1.66), 2.085 (1.15), 2.140 (1.77), 2.145 (1.25), 2.161 (1.91), 2.168 (1.53), 2.185 (0.93), 2.190 (1.08), 2.327 (1.87), 2.341 (1.76), 2.397 (16.00), 3.152 (2.19), 3.285 (2.16), 3.504 (3.52), 6.989 (1.16), 7.221 (1.91), 8.230 (0.99), 8.266 (1.30), 8.278 (1.02), 12.475 (1.47)。

實例16.05.01

(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在0℃下向1H-咪唑(52.5 mg，772 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(917 mg，90%純度，4.63 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(30 mL)中之(外消旋)-4-[1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.18 g，3.86 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添

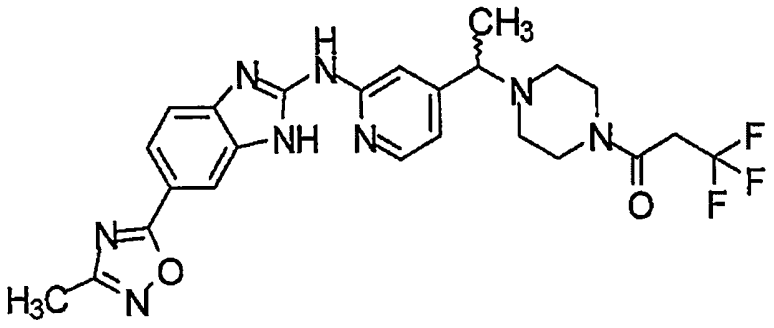
加溶解於二氯甲烷(15 mL)中之4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯-1,2-二胺(908 mg，97%純度，4.63 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(0.87 mL，5.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(0.43 mL，2.7 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌56小時。添加飽和氯化鈉溶液，將混合物攪拌30分鐘且用二氯甲烷萃取、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。相繼進行胺基相矽膠層析及矽膠層析，得到固體，其經乙醇濕磨，得到980 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.32 min；MS (ESIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.156 (0.68), 1.170 (1.63), 1.185 (0.75), 1.278 (1.86), 1.292 (1.83), 1.369 (3.94), 1.375 (16.00), 1.986 (2.85), 2.397 (5.60), 3.333 (5.91), 4.032 (0.64), 5.758 (1.40), 7.164 (0.91)。

實例16.05.02

(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



向粗(外消旋)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(1.20 g，約2.39 mmol)於DMF (30

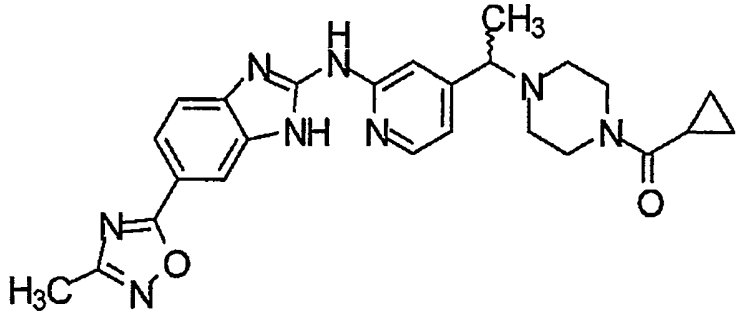
mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(1.20 g，14.3 mmol)、3,3,3-三氟丙酸(380 µl，4.3 mmol)及HATU (2.00 g，5.25 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時。添加水，將混合物攪拌15分鐘，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。相繼進行胺基相矽膠層析及矽膠層析，得到760 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min；MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.31 (d, 3H), 2.29 - 2.48 (m, 7H), 3.40 - 3.54 (m, 5H), 3.63 (q, 2H), 7.00 (br d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.37 - 8.40 (m, 4H), 10.91 (br s, 1H), 12.49 (br s, 1H)。

實例16.05.03

(外消旋)-環丙基{4-[1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗(外消旋)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-{4-[(1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(255 mg，約406 µmol)及環丙烷甲酸(105 mg，1.22 mmol)為起始物質，實例16.05.03係類似於用於製備實例02.02之程序而製備。

產量：139.0 mg之標題化合物。

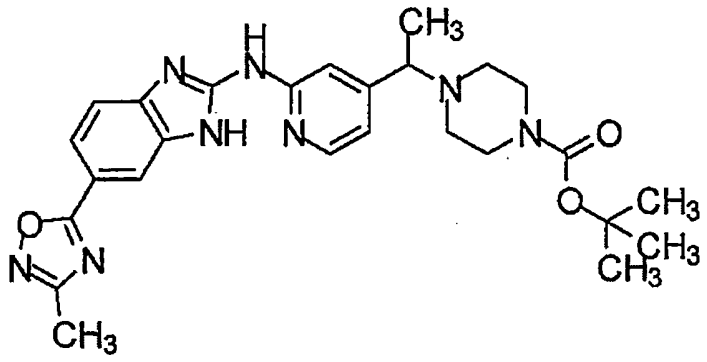
LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.60 - 0.75 (m, 4H), 1.31 (d,

3H), 1.85 - 2.00 (m, 1H), 2.41 (s, 7H), 3.48 (br d, 3H), 3.68 (br s, 2H), 6.94 - 7.07 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.38 - 8.38 (m, 4H), 10.91 (br s, 1H), 12.49 (br s, 1H)。

實例16.06.01.A

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(單一立體異構體A)



在0℃下向1H-咪唑(33.6 mg，493 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(523 mg，2.94 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(30 mL)中之4-[(1R或1S)-1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(750 mg，2.45 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加溶解於二氯甲烷(15 mL)中之二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(260 mg)，且將混合物攪拌4小時。添加溶解於二氯甲烷(15 mL)中之4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯-1,2-二胺(605 mg，3.18 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加二噁烷(40 mL)及N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(760 μl，4.9 mmol)，且將混合物加熱至回流維持4小時。添加水，將混合物攪拌30分鐘，且將混合物用二氯甲烷萃取、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。相繼進行矽膠層析及胺基相矽膠層析，得到220 mg之標題化合物。

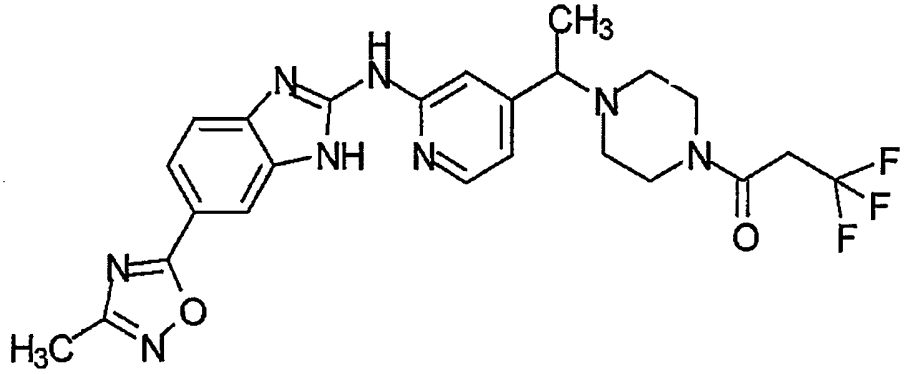
旋光度$[\alpha]_D$ +28.8°(來自於DMSO中之溶液，c = 6.0 mg/mL)

LC-MS (方法2): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 505 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.153 (1.19), 1.171 (2.41), 1.189 (1.18), 1.277 (1.68), 1.294 (1.69), 1.370 (1.72), 1.375 (16.00), 1.986 (4.01), 2.398 (4.43), 3.333 (8.90), 4.016 (0.90), 4.034 (0.89), 7.160 (0.95)。

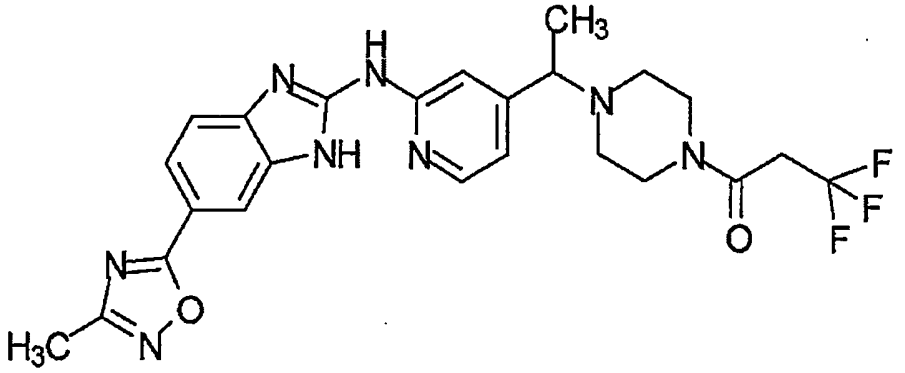
實例16.06.02.A

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮(單一立體異構體A)



實例16.06.02.B

3,3,3-三氟-1-{4-[(1S或1R)-1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮(單一立體異構體B)



將750 mg之(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[(1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例16.6.2.A及實例16.6.2.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，

管柱：Chiralpak IA 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：第三丁基甲醚；溶離劑B：乙醇；等度：90% A+10% B；

流速：40.0 mL/min；

溶液：750 mg / 7.8 mL二氯甲烷/甲醇1:1

注射：13×0.6 mL

偵測：UV 325 nm

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度$[\alpha]_D$
實例16.06.02.A 立體異構體A	10.6 - 13.9	> 99.9%	270 mg	+ 36.9° (來自於DMSO中之溶液，c = 14.2 mg/mL)
實例16.06.02.B 立體異構體B	15.4 - 18.6	98.3%	275 mg	-35.0° (來自於DMSO中之溶液，c = 13.2 mg/mL)

實例16.06.02.A

LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

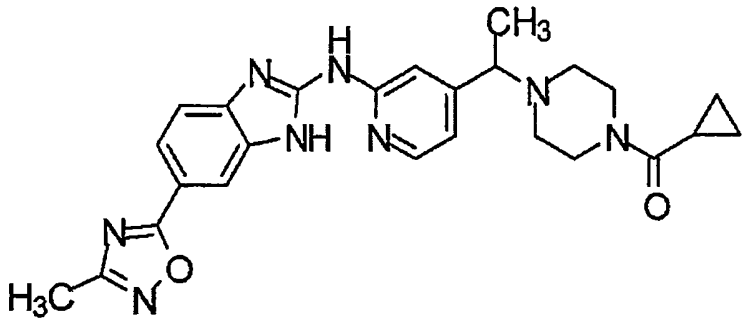
^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.31 (d, 3H), 2.29 - 2.47 (m, 7H), 3.40 - 3.54 (m, 5H), 3.63 (q, 2H), 7.00 (br d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.44 - 7.87 (m, 2H), 7.97 - 8.27 (m, 1H), 8.31 (br d, 1H), 10.74 - 11.05 (m, 1H), 12.48 (br s, 1H)。

實例16.06.02.B

LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

實例16.06.03.A

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體A)



以粗6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(單一立體異構體A) (100 mg，約198 μmol)及環丙烷甲酸(23 μl，300 μmol)為起始物質，實例16.06.03.A係類似於用於製備實例05.01之程序而製備。

產量：70.0 mg之標題化合物。

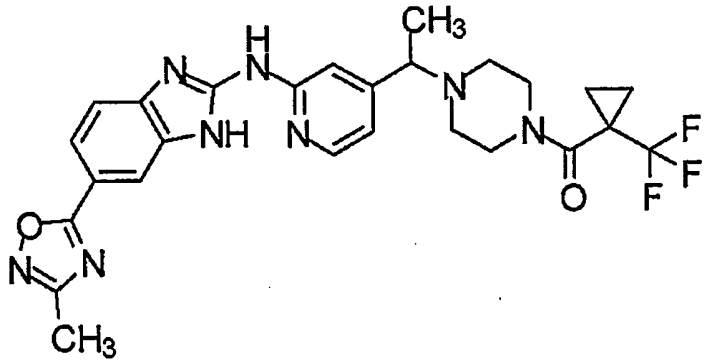
旋光度$[\alpha]_D$ +47.2°(DMSO) (來自於DMSO中之溶液，c = 6.0 mg/mL)

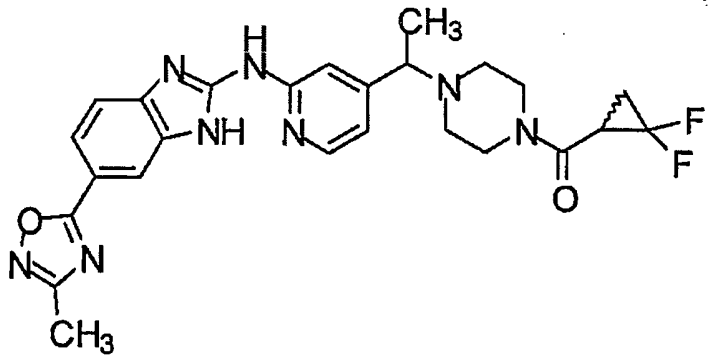
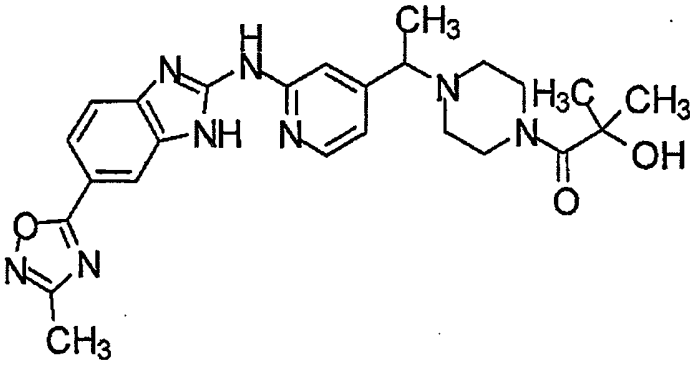
LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.656 (1.40), 0.663 (3.18), 0.669 (2.03), 0.675 (1.67), 0.682 (3.92), 0.687 (3.54), 0.691 (3.80), 0.698 (3.30), 0.703 (3.74), 0.710 (1.79), 0.811 (1.03), 0.828 (1.72), 0.833 (0.78), 0.837 (0.95), 0.847 (1.05), 0.855 (1.93), 0.933 (0.92), 0.950 (0.96), 1.233 (1.40), 1.293 (6.16), 1.310 (6.16), 1.915 (0.75), 1.922 (0.85), 1.935 (1.35), 1.947 (0.80), 1.954 (0.73), 2.327 (0.87), 2.398 (16.00), 2.523 (1.30), 2.619 (0.67), 3.462 (2.74), 3.478 (2.68), 3.673 (1.63), 5.760 (0.78), 6.994 (1.39), 7.175 (3.19), 7.495 (0.84), 7.799 (0.96), 8.236 (1.28), 8.303 (1.51), 12.474 (1.58)。

下表8中之實例化合物係類似於製備實例117.02而合成，隨後藉由製備型逆相HPLC或矽膠層析純化。

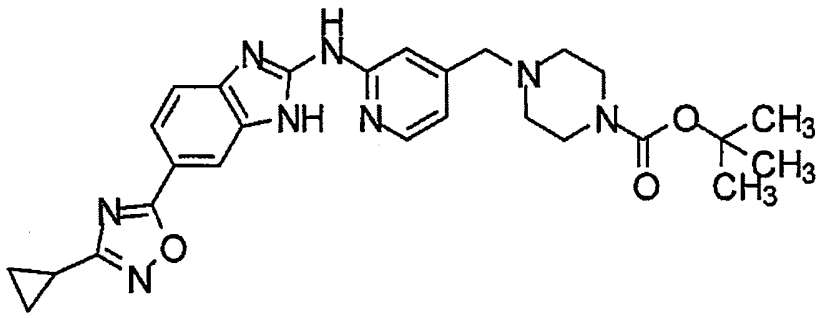
表8：

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例16.06.04	 **{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIneg): m/z = 539 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.157 (1.86), 1.251 (1.08), 1.263 (2.32), 1.286 (4.09), 1.302 (3.91), 2.327 (0.49), 2.338 (0.66), 2.353 (0.79), 2.367 (0.96), 2.394 (16.00), 2.450 (0.95), 2.463 (0.80), 2.479 (0.75), 2.518 (0.56), 2.523 (0.43), 3.339 (1.68), 3.456 (1.06), 3.473 (1.04), 6.967 (1.21), 6.970 (1.23), 6.980 (1.22), 6.983 (1.25), 7.271 (0.72), 7.533 (0.60), 7.554 (0.69), 7.768 (1.44), 7.772 (1.40), 7.789 (1.13), 7.793 (1.21), 8.140 (0.72), 8.282 (1.99), 8.295 (1.89)。 SM：化合物16.07及1-(三氟甲基]環丙烷甲酸

實例	結構 **IUPAC名稱** LC-MS (方法): 滯留時間；質量實驗值 ^{1}H-NMR 起始物質(SM)：
實例16.06.05	 **((1RS)-2,2-二氟環丙基){4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.12 min；MS (ESIneg): m/z = 507 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.295 (5.02), 1.311 (5.05), 1.793 (0.46), 1.810 (0.52), 1.822 (0.53), 1.840 (0.52), 1.853 (0.49), 1.859 (0.56), 1.873 (0.67), 1.892 (0.62), 1.905 (0.40), 2.306 (0.47), 2.323 (0.70), 2.327 (0.76), 2.332 (0.80), 2.361 (0.87), 2.371 (0.73), 2.398 (16.00), 2.442 (1.05), 2.449 (1.00), 2.518 (1.27), 2.523 (0.92), 3.074 (0.43), 3.095 (0.48), 3.103 (0.55), 3.109 (0.56), 3.122 (0.49), 3.129 (0.59), 3.137 (0.49), 3.157 (0.41), 3.482 (1.06), 3.490 (1.32), 3.498 (1.35), 3.506 (1.49), 3.516 (1.23), 3.523 (1.22), 3.539 (0.78), 3.547 (0.69), 3.562 (0.82), 3.572 (0.64), 3.618 (0.61), 3.634 (0.54), 6.991 (0.98), 7.003 (0.91), 7.180 (2.15), 7.475 (0.43), 7.495 (0.49), 7.798 (0.67), 7.818 (0.46), 8.235 (0.75), 8.301 (1.09), 8.313 (0.98), 10.910 (0.47), 12.477 (0.98)。 SM：化合物16.07及(1RS)-2,2-二氟環丙烷甲酸
實例16.06.06	 **2-羥基-2-甲基-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮** LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIneg): m/z = 489 $[M-H]^-$ ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.278 (16.00), 1.287 (3.46), 1.304 (2.87), 2.322 (0.53), 2.327 (0.46), 2.336 (0.67), 2.350 (0.75), 2.397 (10.66), 3.432 (0.81), 3.449 (0.82), 5.365 (2.64), 6.974 (0.81), 6.976 (0.82), 6.987 (0.82), 6.989 (0.82), 7.168 (1.53), 7.785 (0.60), 7.807 (0.51), 8.291 (1.29), 8.304 (1.21)。 SM：化合物16.07及2-羥基-2-甲基丙酸

實例17.01

4-[(2-{[6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



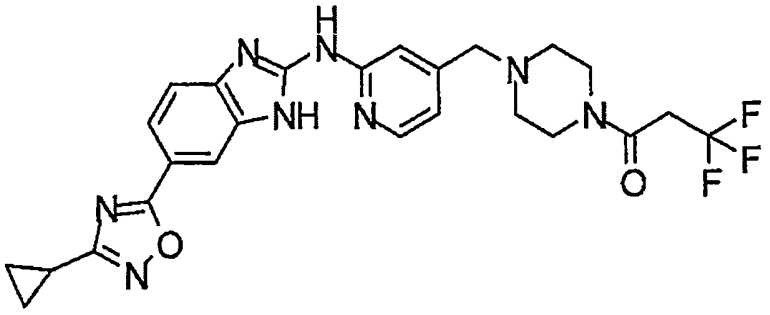
將4-[(2-{[6-({[(環丙基碳醯亞胺醯基)胺基]氧基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(7.50 g，14.0 mmol)及乙酸鈉(1.27 g，15.4 mmol)於1-丙醇(330 mL)及水(170 mL)中之混合物加熱至100℃維持72小時。在真空中濃縮混合物，添加半飽和碳酸氫鈉溶液，且將混合物用二氯甲烷/甲醇(9:1)萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到6.40 g (88%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.41 min；MS (ESIpos): m/z = 517 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.986 (0.62), 0.992 (0.68), 0.997 (0.63), 1.004 (0.69), 1.054 (0.62), 1.085 (0.60), 1.106 (0.67), 1.395 (16.00), 2.162 (0.45), 2.346 (0.86), 2.359 (1.29), 2.371 (0.95), 2.518 (1.44), 2.523 (1.03), 3.347 (1.37), 3.360 (0.90), 3.507 (1.66), 5.755 (0.47), 8.271 (0.74), 8.284 (0.73)。

實例17.02

1-{4-[(2-{[6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



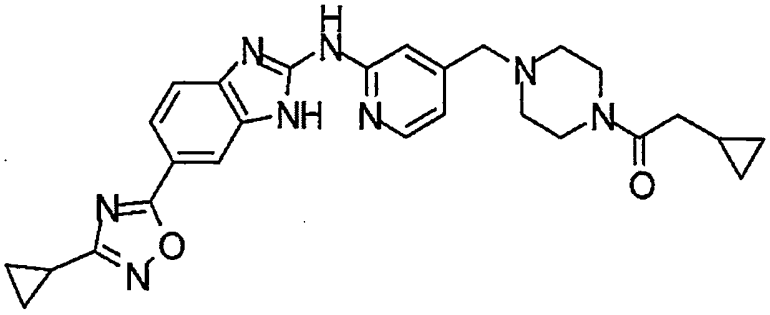
向粗6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，約221 μmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (190 μl，1.1 mmol)、T3P (230 μl，50%於DMF中，400 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(34 μl，98%純度，380 μmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到19.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.92 min；MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.94 - 1.14 (m, 4H), 2.09 - 2.21 (m, 1H), 2.32 - 2.45 (m, 4H), 3.40 - 3.56 (m, 6H), 3.64 (q, 2H), 6.96 (br d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.36 - 8.35 (m, 4H), 10.92 (br s, 1H), 12.47 (br s, 1H)。

實例17.03

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(310 mg，約548 μmol)及環丙基乙酸(74 μl，98%純度，820 μmol)為起始物質，實例17.03係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

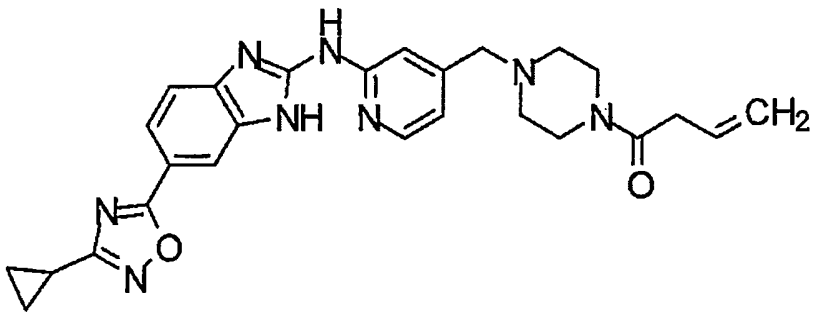
產量：150.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.21 min；MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (2.04), 0.011 (7.50), 0.014 (6.93), 0.023 (7.67), 0.026 (7.29), 0.037 (2.48), 0.330 (2.56), 0.340 (6.58), 0.344 (6.76), 0.350 (3.41), 0.354 (3.11), 0.360 (7.06), 0.364 (6.77), 0.374 (2.48), 0.818 (0.62), 0.822 (0.79), 0.835 (1.46), 0.838 (1.50), 0.842 (1.44), 0.847 (1.20), 0.854 (2.45), 0.859 (1.39), 0.862 (1.23), 0.867 (1.43), 0.871 (1.52), 0.874 (1.41), 0.890 (2.04), 0.902 (7.07), 0.908 (6.74), 0.914 (6.44), 0.920 (8.15), 0.928 (2.70), 0.939 (1.62), 0.954 (0.64), 0.975 (0.46), 0.991 (2.41), 0.999 (6.10), 1.006 (4.83), 1.011 (4.04), 1.020 (6.74), 1.027 (5.07), 1.039 (1.83), 2.044 (1.17), 2.056 (2.22), 2.064 (2.59), 2.077 (4.54), 2.089 (2.40), 2.097 (2.69), 2.109 (1.14), 2.151 (12.69), 2.168 (12.24), 2.237 (0.59), 2.241 (0.81), 2.247 (0.78), 2.278 (5.47), 2.296 (5.74), 2.309 (6.09), 2.437 (1.58), 2.579 (0.43), 2.584 (0.56), 2.589 (0.42), 3.370 (5.03), 3.380 (4.54), 3.405 (5.07), 3.430 (16.00), 6.363 (0.47), 6.608 (0.48), 6.878 (3.57), 6.890 (3.69), 7.100 (9.00), 7.393 (1.16), 7.571 (0.50), 7.668 (2.20), 7.888 (0.63), 8.130 (1.65), 8.192 (6.66), 8.205 (6.46), 10.811 (1.46), 12.377 (4.51)。

實例17.04

1-{4-[(2-{[6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丁-3-烯-1-酮



以粗6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(80.0 mg，約141 μmol)及丁-3-烯酸(19 μl，97%純度，210 μmol)為起始物質，實例17.04係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

產量：60.0 mg之標題化合物。

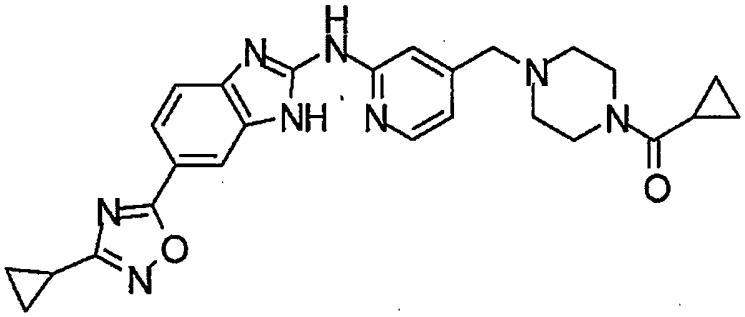
LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.975 (1.61), 0.987 (5.70), 0.993 (6.21), 0.998 (5.70), 1.000 (5.29), 1.004 (6.04), 1.013 (2.47), 1.042 (0.52), 1.077 (2.30), 1.086 (5.84), 1.092 (4.43), 1.097 (3.74), 1.107 (6.32), 1.113 (4.77), 1.125 (1.75), 1.818 (0.65), 1.822 (0.65), 1.835 (0.62), 1.839 (0.62), 1.955 (0.48), 2.131 (1.13), 2.143 (2.16), 2.151 (2.44), 2.155 (1.34), 2.163 (4.26), 2.172 (1.55), 2.175 (2.20), 2.184 (2.06), 2.196 (0.96), 2.318 (0.48), 2.323 (0.96), 2.327 (1.34), 2.332 (1.06), 2.337 (0.86), 2.349 (3.36), 2.361 (5.25), 2.375 (4.19), 2.392 (4.33), 2.404 (5.42), 2.416 (3.67), 2.518 (3.43), 2.523 (2.33), 2.665 (0.86), 2.669 (1.13), 2.674 (0.79), 2.782 (0.45), 2.942 (0.69), 3.133 (5.25), 3.137 (9.13), 3.141 (5.42), 3.150 (5.53), 3.153 (9.13), 3.157 (5.15), 3.472 (8.52), 3.482 (8.34), 3.519 (16.00), 5.069

(5.53), 5.073 (11.64), 5.076 (5.60), 5.093 (1.30), 5.097 (3.33), 5.101 (5.32), 5.105 (2.33), 5.109 (2.20), 5.113 (5.29), 5.118 (3.91), 5.122 (1.20), 5.826 (1.34), 5.843 (3.12), 5.850 (0.72), 5.854 (0.86), 5.859 (1.37), 5.867 (2.13), 5.871 (2.06), 5.883 (2.13), 5.888 (2.23), 5.895 (1.17), 5.899 (0.65), 5.904 (0.86), 5.911 (2.44), 5.928 (1.03), 6.965 (3.78), 6.978 (3.71), 7.187 (7.35), 7.483 (0.69), 7.750 (2.44), 7.769 (1.99), 8.210 (0.76), 8.278 (6.94), 8.292 (6.49), 10.894 (1.10), 12.473 (2.20)。

實例17.05

環丙基{4-[(2-{[6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(6.10 g，約13.5 mmol)及環丙烷甲酸(2.7 mL，98%純度，34 mmol)為起始物質，實例17.05係類似於用於製備實例02.02之程序而製備。

產量：5.12 g之標題化合物。

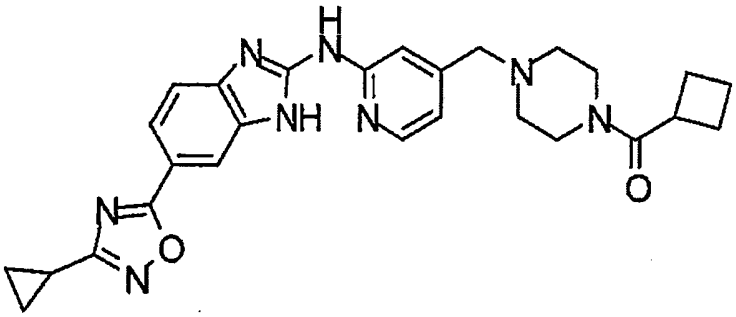
LC-MS (方法2): R_t = 1.15 min；MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.63 - 0.79 (m, 4H), 0.97 - 1.03 (m, 2H), 1.07 - 1.14 (m, 2H), 1.89 - 2.03 (m, 1H), 2.11 - 2.22 (m, 1H), 2.32 - 2.48 (m, 4H), 3.43 - 3.59 (m, 4H), 3.71 (br s, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.20

(s, 1H), 7.33 - 8.39 (m, 4H), 10.91 (br s, 1H), 12.49 (br s, 1H)。

實例17.06

環丁基{4-[(2-{[6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



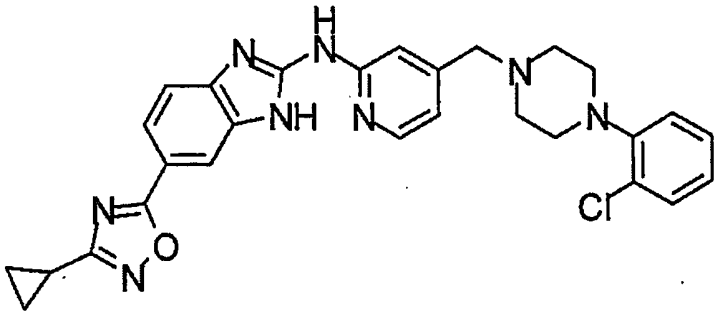
向粗6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，約221 μmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加DIPEA (190 μl，1.1 mmol)、T3P (230 μl，50%於DMF中，400 μmol)及環丁烷甲酸(34 μl，98%純度，380 μmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌、乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到68.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.89 min；MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.94 - 1.02 (m, 2H), 1.05 - 1.14 (m, 2H), 1.65 - 1.78 (m, 1H), 1.80 - 1.93 (m, 1H), 2.00 - 2.20 (m, 5H), 2.34 (br s, 4H), 3.33 (br s, 3H), 3.41 - 3.53 (m, 4H), 6.95 (br d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.34 - 8.35 (m, 4H), 10.86 (br s, 1H), 12.45 (br s, 1H)。

實例17.07

N-(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺



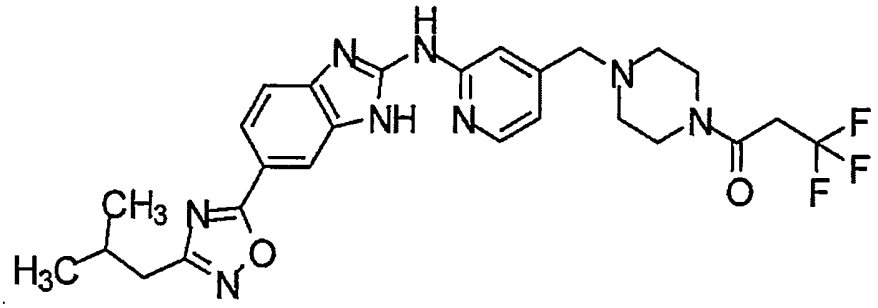
將N-[({2-[(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}羰基)氧基]環丙烷甲脒(160 mg，294 μmol)及乙酸鈉(26.5 mg，323 μmol)於1-丙醇(7.0 mL)、水(3.5 mL)及DMA (700 μl)中之混合物加熱至100℃維持30小時。將混合物冷卻至室溫，且白色固體沈澱。過濾得到110 mg (64%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.49 min；MS (ESIpos): m/z = 527.5 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.976 (1.51), 0.987 (5.57), 0.994 (6.21), 0.999 (5.89), 1.006 (5.87), 1.014 (2.39), 1.040 (0.65), 1.061 (0.43), 1.077 (2.29), 1.085 (5.83), 1.092 (4.50), 1.097 (3.78), 1.106 (6.35), 1.112 (4.78), 1.124 (1.74), 2.130 (1.06), 2.142 (2.03), 2.150 (2.32), 2.163 (3.94), 2.174 (2.13), 2.183 (1.91), 2.195 (0.89), 2.322 (0.49), 2.327 (0.66), 2.331 (0.50), 2.523 (1.85), 2.599 (7.95), 2.659 (0.49), 2.664 (0.69), 2.669 (0.84), 2.674 (0.61), 3.022 (9.56), 3.575 (16.00), 6.992 (3.44), 7.005 (3.51), 7.015 (3.07), 7.020 (2.89), 7.035 (4.83), 7.039 (4.86), 7.054 (3.32), 7.057 (3.38), 7.158 (4.02), 7.162 (4.09), 7.178 (5.89), 7.182 (5.18), 7.213 (7.67), 7.278 (3.26), 7.283 (3.50), 7.297 (4.15), 7.301 (4.58), 7.317 (2.23), 7.321 (2.25), 7.388 (6.45), 7.392 (6.11), 7.407 (5.86), 7.411 (5.42), 7.481 (1.05), 7.756 (2.05), 7.774 (1.54), 7.975 (0.54), 8.219 (1.45), 8.291 (6.52), 8.305 (6.21), 10.910 (1.28), 12.476 (3.81)。

實例18.01

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[3-(2-甲基丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



以粗6-[3-(2-甲基丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(139 mg，約296 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(55 μl，98%純度，590 μmol)為起始物質，實例18.01係類似於用於製備實例02.02之程序而製備。

產量：40.0 mg之標題化合物。

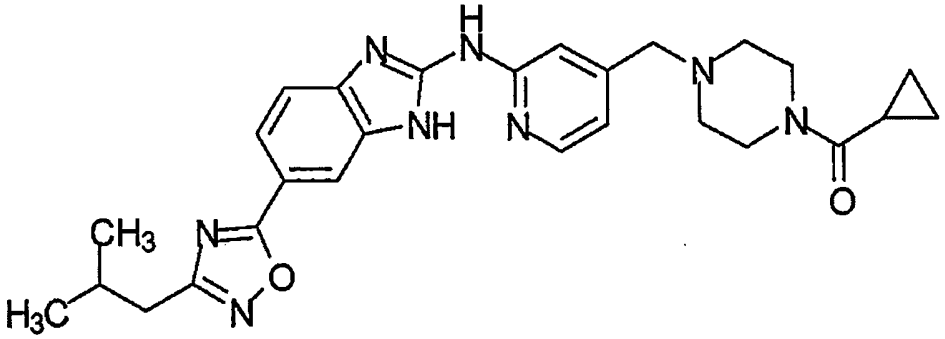
LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.974 (15.10), 0.991 (16.00), 2.112 (0.86), 2.130 (1.07), 2.146 (0.84), 2.327 (0.47), 2.373 (1.22), 2.386 (1.82), 2.398 (1.37), 2.414 (1.34), 2.427 (1.80), 2.438 (1.32), 2.523 (0.96), 2.624 (4.30), 2.642 (3.99), 2.669 (0.50), 3.461 (1.30), 3.474 (1.81), 3.486 (1.46), 3.497 (1.43), 3.511 (1.76), 3.522 (1.48), 3.535 (4.95), 3.606 (0.90), 3.634 (2.58), 3.661 (2.42), 3.688 (0.76), 6.968 (1.14), 6.982 (1.16), 7.195 (2.16), 7.794 (0.65), 8.289 (1.85), 8.302 (1.72), 12.471 (0.78)。

實例18.02

環丙基(4-{[2-({6-[3-(2-甲基丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-

基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



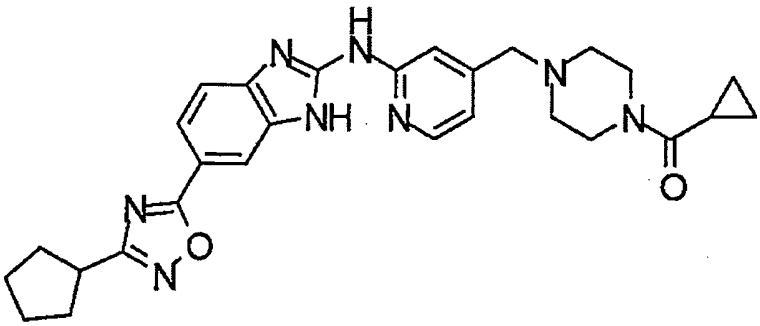
將N-[({2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}羰基)氧基]-3-甲基丁脒(125 mg，241 μmol)及乙酸鈉(21.7 mg，265 μmol)於1-丙醇(6 mL)及水(3 mL)中之混合物加熱至100℃維持120小時。在真空中移除溶劑。矽膠層析得到95.0 mg (71%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.679 (1.01), 0.686 (2.41), 0.692 (1.49), 0.699 (1.15), 0.706 (2.84), 0.711 (2.46), 0.717 (2.59), 0.723 (2.46), 0.729 (2.88), 0.735 (1.33), 0.976 (15.35), 0.993 (16.00), 1.943 (0.59), 1.949 (0.63), 1.962 (1.04), 1.974 (0.61), 1.981 (0.59), 2.114 (0.83), 2.131 (1.08), 2.148 (0.86), 2.327 (0.59), 2.375 (1.04), 2.447 (1.06), 2.523 (1.76), 2.625 (4.28), 2.642 (4.01), 2.669 (0.56), 3.501 (0.97), 3.535 (5.50), 3.705 (0.95), 6.976 (1.28), 6.989 (1.31), 7.209 (2.19), 7.793 (0.86), 7.813 (0.70), 8.290 (2.03), 8.303 (1.94)。

實例19.01

{4-[(2-{[6-(3-環戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮



將N-[({2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}羰基)氧基]環戊烷甲脒(135 mg，254 μmol)及乙酸鈉(23.0 mg，280 μmol)於1-丙醇(6.5 mL)及水(3.2 mL)中之混合物加熱至100℃維持16小時。在真空中移除溶劑。矽膠層析得到90.0 mg (62%產率)之標題化合物。

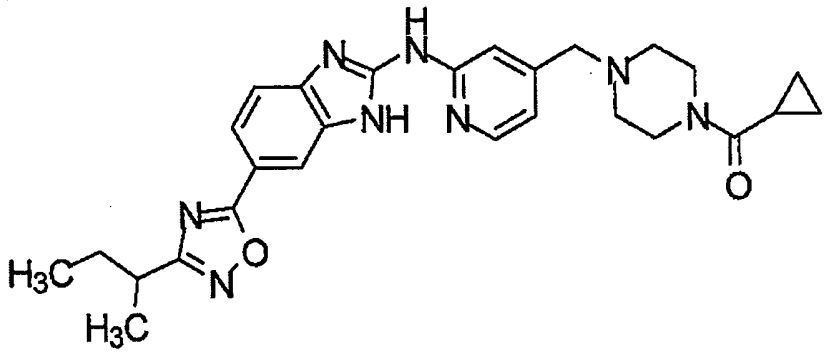
LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.666 (0.99), 0.678 (3.12), 0.685 (7.47), 0.690 (4.50), 0.698 (3.50), 0.704 (8.91), 0.709 (7.62), 0.714 (8.08), 0.721 (7.47), 0.726 (8.76), 0.733 (3.81), 0.746 (0.91), 1.229 (0.76), 1.637 (0.46), 1.652 (0.99), 1.656 (1.52), 1.659 (2.13), 1.662 (1.98), 1.666 (2.21), 1.675 (2.97), 1.679 (3.43), 1.686 (2.97), 1.694 (3.28), 1.699 (2.90), 1.704 (1.52), 1.718 (1.30), 1.722 (1.52), 1.728 (1.60), 1.733 (1.52), 1.746 (1.83), 1.755 (2.74), 1.758 (2.44), 1.762 (1.98), 1.765 (2.51), 1.769 (2.97), 1.773 (3.35), 1.777 (2.51), 1.790 (4.50), 1.805 (3.20), 1.814 (2.51), 1.821 (2.82), 1.826 (2.51), 1.831 (2.06), 1.840 (3.50), 1.845 (2.59), 1.852 (1.52), 1.859 (2.59), 1.865 (1.07), 1.875 (0.84), 1.932 (0.84), 1.945 (1.83), 1.952 (1.98), 1.956 (1.45), 1.964 (3.28), 1.970 (1.60), 1.976 (1.83), 1.983 (1.75), 1.995 (0.91), 2.010 (0.91), 2.019 (1.68), 2.025 (2.21), 2.029 (2.13), 2.034 (2.44), 2.040 (3.96), 2.043 (3.05), 2.054 (1.90), 2.060 (3.43), 2.068 (2.36),

2.077 (0.91), 2.085 (0.84), 2.092 (0.91), 2.317 (0.76), 2.322 (1.60), 2.326 (2.21), 2.331 (1.83), 2.336 (1.22), 2.366 (3.20), 2.444 (3.35), 2.518 (5.87), 2.522 (3.96), 2.659 (0.69), 2.664 (1.45), 2.668 (1.98), 2.673 (1.37), 2.678 (0.61), 3.227 (1.14), 3.247 (3.35), 3.252 (0.76), 3.266 (4.50), 3.280 (1.14), 3.285 (3.05), 3.294 (1.60), 3.499 (3.12), 3.533 (16.00), 3.705 (3.05), 5.755 (1.30), 6.972 (3.66), 6.985 (3.73), 7.204 (5.33), 7.489 (0.61), 7.783 (2.59), 7.804 (2.21), 8.239 (0.61), 8.284 (6.78), 8.297 (6.32), 10.891 (0.91), 12.481 (1.45)。

實例20.01

(4-{[2-({6-[3-(丁烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮



將N-[({2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}羰基)氧基]-2-甲基丁脒(190 mg，366 μmol)及乙酸鈉(33.1 mg，403 μmol)於1-丙醇(10 mL)及水(5 mL)中之混合物加熱至100℃維持16小時。在真空中移除溶劑。矽膠層析得到100 mg (49%產率)之標題化合物。

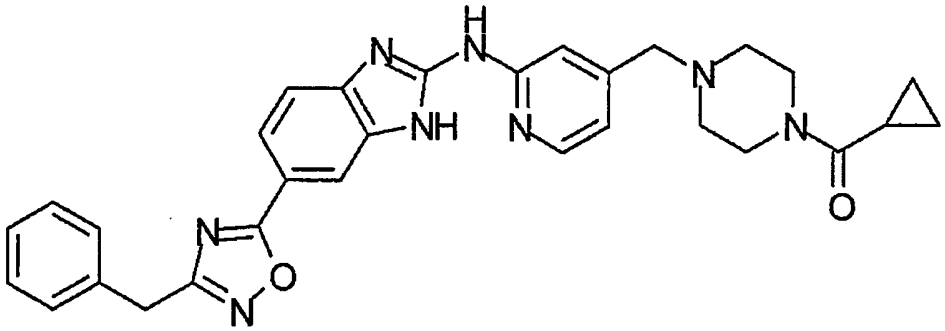
LC-MS (方法2): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.664 (0.63), 0.676 (1.80), 0.683 (4.30), 0.689 (2.67), 0.696 (2.06), 0.703 (5.19), 0.709 (4.07), 0.714

(4.44), 0.721 (4.37), 0.726 (5.18), 0.733 (2.36), 0.745 (0.60), 0.866 (6.49), 0.885 (15.58), 0.904 (7.13), 1.295 (16.00), 1.312 (15.80), 1.631 (0.67), 1.647 (1.17), 1.650 (0.86), 1.665 (2.00), 1.681 (1.44), 1.683 (1.59), 1.699 (1.12), 1.741 (1.29), 1.759 (2.06), 1.774 (1.12), 1.778 (1.46), 1.793 (1.22), 1.812 (0.73), 1.942 (1.07), 1.949 (1.12), 1.953 (0.85), 1.961 (1.90), 1.967 (0.90), 1.973 (1.07), 1.980 (0.97), 2.366 (1.89), 2.446 (1.93), 2.899 (1.14), 2.917 (1.93), 2.933 (1.85), 2.951 (1.03), 3.501 (1.81), 3.531 (9.32), 3.704 (1.75), 6.974 (2.03), 6.987 (2.06), 7.194 (4.52), 7.797 (1.17), 7.818 (0.96), 8.287 (3.94), 8.299 (3.70), 12.480 (1.56)。

實例21.01

{4-[(2-{[6-(3-苯甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮



將N-[({2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}羰基)氧基]-2-苯基乙脒(235 mg，425 μmol)及乙酸鈉(38.4 mg，468 μmol)於1-丙醇(11 mL)及水(5.5 mL)中之混合物加熱至100℃維持70小時。在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，其經乙醇及水之混合物(1:1)濕磨，得到25.0 mg (10%產率)之標題化合物。

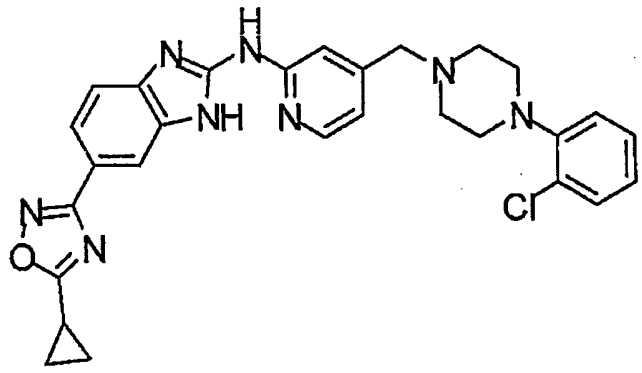
LC-MS (方法2): R_t = 1.28 min；MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.665 (0.79), 0.676 (2.49),

0.684 (5.84), 0.689 (3.72), 0.697 (2.96), 0.704 (6.98), 0.708 (6.19), 0.713 (6.46), 0.721 (5.97), 0.725 (6.90), 0.732 (3.20), 0.745 (0.74), 1.232 (0.86), 1.931 (0.67), 1.944 (1.38), 1.950 (1.55), 1.963 (2.47), 1.975 (1.45), 1.982 (1.33), 1.994 (0.57), 2.323 (1.38), 2.327 (1.90), 2.331 (1.60), 2.337 (1.26), 2.365 (2.81), 2.445 (2.98), 2.523 (4.24), 2.660 (0.57), 2.665 (1.16), 2.669 (1.58), 2.673 (1.16), 2.678 (0.59), 3.495 (2.66), 3.530 (12.77), 3.702 (2.61), 4.146 (15.53), 6.972 (3.03), 6.984 (3.06), 7.201 (3.77), 7.250 (0.64), 7.255 (1.21), 7.259 (0.84), 7.265 (0.99), 7.271 (2.88), 7.278 (1.41), 7.283 (1.31), 7.288 (2.49), 7.293 (1.63), 7.332 (2.86), 7.338 (1.75), 7.348 (2.84), 7.352 (8.55), 7.370 (16.00), 7.375 (11.19), 7.391 (2.74), 7.396 (1.75), 7.474 (0.57), 7.769 (2.22), 7.790 (1.82), 8.228 (0.54), 8.280 (4.93), 8.294 (4.71), 10.896 (0.69), 12.473 (1.65)。

實例22.01

N-(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1H-苯并咪唑-2-胺



將2-[(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-N'-[(環丙基羰基)氧基]-1H-苯并咪唑-6-甲脒(160 mg，294 μmol)及乙酸鈉(26.5 mg，323 μmol)於1-丙醇(10 mL)、水(4 mL)及DMA (1.0 mL)中之混合物加熱至100℃維持14小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷/甲醇(20:1)萃取。將

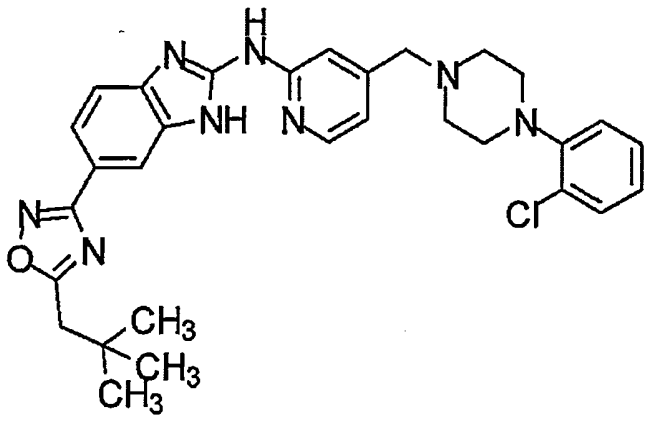
有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，其經溫乙醇及乙酸乙酯之混合物(3:1)濕磨，得到70 mg (37%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.51 min；MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.167 (0.71), 1.179 (2.54), 1.186 (3.28), 1.191 (2.72), 1.198 (2.94), 1.206 (1.22), 1.254 (1.18), 1.263 (2.73), 1.271 (2.08), 1.275 (2.03), 1.284 (3.38), 1.291 (2.07), 1.304 (0.74), 2.350 (0.54), 2.362 (1.04), 2.370 (1.15), 2.382 (1.95), 2.391 (0.84), 2.394 (1.09), 2.403 (0.98), 2.595 (3.90), 3.019 (4.71), 3.313 (16.00), 6.969 (2.14), 6.982 (2.15), 7.013 (1.23), 7.017 (1.31), 7.033 (2.30), 7.036 (2.27), 7.051 (1.54), 7.055 (1.54), 7.154 (1.97), 7.158 (1.98), 7.174 (2.79), 7.178 (2.46), 7.207 (4.19), 7.274 (1.60), 7.278 (1.70), 7.293 (2.00), 7.297 (2.20), 7.313 (1.06), 7.317 (1.09), 7.386 (2.97), 7.389 (2.93), 7.406 (2.98), 7.410 (2.76), 7.683 (0.83), 8.276 (3.51), 8.288 (3.36), 10.789 (1.70), 12.362 (0.92)。

實例22.02

N-(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-1H-苯并咪唑-2-胺



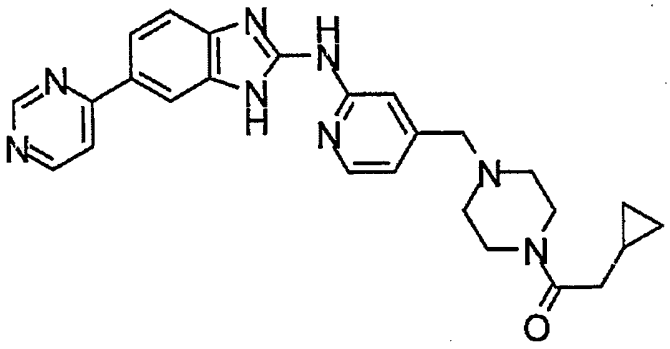
將2-[(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-N'-[(3,3-二甲基丁醯基)氧基]-1H-苯并咪唑-6-甲脒(130 mg，226 μmol)及乙酸鈉(20.4 mg，249 μmol)於1-丙醇(8 mL)、水(3 mL)及DMA (770 μl)中之混合物加熱至100℃維持14小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷/甲醇(20:1)萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，其經溫乙酸乙酯濕磨，得到80 mg (64%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.65 min；MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.059 (16.00), 2.904 (3.28), 3.024 (1.35), 3.572 (2.30), 6.975 (0.61), 6.988 (0.62), 7.021 (0.42), 7.036 (0.67), 7.039 (0.71), 7.055 (0.49), 7.058 (0.51), 7.160 (0.59), 7.164 (0.61), 7.180 (0.85), 7.184 (0.77), 7.209 (1.23), 7.279 (0.50), 7.283 (0.53), 7.298 (0.59), 7.302 (0.66), 7.389 (0.91), 7.393 (0.89), 7.409 (0.91), 7.413 (0.83), 8.279 (1.03), 8.293 (1.00), 10.787 (0.59)。

實例23.01.01

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(144 mg)及環丙基乙酸(25.6 mg，255 μmol)為起始物質，實例23.01.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

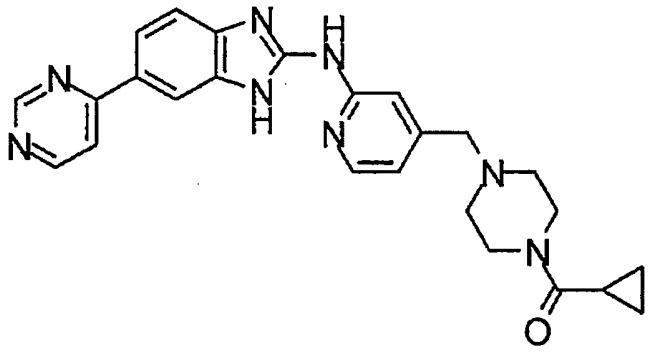
產量：12.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.96 min；MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.011 (2.89), 0.014 (2.74), 0.023 (2.95), 0.026 (2.84), 0.037 (1.04), 0.330 (1.02), 0.340 (2.57), 0.345 (2.69), 0.350 (1.49), 0.355 (1.34), 0.360 (2.74), 0.365 (2.65), 0.375 (1.04), 0.854 (0.98), 1.022 (16.00), 2.154 (4.65), 2.171 (4.52), 2.242 (1.38), 2.247 (1.08), 2.279 (2.12), 2.291 (1.99), 2.311 (2.19), 2.434 (7.87), 2.438 (5.62), 2.584 (1.27), 2.608 (1.72), 3.373 (2.10), 3.407 (2.08), 3.431 (5.71), 4.110 (1.36), 6.864 (1.34), 6.877 (1.38), 7.118 (2.48), 8.189 (2.27), 8.202 (2.21), 8.668 (3.44), 8.682 (3.25), 9.080 (3.06), 9.083 (3.23)。

實例23.01.02

環丙基{4-[(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(144 mg)及環丙烷甲酸(22.0 mg，255 μmol)為起始物質，實例23.01.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：30.0 mg之標題化合物。

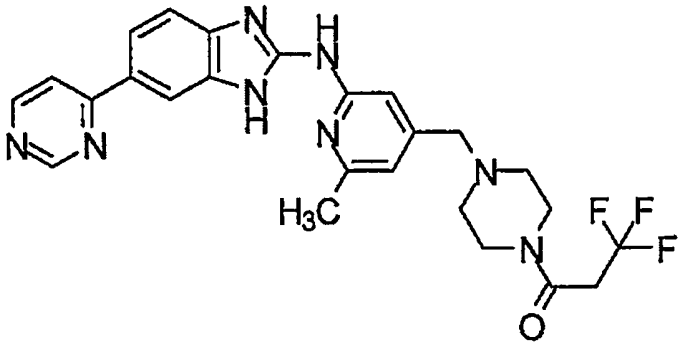
LC-MS (方法2): R_t = 0.93 min；MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.686 (2.19), 0.691 (1.38),

0.706 (2.81), 0.710 (2.27), 0.714 (2.50), 0.722 (2.31), 0.726 (2.65), 0.733 (1.19), 1.107 (16.00), 2.323 (1.69), 2.327 (2.42), 2.332 (1.77), 2.518 (13.54), 2.523 (9.46), 2.665 (1.65), 2.669 (2.31), 2.674 (1.65), 3.530 (4.00), 4.194 (1.50), 7.200 (1.65), 8.754 (2.58), 8.768 (2.42), 9.167 (1.69)。

實例23.02.01

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-甲基-6-{[6-(嗎啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以N-[6-甲基-4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(嗎啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺(68.0 mg，170 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(32.6 mg，255 μmol)為起始物質，實例23.02.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：33.0 mg (34%)之標題化合物。

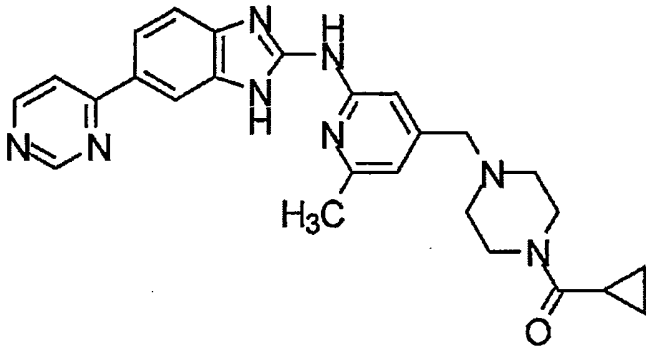
LC-MS (方法4): R_t = 1.04 min；MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.260 (0.99), 2.397 (2.13), 2.410 (2.53), 2.423 (1.87), 2.632 (16.00), 3.157 (1.05), 3.183 (3.12), 3.208 (3.02), 3.233 (0.95), 3.373 (1.58), 3.433 (2.72), 3.478 (5.58), 3.573 (1.43), 6.796 (1.09), 6.808 (1.65), 6.897 (2.03), 7.681 (0.99), 7.701 (1.12), 7.783 (1.86), 7.786 (1.75), 7.797 (1.91), 7.800 (1.71), 7.956 (1.01), 7.960 (1.19), 7.977 (0.81), 7.981 (0.82), 8.345 (1.73), 8.349 (1.68), 8.737 (0.83), 8.745

(1.85), 8.751 (0.94), 8.759 (1.68), 9.243 (1.22), 9.251 (2.33), 9.254 (2.10)。

實例23.02.02

環丙基{4-[(2-甲基-6-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以N-[6-甲基-4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺(68.0 mg，170 μmol)及環丙烷甲酸(21.9 mg，255 μmol)為起始物質，實例23.02.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：33.0 mg (37%)之標題化合物。

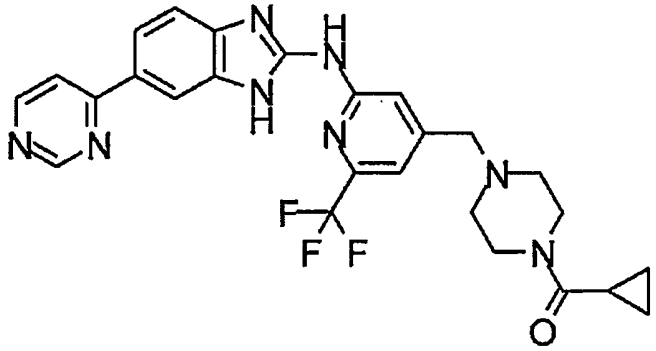
LC-MS (方法4): R_t = 1.00 min；MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.725 (2.01), 0.732 (2.27), 0.745 (2.17), 0.752 (2.30), 0.762 (0.85), 0.944 (0.81), 0.953 (2.28), 0.961 (2.27), 0.965 (2.61), 0.972 (2.35), 1.630 (3.34), 1.648 (1.70), 1.656 (1.31), 1.660 (1.18), 1.667 (1.42), 1.671 (1.04), 1.679 (0.92), 2.383 (1.40), 2.443 (1.40), 2.632 (16.00), 3.476 (5.52), 3.595 (1.69), 6.816 (1.34), 6.830 (2.48), 6.934 (3.02), 7.561 (1.07), 7.582 (1.18), 7.699 (1.60), 7.720 (1.84), 7.782 (0.83), 7.785 (1.03), 7.788 (1.65), 7.791 (1.65), 7.795 (1.00), 7.799 (1.08), 7.801 (1.69), 7.805 (1.62), 7.941 (0.78), 7.946 (0.77), 7.958 (1.49), 7.962 (2.05), 7.967 (0.80), 7.979 (1.25), 7.983 (1.26), 8.351 (2.33), 8.355

(2.27), 8.426 (1.03), 8.727 (1.42), 8.739 (2.97), 8.752 (2.54), 9.240 (1.53), 9.243 (1.64), 9.248 (2.89), 9.251 (2.93), 12.629 (1.28)。

實例23.03.01

環丙基(4-{[2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



以環丙基(4-{[2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮(169 mg，297 μmol)及4-溴嘧啶鹽酸鹽(1:1) (104 mg，535 μmol)為起始物質，實例23.03.01係類似於用於製備實例01.01之程序而製備。

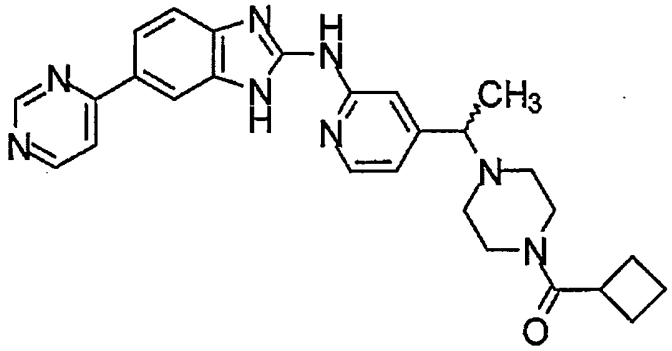
產量：9.00 mg (6%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.682 (2.62), 0.702 (3.08), 0.715 (2.62), 0.722 (2.62), 0.727 (3.08), 0.734 (1.54), 1.230 (0.92), 1.972 (1.08), 2.318 (1.54), 2.323 (3.54), 2.327 (4.92), 2.332 (3.54), 2.337 (1.38), 2.410 (1.38), 2.518 (16.00), 2.523 (11.85), 2.660 (1.54), 2.665 (3.54), 2.669 (5.08), 2.673 (3.38), 2.679 (1.54), 3.523 (1.38), 3.634 (4.92), 3.732 (1.23), 7.219 (1.38), 7.982 (1.23), 8.180 (1.38), 8.540 (3.69), 8.640 (1.54), 8.654 (1.38), 9.075 (2.46)。

實例23.04.01

(外消旋)-環丁基{4-[1-(2-{[6-(嗎啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



以(外消旋)-N-{4-[(1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-(嗎啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺(210 mg，524 μmol)及環丁烷甲酸(78.7 mg，787 μmol)為起始物質，實例23.04.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

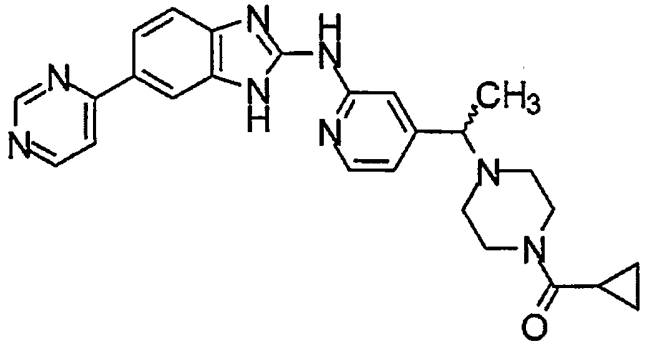
產量：30.0 mg (11%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.276 (3.36), 1.293 (3.26), 1.844 (0.78), 2.031 (0.98), 2.052 (1.13), 2.061 (0.94), 2.099 (1.13), 2.121 (1.11), 2.430 (1.18), 3.275 (1.16), 3.294 (1.93), 3.307 (1.71), 3.318 (1.78), 3.336 (16.00), 3.429 (1.39), 3.445 (1.58), 7.173 (1.78), 8.274 (1.18), 8.286 (1.09), 8.753 (2.06), 8.766 (1.91), 9.167 (1.57)。

實例23.04.02

(外消旋)-環丙基{4-[1-(2-{[6-(嗎啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



以(外消旋)-N-{4-[(1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺(210 mg，524 μmol)及環丙烷甲酸(67.7 mg，787 μmol)為起始物質，實例23.04.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

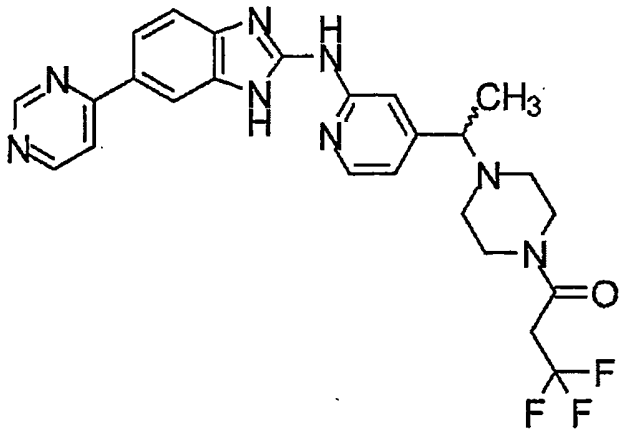
產量：33.5 mg (13%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 0.97 min；MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.656 (4.11), 0.663 (8.74), 0.669 (6.30), 0.676 (5.23), 0.683 (10.92), 0.691 (10.79), 0.699 (9.15), 0.703 (10.07), 0.710 (4.93), 1.295 (15.98), 1.312 (16.00), 1.917 (2.10), 1.924 (2.36), 1.936 (3.58), 1.948 (2.14), 1.955 (1.91), 2.326 (2.74), 2.397 (3.32), 2.668 (1.13), 3.455 (6.73), 3.471 (8.23), 3.674 (4.60), 6.970 (3.83), 6.983 (3.92), 7.187 (9.13), 7.454 (1.31), 7.953 (2.94), 7.974 (3.25), 8.227 (1.29), 8.282 (6.17), 8.295 (5.93), 8.407 (1.95), 8.753 (8.97), 8.766 (8.48), 9.167 (8.65), 10.792 (1.22), 12.358 (1.84)。

實例23.04.03

(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗(外消旋)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(212 mg)及3,3,3-三氟丙酸(66.2 mg，517 µmol)為起始物質，實例23.04.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

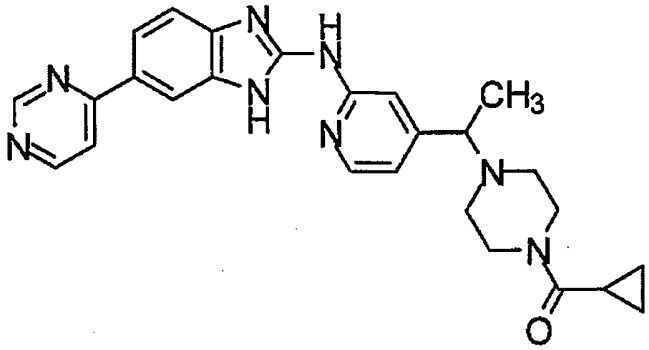
產量：63 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.260 (1.92), 1.330 (15.82), 1.346 (16.00), 1.640 (3.19), 2.339 (4.95), 2.384 (2.75), 2.422 (2.52), 3.128 (3.35), 3.153 (9.73), 3.178 (9.41), 3.203 (3.24), 3.297 (6.15), 3.354 (1.46), 3.373 (3.82), 3.390 (3.75), 3.404 (2.03), 3.492 (3.63), 6.933 (2.82), 6.947 (5.43), 6.962 (3.93), 6.964 (3.75), 7.006 (1.11), 7.090 (10.52), 7.529 (1.25), 7.573 (4.09), 7.594 (4.60), 7.708 (4.97), 7.729 (5.60), 7.770 (4.21), 7.774 (4.53), 7.780 (4.14), 7.784 (6.91), 7.787 (5.09), 7.794 (3.56), 7.797 (2.98), 7.925 (2.94), 7.929 (2.96), 7.945 (2.50), 7.950 (2.61), 7.997 (3.98), 8.002 (3.86), 8.018 (3.40), 8.023 (3.40), 8.306 (4.62), 8.314 (8.62), 8.318 (15.56), 8.332 (5.73), 8.467 (4.72), 8.471 (4.60), 8.736 (5.02), 8.748 (9.69), 8.762 (6.68), 9.230 (5.71), 9.234 (5.64), 9.254 (8.12), 9.257 (7.79), 12.512 (2.96)。

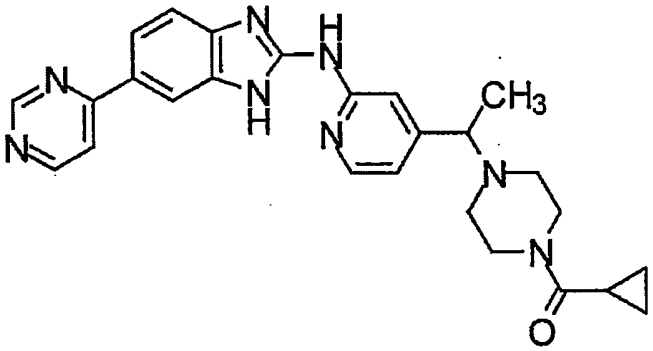
實例23.05.01.A

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體A)



實例23.05.01.B

環丙基{4-[(1S或1R)-1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體B)



將30 mg之(外消旋)-環丙基{4-[1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例23.05.01.A及實例23.05.01.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000；

管柱：IB 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：己烷+ 0.2體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：70% A+30% B；

流速30 mL/min；

溶液：30 mg / 2 mL乙醇

注射：4×0.5 mL

偵測：DAD在325 nm下

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度[α]$_D$
實例23.05.01.A 立體異構體A	9.5 - 11.0	> 99%	8 mg	- 36.8° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.7 mg/mL)
實例23.05.01.B 立體異構體B	11.2 - 13.5	94%	8 mg	+27.1° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.6 mg/mL)

實例23.05.01.A

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.658 (3.31), 0.666 (7.60), 0.671 (4.94), 0.685 (10.02), 0.692 (9.53), 0.700 (7.95), 0.704 (8.84), 0.711 (4.25), 1.107 (16.00), 1.231 (6.32), 1.298 (14.67), 1.314 (14.52), 1.919 (1.88), 1.926 (2.07), 1.938 (3.21), 1.951 (1.98), 1.957 (1.83), 2.323 (3.60), 2.327 (4.25), 2.331 (3.41), 2.399 (2.91), 2.523 (9.93), 2.665 (2.22), 2.669 (2.96), 2.673 (2.22), 3.458 (5.68), 3.474 (6.81), 3.678 (3.75), 4.191 (1.48), 6.975 (3.16), 7.184 (7.46), 7.433 (1.53), 7.453 (1.63), 7.619 (1.04), 7.958 (2.62), 7.980 (3.01), 8.091 (1.14), 8.225 (1.68), 8.283 (4.35), 8.296 (4.15), 8.407 (2.52), 8.753 (7.90), 8.767 (7.56), 9.166 (6.62), 10.789 (1.98), 12.306 (1.73), 12.344 (2.57)。

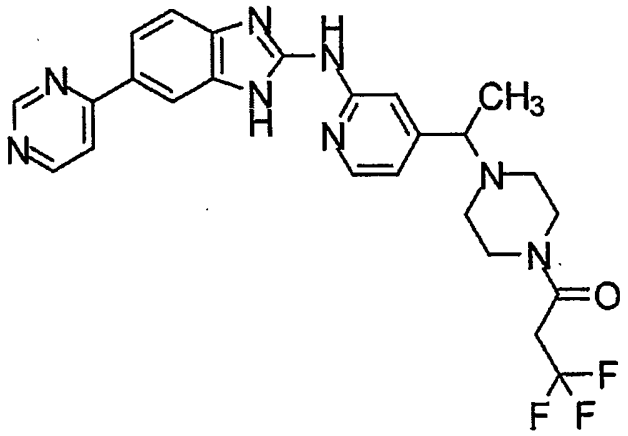
實例23.05.01.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.646 (0.67), 0.658 (2.13), 0.666 (5.11), 0.671 (3.17), 0.678 (2.57), 0.685 (6.60), 0.692 (6.27), 0.700 (5.07), 0.704 (5.82), 0.711 (2.69), 0.851 (0.78), 1.107 (16.00), 1.146 (0.63), 1.195 (0.71), 1.212 (0.90), 1.232 (4.25), 1.256 (1.04), 1.259 (1.08),

1.277 (0.97), 1.298 (10.14), 1.315 (9.85), 1.348 (0.63), 1.907 (0.63), 1.920 (1.23), 1.926 (1.38), 1.939 (2.16), 1.945 (1.12), 1.951 (1.31), 1.958 (1.19), 1.970 (0.63), 2.318 (1.79), 2.323 (2.54), 2.327 (3.10), 2.331 (2.39), 2.337 (1.38), 2.399 (1.86), 2.523 (5.15), 2.659 (0.71), 2.665 (1.60), 2.669 (2.20), 2.673 (1.60), 2.678 (0.75), 3.443 (1.38), 3.458 (3.80), 3.475 (4.44), 3.504 (1.08), 3.511 (0.86), 3.678 (2.39), 4.191 (1.53), 6.977 (2.05), 7.185 (5.07), 7.433 (0.97), 7.454 (1.04), 7.619 (0.71), 7.958 (1.72), 7.980 (1.90), 7.995 (1.12), 8.102 (0.71), 8.225 (1.12), 8.283 (2.98), 8.296 (2.80), 8.407 (1.68), 8.753 (5.74), 8.767 (5.30), 9.166 (4.44), 10.744 (0.75), 10.790 (1.12), 12.307 (0.97), 12.345 (1.45)。

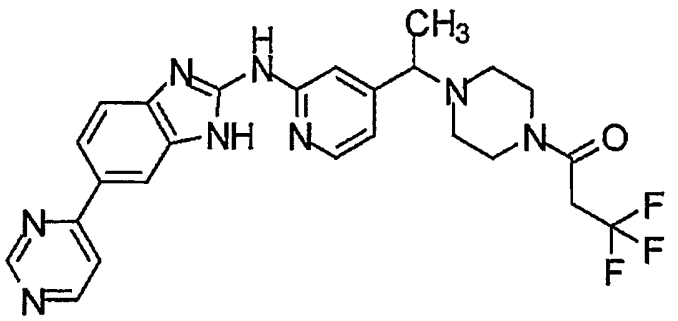
實例23.05.02.A

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮(單一立體異構體A)



實例23.05.02.B

3,3,3-三氟-1-{4-[(1S或1R)-1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮(單一立體異構體B)



將63 mg之(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例23.05.02.A及實例23.05.02.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，

管柱：Chiralpak ID 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：乙醇+ 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：第三丁基甲醚；等度：20% A+80% B；

流速：50.0 mL/min；

溶液：54 mg / 4.5 mL乙醇

注射：2×2.25 mL

偵測：UV 325 nm

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度$[\alpha]_D$
實例23.05.02.A 立體異構體A	5.6 - 7.4	99.8%	23 mg	+ 10.0° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.4 mg/mL)
實例23.05.02.B 立體異構體B	8.0 - 10.0	99.0%	23 mg	-35.6° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.6 mg/mL)

實例23.05.02.A

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (16.00), 1.295 (8.58), 1.312 (8.66), 2.323 (1.97), 2.327 (2.69), 2.332 (2.61), 2.431 (2.31), 2.523

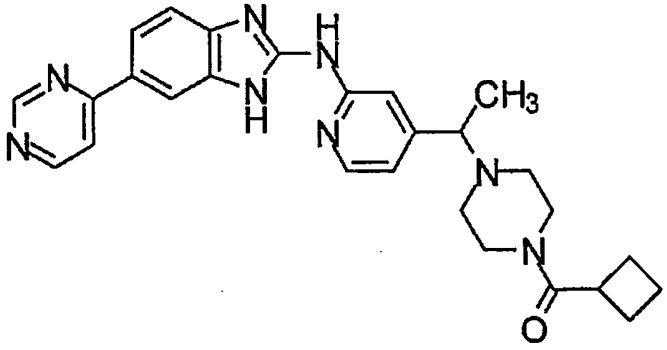
(8.19), 2.540 (4.38), 2.665 (1.14), 2.669 (1.57), 2.674 (1.14), 3.438 (4.60), 3.476 (4.75), 3.492 (4.30), 3.582 (1.82), 3.610 (5.10), 3.637 (4.88), 3.665 (1.64), 4.195 (1.12), 6.965 (2.49), 6.977 (2.56), 7.178 (5.05), 7.951 (1.97), 7.973 (2.09), 8.283 (4.13), 8.296 (3.98), 8.754 (6.32), 8.768 (6.12), 9.166 (5.72), 9.169 (5.95)。

實例23.05.02.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (16.00), 1.295 (7.48), 1.311 (7.66), 2.323 (1.64), 2.327 (2.19), 2.332 (2.21), 2.431 (2.23), 2.523 (6.97), 2.540 (4.44), 2.669 (1.06), 3.354 (2.07), 3.438 (4.05), 3.475 (4.14), 3.582 (1.56), 3.610 (4.47), 3.637 (4.23), 3.664 (1.36), 4.194 (1.06), 6.964 (2.39), 6.978 (2.40), 7.178 (4.60), 7.951 (2.00), 7.974 (2.00), 8.283 (3.80), 8.296 (3.64), 8.754 (5.64), 8.768 (5.30), 9.166 (5.36), 9.169 (5.48)。

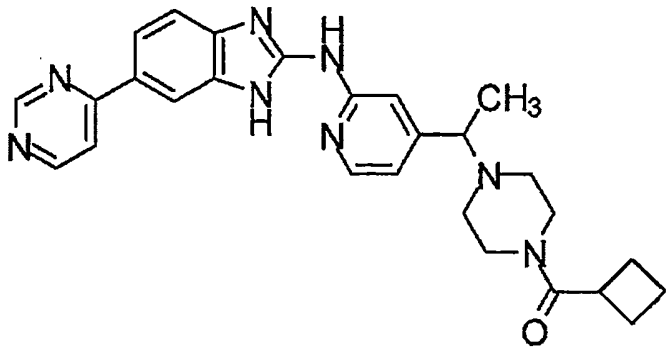
實例23.05.03.A

環丁基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體A)



實例23.05.03.B

環丁基{4-[(1S或1R)-1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體B)



將30 mg之(外消旋)- 環丁基{4-[1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例23.05.03.A及實例23.05.03.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，

管柱：Chiralpak IB 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：已烷+ 0.2體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：70% A+30% B；

流速：30.0 mL/min；

溶液：30 mg / 2.0 mL乙醇

注射：4×0.5 mL

偵測：UV 325 nm

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度$[\alpha]_D$
實例23.05.03.A 立體異構體A	8.5 - 10.0	>99.0%	10 mg	- 36.1° (來自於DMSO中之溶液，c = 3.0 mg/mL)
實例23.05.03.B 立體異構體B	10.2 - 12.5	97.5%	9 mg	+35.6° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.8 mg/mL)

實例23.05.03.A

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.108 (16.00), 1.231 (2.47), 1.279 (7.41), 1.296 (7.52), 1.847 (1.63), 1.873 (1.29), 2.033 (1.94), 2.055

(2.20), 2.064 (1.71), 2.077 (1.56), 2.084 (1.52), 2.101 (2.36), 2.123 (2.43), 2.151 (1.29), 2.285 (1.67), 2.299 (1.90), 2.323 (2.32), 2.327 (2.70), 2.331 (1.86), 2.523 (5.09), 2.665 (1.56), 2.669 (2.13), 2.674 (1.48), 3.277 (1.75), 3.297 (4.03), 3.309 (3.84), 3.432 (2.74), 3.449 (3.46), 4.191 (1.56), 6.960 (1.56), 7.173 (4.03), 7.978 (1.48), 8.275 (2.36), 8.287 (2.24), 8.406 (1.25), 8.753 (4.60), 8.767 (4.37), 9.166 (3.76), 12.340 (1.29)。

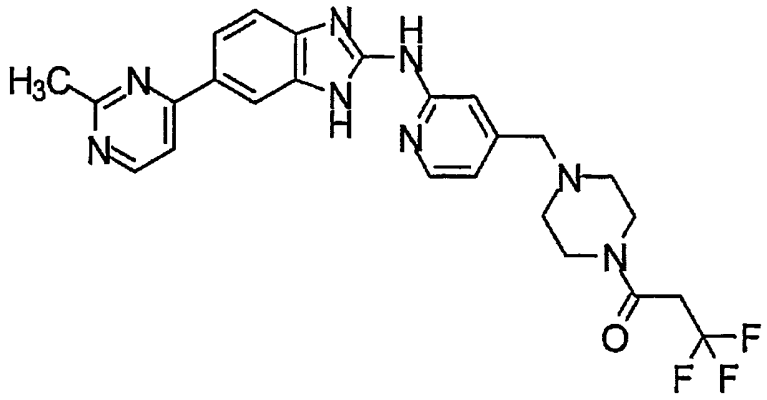
實例23.05.03.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.851 (0.99), 0.967 (0.52), 1.107 (16.00), 1.135 (1.04), 1.154 (1.25), 1.172 (0.78), 1.231 (4.99), 1.259 (2.03), 1.279 (14.39), 1.295 (14.70), 1.347 (0.94), 1.694 (1.66), 1.719 (2.13), 1.742 (1.04), 1.825 (1.61), 1.846 (3.17), 1.868 (2.49), 1.873 (2.49), 1.896 (1.61), 1.918 (0.73), 2.033 (3.74), 2.041 (2.81), 2.054 (4.36), 2.064 (3.38), 2.078 (3.06), 2.084 (2.44), 2.101 (4.62), 2.123 (4.88), 2.152 (2.55), 2.175 (0.83), 2.284 (3.32), 2.297 (3.74), 2.312 (3.48), 2.323 (3.79), 2.327 (4.16), 2.331 (2.91), 2.364 (2.29), 2.403 (2.75), 2.523 (7.48), 2.665 (2.18), 2.669 (2.96), 2.673 (2.18), 2.678 (1.09), 3.256 (0.88), 3.276 (3.38), 3.297 (7.95), 3.308 (7.43), 3.432 (5.51), 3.449 (6.86), 3.504 (0.94), 3.511 (0.78), 4.191 (1.45), 6.958 (3.12), 6.969 (3.12), 7.172 (8.00), 7.431 (1.14), 7.453 (1.30), 7.619 (0.83), 7.955 (2.39), 7.978 (2.70), 8.101 (0.99), 8.224 (1.35), 8.275 (4.94), 8.287 (4.78), 8.407 (2.03), 8.753 (8.62), 8.767 (8.26), 9.166 (7.79), 10.785 (1.71), 12.301 (1.45), 12.340 (2.29)。

實例24.01.01

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶

-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗6-(2-甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(140 mg，約252 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(48.3 mg，377 μmol)為起始物質，實例24.01.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

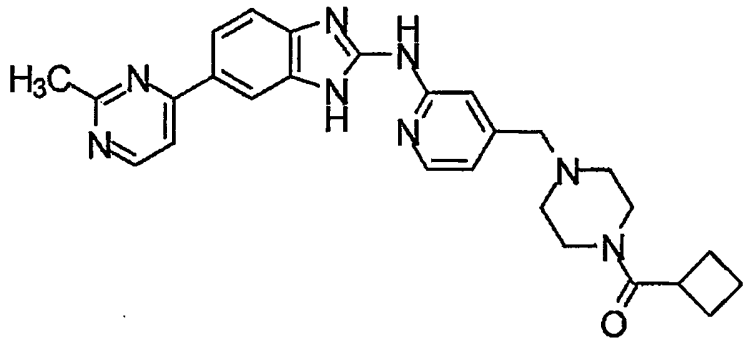
產量：31 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.00 min；MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.077 (0.53), 0.102 (1.32), 0.180 (1.82), 1.466 (8.21), 2.404 (3.20), 2.416 (3.53), 2.438 (1.94), 2.811 (16.00), 3.160 (1.38), 3.185 (3.91), 3.210 (3.84), 3.235 (1.32), 3.366 (1.68), 3.381 (2.08), 3.390 (1.57), 3.427 (1.17), 3.439 (1.77), 3.516 (6.44), 3.589 (1.87), 6.974 (1.83), 6.984 (1.75), 6.987 (1.73), 7.006 (0.50), 7.137 (3.18), 7.529 (0.46), 7.548 (2.47), 7.562 (2.54), 7.642 (0.70), 7.969 (1.63), 7.972 (1.65), 7.989 (1.48), 7.993 (1.51), 8.310 (3.01), 8.323 (3.03), 8.335 (3.05), 8.339 (2.97), 8.650 (3.38), 8.664 (3.20)。

實例24.01.02

環丁基{4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(2-甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(140 mg，約252 μmol)及環丁烷甲酸(37.8 mg，377 μmol)為起始物質，實例24.01.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

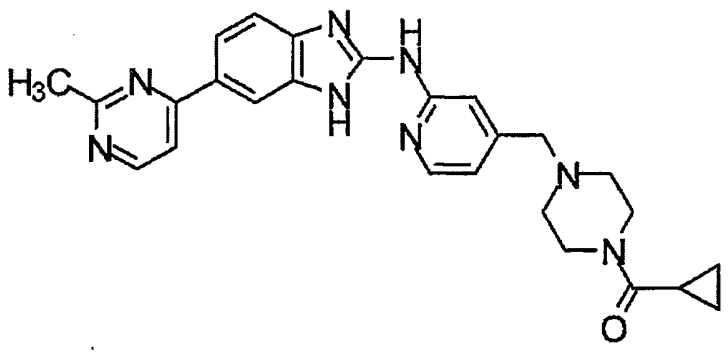
產量：60 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.077 (0.40), 0.102 (1.02), 0.180 (1.38), 1.831 (0.78), 1.855 (1.07), 1.878 (0.80), 1.900 (0.99), 1.922 (1.63), 1.943 (1.22), 1.949 (1.08), 1.966 (0.70), 1.971 (0.76), 1.993 (0.45), 2.062 (0.70), 2.071 (0.77), 2.092 (1.79), 2.101 (1.32), 2.113 (1.83), 2.123 (1.41), 2.137 (0.87), 2.144 (0.77), 2.265 (0.84), 2.271 (0.71), 2.287 (1.95), 2.293 (1.49), 2.309 (2.35), 2.318 (2.18), 2.339 (4.11), 2.350 (3.69), 2.362 (3.44), 2.374 (2.07), 2.812 (16.00), 3.164 (1.10), 3.185 (1.62), 3.207 (1.08), 3.249 (1.74), 3.261 (2.31), 3.273 (1.67), 3.485 (6.73), 3.542 (2.04), 6.978 (1.87), 6.981 (1.85), 6.994 (1.89), 7.006 (0.49), 7.140 (3.18), 7.529 (0.42), 7.549 (2.39), 7.562 (2.48), 7.641 (0.68), 7.971 (1.32), 7.988 (1.18), 8.298 (3.03), 8.311 (2.98), 8.336 (2.71), 8.647 (3.18), 8.661 (3.11)。

實例24.01.03

環丙基{4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(2-甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(140 mg，約252 μmol)及環丙烷甲酸(32.5 mg，377 μmol)為起始物質，實例24.01.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

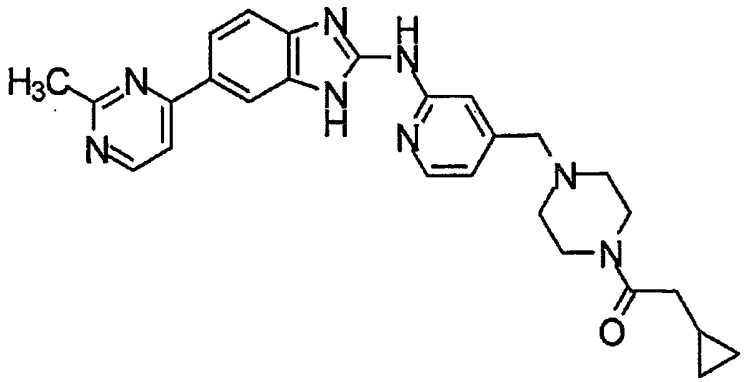
產量：71 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 0.97 min；MS (ESIneg): m/z = 467 $[M-H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.102 (0.74), 0.180 (1.00), 0.717 (0.85), 0.727 (2.38), 0.734 (2.65), 0.744 (1.83), 0.747 (2.57), 0.755 (2.84), 0.764 (1.16), 0.948 (1.04), 0.957 (2.89), 0.964 (2.83), 0.969 (3.06), 0.976 (2.74), 0.986 (1.04), 1.466 (1.06), 1.639 (0.49), 1.651 (0.85), 1.658 (0.97), 1.670 (1.59), 1.682 (0.91), 1.691 (0.82), 2.383 (1.84), 2.435 (1.87), 2.812 (16.00), 3.509 (7.01), 3.539 (1.02), 3.591 (2.30), 6.988 (1.88), 6.991 (1.85), 7.001 (1.93), 7.005 (1.93), 7.152 (3.31), 7.553 (2.54), 7.567 (2.58), 7.644 (0.58), 7.969 (1.73), 7.973 (1.72), 7.989 (1.52), 7.994 (1.56), 8.306 (3.13), 8.319 (3.08), 8.342 (3.41), 8.345 (3.37), 8.643 (3.27), 8.657 (3.12)。

實例24.01.04

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗6-(2-甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(140 mg，約252 μmol)及環丙基乙酸(37.8 mg，377 μmol)為起始物質，實例24.01.04係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

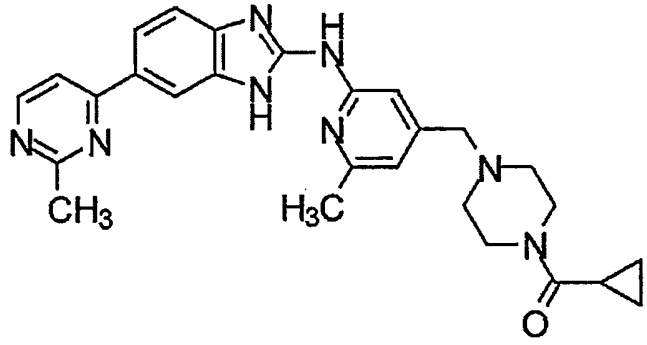
產量：81 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.00 min；MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.127 (1.18), 0.139 (4.30), 0.142 (3.48), 0.151 (3.83), 0.154 (4.24), 0.166 (1.49), 0.180 (0.51), 0.183 (0.50), 0.522 (1.44), 0.533 (3.27), 0.536 (3.52), 0.542 (1.92), 0.548 (1.95), 0.551 (2.40), 0.553 (3.71), 0.556 (3.60), 0.568 (1.53), 0.577 (0.47), 0.963 (0.45), 0.975 (0.76), 0.979 (0.78), 0.983 (0.74), 0.988 (0.65), 0.995 (1.27), 0.999 (0.70), 1.003 (0.65), 1.007 (0.76), 1.012 (0.78), 1.015 (0.72), 1.041 (0.61), 1.060 (1.11), 1.079 (0.52), 2.204 (6.67), 2.221 (6.57), 2.263 (0.73), 2.280 (0.70), 2.373 (5.17), 2.456 (0.58), 2.811 (16.00), 3.335 (1.87), 3.346 (2.51), 3.494 (8.02), 3.545 (2.48), 6.962 (2.23), 6.965 (2.22), 6.978 (2.27), 7.007 (0.41), 7.151 (4.02), 7.554 (3.31), 7.567 (3.40), 7.960 (2.58), 7.965 (2.60), 7.981 (2.27), 7.985 (2.37), 8.303 (4.01), 8.316 (3.93), 8.341 (3.78), 8.344 (3.77), 8.643 (3.58), 8.656 (3.45)。

實例24.02.01

環丙基{4-[(2-甲基-6-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以N-[6-甲基-4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺(75.0 mg，181 μmol)及環丙烷甲酸(23.4 mg，271 μmol)為起始物質，實例24.02.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

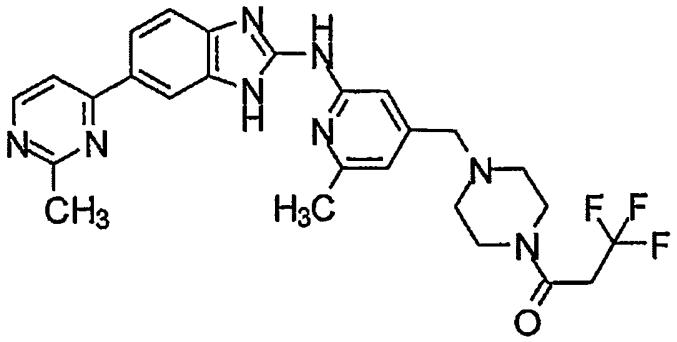
產量：30.0 mg (32%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.676 (1.26), 0.683 (2.91), 0.689 (1.83), 0.696 (1.47), 0.703 (3.59), 0.707 (3.09), 0.712 (3.33), 0.719 (2.93), 0.724 (3.46), 0.731 (1.57), 1.945 (0.71), 1.964 (1.26), 2.323 (1.41), 2.327 (2.04), 2.331 (1.83), 2.337 (1.41), 2.349 (1.39), 2.432 (1.47), 2.518 (7.54), 2.523 (5.05), 2.539 (2.28), 2.549 (2.30), 2.573 (5.16), 2.659 (1.49), 2.667 (16.00), 2.673 (2.57), 3.472 (6.36), 3.704 (1.31), 6.805 (2.44), 7.015 (1.39), 7.411 (0.97), 7.432 (1.05), 7.797 (0.94), 7.811 (1.00), 7.924 (0.92), 7.945 (0.92), 8.483 (1.34), 8.641 (3.35), 8.655 (3.25), 10.726 (1.05)。

實例24.02.02

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-甲基-6-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以N-[6-甲基-4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺(75.0 mg，181 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(34.8 mg，271 μmol)為起始物質，實例24.02.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

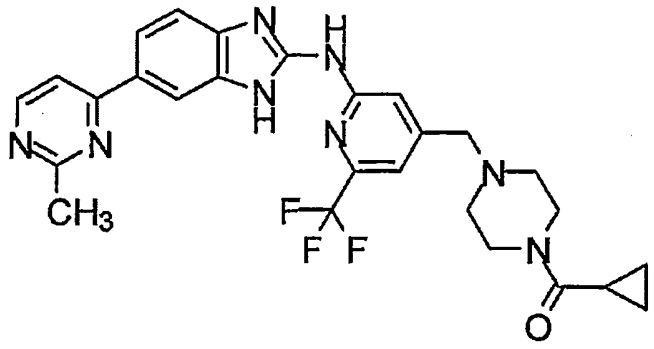
產量：30.0 mg (29%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.323 (1.29), 2.327 (1.77), 2.331 (1.29), 2.357 (1.48), 2.369 (2.17), 2.382 (1.64), 2.409 (2.09), 2.518 (7.60), 2.523 (4.99), 2.540 (1.64), 2.546 (2.38), 2.571 (5.10), 2.667 (16.00), 2.674 (2.22), 3.474 (7.16), 3.502 (1.98), 3.608 (0.92), 3.635 (2.59), 3.662 (2.46), 3.690 (0.77), 4.045 (1.21), 6.796 (2.30), 7.010 (1.35), 7.410 (0.95), 7.432 (1.03), 7.797 (0.95), 7.811 (1.00), 7.924 (0.92), 7.945 (0.92), 8.480 (1.40), 8.641 (3.51), 8.655 (3.17), 10.724 (1.19), 12.094 (1.08)。

實例24.03.01

環丙基(4-{[2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



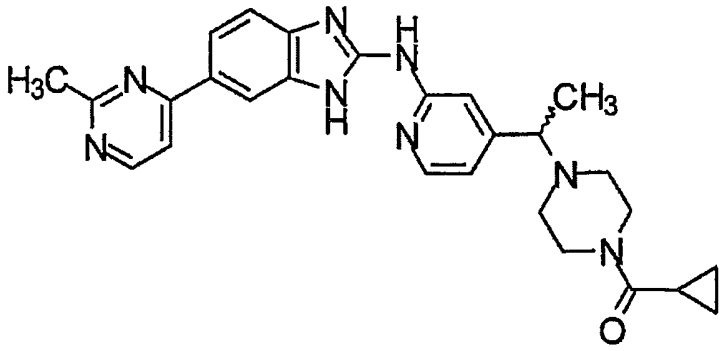
向4-氯-2-甲基嘧啶(81.1 mg，631 μmol)及環丙基(4-{[2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮(200 mg，351 μmol)於二噁烷(1.7 mL)及水(340 μl)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(111 mg，1.05 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (42.9 mg，52.6 μmol)。將混合物加熱至回流維持19小時。添加二氯甲烷，過濾混合物，且在真空中移除溶劑。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到20.0 mg (10%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.725 (4.36), 0.951 (5.34), 1.261 (1.93), 1.284 (6.51), 1.648 (2.11), 2.388 (3.45), 2.793 (3.68), 2.845 (16.00), 3.560 (7.24), 7.582 (2.62), 7.985 (1.62), 8.348 (0.99), 8.675 (3.91), 8.688 (3.75), 11.977 (2.41)。

實例24.04.01

(外消旋)-環丙基{4-[1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



以6-(2-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[(1R)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺(207 mg，499 μmol)及環丙烷甲酸(64.5 mg，749 μmol)為起始物質，實例24.04.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

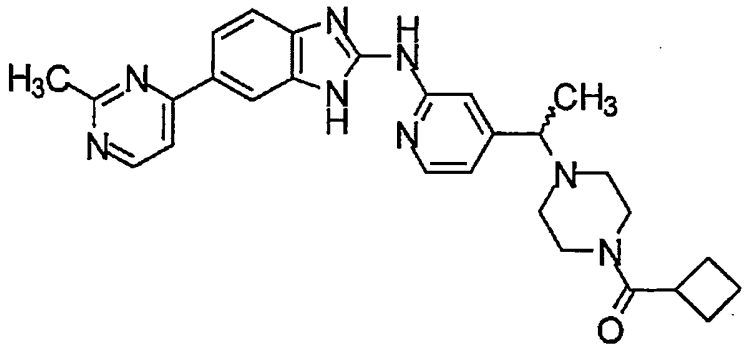
產量：53.0 mg (22%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.656 (1.22), 0.664 (2.91), 0.669 (1.82), 0.676 (1.42), 0.683 (3.51), 0.687 (3.01), 0.691 (3.35), 0.698 (2.83), 0.704 (3.29), 0.711 (1.55), 1.296 (5.42), 1.312 (5.54), 1.936 (1.21), 2.083 (0.77), 2.327 (0.91), 2.665 (16.00), 3.453 (2.09), 3.469 (2.63), 3.676 (1.35), 6.966 (1.55), 6.980 (1.59), 7.196 (1.71), 7.920 (1.57), 7.924 (1.67), 7.941 (1.45), 7.945 (1.50), 8.271 (2.87), 8.284 (2.76), 8.639 (3.72), 8.653 (3.53)。

實例24.04.02

(外消旋)-環丁基{4-[1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



以6-(2-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[(1R)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺(207 mg，499 μmol)及環丁烷甲酸(75.0 mg，749 μmol)為起始物質，實例24.04.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

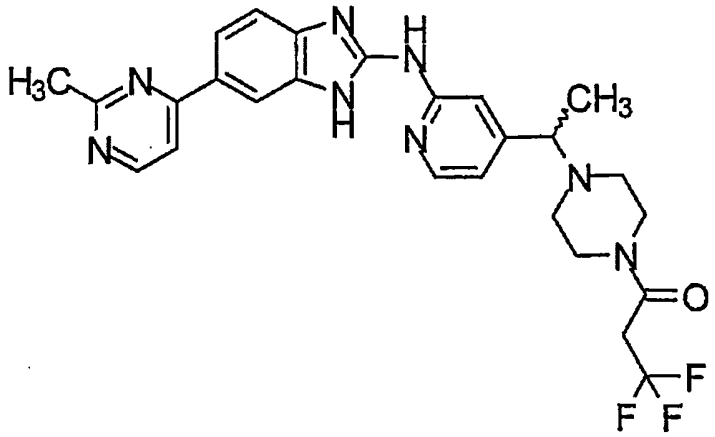
產量：56.5 mg (22%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.274 (5.70), 1.291 (5.90), 1.843 (1.23), 1.865 (0.93), 1.870 (0.97), 2.029 (1.44), 2.038 (1.07), 2.051 (1.67), 2.060 (1.29), 2.075 (1.12), 2.081 (0.96), 2.099 (1.80), 2.120 (1.86), 2.150 (0.97), 2.279 (1.27), 2.293 (1.44), 2.307 (1.40), 2.397 (1.03), 2.665 (16.00), 3.271 (1.23), 3.293 (2.89), 3.304 (2.46), 3.314 (2.50), 3.424 (2.30), 3.442 (2.95), 6.950 (1.33), 6.963 (1.36), 7.167 (1.66), 7.922 (1.32), 7.943 (1.22), 8.264 (2.98), 8.277 (2.83), 8.639 (4.06), 8.653 (3.78)。

實例24.04.03

(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以6-(2-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[(1R)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺(207 mg，499 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(95.9 mg，749 μmol)為起始物質，實例24.04.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

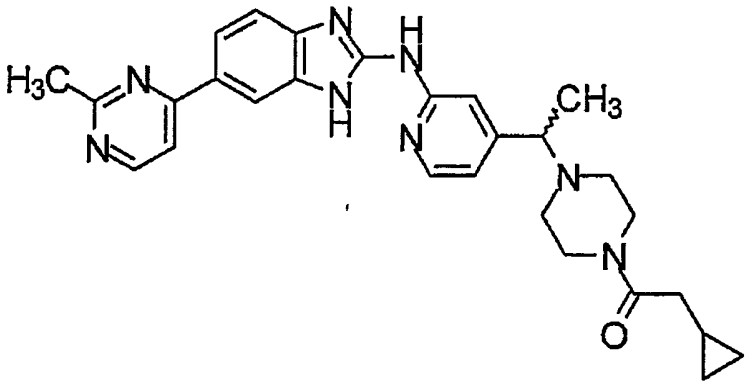
產量：115 mg (41%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.293 (5.27), 1.309 (5.41), 2.327 (1.20), 2.343 (1.21), 2.366 (0.97), 2.417 (1.27), 2.429 (1.45), 2.665 (16.00), 3.424 (1.41), 3.436 (2.49), 3.449 (1.67), 3.470 (2.84), 3.487 (2.83), 3.580 (0.95), 3.608 (2.71), 3.635 (2.57), 3.662 (0.90), 6.960 (1.47), 6.973 (1.50), 7.174 (2.46), 7.922 (1.56), 7.926 (1.63), 7.943 (1.43), 7.947 (1.47), 8.272 (2.73), 8.285 (2.58), 8.640 (3.83), 8.654 (3.63)。

實例24.04.04

(外消旋)-2-環丙基-1-{4-[1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}乙酮



以(外消旋)-6-(2-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺(207 mg，499 μmol)及環丙基乙酸(75.0 mg，749 μmol)為起始物質，實例24.04.04係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

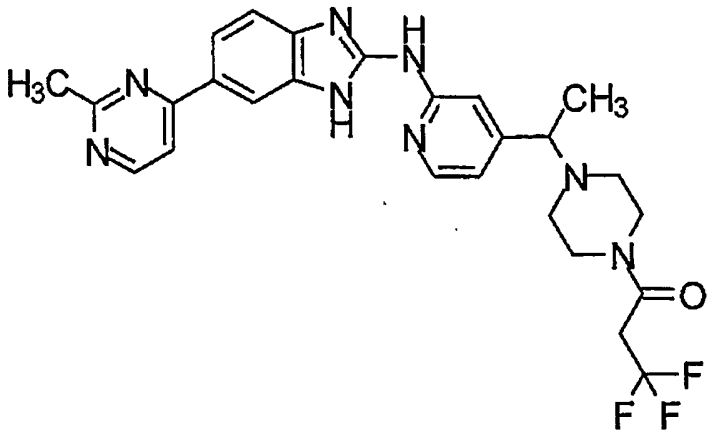
產量：40.4 mg (16%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (0.93), 0.011 (3.18), 0.014 (2.97), 0.023 (3.21), 0.026 (3.07), 0.037 (1.01), 0.331 (1.07), 0.341 (2.69), 0.345 (2.83), 0.351 (1.42), 0.356 (1.36), 0.361 (2.93), 0.365 (2.82), 0.376 (1.02), 0.851 (1.04), 1.220 (5.74), 1.237 (5.79), 2.145 (5.05), 2.162 (4.94), 2.262 (1.81), 2.266 (1.58), 2.338 (1.68), 2.457 (1.95), 2.599 (16.00), 3.358 (2.86), 3.375 (2.97), 3.392 (3.10), 6.895 (1.23), 7.108 (1.56), 7.858 (1.19), 7.878 (1.05), 8.202 (2.97), 8.216 (2.85), 8.353 (1.01), 8.575 (4.14), 8.589 (3.90)。

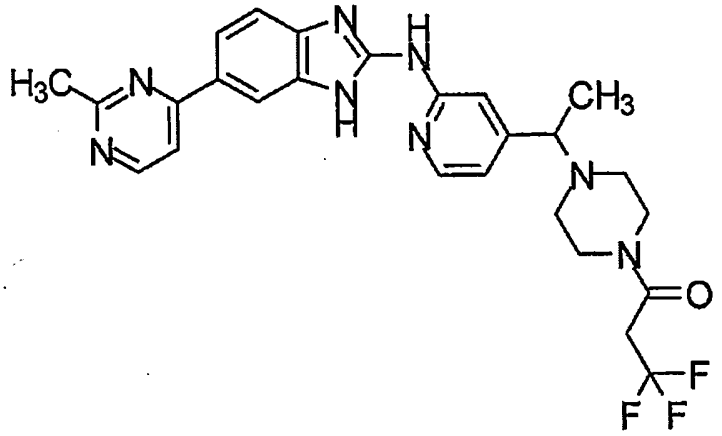
實例24.05.01.A

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮(單一立體異構體A)



實例24.05.01.B

3,3,3-三氟-1-{4-[(1S或1R)-1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮(單一立體異構體B)



將110 mg之(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例24.05.01.A及實例23.05.01.B)。

儀器：Sepiatec: Prep SFC100，

管柱：Chiralpak IC 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A CO_2，溶離劑B：甲醇+0.4體積%二乙胺(99%)；等度：53% B；

流速100.0 mL/min；

溫度：40℃；

反壓：150巴；

溶液：110 mg / 2 mL二氯甲烷/甲醇1:1

注射：9×0.25 mL

偵測：MWD在254 nm下

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度$[\alpha]_D$
實例24.05.01.A 立體異構體A	6.0 - 7.5	>99.9%	35 mg	+ 31.5° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.6 mg/mL)
實例24.05.01.B 立體異構體B	7.5 - 10.0	99.43%	35 mg	-38.7° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.8 mg/mL)

實例24.05.01.A

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (12.79), 1.133 (0.93), 1.143 (0.81), 1.151 (1.79), 1.161 (1.09), 1.169 (0.89), 1.293 (5.46), 1.309 (5.51), 2.250 (1.99), 2.323 (1.04), 2.327 (1.52), 2.332 (1.39), 2.337 (1.23), 2.417 (1.33), 2.429 (1.52), 2.523 (1.58), 2.665 (16.00), 2.673 (1.39), 3.437 (2.72), 3.447 (2.03), 3.470 (2.92), 3.487 (2.98), 3.503 (1.02), 3.582 (1.04), 3.609 (2.87), 3.637 (2.70), 3.664 (0.87), 6.958 (1.31), 6.972 (1.34), 7.182 (1.82), 7.925 (1.31), 7.946 (1.16), 8.271 (2.85), 8.285 (2.71), 8.640 (3.90), 8.654 (3.57)。

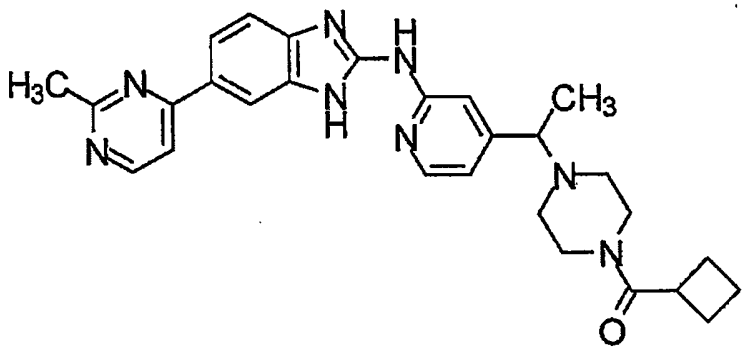
實例24.05.01.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.966 (0.53), 1.107 (14.94), 1.143 (0.62), 1.293 (6.06), 1.309 (6.15), 2.318 (0.98), 2.323 (1.39), 2.327 (2.01), 2.332 (1.82), 2.337 (1.51), 2.344 (1.46), 2.366 (1.18), 2.417 (1.58), 2.429 (1.84), 2.442 (1.32), 2.458 (1.18), 2.523 (2.99), 2.665 (16.00), 2.673

(1.99), 3.424 (1.72), 3.437 (3.02), 3.449 (2.01), 3.470 (3.26), 3.487 (3.36), 3.503 (1.29), 3.582 (1.13), 3.609 (3.16), 3.637 (2.99), 3.664 (0.94), 4.194 (1.29), 6.965 (1.37), 7.167 (1.87), 7.414 (0.76), 7.435 (0.79), 7.771 (0.79), 7.785 (0.82), 7.925 (1.22), 7.946 (1.08), 8.203 (0.69), 8.272 (3.09), 8.285 (2.94), 8.421 (1.24), 8.641 (4.26), 8.654 (3.86), 10.787 (0.91), 12.368 (0.98)。

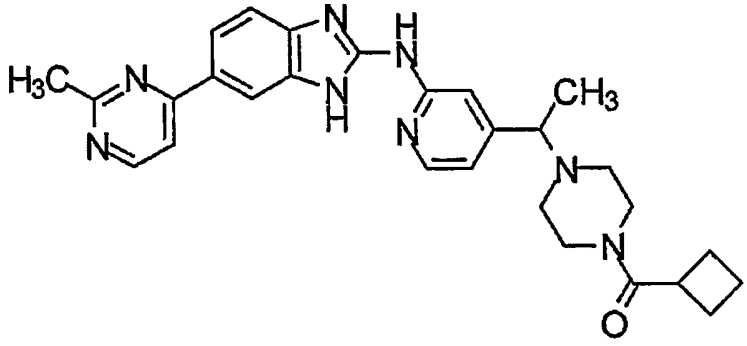
實例24.05.02.A

環丁基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體A)



實例24.05.02.B

環丁基{4-[(1S或1R)-1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體B)



將61.9 mg之(外消旋)-環丁基{4-[1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯

并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例24.05.02.A及實例23.05.02.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，

管柱：Chiralpak IB 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：已烷+ 0.2體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：70% A+30% B；

流速30.0 mL/min；

溶液：61 mg / 2.5 mL乙醇

注射：5×0.5 mL

偵測：UV在325 nm下

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度$[\alpha]_D$
實例24.05.02.A 立體異構體A	10.1 - 12.0	>99.0%	25 mg	- 38.5° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.6 mg/mL)
實例24.05.02.B 立體異構體B	12.1 - 14.9	93.7%	27 mg	+ 26.7° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.6 mg/mL)

實例24.05.02.A

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (12.20), 1.232 (1.31), 1.277 (5.97), 1.294 (6.07), 1.846 (1.28), 1.873 (0.98), 2.032 (1.48), 2.054 (1.74), 2.063 (1.31), 2.076 (1.18), 2.100 (1.80), 2.122 (1.90), 2.152 (0.95), 2.282 (1.34), 2.297 (1.51), 2.323 (1.38), 2.327 (1.44), 2.331 (0.98), 2.393 (1.08), 2.523 (2.79), 2.665 (16.00), 2.673 (1.77), 3.276 (1.31), 3.296 (3.15), 3.308 (3.05), 3.319 (3.93), 3.428 (2.36), 3.445 (2.92), 4.193 (1.21), 6.957 (1.28), 7.162 (1.54), 7.924 (1.08), 7.945 (0.95), 8.264 (3.02), 8.278

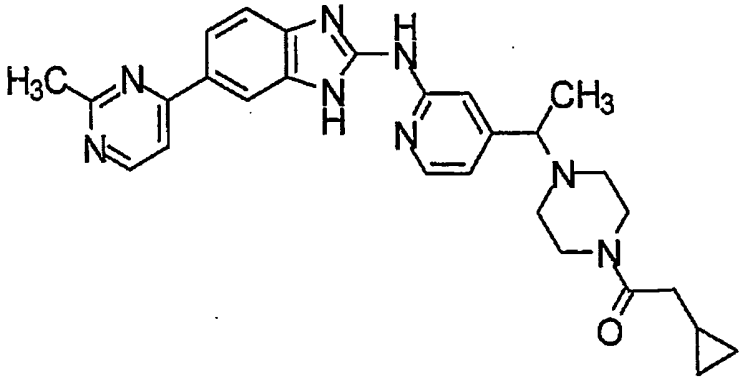
(2.89), 8.418 (1.15), 8.641 (4.26), 8.654 (4.00), 12.364 (1.11)。

實例24.05.02.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (8.76), 1.231 (1.53), 1.258 (0.70), 1.276 (6.00), 1.293 (6.28), 1.693 (0.76), 1.719 (0.93), 1.824 (0.67), 1.845 (1.26), 1.872 (1.15), 1.895 (0.71), 2.031 (1.66), 2.040 (1.31), 2.053 (1.92), 2.062 (1.57), 2.078 (1.38), 2.083 (1.15), 2.100 (2.01), 2.121 (2.05), 2.151 (1.16), 2.283 (1.51), 2.296 (1.74), 2.310 (1.63), 2.322 (1.24), 2.326 (1.19), 2.362 (1.08), 2.377 (1.08), 2.399 (1.32), 2.522 (2.92), 2.665 (16.00), 3.275 (1.42), 3.296 (3.52), 3.307 (3.28), 3.317 (3.85), 3.410 (0.80), 3.428 (2.53), 3.445 (3.27), 4.192 (0.93), 6.953 (1.53), 6.965 (1.58), 7.164 (1.90), 7.414 (0.55), 7.434 (0.62), 7.783 (0.71), 7.925 (1.47), 7.945 (1.32), 8.264 (2.95), 8.278 (2.89), 8.421 (0.94), 8.640 (3.66), 8.653 (3.42), 10.773 (0.76), 12.283 (0.54), 12.365 (0.99)。

實例24.05.03.A

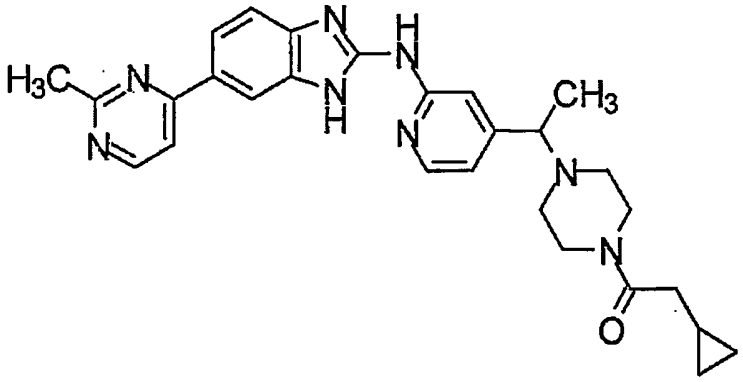
2-環丙基-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}乙酮(單一立體異構體A)



實例24.05.03.B

2-環丙基-1-{4-[(1S或1R)-1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]

胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}乙酮(單一立體異構體B)



將72 mg之(外消旋)-2-環丙基-1-{4-[1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}乙酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例24.05.03.A及實例23.05.03.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，

管柱：Chiralpak IC 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：甲醇+ 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：50% A+50% B；

流速50.0 mL/min；

溶液：72 mg / 4.0 mL二氯甲烷/甲醇1:1

注射：4×1.0 mL

偵測：UV在325 nm下

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度$[\alpha]_D$
實例24.05.03.A 立體異構體A	10.5 - 11.5	>99.0%	34 mg	+ 42.2° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.8 mg/mL)
實例24.05.03.B 立體異構體B	11.5 - 12.5	95.0%	24 mg	- 40.1° (來自於DMSO中之溶液，c = 3.0 mg/mL)

實例24.05.03.A

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (0.89), 0.011 (3.11), 0.014 (2.93), 0.023 (3.20), 0.026 (3.02), 0.037 (1.07), 0.331 (1.07), 0.341 (2.76), 0.345 (2.84), 0.352 (1.42), 0.356 (1.42), 0.362 (2.93), 0.366 (2.84), 0.376 (1.07), 0.830 (0.98), 0.846 (0.98), 0.851 (1.16), 1.042 (8.00), 1.165 (0.89), 1.220 (5.69), 1.237 (5.78), 1.982 (1.42), 2.145 (5.16), 2.162 (4.98), 2.183 (0.89), 2.253 (1.42), 2.257 (1.87), 2.262 (2.22), 2.267 (1.87), 2.271 (1.16), 2.338 (1.60), 2.353 (1.42), 2.367 (1.07), 2.453 (5.16), 2.458 (3.29), 2.584 (0.80), 2.600 (16.00), 2.608 (1.87), 3.346 (1.69), 3.358 (3.02), 3.375 (2.93), 3.392 (3.02), 3.405 (1.87), 3.450 (1.51), 3.756 (1.24), 4.134 (0.71), 6.898 (1.24), 7.099 (1.51), 7.347 (0.71), 7.369 (0.80), 7.705 (0.80), 7.719 (0.80), 7.860 (1.07), 7.882 (0.89), 8.204 (2.93), 8.216 (2.76), 8.353 (1.16), 8.576 (4.62), 8.589 (4.18), 10.716 (0.89), 12.304 (0.98)。

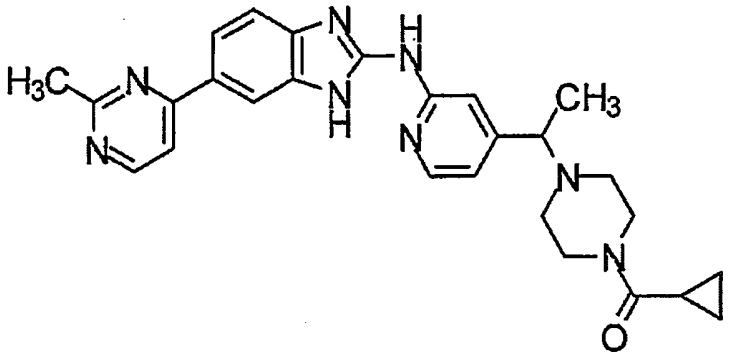
實例24.05.03.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (0.85), 0.011 (3.08), 0.014 (2.83), 0.023 (3.18), 0.026 (2.95), 0.037 (1.05), 0.331 (1.03), 0.341 (2.72), 0.345 (2.80), 0.351 (1.46), 0.356 (1.34), 0.361 (2.88), 0.366 (2.77), 0.376 (1.00), 0.830 (0.67), 0.834 (0.67), 0.838 (0.64), 0.851 (1.05), 0.862 (0.57), 0.867 (0.62), 0.871 (0.54), 0.901 (0.62), 1.042 (3.78), 1.078 (0.46), 1.165 (0.95), 1.220 (5.57), 1.236 (5.62), 2.144 (4.91), 2.161 (4.83), 2.183 (0.69), 2.253 (1.18), 2.257 (1.34), 2.262 (1.54), 2.267 (1.31), 2.279 (0.85), 2.337 (1.59), 2.351 (1.44), 2.365 (1.03), 2.458 (2.05), 2.600 (16.00), 2.608 (1.39), 3.358 (2.88), 3.374 (2.98), 3.391 (3.08), 6.895 (1.21), 6.905 (1.18), 7.102 (1.62), 7.349 (0.54), 7.369 (0.62), 7.719 (0.64), 7.858 (1.16), 7.879

(1.03), 8.203 (2.95), 8.216 (2.77), 8.353 (0.95), 8.575 (4.24), 8.589 (4.03), 10.717 (0.69), 12.308 (0.74)。

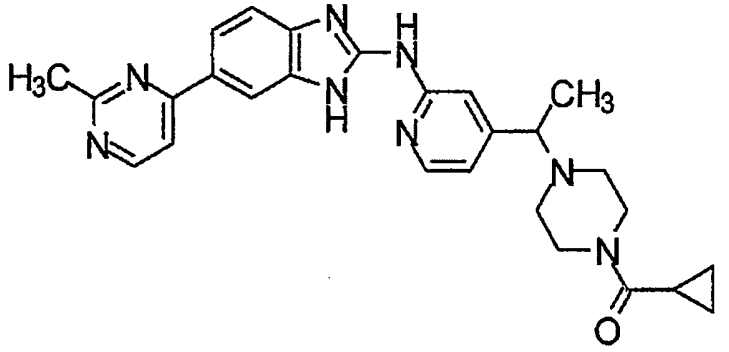
實例24.05.04.A

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體A)



實例24.05.04.B

環丙基{4-[(1S或1R)-1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體B)



將49.6 mg之(外消旋)-環丙基{4-[1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例24.05.04.A及實例23.05.04.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，

管柱：Chiralpak IB 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：己烷+ 0.2體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：80% A+20% B；

流速30.0 mL/min；

溶液：49 mg / 2.5 mL乙醇

注射：5×0.5 mL

偵測：UV在325 nm下

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度$[\alpha]_D$
實例24.05.04.A 立體異構體A	10.8 - 12.3	>99.0%	18 mg	- 43.7° (來自於DMSO中之溶液，c＝3.0 mg/mL)
實例24.05.04.B 立體異構體B	12.5 - 14.9	95.9%	16 mg	+ 45.3° (來自於DMSO中之溶液，c＝2.8 mg/mL)

實例24.05.04.A

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.664 (3.07), 0.684 (3.95), 0.691 (3.88), 0.698 (3.14), 0.703 (3.51), 0.710 (1.66), 1.106 (8.08), 1.228 (1.06), 1.295 (5.73), 1.312 (5.73), 1.917 (0.74), 1.937 (1.29), 2.326 (1.09), 2.394 (1.11), 2.462 (1.22), 2.522 (2.05), 2.665 (16.00), 3.304 (1.04), 3.326 (2.42), 3.377 (0.83), 3.382 (0.74), 3.454 (2.24), 3.469 (2.82), 3.677 (1.57), 4.198 (0.85), 6.968 (1.45), 6.980 (1.45), 7.175 (2.03), 7.925 (1.41), 7.944 (1.27), 8.273 (2.91), 8.286 (2.77), 8.640 (3.74), 8.654 (3.53)。

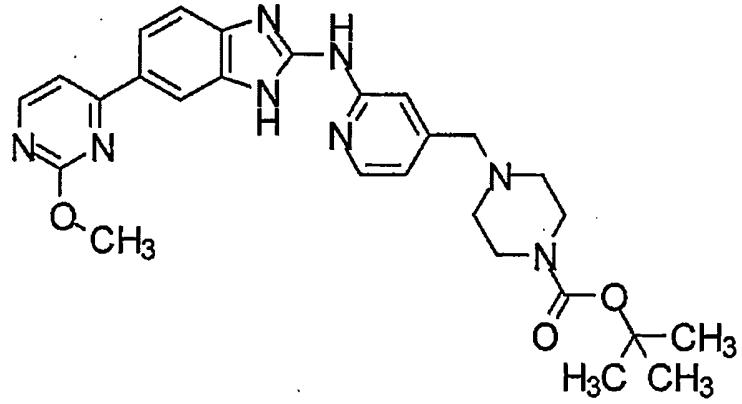
實例24.05.04.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.657 (1.37), 0.665 (3.23), 0.670 (2.11), 0.677 (1.69), 0.684 (4.20), 0.691 (4.03), 0.699 (3.26), 0.703 (3.69), 0.711 (1.66), 0.966 (0.51), 1.107 (10.23), 1.143 (0.40), 1.149 (0.40), 1.230 (0.89), 1.258 (0.69), 1.295 (6.09), 1.312 (6.03), 1.919 (0.74),

1.926 (0.86), 1.938 (1.31), 1.950 (0.80), 1.957 (0.69), 2.322 (1.29), 2.327 (1.46), 2.332 (1.11), 2.397 (1.20), 2.523 (2.83), 2.665 (16.00), 3.454 (2.43), 3.470 (3.09), 3.677 (1.63), 4.197 (1.06), 6.970 (1.31), 7.172 (1.74), 7.414 (0.69), 7.435 (0.74), 7.772 (0.74), 7.785 (0.77), 7.925 (1.20), 7.946 (1.06), 8.202 (0.63), 8.273 (3.09), 8.286 (2.91), 8.420 (1.17), 8.640 (4.11), 8.654 (3.83), 10.739 (0.49), 10.785 (0.91), 12.290 (0.60), 12.373 (1.11)。

實例25.01.01

4-[(2-{[6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，936 μmol)及4-溴-2-甲氧基嘧啶(248 mg，1.31 mmol)為起始物質，實例25.01.01係類似於用於製備實例01.01之程序而製備。

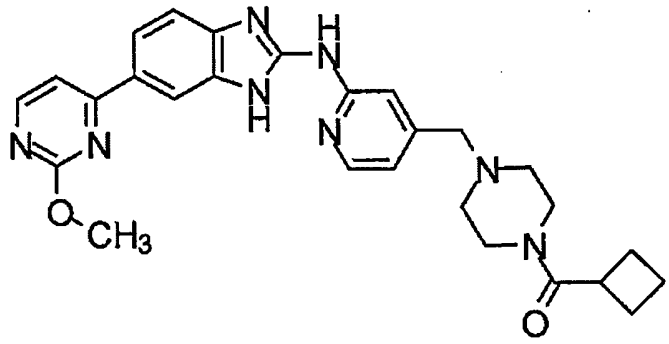
產量：19.0 mg (4%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.25 min；MS (ESIpos): m/z = 517 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.396 (16.00), 2.360 (1.40), 2.372 (1.01), 2.523 (2.96), 3.349 (1.41), 3.506 (1.68), 4.006 (2.25), 8.561 (1.33), 8.575 (1.21)。

實例25.01.02

環丁基{4-[(2-{[6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(115 mg)及環丁烷甲酸(38.1 mg，381 μmol)為起始物質，實例25.01.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

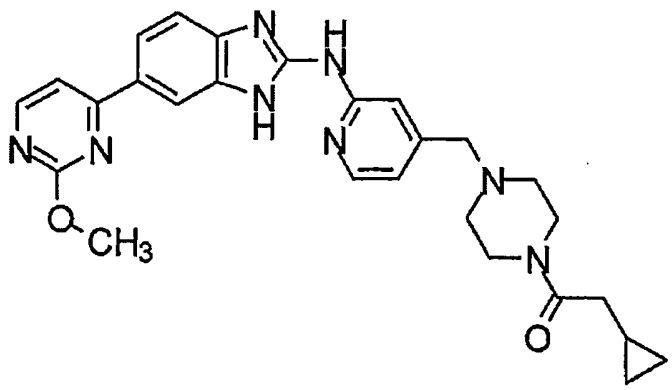
產量：2.50 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.230 (0.96), 1.734 (1.42), 1.840 (0.92), 1.862 (1.82), 1.884 (1.63), 1.912 (1.02), 2.052 (2.56), 2.074 (3.02), 2.100 (2.44), 2.123 (3.39), 2.144 (3.36), 2.173 (1.82), 2.323 (2.16), 2.327 (2.99), 2.332 (3.05), 2.355 (6.10), 2.523 (10.76), 2.539 (3.39), 2.665 (1.39), 2.669 (1.88), 2.673 (1.45), 3.169 (1.11), 3.304 (2.71), 3.477 (3.73), 3.506 (7.00), 3.896 (0.83), 3.955 (1.02), 3.973 (1.26), 4.003 (16.00), 6.548 (0.65), 6.943 (1.88), 6.955 (2.03), 7.189 (3.08), 7.617 (0.92), 7.937 (1.66), 7.955 (1.57), 8.271 (2.47), 8.284 (2.47), 8.561 (4.47), 8.574 (4.32)。

實例25.01.03

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(115 mg)及環丙基乙酸(38.1 mg，381 μmol)為起始物質，實例25.01.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

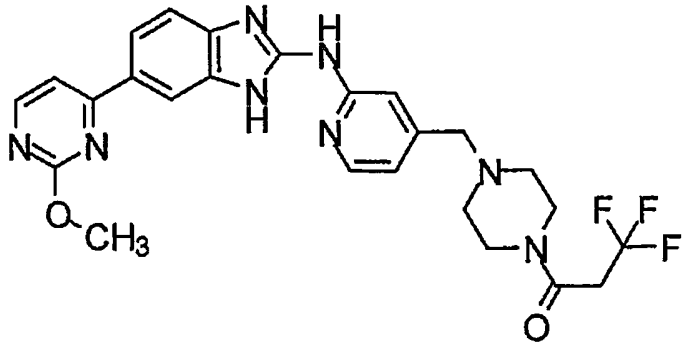
產量：15.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (1.65), 0.011 (5.58), 0.014 (5.26), 0.023 (5.66), 0.027 (5.23), 0.037 (2.05), 0.331 (2.05), 0.340 (4.93), 0.345 (5.38), 0.351 (2.75), 0.355 (2.65), 0.361 (5.38), 0.365 (5.23), 0.376 (2.13), 0.834 (1.10), 0.838 (1.10), 0.842 (1.08), 0.847 (0.88), 0.854 (1.90), 0.858 (1.00), 0.862 (0.88), 0.867 (1.03), 0.871 (1.08), 0.874 (1.03), 2.154 (8.99), 2.171 (8.91), 2.239 (1.15), 2.243 (1.68), 2.248 (1.33), 2.253 (0.90), 2.279 (3.76), 2.291 (3.46), 2.311 (3.81), 2.434 (8.39), 2.439 (5.93), 2.455 (1.28), 2.581 (1.08), 2.585 (1.55), 2.589 (1.13), 3.372 (3.71), 3.384 (3.36), 3.407 (3.68), 3.431 (10.17), 3.920 (16.00), 6.868 (1.90), 7.109 (3.08), 7.334 (0.88), 7.356 (0.98), 7.526 (1.40), 7.853 (1.60), 7.873 (1.43), 8.125 (0.80), 8.192 (2.23), 8.204 (2.15), 8.325 (1.48), 8.477 (8.36), 8.491 (7.46), 10.731 (0.90), 12.218 (0.88), 12.260 (1.53)。

實例25.01.04

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(115 mg)及3,3,3-三氟丙酸(48.8 mg，381 μmol)為起始物質，實例25.01.04係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

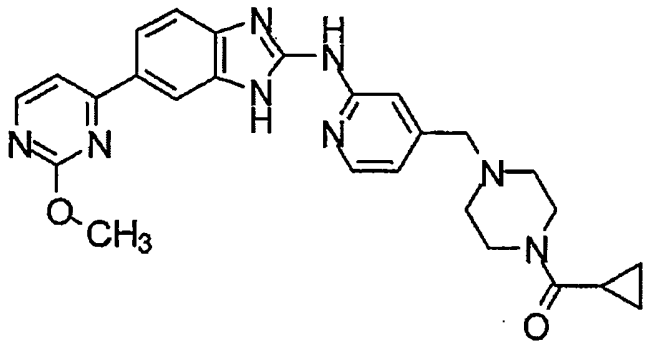
產量：30.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.075 (4.09), 2.322 (1.23), 2.327 (1.83), 2.332 (1.35), 2.336 (0.66), 2.371 (2.58), 2.383 (4.06), 2.396 (3.02), 2.425 (3.75), 2.437 (3.06), 2.518 (10.58), 2.523 (7.72), 2.539 (2.02), 2.665 (1.29), 2.669 (1.86), 2.673 (1.35), 3.473 (3.50), 3.484 (3.24), 3.510 (3.91), 3.530 (10.90), 3.613 (1.67), 3.640 (4.79), 3.667 (4.54), 3.695 (1.45), 4.005 (16.00), 4.050 (3.15), 6.953 (1.98), 7.196 (3.40), 7.419 (0.98), 7.441 (1.07), 7.610 (1.57), 7.937 (1.67), 7.958 (1.45), 8.209 (0.94), 8.278 (2.27), 8.290 (2.14), 8.409 (1.64), 8.561 (8.79), 8.575 (8.16), 10.817 (1.07), 12.342 (1.29)。

實例25.01.05

環丙基{4-[(2-{[6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(115 mg)及環丙烷甲酸(32.8 mg，381 μmol)為起始物質，實例25.01.05係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

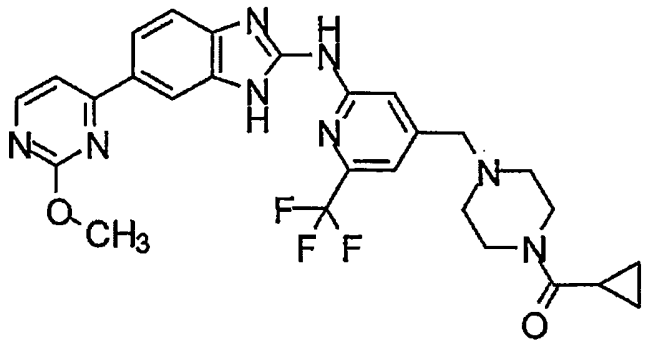
產量：27.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.665 (0.77), 0.677 (2.26), 0.684 (5.32), 0.690 (3.32), 0.697 (2.64), 0.704 (6.64), 0.708 (5.56), 0.713 (5.96), 0.720 (5.63), 0.726 (6.46), 0.733 (3.03), 0.745 (0.81), 1.948 (1.25), 1.955 (1.32), 1.967 (2.29), 1.973 (1.08), 1.979 (1.30), 1.986 (1.19), 2.323 (1.08), 2.327 (1.54), 2.332 (1.30), 2.337 (0.92), 2.366 (2.46), 2.447 (2.51), 2.518 (7.78), 2.523 (5.67), 2.539 (3.19), 2.665 (0.95), 2.669 (1.36), 2.673 (0.97), 3.510 (2.57), 3.528 (10.70), 3.709 (2.42), 3.950 (0.84), 4.004 (16.00), 6.959 (1.85), 7.202 (3.05), 7.420 (0.84), 7.441 (0.95), 7.611 (1.36), 7.938 (1.60), 7.958 (1.47), 8.211 (0.79), 8.279 (2.29), 8.292 (2.20), 8.411 (1.41), 8.561 (8.92), 8.575 (8.04), 10.821 (0.79), 12.305 (0.81), 12.347 (1.41)。

實例25.02.01

環丙基(4-{[2-{[6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



以環丙基(4-{[2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮(200 mg，351 μmol)及4-溴-2-甲氧基嘧啶(119 mg，631 μmol)為起始物質，實例25.02.01係類似於用於製備實例24.03.01之程序而製備。

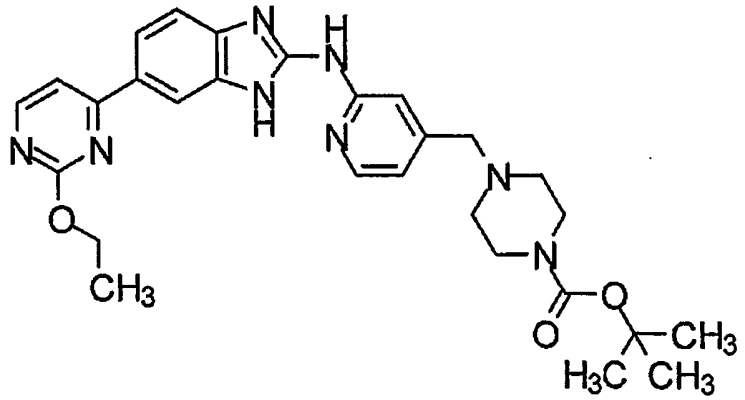
產量：33.0 mg (15%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.738 (2.47), 0.951 (2.97), 1.622 (1.97), 2.397 (1.97), 3.565 (4.59), 4.083 (1.72), 4.147 (16.00), 4.263 (0.69), 7.006 (0.87), 7.292 (1.72), 7.428 (1.37), 7.529 (1.14), 7.571 (0.95), 7.601 (0.94), 8.560 (3.36), 8.573 (3.20), 11.967 (2.47)。

實例26.01.01

4-[(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-

基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，936 μmol)及4-氯-2-乙氧基嘧啶(267 mg，1.68 mmol)為起始物質，實例26.01.01係類似於用於製備實例01.01之程序而製備。

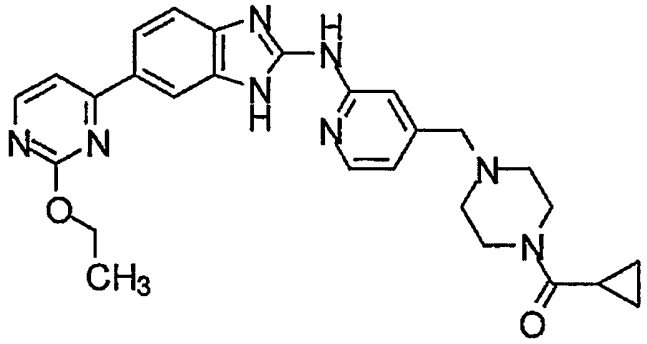
產量：16.5 mg (3%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.31 min；MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.377 (0.99), 1.396 (16.00), 1.412 (1.11), 2.360 (1.23), 2.518 (1.68), 3.506 (1.45), 8.545 (1.22), 8.558 (1.11)。

實例26.01.02

環丙基{4-[(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(120 mg)及環丙烷甲酸(26.5 mg，308 μmol)為起始物質，實例26.01.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：28.0 mg之標題化合物。

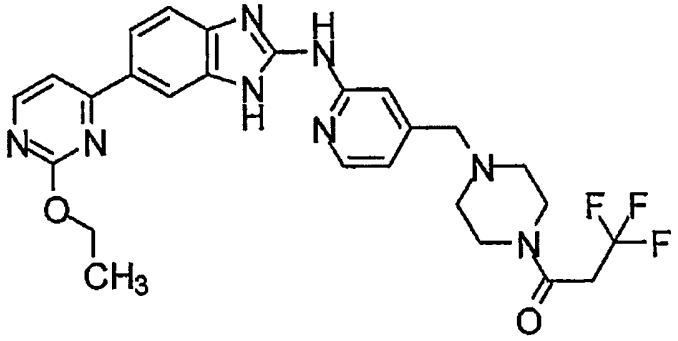
LC-MS (方法4): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.667 (0.93), 0.678 (2.78), 0.686 (6.61), 0.691 (3.92), 0.698 (3.26), 0.705 (8.15), 0.710 (6.83), 0.715 (7.23), 0.722 (6.74), 0.727 (7.67), 0.734 (3.44), 1.244 (1.10), 1.377 (7.54),

1.395 (16.00), 1.412 (7.67), 1.948 (1.54), 1.955 (1.63), 1.968 (2.78), 1.980 (1.54), 1.987 (1.41), 2.322 (2.07), 2.327 (2.87), 2.332 (2.12), 2.336 (1.37), 2.365 (3.00), 2.444 (2.95), 2.518 (11.11), 2.523 (7.36), 2.660 (0.79), 2.665 (1.85), 2.669 (2.64), 2.674 (1.85), 2.679 (0.84), 3.529 (13.18), 3.709 (2.82), 4.448 (3.88), 4.466 (3.79), 6.962 (2.34), 7.204 (3.39), 7.437 (1.28), 7.599 (1.90), 7.923 (1.72), 8.194 (1.15), 8.282 (2.56), 8.399 (1.98), 8.545 (10.27), 8.559 (9.26), 10.811 (1.19), 12.334 (1.23)。

實例26.01.03

1-{4-[(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(120 mg)及3,3,3-三氟丙酸(39.5 mg，308 μmol)為起始物質，實例26.01.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：26.7 mg之標題化合物。

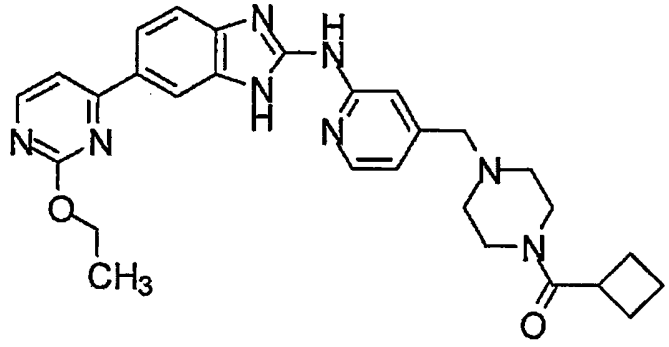
LC-MS (方法4): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.244 (0.91), 1.377 (7.64), 1.395 (16.00), 1.412 (7.76), 2.322 (1.70), 2.327 (2.34), 2.332 (1.66), 2.336 (0.83), 2.372 (3.21), 2.385 (4.91), 2.396 (3.68), 2.426 (4.67), 2.518 (10.10), 2.523 (6.69), 2.660 (0.71), 2.665 (1.66), 2.669 (2.34), 2.674

(1.62), 2.679 (0.75), 3.473 (4.44), 3.485 (3.96), 3.510 (4.75), 3.530 (13.19), 3.611 (2.18), 3.638 (6.26), 3.666 (5.86), 3.693 (1.90), 4.048 (2.46), 4.448 (3.92), 4.466 (3.84), 6.955 (2.46), 7.198 (4.51), 7.415 (1.27), 7.436 (1.43), 7.584 (2.06), 7.599 (2.10), 7.690 (0.87), 7.925 (1.90), 8.193 (1.27), 8.280 (2.69), 8.398 (2.18), 8.545 (10.85), 8.559 (9.82), 10.807 (1.39), 12.327 (1.47)。

實例26.01.04

環丁基{4-[(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(120 mg)及環丁烷甲酸(30.9 mg，308 μmol)為起始物質，實例26.01.04係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：12.0 mg之標題化合物。

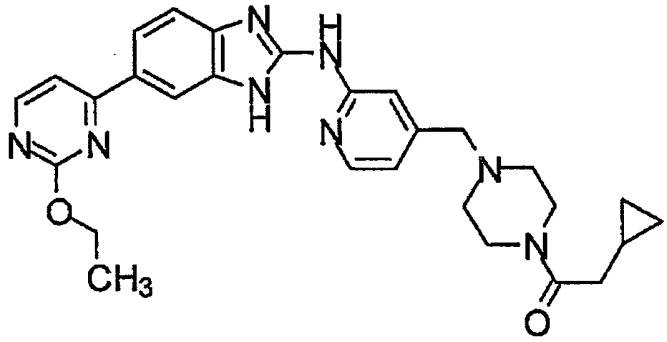
LC-MS (方法4): R_t = 1.15 min；MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.244 (1.18), 1.377 (5.97), 1.395 (12.39), 1.412 (6.03), 1.736 (1.51), 1.841 (1.25), 1.863 (2.49), 1.889 (1.84), 1.913 (1.11), 2.054 (2.75), 2.076 (3.15), 2.085 (2.49), 2.101 (2.03), 2.124 (3.67), 2.146 (3.93), 2.176 (2.03), 2.322 (3.08), 2.327 (4.39), 2.332 (3.74), 2.354 (7.61), 2.518 (16.00), 2.523 (10.56), 2.660 (1.31), 2.665

(2.82), 2.669 (4.00), 2.674 (2.62), 2.679 (1.25), 3.304 (3.02), 3.346 (5.77), 3.477 (3.80), 3.505 (11.41), 4.450 (3.34), 4.467 (3.21), 6.948 (2.43), 7.187 (3.08), 7.434 (1.51), 7.584 (2.16), 7.599 (2.30), 7.928 (1.90), 8.192 (1.44), 8.275 (2.62), 8.398 (2.36), 8.545 (8.92), 8.558 (8.26), 10.801 (1.77), 12.326 (2.23)。

實例26.01.05

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(120 mg)及環丙基乙酸(30.9 mg，308 μmol)為起始物質，實例26.01.05係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：30.0 mg之標題化合物。

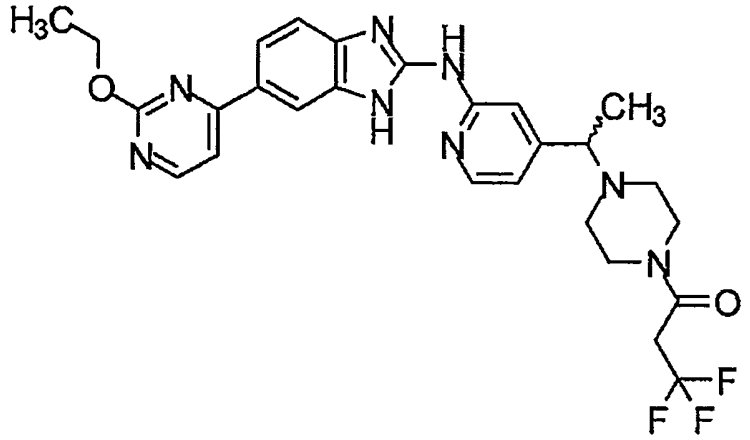
LC-MS (方法4): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.001 (1.95), 0.011 (6.92), 0.015 (6.18), 0.023 (7.13), 0.027 (6.39), 0.037 (2.29), 0.330 (2.42), 0.340 (6.18), 0.345 (6.32), 0.350 (3.23), 0.355 (2.96), 0.361 (6.39), 0.365 (6.12), 0.376 (2.29), 0.855 (2.22), 1.159 (1.28), 1.292 (6.72), 1.310 (13.98), 1.327 (6.79), 2.154 (11.09), 2.171 (10.69), 2.238 (3.09), 2.242 (4.17), 2.247 (2.96), 2.252 (1.68), 2.278 (4.71), 2.433 (16.00), 2.438 (10.69), 2.580

(2.89), 2.584 (3.97), 2.589 (2.76), 3.430 (12.44), 4.365 (3.63), 4.382 (3.50), 6.869 (2.55), 7.109 (3.50), 7.329 (1.55), 7.350 (1.68), 7.500 (2.35), 7.514 (2.42), 7.845 (1.95), 8.109 (1.55), 8.194 (2.82), 8.314 (2.55), 8.460 (9.82), 8.473 (8.94), 10.721 (1.75), 12.245 (2.02)。

實例26.02.01

(外消旋)-1-{4-[1-(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗(外消旋)-6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-N-{4-[(1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(370 mg)及3,3,3-三氟丙酸(70.5 mg，551 μmol)為起始物質，實例26.02.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：105 mg之標題化合物。

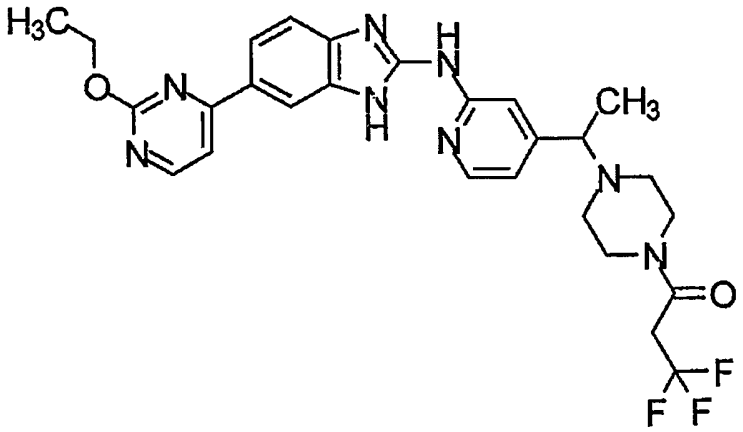
LC-MS (方法4): R_t = 1.15 min；MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.297 (6.52), 1.305 (10.05), 1.314 (7.71), 1.322 (9.47), 1.356 (1.44), 1.373 (1.40), 1.466 (4.21), 1.484 (8.88), 1.502 (5.01), 1.508 (8.01), 1.526 (16.00), 1.543 (7.78), 1.624 (2.03), 2.320 (3.70), 2.409 (2.30), 3.126 (2.47), 3.150 (7.30), 3.176 (7.13), 3.201 (2.38), 3.211 (1.14), 3.236 (0.99), 3.293 (4.83), 3.338 (2.90), 3.354

(2.50), 3.475 (3.16), 4.261 (0.72), 4.266 (0.72), 4.502 (1.26), 4.520 (4.03), 4.538 (5.49), 4.557 (7.95), 4.575 (6.97), 4.592 (2.14), 4.725 (0.74), 4.730 (0.77), 6.909 (1.79), 6.922 (2.08), 6.929 (3.10), 6.946 (2.87), 7.006 (1.13), 7.018 (3.13), 7.053 (5.00), 7.397 (8.94), 7.411 (9.45), 7.528 (0.99), 7.544 (2.59), 7.565 (2.98), 7.679 (3.57), 7.700 (4.03), 7.987 (1.73), 7.991 (1.84), 8.008 (4.40), 8.012 (4.55), 8.029 (2.54), 8.034 (2.53), 8.292 (2.57), 8.305 (3.28), 8.310 (6.26), 8.314 (6.73), 8.318 (6.31), 8.324 (5.52), 8.401 (2.92), 8.509 (3.15), 8.523 (3.54), 8.528 (6.02), 8.540 (5.45), 12.465 (2.26)。

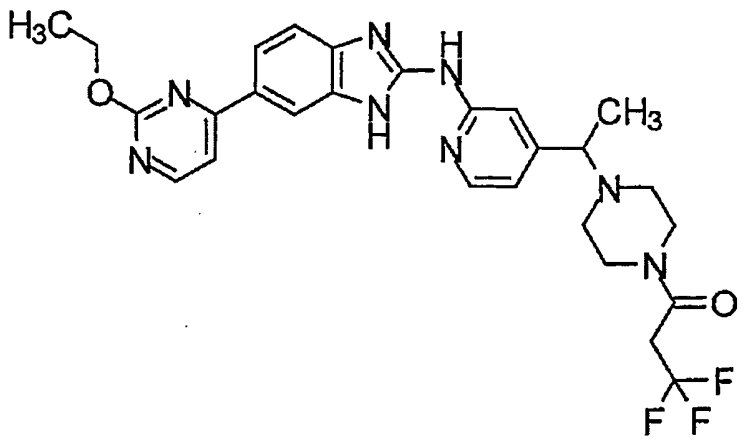
實例26.03.01.A

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮(單一立體異構體A)



實例26.03.01.B

1-{4-[(1S或1R)-1-(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮(單一立體異構體B)



將105 mg之(外消旋)-1-{4-[1-(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例26.03.01.A及實例26.03.01.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，

管柱：Chiralpak IE 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：第三丁基甲醚+ 0.1體積%二乙胺(99%)；

溶離劑B：甲醇；等度：90% A + 10% B；

流速：50.0 mL/min；

溶液：105 mg / 3.0 mL乙醇

注射：3×1.0 mL

偵測：UV 325 nm

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度$[\alpha]_D$
實例26.03.01.A 立體異構體A	5.5 - 7.6	>99.0%	39 mg	- 37.3° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.5 mg/mL)
實例26.03.01.B 立體異構體B	8.5 - 11.8	97.1%	38 mg	+29.9° (來自於DMSO中之溶液，c = 3.8 mg/mL)

實例26.03.01.A

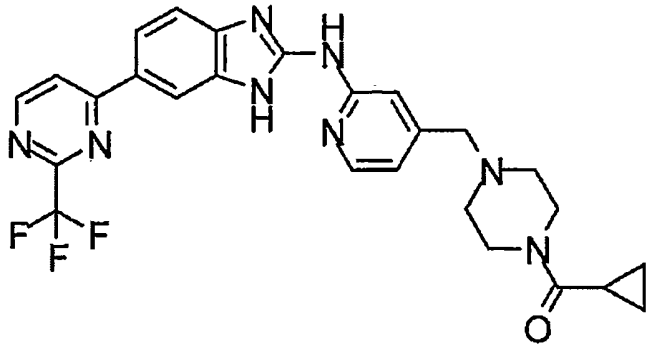
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.967 (0.77), 1.107 (12.34), 1.230 (1.74), 1.294 (12.58), 1.310 (12.42), 1.376 (7.64), 1.394 (16.00), 1.411 (7.80), 2.318 (1.84), 2.323 (2.32), 2.327 (3.31), 2.331 (3.31), 2.345 (2.75), 2.367 (2.19), 2.419 (3.05), 2.430 (3.42), 2.444 (2.46), 2.458 (2.00), 2.523 (3.55), 2.665 (1.15), 2.669 (1.60), 2.674 (1.12), 3.424 (3.31), 3.437 (5.88), 3.449 (3.79), 3.473 (6.14), 3.490 (5.88), 3.581 (2.27), 3.608 (6.46), 3.636 (6.09), 3.663 (1.92), 4.192 (1.18), 4.448 (4.01), 4.465 (3.87), 6.967 (2.64), 7.177 (4.94), 7.414 (1.42), 7.434 (1.50), 7.586 (2.30), 7.599 (2.19), 7.690 (0.99), 7.927 (2.03), 7.945 (1.58), 8.192 (1.36), 8.284 (2.78), 8.400 (2.32), 8.545 (9.24), 8.558 (8.65), 10.797 (1.71), 12.301 (1.42), 12.335 (2.38)。

實例26.03.01.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.962 (0.65), 1.103 (8.33), 1.148 (0.78), 1.178 (0.86), 1.225 (2.61), 1.289 (12.10), 1.305 (12.06), 1.372 (7.80), 1.389 (16.00), 1.407 (7.84), 2.323 (3.04), 2.327 (3.12), 2.340 (2.86), 2.363 (2.31), 2.414 (3.10), 2.425 (3.53), 2.439 (2.61), 2.454 (2.20), 2.660 (0.94), 2.665 (1.27), 2.669 (0.92), 3.421 (3.41), 3.433 (6.04), 3.445 (3.88), 3.468 (6.27), 3.485 (6.16), 3.576 (2.18), 3.604 (6.25), 3.631 (5.92), 3.658 (1.90), 4.187 (0.78), 4.426 (1.59), 4.443 (4.35), 4.460 (4.24), 4.477 (1.47), 6.963 (2.67), 7.173 (5.25), 7.410 (1.25), 7.430 (1.37), 7.581 (2.10), 7.595 (2.08), 7.684 (0.86), 7.920 (2.04), 8.187 (1.24), 8.278 (2.94), 8.290 (2.67), 8.396 (2.16), 8.540 (8.18), 8.553 (7.59), 10.793 (1.43), 12.298 (1.31), 12.330 (2.20)。

實例27.01

環丙基(4-{[2-({6-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



以粗N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(140 mg，約246 μmol)及環丙烷甲酸(31.8 mg，370 μmol)為起始物質，實例27.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：39.0 mg之標題化合物。

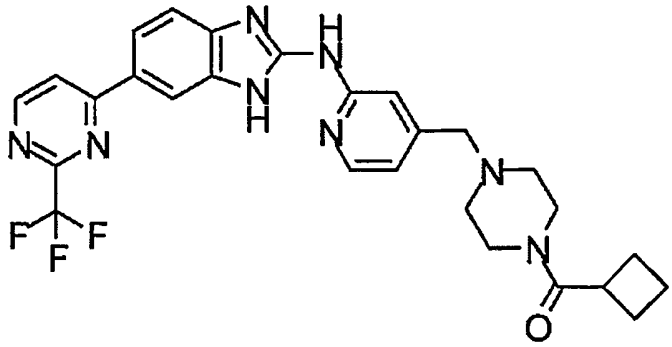
LC-MS (方法4): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 523 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.678 (3.61), 0.686 (8.07), 0.691 (5.25), 0.698 (4.46), 0.705 (9.77), 0.709 (8.92), 0.714 (9.25), 0.721 (8.26), 0.726 (9.31), 0.733 (4.39), 1.950 (1.84), 1.957 (2.03), 1.969 (3.28), 1.981 (1.97), 1.988 (1.70), 2.322 (3.15), 2.327 (4.39), 2.331 (3.54), 2.336 (2.30), 2.364 (4.13), 2.447 (4.85), 2.523 (15.21), 2.539 (3.34), 2.659 (1.44), 2.665 (3.02), 2.669 (4.20), 2.673 (3.15), 3.307 (1.70), 3.501 (4.13), 3.532 (16.00), 3.709 (3.93), 6.976 (3.67), 6.989 (2.49), 7.186 (4.20), 7.216 (1.77), 7.467 (2.69), 7.488 (3.15), 7.552 (1.31), 7.646 (1.31), 7.666 (1.31), 8.013 (3.80), 8.035 (3.48), 8.280 (8.13), 8.292 (9.70), 8.413 (1.18), 8.515 (3.67), 8.961 (2.89), 8.975 (3.67), 10.809 (1.44), 10.896 (3.15), 12.394

(1.51), 12.491 (3.54)。

實例27.02

環丁基(4-{[2-({6-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



以粗N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(140 mg，約246 μmol)及環丁烷甲酸(37.0 mg，370 μmol)為起始物質，實例27.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：45.0 mg之標題化合物。

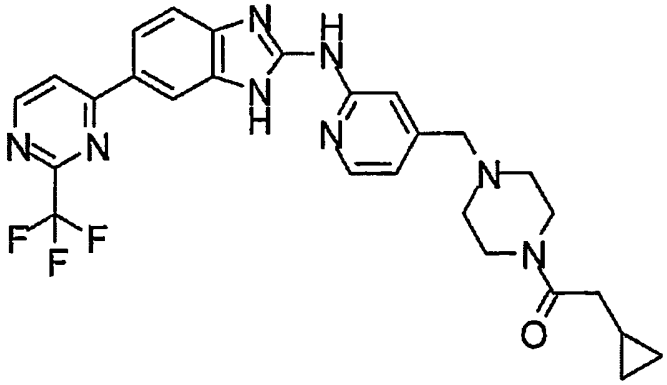
LC-MS (方法4): R_t = 1.22 min；MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.065 (0.90), 1.299 (2.85), 1.710 (1.45), 1.734 (1.80), 1.758 (0.85), 1.841 (1.40), 1.862 (2.75), 1.885 (2.30), 1.912 (1.35), 2.053 (3.30), 2.062 (2.50), 2.074 (3.85), 2.083 (2.95), 2.100 (2.40), 2.124 (4.20), 2.145 (4.55), 2.175 (2.30), 2.197 (0.70), 2.318 (1.45), 2.322 (2.85), 2.327 (4.25), 2.331 (4.35), 2.354 (9.25), 2.518 (16.00), 2.523 (10.35), 2.659 (1.10), 2.665 (2.35), 2.669 (3.20), 2.673 (2.35), 2.678 (1.10), 3.306 (3.20), 3.473 (5.00), 3.487 (4.95), 3.507 (12.80), 4.089 (0.80), 6.955 (2.60), 6.967 (2.65), 7.184 (2.00), 7.486 (1.00), 8.011 (3.50), 8.015 (3.50), 8.032 (3.15), 8.036 (3.25), 8.270 (6.00),

8.283 (6.45), 8.510 (1.25), 8.965 (2.85), 8.979 (2.85), 10.883 (0.75)。

實例27.03

2-環丙基-1-(4-{[2-({6-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)乙酮



以粗N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(140 mg，約246 μmol)及環丙基乙酸(37.0 mg，370 μmol)為起始物質，實例27.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：38.0 mg之標題化合物。

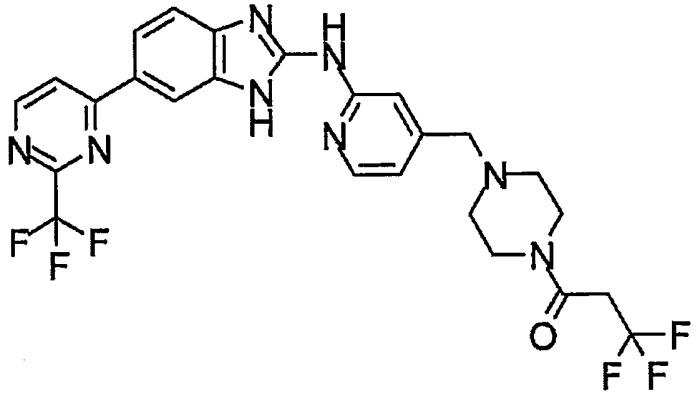
LC-MS (方法4): R_t = 1.19 min；MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.001 (2.39), 0.011 (8.24), 0.023 (8.54), 0.037 (2.54), 0.330 (2.54), 0.340 (6.78), 0.344 (6.93), 0.350 (4.10), 0.354 (4.15), 0.360 (7.32), 0.364 (6.93), 0.375 (2.24), 0.754 (1.02), 0.854 (2.49), 0.921 (0.98), 0.980 (0.93), 2.153 (11.41), 2.171 (11.17), 2.242 (3.51), 2.278 (6.83), 2.311 (7.22), 2.437 (16.00), 2.584 (3.22), 3.371 (6.63), 3.406 (6.68), 3.433 (15.46), 4.004 (0.93), 6.882 (3.71), 7.093 (4.20), 7.123 (1.80), 7.380 (2.49), 7.401 (2.93), 7.467 (1.32), 7.560 (1.32), 7.928 (3.85), 7.948 (3.51), 8.190 (7.80), 8.204 (8.78), 8.326 (1.12), 8.428

(3.66), 8.876 (2.78), 8.890 (3.71), 10.721 (1.27), 10.807 (2.83), 12.307 (1.46), 12.404 (3.32)。

實例27.04

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



以粗N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(140 mg，約246 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(47.3 mg，370 μmol)為起始物質，實例27.04係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

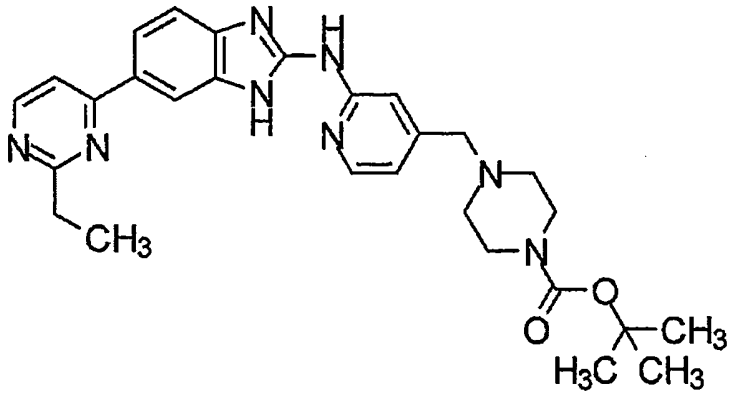
產量：28.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.91 min；MS (ESIneg): m/z = 563 $[M-H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.284 (16.00), 2.628 (1.29), 3.190 (1.01), 3.215 (0.98), 3.525 (1.65)。

實例28.01

4-[(2-{[6-(2-乙基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，936 μmol)及4-氯-2-乙基嘧啶(240 mg，1.68 mmol)為起始物質，實例28.01係類似於用於製備實例01.01之程序而製備。

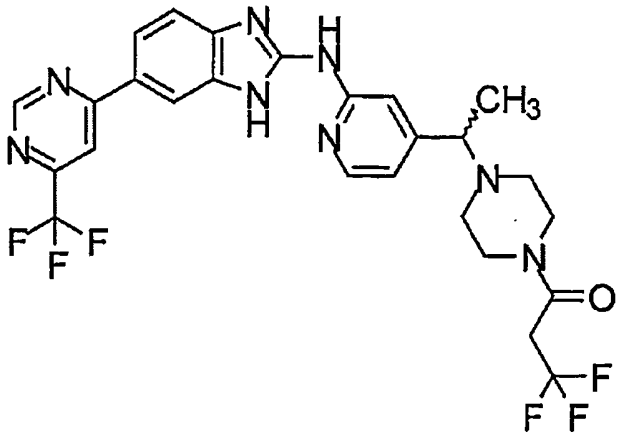
產量：10.0 mg (2%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.28 min；MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (6.94), 1.356 (1.64), 1.396 (16.00), 2.327 (0.77), 2.347 (0.97), 2.360 (1.46), 2.373 (1.01), 2.518 (3.41), 2.523 (2.10), 2.669 (0.75), 2.928 (1.03), 2.947 (1.01), 3.352 (1.34), 3.505 (1.83), 8.668 (1.13), 8.682 (1.08)。

實例29.01.01

(外消旋)-3,3,3-三氟-1-(4-{1-[2-({6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



以N-{4-[(1R)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺(185 mg，395 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(75.8 mg，592 μmol)為起始物質，實例29.01.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

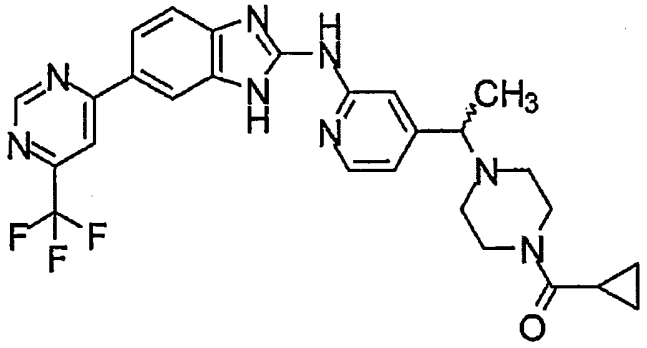
產量：76.2 mg (32%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.26 min；MS (ESIpos): m/z = 579 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.065 (1.67), 1.295 (16.00), 1.311 (15.14), 2.318 (2.27), 2.322 (2.76), 2.327 (3.91), 2.332 (4.05), 2.337 (3.36), 2.345 (3.53), 2.367 (2.82), 2.418 (3.85), 2.431 (4.45), 2.445 (3.42), 2.460 (2.61), 2.518 (5.14), 2.523 (3.59), 2.539 (1.52), 2.665 (1.24), 2.669 (1.72), 2.673 (1.24), 2.685 (0.72), 2.729 (0.60), 2.888 (0.78), 3.426 (4.22), 3.438 (7.24), 3.450 (4.60), 3.480 (8.82), 3.495 (6.18), 3.582 (2.73), 3.609 (7.70), 3.637 (7.30), 3.664 (2.27), 4.019 (1.55), 6.982 (2.84), 6.996 (1.87), 7.184 (7.61), 7.459 (1.78), 7.480 (1.92), 7.630 (1.06), 7.652 (1.12), 8.095 (1.12), 8.118 (2.53), 8.140 (1.55), 8.286 (4.80), 8.300 (4.54), 8.391 (1.81), 8.426 (3.04), 8.541 (2.87), 8.573 (1.87), 9.373 (4.83), 10.808 (1.12), 10.884 (1.78), 12.377 (1.61), 12.419 (2.61)。

實例29.01.02

(外消旋)-環丙基(4-{1-[2-({6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮



以(外消旋)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺(185 mg，395 μmol)及環丙烷甲酸(51.0 mg，592 μmol)為起始物質，實例29.01.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

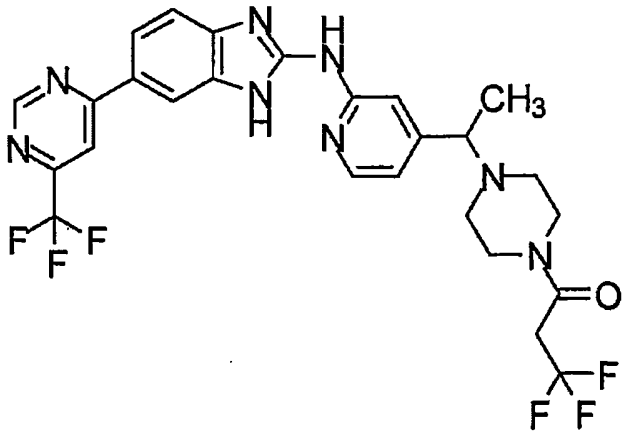
產量：63.0 mg (28%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.665 (6.69), 0.687 (10.35), 1.064 (1.12), 1.298 (16.00), 1.313 (10.32), 1.938 (2.52), 2.326 (3.08), 2.399 (3.94), 2.672 (1.51), 3.462 (6.88), 3.673 (4.59), 6.989 (2.66), 7.191 (5.06), 7.481 (1.59), 7.630 (1.01), 8.117 (2.13), 8.287 (3.30), 8.300 (3.22), 8.387 (1.34), 8.428 (2.21), 8.538 (2.15), 9.374 (3.86), 10.887 (1.12), 12.433 (1.20)。

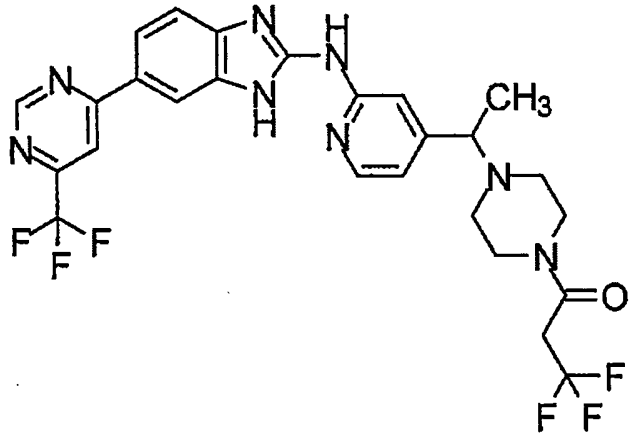
實例29.02.01.A

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮(單一立體異構體A)



實例29.02.01.B

3,3,3-三氟-1-(4-{(1S或1R)-1-[2-({6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮(單一立體異構體B)



將73 mg之(外消旋)-3,3,3-三氟-1-(4-{1-[2-({6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例29.02.01.A及實例29.02.01.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，

管柱：Chiralpak IA 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：第三丁基甲醚+ 0.1體積%二乙胺(99%)；

溶離劑B：乙腈；等度：70% A+30% B；

流速：50.0 mL/min；

溶液：73 mg / 2 mL二氯甲烷/甲醇1:1

注射：2×1.0 mL

偵測：UV 325 nm

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度$[\alpha]_D$
實例29.02.01.A 立體異構體A	6.4 - 7.7	>99.0%	27 mg	+31.0° (來自於DMSO中之溶液，c=2.0 mg/mL)
實例29.02.01.B 立體異構體B	8.70 - 10.50	98.0%	27 mg	-28.2° (來自於DMSO中之溶液，c=2.0 mg/mL)

實例29.02.01.A

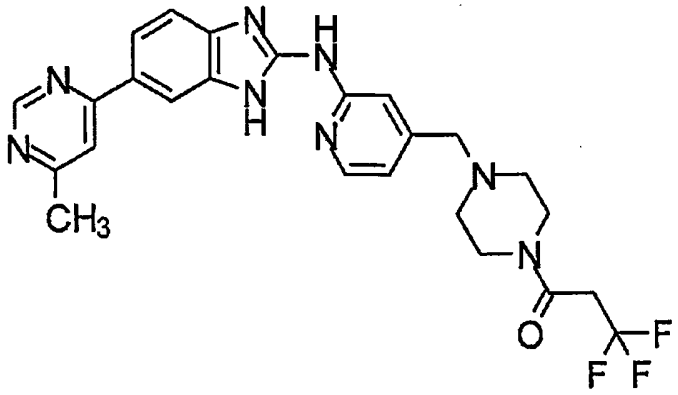
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (3.24), 1.154 (0.90), 1.172 (1.62), 1.190 (0.72), 1.231 (1.80), 1.295 (7.91), 1.312 (7.37), 1.988 (2.34), 2.084 (16.00), 2.318 (1.98), 2.323 (3.42), 2.327 (4.67), 2.332 (3.96), 2.337 (2.34), 2.345 (1.62), 2.366 (1.26), 2.419 (1.80), 2.432 (2.16), 2.518 (11.51), 2.523 (7.73), 2.660 (1.26), 2.665 (2.70), 2.669 (3.60), 2.673 (2.52), 2.679 (1.08), 3.426 (2.16), 3.438 (3.60), 3.450 (2.16), 3.482 (4.13), 3.493 (2.70), 3.582 (1.26), 3.609 (3.96), 3.637 (3.60), 3.664 (1.08), 6.986 (1.44), 7.000 (1.08), 7.183 (3.24), 7.459 (1.44), 7.480 (1.44), 7.631 (0.90), 7.652 (0.90), 8.119 (1.44), 8.123 (1.08), 8.145 (0.90), 8.290 (1.80), 8.304 (1.62), 8.388 (1.44), 8.428 (2.16), 8.537 (1.80), 8.573 (1.44), 9.371 (2.52), 9.382 (1.80), 10.804 (1.26), 10.882 (1.98), 12.376 (1.26), 12.420 (1.80)。

實例29.02.01.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (0.76), 1.295 (1.48), 1.312 (1.44), 2.084 (16.00), 3.609 (0.82), 3.636 (0.76), 7.184 (0.82)。

實例30.01.01

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗6-(6-甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約300 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(57.6 mg，449 μmol)為起始物質，實例30.01.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：60.0 mg之標題化合物。

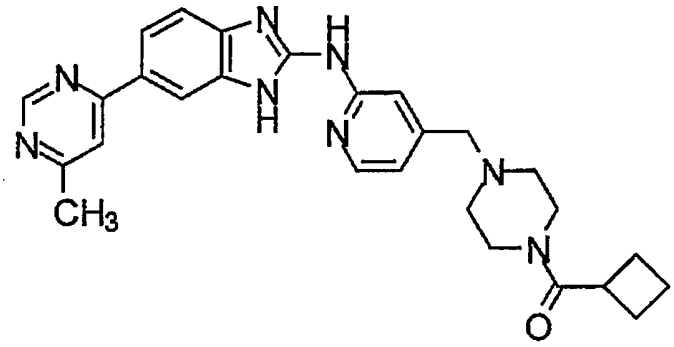
LC-MS (方法4): R_t = 1.00 min；MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.711 (1.37), 1.734 (1.67), 1.758 (0.82), 1.841 (1.42), 1.862 (2.66), 1.868 (1.20), 1.885 (2.10), 1.889 (2.06), 1.912 (1.29), 2.053 (3.09), 2.062 (2.36), 2.069 (2.27), 2.075 (3.56), 2.084 (2.87), 2.101 (2.23), 2.106 (2.06), 2.124 (4.03), 2.129 (2.79), 2.145 (4.33), 2.169 (2.02), 2.175 (2.27), 2.197 (0.73), 2.318 (1.20), 2.323 (2.45), 2.327 (3.52), 2.331 (3.52), 2.354 (8.62), 2.518 (16.00), 2.523 (9.69), 2.659 (0.94), 2.665 (2.10), 2.669 (2.92), 2.673 (2.06), 2.678 (0.99), 2.848 (0.86), 3.284 (0.77), 3.306 (3.05), 3.346 (6.82), 3.474 (4.50), 3.503 (12.31), 6.948 (2.49), 7.187 (4.46), 7.421 (1.12), 7.442 (1.24), 7.600 (0.90), 7.884 (1.97),

7.925 (3.13), 7.945 (2.83), 7.998 (1.46), 8.201 (1.46), 8.266 (5.19), 8.280 (5.06), 8.395 (1.89), 9.015 (7.55), 9.018 (7.72), 10.779 (1.54), 12.313 (0.94)。

實例30.01.02

環丁基{4-[(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(6-甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約300 μmol)及環丁烷甲酸(45.0 mg，449 μmol)為起始物質，實例30.01.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：46.0 mg之標題化合物。

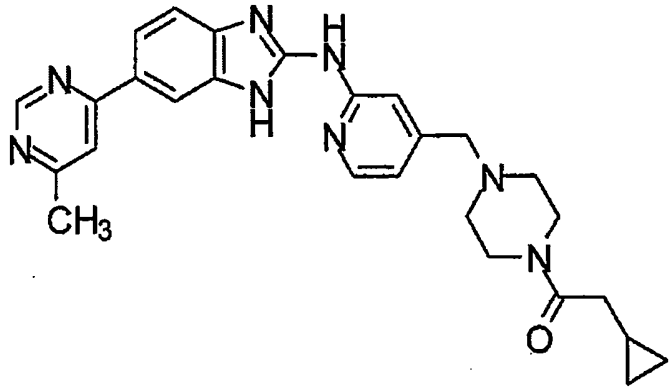
LC-MS (方法4): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.065 (1.08), 1.231 (0.77), 2.318 (0.95), 2.323 (2.12), 2.327 (2.98), 2.331 (2.26), 2.337 (1.08), 2.371 (3.66), 2.384 (5.51), 2.396 (4.20), 2.413 (3.71), 2.426 (5.24), 2.437 (4.20), 2.518 (16.00), 2.523 (9.72), 2.659 (0.99), 2.665 (2.26), 2.669 (3.16), 2.673 (2.21), 2.678 (1.04), 2.848 (8.41), 3.474 (5.11), 3.485 (4.70), 3.497 (4.84), 3.510 (5.42), 3.529 (15.23), 3.612 (2.40), 3.640 (6.64), 3.667 (6.33), 3.694 (2.08), 4.049 (2.85), 6.663 (2.35), 6.667 (2.62), 6.721 (0.86), 6.726 (1.36), 6.730 (0.68), 6.944 (3.53), 6.956 (3.57), 7.090 (0.81), 7.207 (4.84), 7.924

(4.97), 7.928 (4.97), 7.945 (4.34), 7.949 (4.56), 8.271 (6.37), 8.285 (6.10), 9.015 (9.40), 9.018 (9.36)。

實例30.01.03

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗6-(6-甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約300 μmol)及環丙基乙酸(45.0 mg，449 μmol)為起始物質，實例30.01.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：37.0 mg之標題化合物。

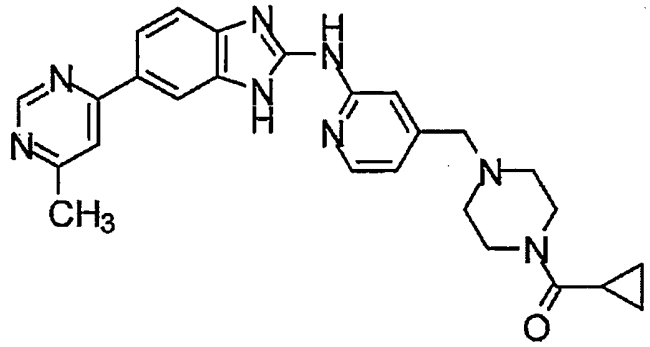
LC-MS (方法4): R_t = 0.99 min；MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (1.65), 0.011 (5.50), 0.014 (5.20), 0.023 (5.65), 0.026 (5.35), 0.037 (1.90), 0.330 (2.00), 0.340 (4.90), 0.344 (5.10), 0.350 (2.85), 0.354 (2.50), 0.360 (5.30), 0.365 (4.95), 0.375 (1.90), 0.834 (1.05), 0.842 (1.05), 0.854 (1.85), 0.867 (1.05), 0.871 (1.10), 0.921 (1.00), 2.154 (8.80), 2.171 (8.55), 2.233 (1.10), 2.238 (2.30), 2.242 (3.30), 2.247 (2.55), 2.251 (1.50), 2.277 (3.95), 2.311 (4.10), 2.433 (16.00), 2.438 (9.95), 2.575 (1.00), 2.580 (2.30), 2.584 (3.30), 2.589 (2.35), 2.594 (1.05), 3.222 (1.10), 3.374 (3.90), 3.429 (9.90), 6.866 (2.15),

7.106 (3.00), 7.337 (1.20), 7.358 (1.30), 7.517 (0.90), 7.799 (2.00), 7.841 (2.55), 7.862 (2.35), 7.912 (1.50), 8.117 (1.50), 8.186 (4.10), 8.199 (3.95), 8.311 (1.85), 8.930 (5.90), 8.933 (6.45), 10.698 (1.40), 12.230 (0.95)。

實例30.01.04

環丙基{4-[(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(6-甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約300 μmol)及環丙烷甲酸(38.7 mg，449 μmol)為起始物質，實例30.01.04係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：38.0 mg之標題化合物。

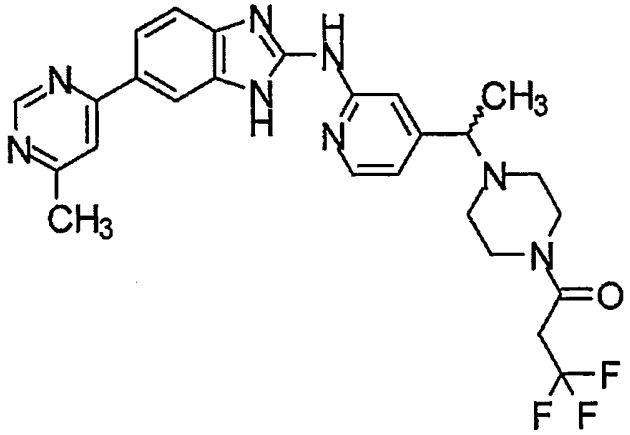
LC-MS (方法4): R_t = 0.96 min；MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.666 (1.22), 0.678 (3.61), 0.685 (7.92), 0.690 (5.08), 0.698 (4.32), 0.705 (9.75), 0.709 (8.43), 0.714 (8.99), 0.721 (8.03), 0.726 (9.19), 0.733 (4.27), 0.745 (1.07), 1.065 (1.17), 1.937 (0.91), 1.949 (1.88), 1.956 (1.98), 1.969 (3.35), 1.981 (1.88), 1.988 (1.73), 2.000 (0.76), 2.318 (1.27), 2.323 (2.69), 2.327 (3.81), 2.331 (3.00), 2.337 (1.93), 2.364 (3.81), 2.446 (4.01), 2.518 (16.00), 2.523 (10.41), 2.659 (1.17), 2.665 (2.64), 2.669 (3.71), 2.673 (2.59), 2.678 (1.22), 3.308 (1.22), 3.503 (3.96), 3.528 (15.54), 3.711 (3.50), 6.954 (3.30), 6.967

(3.40), 7.204 (5.13), 7.445 (1.07), 7.887 (1.47), 7.925 (4.22), 7.930 (4.27), 7.946 (3.76), 7.950 (3.86), 7.997 (1.07), 8.205 (1.07), 8.275 (6.55), 8.288 (6.30), 8.396 (1.42), 9.015 (8.79), 9.019 (8.99), 10.780 (1.37)。

實例30.02.01

(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以(外消旋)-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺(200 mg，482 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(92.7 mg，724 μmol)為起始物質，實例30.02.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

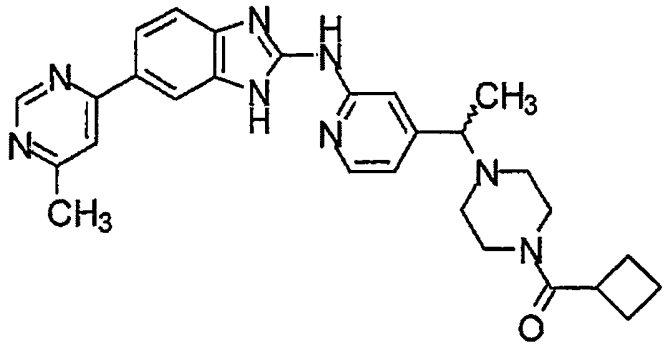
產量：9.00 mg (3%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.228 (16.00), 1.294 (13.99), 1.517 (10.40), 2.361 (13.20), 2.539 (13.55), 2.691 (9.27), 3.006 (6.30), 3.471 (14.86), 3.636 (11.89), 5.758 (6.03), 7.622 (5.60)。

實例30.02.02

(外消旋)-環丁基{4-[1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



以(外消旋)-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺(200 mg，482 μmol)及環丁烷甲酸(72.5 mg，724 μmol)為起始物質，實例30.02.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

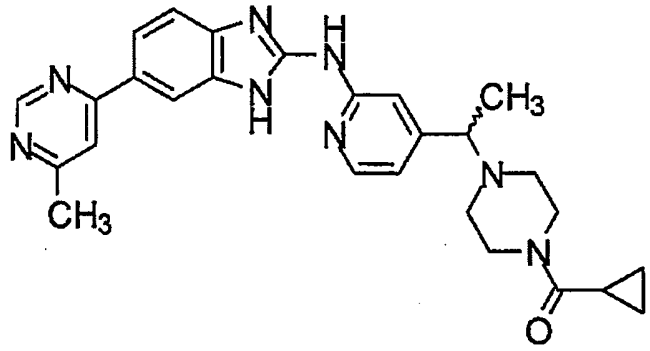
產量：67.8 mg (28%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.275 (15.87), 1.292 (16.00), 1.717 (2.29), 1.822 (1.76), 1.844 (3.49), 1.866 (2.74), 1.893 (1.73), 2.030 (4.12), 2.052 (4.77), 2.061 (3.77), 2.076 (3.34), 2.099 (5.07), 2.121 (5.27), 2.151 (2.69), 2.281 (3.72), 2.295 (4.12), 2.326 (2.49), 2.401 (2.91), 2.522 (9.24), 2.668 (1.66), 3.274 (3.59), 3.294 (8.11), 3.307 (7.28), 3.317 (7.69), 3.427 (6.28), 3.443 (7.91), 6.950 (3.52), 6.963 (3.62), 7.172 (8.97), 7.441 (1.23), 7.883 (1.91), 7.924 (4.57), 7.927 (4.52), 7.944 (4.04), 8.198 (1.38), 8.269 (7.26), 8.282 (6.96), 8.395 (1.86), 9.014 (10.78), 9.017 (10.55), 10.766 (1.53), 12.322 (1.91)。

實例30.02.03

(外消旋)-環丙基{4-[1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



以(外消旋)-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺(200 mg，482 μmol)及環丙烷甲酸(62.3 mg，724 μmol)為起始物質，實例30.02.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

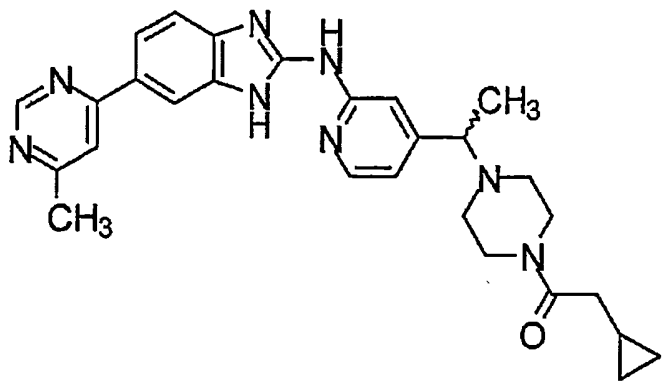
產量：58.7 mg (25%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.00 min；MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.656 (3.77), 0.664 (8.60), 0.669 (5.44), 0.677 (4.50), 0.684 (10.94), 0.691 (10.30), 0.698 (8.39), 0.703 (9.48), 0.710 (4.42), 1.295 (15.94), 1.312 (16.00), 1.918 (1.96), 1.924 (2.14), 1.937 (3.66), 1.949 (1.99), 1.956 (1.84), 2.322 (2.69), 2.326 (3.07), 2.402 (2.75), 2.522 (5.73), 2.668 (1.93), 3.454 (6.26), 3.470 (7.55), 3.676 (4.07), 6.979 (3.54), 7.186 (8.31), 7.885 (1.87), 7.924 (4.30), 7.929 (4.33), 7.950 (3.98), 8.278 (7.22), 8.290 (6.96), 8.397 (1.78), 9.014 (10.12), 9.017 (11.06), 10.770 (1.49), 12.338 (1.61)。

實例30.02.04

(外消旋)-2-環丙基-1-{4-[1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}乙酮



以(外消旋)-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺(300 mg，724 μmol)及環丙基乙酸(109 mg，1.09 mmol)為起始物質，實例30.02.04係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：63.0 mg (17%)之標題化合物。

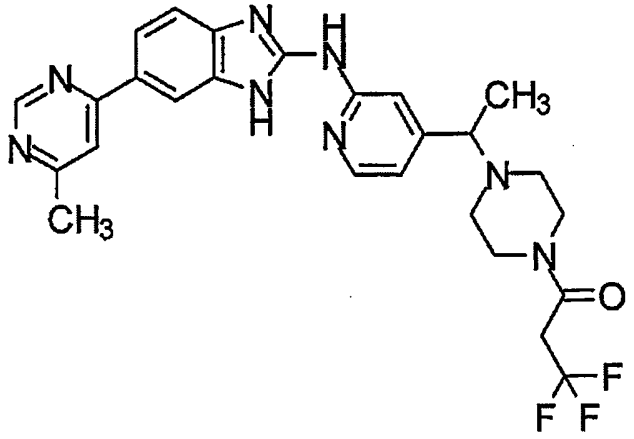
LC-MS (方法4): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (2.56), 0.011 (9.36), 0.014 (8.28), 0.023 (9.52), 0.026 (8.36), 0.037 (2.76), 0.331 (2.88), 0.341 (7.88), 0.345 (7.72), 0.351 (3.84), 0.356 (3.72), 0.361 (8.16), 0.365 (7.68), 0.375 (2.60), 0.814 (0.76), 0.819 (1.00), 0.831 (1.76), 0.838 (1.76), 0.851 (2.80), 0.863 (1.60), 0.868 (1.68), 0.880 (0.80), 0.888 (0.64), 1.164 (0.76), 1.220 (16.00), 1.237 (15.92), 2.145 (14.24), 2.162 (13.68), 2.231 (2.40), 2.252 (3.80), 2.257 (4.28), 2.261 (4.88), 2.266 (4.24), 2.283 (2.52), 2.338 (5.24), 2.352 (4.20), 2.366 (3.08), 2.457 (4.88), 2.594 (0.88), 2.599 (1.88), 2.604 (2.56), 2.608 (1.80), 2.613 (0.80), 3.358 (8.28), 3.375 (8.08), 3.393 (8.64), 6.904 (3.44), 7.111 (8.72), 7.354 (1.44), 7.376 (1.52), 7.515 (1.04), 7.535 (1.08), 7.817 (2.48), 7.858 (4.20), 7.862 (4.36), 7.883 (3.88), 7.931 (1.80), 8.133 (1.72), 8.207 (7.20), 8.220 (6.88), 8.330 (2.36), 8.949

(10.88), 8.951 (11.16), 10.700 (1.96), 12.211 (1.72), 12.255 (2.48)。

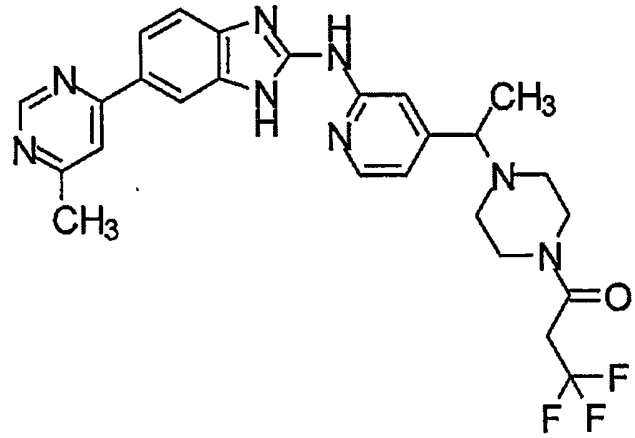
實例30.03.01.A

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮(單一立體異構體A)



實例30.03.01.B

3,3,3-三氟-1-{4-[(1S或1R)-1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮(單一立體異構體B)



將55 mg之(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例30.03.01.A及實例30.03.01.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol

Vario 4000，

管柱：Chiralpak IA 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：第三丁基甲醚+ 0.1體積%二乙胺(99%)；

溶離劑B：乙腈；等度：50% A+50% B；

流速：60.0 mL/min；

溶液：55 mg / 1.5 mL二氯甲烷/甲醇1:1

注射：3×0.5 mL

偵測：UV 325 nm

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度$[\alpha]_D$
實例30.03.01.A 立體異構體A	7.00 - 8.80	>99.0%	16 mg	+ 35.2° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.0 mg/mL)
實例30.03.01.B 立體異構體B	9.60 - 12.00	97.8%	16 mg	-26.4° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.2 mg/mL)

實例30.03.01.A

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (16.00), 1.293 (4.06), 1.310 (3.94), 2.083 (0.65), 2.327 (1.20), 2.332 (1.11), 3.437 (1.91), 3.449 (1.23), 3.471 (2.00), 3.488 (1.94), 3.608 (2.09), 3.635 (1.97), 4.199 (1.48), 7.176 (1.97), 7.925 (1.08), 7.929 (1.05), 8.277 (1.75), 8.290 (1.66), 9.014 (2.58), 9.017 (2.74)。

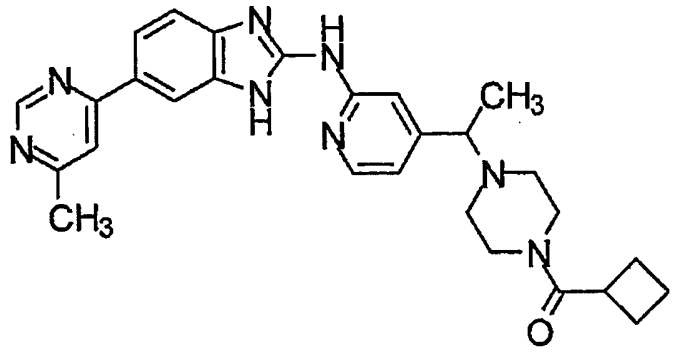
實例30.03.01.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.803 (0.41), 0.850 (1.01), 0.859 (0.71), 0.966 (0.61), 1.107 (10.43), 1.135 (0.71), 1.143 (0.61), 1.152 (0.81), 1.171 (0.71), 1.182 (1.11), 1.230 (4.86), 1.254 (1.22), 1.279 (1.82), 1.293 (15.90), 1.310 (16.00), 1.347 (1.11), 2.083 (4.05), 2.318 (2.33),

2.322 (3.14), 2.327 (4.56), 2.332 (4.35), 2.337 (3.44), 2.344 (3.54), 2.366 (2.84), 2.418 (3.85), 2.430 (4.35), 2.444 (3.34), 2.458 (2.94), 2.523 (5.97), 2.660 (0.71), 2.665 (1.62), 2.669 (2.33), 2.673 (1.62), 2.679 (0.71), 3.380 (1.32), 3.425 (4.35), 3.437 (7.70), 3.449 (4.96), 3.472 (7.80), 3.482 (7.59), 3.488 (7.59), 3.503 (2.63), 3.509 (1.72), 3.580 (2.94), 3.608 (8.41), 3.635 (7.90), 3.663 (2.43), 4.197 (0.91), 6.959 (3.75), 6.972 (3.85), 7.176 (8.20), 7.444 (1.01), 7.582 (0.81), 7.885 (1.62), 7.925 (4.76), 7.929 (4.56), 7.946 (4.15), 7.950 (4.15), 7.993 (1.11), 8.201 (1.11), 8.278 (7.49), 8.291 (7.09), 8.396 (1.52), 9.015 (11.44), 9.018 (11.14), 10.770 (2.33), 12.284 (1.32), 12.323 (1.82)。

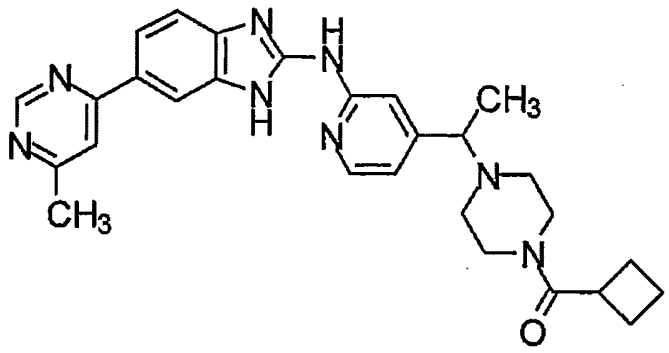
實例30.03.02.A

環丁基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體A)



實例30.03.02.B

環丁基{4-[(1S或1R)-1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體B)



將64.1 mg之(外消旋)-環丁基{4-[1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例30.03.02.A及實例30.03.02.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，

管柱：Chiralpak IB 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：己烷+ 0.2體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：70% A+30% B；

流速：30.0 mL/min；

溶液：64 mg / 2.5 mL乙醇

注射：5×0.5 mL

偵測：UV 325 nm

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度$[\alpha]_D$
實例30.03.02.A 立體異構體A	9.05 - 10.10	>99.0%	26 mg	- 43.1° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.6 mg/mL)
實例30.03.02.B 立體異構體B	10.20 - 12.50	94.3%	27 mg	+ 36.0° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.9 mg/mL)

實例30.03.02.A

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.106 (16.00), 1.275 (5.58), 1.292 (5.58), 1.844 (1.20), 2.031 (1.37), 2.052 (1.58), 2.061 (1.20), 2.099

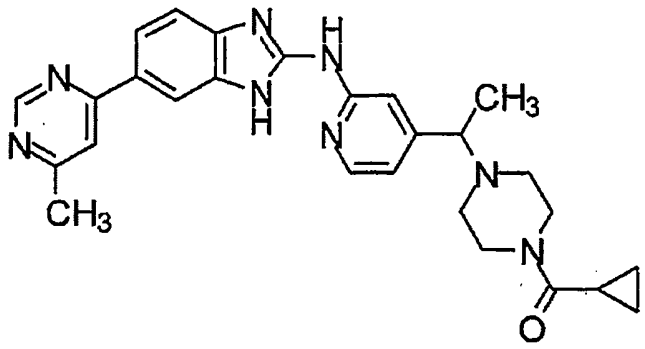
(1.64), 2.121 (1.76), 2.294 (1.37), 3.272 (1.16), 3.294 (2.80), 3.307 (2.44), 3.316 (2.70), 3.427 (2.13), 3.444 (2.65), 4.193 (1.58), 7.172 (3.11), 7.923 (1.46), 7.928 (1.40), 7.945 (1.32), 7.949 (1.27), 8.268 (2.47), 8.282 (2.34), 9.014 (3.78), 9.017 (3.69)。

實例30.03.02.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.967 (0.76), 1.107 (16.00), 1.144 (0.52), 1.230 (1.08), 1.258 (0.84), 1.276 (10.31), 1.293 (10.47), 1.693 (1.16), 1.707 (1.00), 1.717 (1.40), 1.728 (0.84), 1.741 (0.68), 1.823 (1.12), 1.845 (2.21), 1.850 (1.04), 1.867 (1.72), 1.872 (1.68), 1.889 (0.84), 1.894 (1.08), 2.031 (2.57), 2.040 (1.88), 2.047 (1.88), 2.053 (2.97), 2.062 (2.29), 2.076 (2.01), 2.083 (1.64), 2.100 (3.09), 2.121 (3.29), 2.150 (1.72), 2.282 (2.33), 2.296 (2.57), 2.310 (2.37), 2.323 (1.64), 2.327 (1.48), 2.331 (1.00), 2.361 (1.56), 2.376 (1.52), 2.399 (1.88), 2.413 (1.52), 2.523 (2.93), 2.665 (0.80), 2.669 (1.08), 2.673 (0.72), 3.273 (2.29), 3.294 (5.37), 3.307 (4.81), 3.318 (5.29), 3.410 (1.20), 3.428 (3.93), 3.445 (4.93), 4.194 (1.48), 6.952 (2.17), 6.964 (2.17), 7.172 (5.73), 7.420 (0.84), 7.441 (0.88), 7.883 (1.48), 7.924 (2.73), 7.945 (2.41), 7.994 (1.00), 8.201 (1.04), 8.269 (4.53), 8.282 (4.33), 8.395 (1.40), 9.014 (7.14), 9.017 (6.78), 10.759 (1.44), 12.278 (1.08), 12.321 (1.48)。

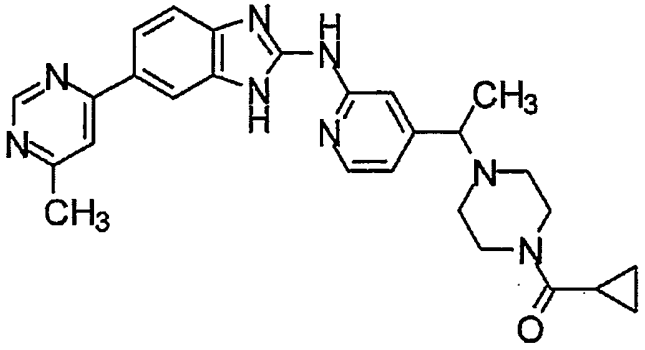
實例30.03.03.A

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體A)



實例30.03.03.B

環丙基{4-[(1S或1R)-1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體B)



將55.4 mg之(外消旋)-環丙基{4-[1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例30.03.03.A及實例30.03.03.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，

管柱：Chiralpak IB 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：己烷+ 0.2體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：70% A+30% B；

流速：30.0 mL/min；

溶液：55 mg / 2.0 mL乙醇

注射：4×0.5 mL

偵測：UV 325 nm

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度$[\alpha]_D$
實例30.03.03.A 立體異構體A	12.00 - 13.55	95.2%	23 mg	- 39.5° (來自於DMSO中之溶液，c＝2.7 mg/mL)
實例30.03.03.B 立體異構體B	13.55 - 16.00	93.3%	22 mg	+ 35.4° (來自於DMSO中之溶液，c＝3.2 mg/mL)

實例30.03.03.A

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.657 (1.82), 0.665 (4.32), 0.670 (2.73), 0.677 (2.20), 0.684 (5.57), 0.691 (5.31), 0.699 (4.32), 0.703 (4.97), 0.710 (2.35), 1.106 (16.00), 1.230 (1.40), 1.295 (8.34), 1.312 (8.23), 1.919 (1.02), 1.938 (1.82), 2.318 (1.29), 2.322 (1.67), 2.326 (1.93), 2.332 (1.52), 2.398 (1.59), 2.522 (4.59), 2.664 (2.27), 2.668 (1.71), 2.673 (1.02), 3.455 (3.22), 3.471 (3.91), 3.677 (2.12), 4.195 (1.59), 6.971 (1.74), 7.183 (4.17), 7.884 (1.44), 7.925 (2.12), 7.946 (1.93), 8.278 (3.60), 8.291 (3.22), 8.397 (1.33), 9.015 (5.16), 9.017 (5.35), 10.773 (1.29), 12.326 (1.36)。

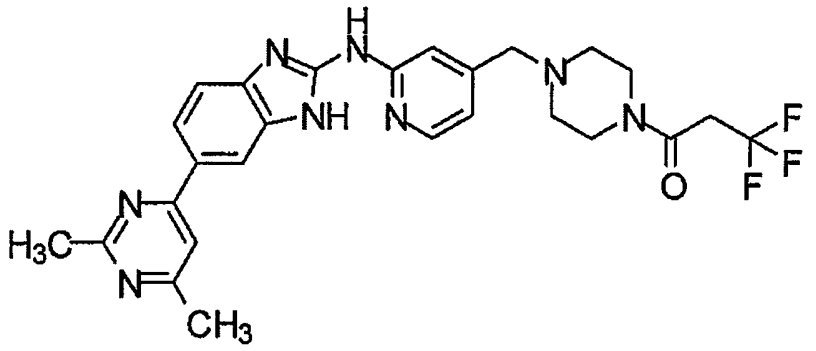
實例30.03.03.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.645 (0.98), 0.657 (2.94), 0.665 (7.35), 0.670 (4.57), 0.677 (3.59), 0.684 (9.63), 0.691 (9.14), 0.699 (7.18), 0.703 (8.33), 0.710 (3.76), 0.723 (0.98), 0.859 (0.49), 0.965 (0.65), 1.052 (0.49), 1.106 (16.00), 1.143 (0.65), 1.153 (0.49), 1.171 (0.82), 1.189 (0.49), 1.230 (2.94), 1.296 (13.88), 1.312 (14.04), 1.907 (0.82), 1.919 (1.80), 1.926 (1.80), 1.938 (3.10), 1.944 (1.47), 1.950 (1.80), 1.957 (1.63),

1.969 (0.82), 1.986 (1.47), 2.318 (2.12), 2.322 (2.78), 2.327 (3.27), 2.332 (2.61), 2.336 (1.47), 2.397 (2.45), 2.456 (2.45), 2.523 (5.88), 2.660 (0.82), 2.664 (1.96), 2.669 (2.45), 2.673 (1.63), 2.678 (0.82), 3.439 (1.80), 3.455 (5.06), 3.471 (6.20), 3.676 (3.43), 4.200 (1.47), 6.973 (2.78), 7.181 (6.86), 7.421 (1.31), 7.443 (1.47), 7.582 (0.98), 7.604 (0.98), 7.884 (2.29), 7.925 (3.43), 7.947 (2.94), 7.996 (1.63), 8.201 (1.63), 8.278 (5.71), 8.291 (5.39), 8.397 (2.12), 9.014 (8.65), 9.017 (8.65), 10.747 (1.47), 10.771 (1.96), 12.285 (1.47), 12.328 (2.12)。

實例31.01

1-{4-[(2-{[6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約176 µmol)及3,3,3-三氟丙酸(24 µl，98%純度，260 µmol)為起始物質，實例31.01係類似於用於製備實例05.01之程序而製備。

產量：30 mg之標題化合物。

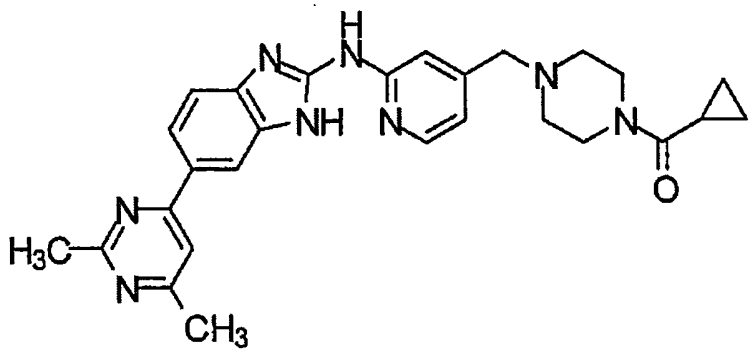
LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.35 - 2.44 (m, 4H), 2.46 (s,

3H), 2.62 (s, 3H), 3.45 - 3.55 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.33 - 7.82 (m, 2H), 7.91 (dd, 1H), 8.27 (d, 2H), 10.78 (br s, 1H), 12.17 - 12.42 (m, 1H)。

實例31.02

環丙基{4-[(2-{[6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約176 μmol)及環丙烷甲酸(22 μl，95%純度，260 μmol)為起始物質，實例31.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

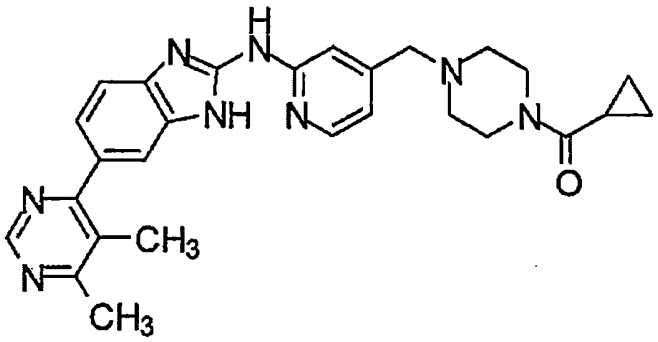
產量：75 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.00 min；MS (ESIneg): m/z = 481 $[M-H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.63 - 0.73 (m, 4H), 1.93 (tt, 1H), 2.44 (s, 7H), 2.59 (s, 3H), 3.50 (s, 4H), 3.68 (br s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.31 - 7.80 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H), 8.25 (d, 2H), 10.63 - 10.88 (m, 1H), 12.15 - 12.41 (m, 1H)。

實例32.01

環丙基{4-[(2-{[6-(5,6-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(5,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(90.0 mg，約200 μmol)及環丙烷甲酸(25 μl，95%純度，300 μmol)為起始物質，實例32.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

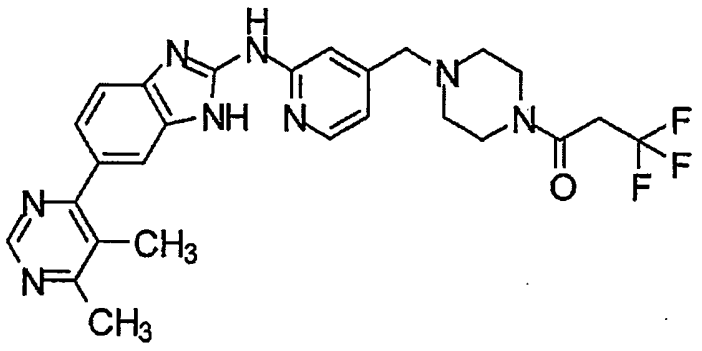
產量：30 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.97 min；MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.66 - 0.75 (m, 4H), 1.97 (tt, 1H), 2.31 - 2.39 (m, 5H), 2.41 - 2.47 (m, 2H), 2.52 - 2.54 (m, 3H), 3.44 - 3.58 (m, 4H), 3.61 - 3.76 (m, 2H), 6.95 (dd, 1H), 7.14 - 7.90 (m, 4H), 8.28 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.61 - 10.79 (m, 1H), 12.15 - 12.33 (m, 1H)。

實例32.02

1-{4-[(2-{[6-(5,6-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗6-(5,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(90.0 mg，約200 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(27 μl，98%純度，300 μmol)為起始物質，實例32.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

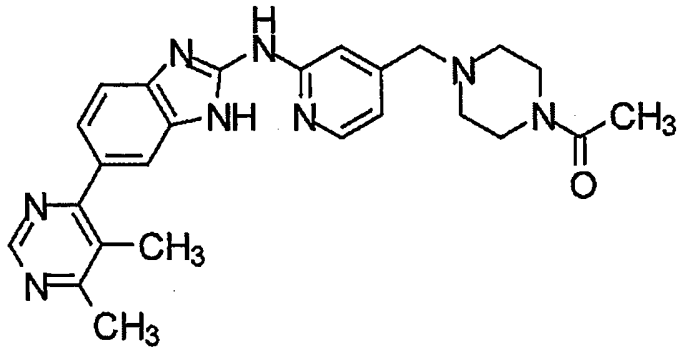
產量：30 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.31 - 2.45 (m, 7H), 2.52 (s, 3H), 3.42 - 3.58 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 6.94 (dd, 1H), 7.13 - 7.84 (m, 4H), 8.28 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.70 (br dd, 1H), 12.23 (br s, 1H)。

實例32.03

1-{4-[(2-{[6-(5,6-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗6-(5,6-二甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(90.0 mg，約200 μmol)及乙酸(17 μl，300 μmol)為起始物質，實例32.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：30 mg之標題化合物。

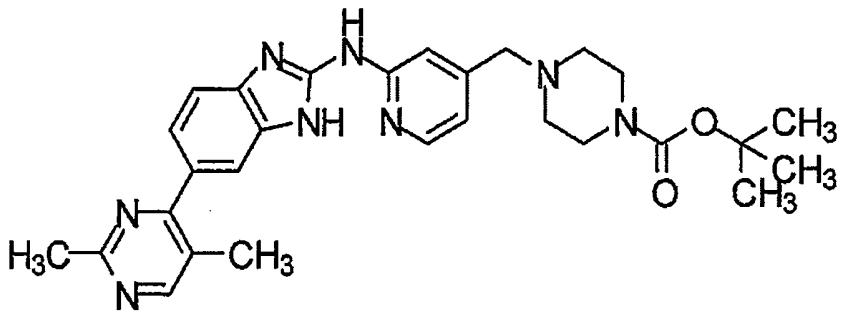
LC-MS (方法2): R_t = 0.89 min；MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.99 (s, 3H), 2.31 - 2.43 (m, 7H), 2.52 - 2.54 (m, 3H), 3.42 - 3.53 (m, 6H), 6.94 (dd, 1H), 7.12 - 7.86 (m,

4H), 8.27 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 10.71 (br s, 1H), 12.23 (s, 1H)。

實例33.01

4-[(2-{[6-(2,5-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



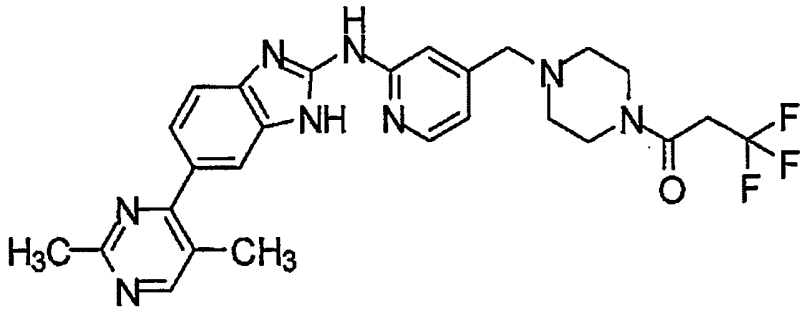
向4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(600 mg，1.12 mmol)於1-丙醇(12 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀水溶液(1.7 mL，2.0 M，3.4 mmol)、4-氯-2,5-二甲基嘧啶(320 mg，2.25 mmol)、三苯基膦(24.7 mg，225 μmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (158 mg，225 μmol)。將混合物在密封管中加熱至120℃維持10小時。在真空中移除溶劑。相繼進行矽膠層析及胺基相矽膠層析，得到390 mg (61%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.395 (16.00), 2.347 (1.07), 2.360 (1.81), 2.372 (1.49), 2.615 (4.61), 3.331 (9.11), 3.351 (1.10), 5.759 (12.83), 8.259 (0.79), 8.271 (0.75), 8.550 (1.42)。

實例33.02

1-{4-[(2-{[6-(2,5-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗6-(2,5-二甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，約177 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(24 μl，98%純度，270 μmol)為起始物質，實例33.02係類似於用於製備實例05.01之程序而製備。

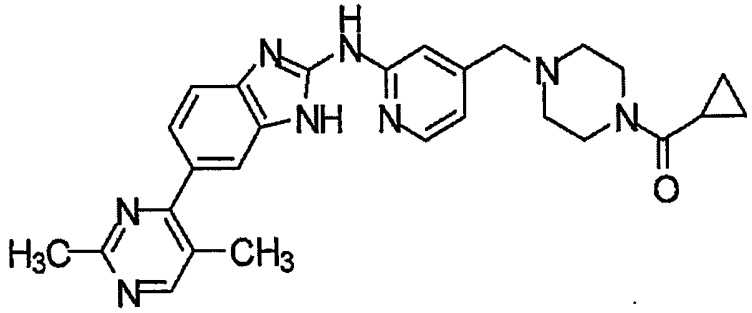
產量：60 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.394 (16.00), 2.380 (1.31), 2.615 (2.35), 3.528 (0.85), 5.759 (1.28), 8.550 (0.75)。

實例33.03

環丙基{4-[(2-{[6-(2,5-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(2,5-二甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，約177 μmol)及環丙烷甲酸(22 μl，95%純度，270 μmol)為起始物質，實例33.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

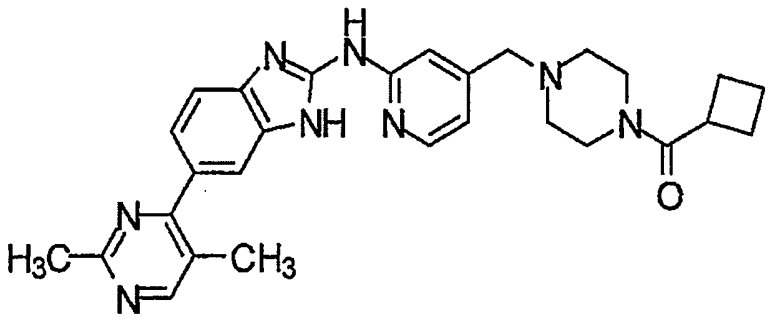
產量：45 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.97 min；MS (ESIneg): m/z = 481 $[M-H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.664 (0.42), 0.676 (1.29), 0.683 (2.96), 0.689 (1.87), 0.696 (1.42), 0.703 (3.63), 0.708 (2.98), 0.713 (3.17), 0.720 (3.05), 0.726 (3.64), 0.733 (1.66), 0.745 (0.41), 1.945 (0.74), 1.952 (0.77), 1.956 (0.57), 1.964 (1.34), 1.971 (0.60), 1.976 (0.75), 1.983 (0.68), 2.327 (0.47), 2.386 (3.33), 2.446 (1.39), 2.518 (0.90), 2.523 (0.66), 2.615 (16.00), 3.499 (1.36), 3.523 (6.71), 3.705 (1.28), 6.941 (1.72), 6.944 (1.74), 6.955 (1.75), 6.958 (1.76), 7.197 (2.25), 7.428 (0.63), 7.446 (0.61), 7.894 (0.55), 8.268 (2.73), 8.281 (2.58), 8.549 (4.87), 12.266 (0.76)。

實例33.04

環丁基{4-[(2-{[6-(2,5-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(2,5-二甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，約177 μmol)及環丁烷甲酸(27 μl，95%純度，270 μmol)為起始物質，實例33.04係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

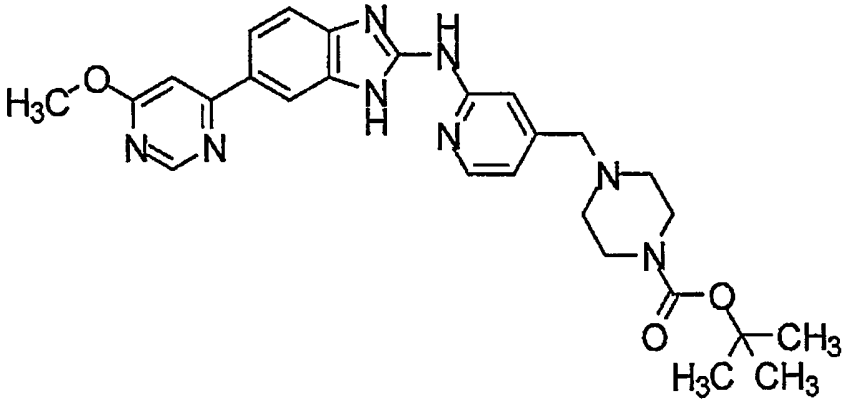
產量：41 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.702 (0.54), 1.705 (0.62), 1.715 (0.51), 1.718 (0.53), 1.729 (0.77), 1.731 (0.72), 1.833 (0.65), 1.855 (1.26), 1.860 (0.56), 1.877 (0.96), 1.881 (0.95), 1.899 (0.47), 1.905 (0.59), 2.036 (0.77), 2.045 (1.39), 2.049 (1.01), 2.054 (1.02), 2.058 (0.88), 2.061 (0.98), 2.067 (1.60), 2.076 (1.24), 2.082 (0.58), 2.088 (0.70), 2.092 (0.76), 2.097 (1.07), 2.102 (0.59), 2.119 (1.81), 2.124 (1.21), 2.140 (1.96), 2.145 (1.51), 2.148 (1.36), 2.164 (0.92), 2.169 (1.04), 2.334 (3.00), 2.346 (4.68), 2.358 (4.00), 2.380 (3.20), 2.613 (16.00), 3.291 (1.04), 3.294 (1.13), 3.315 (2.74), 3.457 (1.44), 3.471 (2.01), 3.491 (6.45), 6.921 (1.76), 6.924 (1.75), 6.934 (1.79), 6.937 (1.75), 7.183 (2.27), 7.432 (0.61), 8.258 (2.84), 8.271 (2.71), 8.545 (4.84), 10.734 (0.58), 12.266 (0.67)。

實例34.01.01

4-[(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，936 μmol)及4-氯-6-甲氧基嘧啶(189 mg，1.31 mmol)為起始物質，實例34.01.01係類似於用於製備實例01.01之程序而製備。

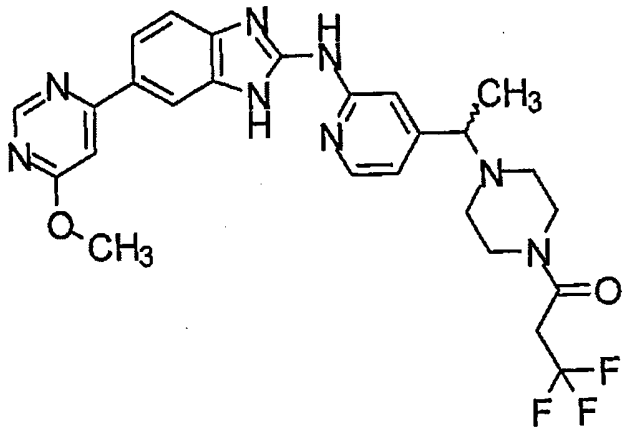
產量：20.0 mg (4%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.27 min；MS (ESIpos): m/z = 517 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.452 (16.00), 4.046 (2.13), 4.059 (3.07), 7.165 (0.74), 7.167 (0.75), 8.850 (0.89), 8.853 (0.81)。

實例34.02.01

(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[1-(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以(外消旋)-6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺(265 mg，616 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(118 mg，923 μmol)為起始物質，實例34.02.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

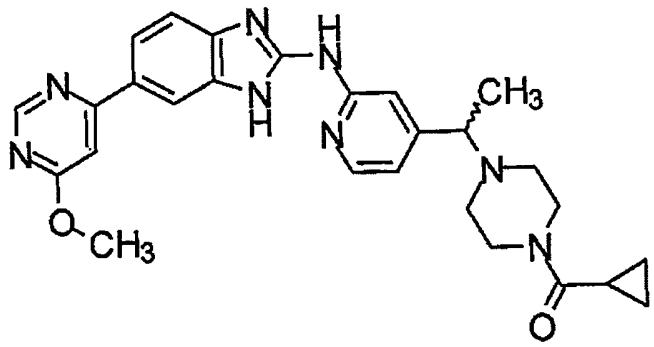
產量：46.5 mg (13%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.291 (4.49), 1.308 (4.44), 2.326 (1.50), 2.428 (2.35), 2.522 (3.91), 3.436 (2.38), 3.469 (2.52), 3.485 (2.60), 3.608 (2.32), 3.635 (2.21), 3.969 (16.00), 7.174 (1.86), 8.274 (1.92), 8.288 (1.90), 8.803 (4.06), 8.806 (4.26)。

實例34.02.02

(外消旋)-環丙基{4-[1-(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



以(外消旋)-6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺(265 mg，616 μmol)及環丙烷甲酸(79.5 mg，923 μmol)為起始物質，實例34.02.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

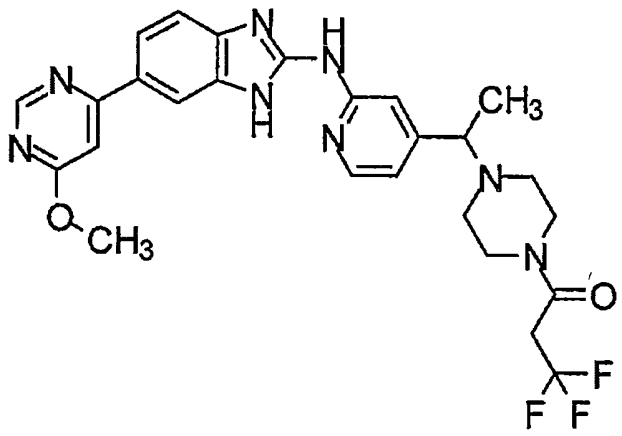
產量：49.7 mg (16%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.656 (1.28), 0.662 (2.84), 0.667 (1.82), 0.675 (1.49), 0.682 (3.47), 0.686 (3.09), 0.691 (3.24), 0.698 (2.91), 0.703 (3.24), 0.710 (1.53), 1.293 (5.37), 1.310 (5.33), 1.934 (1.19), 3.451 (2.02), 3.468 (2.58), 3.674 (1.41), 3.970 (16.00), 6.963 (1.27), 6.975 (1.31), 7.182 (2.78), 8.275 (2.36), 8.289 (2.26), 8.803 (3.94), 8.806 (4.22)。

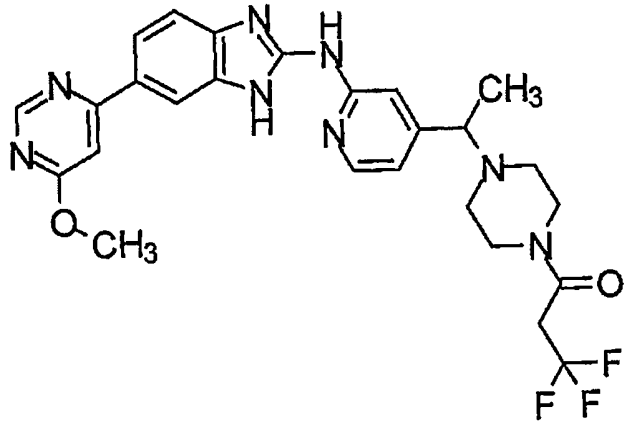
實例34.03.01.A

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮(單一立體異構體A)



實例34.03.01.B

3,3,3-三氟-1-{4-[(1S或1R)-1-(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮(單一立體異構體B)



將60 mg之(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[1-(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例34.03.01.A及實例34.03.01.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，

管柱：Chiralpak IB 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：己烷+ 0.2體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：80% A+20% B；

流速：30.0 mL/min；

溶液：60 mg / 3 mL乙醇

注射：6×0.5 mL

偵測：UV 325 nm

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度$[\alpha]_D$
實例34.03.01.A 立體異構體A	10.50 - 12.10	>99.0%	21 mg	- 32.0° (來自於DMSO中之溶液，c＝2.6 mg/mL)
實例34.03.01.B 立體異構體B	12.20 - 14.50	98.3%	16 mg	+ 32.9° (來自於DMSO中之溶液，c＝2.7 mg/mL)

實例34.03.01.A

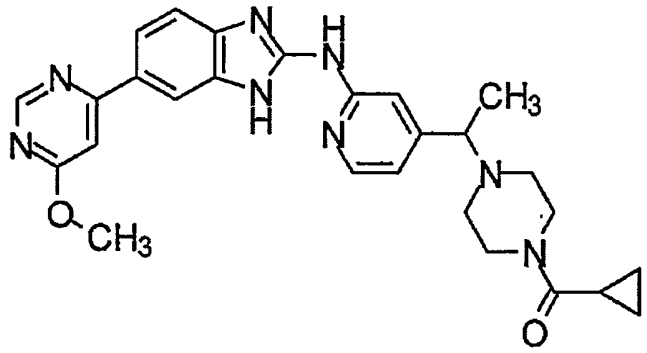
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (6.75), 1.292 (4.60), 1.309 (4.65), 2.327 (1.36), 2.429 (1.26), 2.523 (1.69), 3.436 (2.22), 3.469 (2.24), 3.486 (2.31), 3.581 (0.86), 3.608 (2.42), 3.636 (2.28), 3.970 (16.00), 6.970 (1.02), 7.173 (1.94), 8.275 (2.02), 8.288 (1.93), 8.804 (4.35), 8.806 (4.43)。

實例34.03.01.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.966 (0.46), 1.107 (6.66), 1.230 (1.08), 1.291 (6.24), 1.308 (6.30), 2.328 (1.87), 2.342 (1.91), 2.364 (1.57), 2.418 (2.09), 2.427 (2.34), 2.456 (1.79), 3.436 (3.72), 3.468 (3.89), 3.484 (4.40), 3.581 (1.18), 3.608 (3.20), 3.635 (3.10), 3.663 (1.06), 3.969 (16.00), 4.195 (0.70), 6.956 (1.72), 6.968 (1.77), 7.174 (3.09), 7.346 (0.99), 7.421 (0.76), 7.458 (0.74), 7.912 (1.21), 8.192 (0.64), 8.275 (2.68), 8.288 (2.61), 8.358 (0.92), 8.804 (4.71), 8.806 (4.80), 10.759 (0.94), 12.271 (0.83), 12.300 (1.12)。

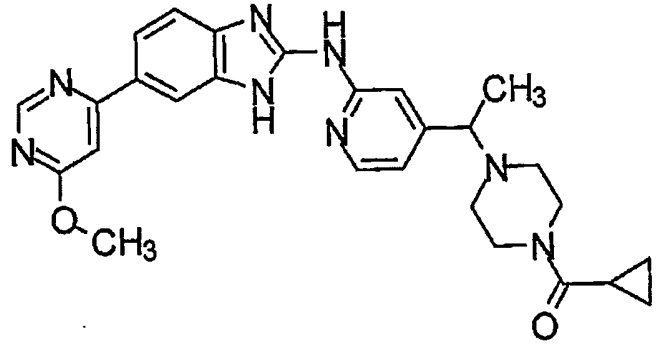
實例34.03.02.A

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體A)



實例34.03.02.B

環丙基{4-[(1S或1R)-1-(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體B)



將44.7 mg之(外消旋)-環丙基{4-[1-(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例34.03.02.A及實例34.03.02.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，

管柱：Chiralpak IA 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：第三丁基甲醚+ 0.1體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：甲醇；等度：50% A+50% B；

流速：50.0 mL/min；

溶液：44 mg / 2 mL二氯甲烷/甲醇1:1

注射：4×0.5 mL

偵測：UV 325 nm

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度[α]D
實例34.03.02.A 立體異構體A	7.50 - 8.50	99.1%	15 mg	+ 42.2° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.6 mg/mL)
實例34.03.02.B 立體異構體B	9.00 - 12.50	98.7%	7 mg	- 43.7° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.8 mg/mL)

實例34.03.02.A

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.658 (1.04), 0.665 (2.54), 0.670 (1.53), 0.678 (1.21), 0.685 (3.23), 0.692 (3.06), 0.699 (2.48), 0.704 (2.77), 0.711 (1.24), 1.108 (3.85), 1.231 (1.17), 1.296 (4.89), 1.313 (4.86), 1.938 (1.08), 2.323 (1.17), 2.327 (1.43), 2.331 (1.08), 2.523 (2.15), 2.669 (1.04), 3.455 (1.73), 3.471 (2.15), 3.678 (1.14), 3.970 (16.00), 7.181 (2.15), 7.344 (0.95), 8.276 (1.76), 8.289 (1.69), 8.803 (4.07), 8.806 (4.07)。

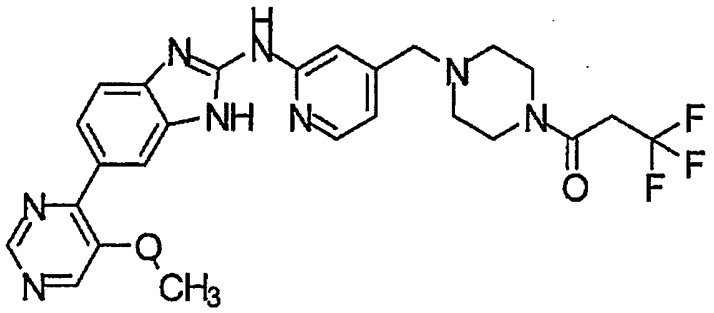
實例34.03.02.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.666 (3.17), 0.685 (4.42), 0.692 (4.20), 0.704 (3.66), 0.711 (1.74), 0.851 (0.49), 1.108 (3.44), 1.153 (0.54), 1.232 (2.55), 1.296 (6.12), 1.314 (5.99), 1.919 (0.80), 1.926 (0.85), 1.938 (1.30), 1.950 (0.80), 2.323 (2.23), 2.327 (2.68), 2.331 (2.10), 2.397 (1.34), 2.523 (8.13), 2.665 (1.65), 2.669 (2.15), 2.673 (1.65), 3.455 (2.46), 3.473 (2.99), 3.676 (1.74), 3.971 (16.00), 6.971 (1.52), 7.182 (2.68), 7.344

(1.52), 7.399 (0.80), 7.421 (0.89), 7.458 (1.07), 7.562 (0.54), 7.583 (0.58), 7.893 (0.63), 7.913 (1.30), 7.934 (0.76), 8.187 (0.98), 8.276 (2.06), 8.289 (2.01), 8.357 (1.30), 8.804 (4.87), 10.715 (0.80), 10.755 (1.16), 12.266 (0.89), 12.301 (1.30)。

實例35.01.01

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺(85.0 mg，204 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(27 μl，310 μmol)為起始物質，實例35.01.01係類似於用於製備實例05.01之程序而製備。

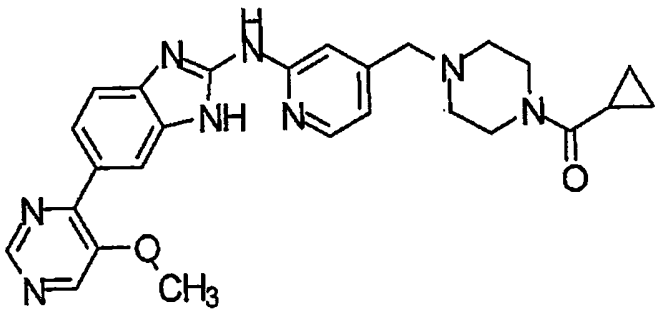
產量：40.0 mg (34%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.99 min；MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.394 (16.00), 2.374 (1.24), 2.387 (1.87), 2.399 (1.43), 2.415 (1.38), 2.428 (1.82), 2.439 (1.33), 3.462 (1.34), 3.475 (1.85), 3.487 (1.51), 3.499 (1.48), 3.513 (1.97), 3.528 (5.59), 3.607 (0.88), 3.634 (2.53), 3.661 (2.38), 4.023 (8.76), 5.755 (0.72), 6.939 (1.32), 6.952 (1.32), 7.196 (1.78), 8.271 (2.12), 8.284 (2.03), 8.631 (4.78), 8.828 (4.15)。

實例35.01.02

環丙基{4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺(85.0 mg，204 μmol)及環丙烷甲酸(24 μl，310 μmol)為起始物質，實例35.01.02係類似於用於製備實例05.01之程序而製備。

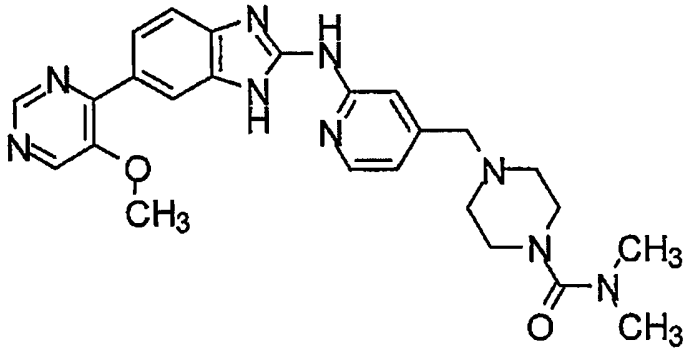
產量：16.0 mg (16%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.685 (2.55), 0.704 (3.12), 0.708 (2.97), 0.713 (3.01), 0.721 (2.74), 0.726 (2.99), 1.394 (16.00), 1.967 (1.06), 2.374 (1.42), 3.527 (4.21), 3.708 (1.34), 4.022 (10.40), 6.948 (1.47), 6.961 (1.50), 7.196 (1.94), 8.274 (2.09), 8.286 (2.02), 8.633 (4.64), 8.829 (4.41)。

實例35.01.03

4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]-N,N-二甲基哌嗪-1-甲醯胺



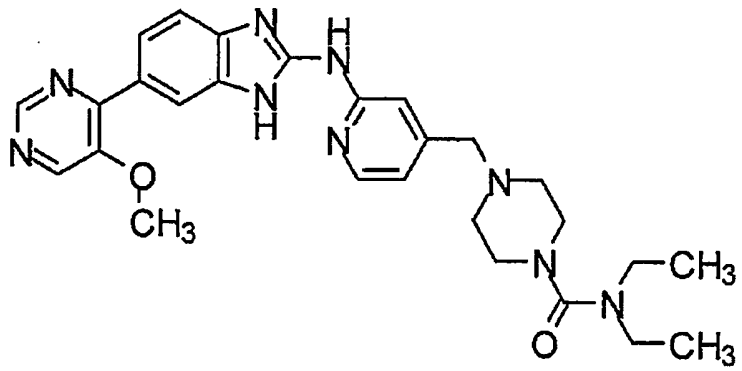
向粗6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約216 μmol)於二氯甲烷(3.0 mL，47 mmol)中之攪拌溶液中添加DIPEA (1.0 mL，5.7 mmol)及二甲基胺基甲醯氯(CAS-RN：79-44-7) (20 μl，220 μmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到57.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.96 min；MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (3.40), 2.405 (1.67), 2.416 (1.23), 2.727 (16.00), 3.127 (1.23), 3.140 (1.63), 3.150 (1.19), 3.504 (2.47), 4.024 (2.57), 8.265 (0.85), 8.631 (1.58), 8.827 (1.19)。

實例35.01.04

N,N-二乙基-4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲醯胺



以粗6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約216 μmol)及二乙基胺基甲醯氯(CAS-RN：88-10-8) (27 μl，220 μmol)為起始物質，實例35.01.04係類似於用於製備實例35.01.03之程序而製備。

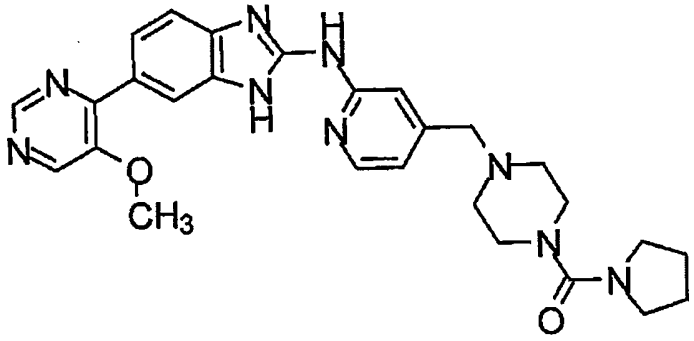
產量：63.0 mg (53%)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.014 (3.43), 1.032 (7.93), 1.049 (3.50), 1.107 (16.00), 2.405 (1.69), 3.100 (3.53), 3.118 (4.60), 3.502 (2.01), 4.022 (4.79), 4.194 (1.33), 8.265 (1.14), 8.278 (1.08), 8.632 (2.72), 8.827 (2.45)。

實例35.01.05

{4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(吡咯啶-1-基)甲酮



以粗6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約216 μmol)及吡咯啶-1-碳醯氯(CAS-RN：1192-63-8) (24 μl，220 μmol)為起始物質，實例35.01.05係類似於用於製備實例35.01.03之程序而製備。

產量：35.0 mg之標題化合物。

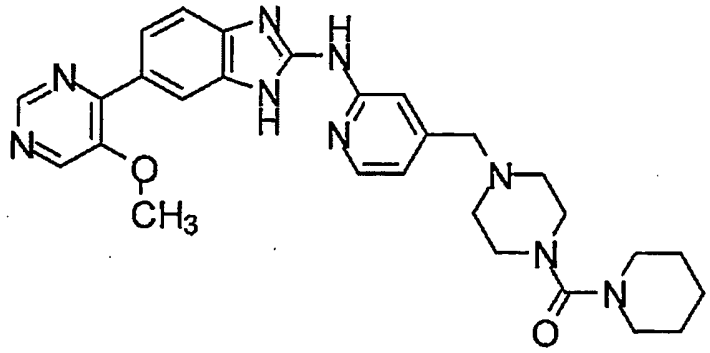
LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 514 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (16.00), 1.715 (4.50), 1.731 (12.03), 1.748 (4.54), 2.322 (1.41), 2.327 (1.98), 2.332 (1.48), 2.401 (8.44), 2.411 (6.18), 2.518 (7.43), 2.523 (4.94), 2.664 (1.38), 2.669 (1.98), 2.673 (1.41), 3.193 (8.00), 3.232 (5.24), 3.249 (13.04), 3.265 (4.71), 3.502

(11.66), 4.022 (15.70), 4.194 (1.55), 6.932 (2.92), 6.946 (2.96), 7.180 (2.72), 8.265 (4.61), 8.278 (4.40), 8.375 (1.38), 8.632 (9.24), 8.827 (7.60)。

實例35.01.06

{4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(哌啶-1-基)甲酮



以粗6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約216 μmol)及哌啶-1-碳醯氯(CAS-RN：13939-69-0) (27 μl，220 μmol)為起始物質，實例35.01.06係類似於用於製備實例35.01.03之程序而製備。

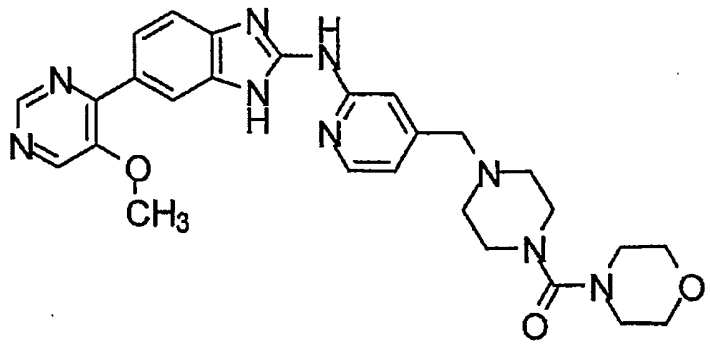
產量：75.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min；MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (16.00), 1.461 (2.28), 2.396 (2.77), 2.518 (3.17), 2.523 (2.07), 3.100 (3.12), 3.112 (2.31), 3.148 (2.72), 3.501 (3.90), 4.024 (4.49), 4.194 (1.51), 8.264 (1.42), 8.276 (1.34), 8.631 (2.63), 8.827 (2.07)。

實例35.01.07

{4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(嗎啉-4-基)甲酮



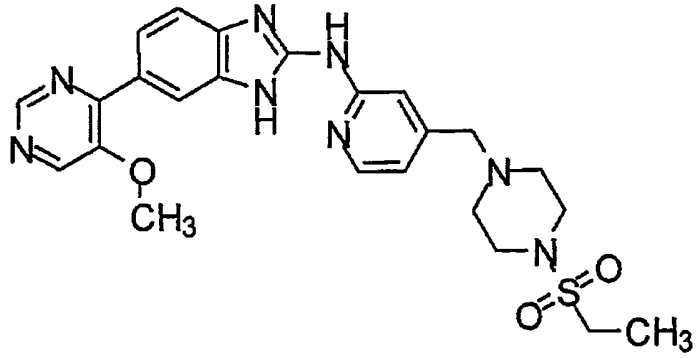
向粗6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(200 mg，約288 μmol)於二氯甲烷(4.0 mL，62 mmol)中之攪拌溶液中添加吡啶(1.0 mL，12 mmol)及嗎啉-4-碳醯氯(CAS-RN：15159-40-7) (43 μl，370 μmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加吡啶(1.0 mL，12 mmol)及嗎啉-4-碳醯氯(43 μl，370 μmol)，且將混合物在回流下攪拌14小時。進一步添加嗎啉-4-碳醯氯(43 μl，370 μmol)及DIPEA (0.5 mL)，且將混合物在回流下攪拌14小時。添加碳酸氫鈉溶液，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。相繼進行胺基相矽膠層析及製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)，得到15.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.94 min；MS (ESIpos): m/z = 530 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (3.48), 2.318 (1.81), 2.322 (3.90), 2.327 (5.57), 2.332 (4.03), 2.336 (1.81), 2.397 (6.40), 2.518 (16.00), 2.523 (11.55), 2.660 (1.67), 2.665 (4.03), 2.669 (5.70), 2.673 (3.90), 2.679 (1.67), 3.109 (5.84), 3.120 (8.07), 3.131 (6.26), 3.200 (6.26), 3.313 (4.17), 3.506 (9.46), 3.539 (7.10), 3.552 (8.21), 3.562 (6.12), 4.022 (13.08), 6.928 (2.23), 6.942 (2.37), 7.182 (1.67), 8.264 (3.62), 8.276 (3.34), 8.371 (1.11), 8.631 (8.07), 8.827 (6.54)。

實例35.01.08

N-(4-{[4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺



以粗6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(130 mg，約187 μmol)及乙磺醯氯(CAS-RN：594-44-5)(18 μl，190 μmol)為起始物質，實例35.01.08係類似於用於製備實例35.01.03之程序而製備。

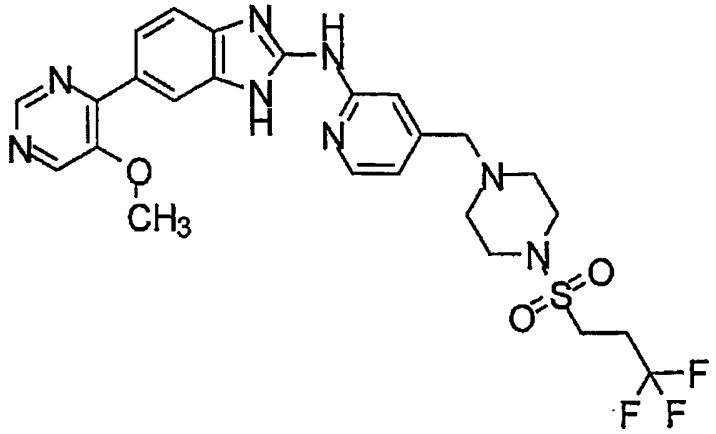
產量：44.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 0.96 min；MS (ESIpos): m/z = 509 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.200 (6.97), 1.218 (16.00), 1.237 (7.23), 2.327 (0.91), 2.518 (3.79), 2.523 (2.66), 2.539 (0.97), 2.669 (0.90), 3.046 (2.14), 3.065 (6.94), 3.083 (6.76), 3.102 (1.97), 3.203 (4.71), 3.215 (6.51), 3.226 (4.64), 3.545 (9.43), 4.022 (13.11), 6.935 (2.26), 6.947 (2.31), 7.179 (1.80), 8.269 (3.54), 8.282 (3.37), 8.375 (1.04), 8.632 (7.01), 8.828 (5.89), 12.284 (1.19)。

實例35.01.09

6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-({4-[(3,3,3-三氟丙基)磺醯基]哌嗪-1-基}甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺



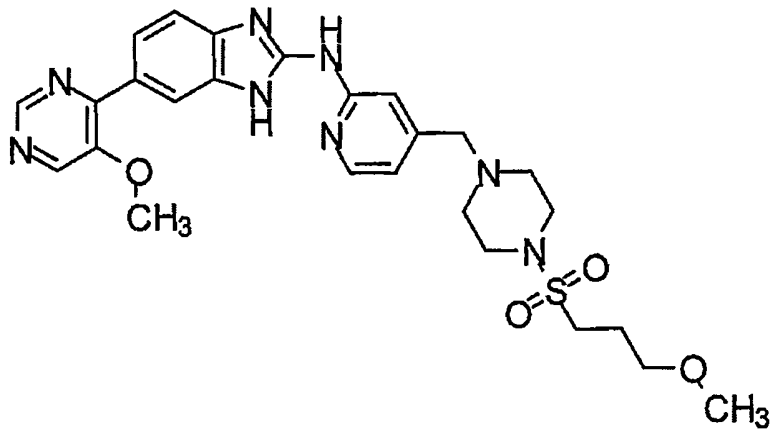
向粗6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(130 mg，約187 μmol)於二氯甲烷中之攪拌溶液中添加DIPEA及3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯(CAS-RN：845866-80-0) (24 μl，190 μmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯(12 μl，95 μmol)，且將混合物加熱至回流維持6小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)得到28.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 577 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.065 (0.70), 2.322 (1.15), 2.327 (1.60), 2.331 (1.23), 2.523 (5.51), 2.651 (0.70), 2.665 (1.70), 2.669 (2.23), 2.673 (2.03), 2.678 (2.50), 2.692 (1.90), 2.698 (2.05), 2.706 (2.68), 2.718 (2.98), 2.725 (2.05), 2.733 (1.70), 2.746 (2.20), 3.260 (6.74), 3.273 (9.26), 3.283 (6.71), 3.347 (5.98), 3.354 (3.81), 3.367 (4.46), 3.554 (12.04), 4.023 (16.00), 6.941 (3.18), 6.954 (3.21), 7.178 (4.21), 7.417 (1.33), 7.572 (0.70), 7.833 (0.68), 7.933 (1.15), 8.118 (0.85), 8.272 (4.71), 8.285 (4.61), 8.375 (1.80), 8.632 (8.96), 8.828 (7.24), 10.765 (1.25), 12.236 (0.98), 12.278 (1.90)。

實例35.01.10

N-[4-({4-[(3-甲氧基丙基)磺醯基]哌嗪-1-基}甲基)吡啶-2-基]-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺



以粗6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，約144 μmol)及3-甲氧基丙烷-1-磺醯氯(CAS-RN：64297-55-8) (24.9 mg，144 μmol)為起始物質，實例35.01.10係類似於用於製備實例35.01.09之程序而製備。

產量：18.0 mg之標題化合物。

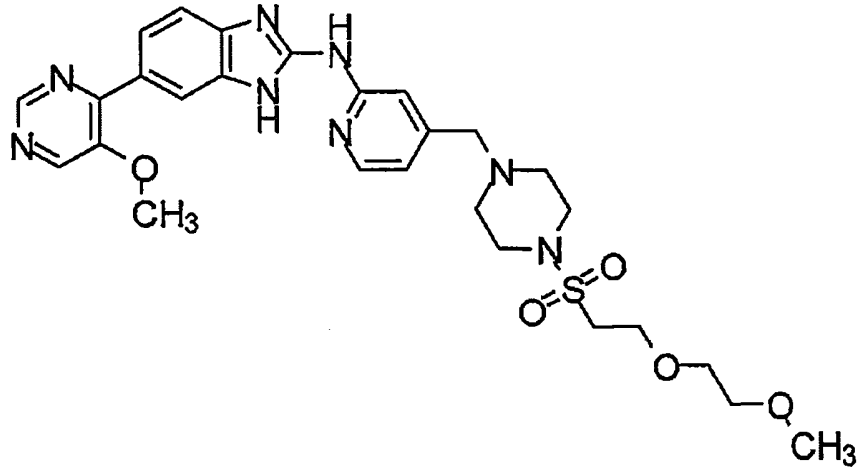
LC-MS (方法4): R_t = 0.99 min；MS (ESIpos): m/z = 553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.874 (1.54), 1.893 (1.63), 1.914 (1.57), 2.322 (1.30), 2.327 (1.84), 2.331 (1.42), 2.518 (6.99), 2.523 (4.69), 2.665 (1.33), 2.669 (1.84), 2.673 (1.39), 3.058 (2.36), 3.072 (1.81), 3.078 (2.36), 3.084 (1.84), 3.098 (2.18), 3.212 (4.33), 3.223 (3.42), 3.240 (16.00), 3.395 (2.21), 3.410 (4.29), 3.426 (2.15), 3.551 (5.90), 4.026 (7.02), 6.936 (1.36), 6.949 (1.36), 7.184 (1.66), 7.415 (0.79), 8.268 (2.09), 8.281 (2.00), 8.375 (1.15), 8.632 (3.48), 8.826 (2.66), 12.283 (0.94)。

實例35.01.11

N-{4-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基}哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-

基}-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺



以粗6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(130 mg，約187 μmol)及2-(2-甲氧基乙氧基)乙磺醯氯(Uhlenbroek等人 Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, 1957, 第76卷, 第129,138,145頁) (38.0 mg，187 μmol)為起始物質，實例35.01.11係類似於用於製備實例35.01.09之程序而製備。

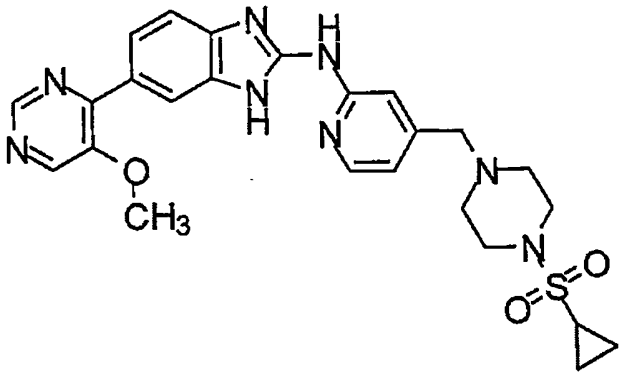
產量：41.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 0.97 min；MS (ESIpos): m/z = 583 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.539 (1.76), 3.201 (1.81), 3.214 (2.52), 3.224 (1.83), 3.251 (16.00), 3.320 (1.44), 3.350 (1.57), 3.449 (1.31), 3.459 (2.00), 3.464 (1.59), 3.471 (2.34), 3.542 (5.64), 3.549 (2.23), 3.554 (2.20), 3.566 (1.37), 3.718 (1.53), 3.733 (3.05), 3.748 (1.31), 4.023 (4.75), 8.268 (1.33), 8.282 (1.27), 8.632 (2.68), 8.828 (2.01)。

實例35.01.12

N-(4-{[4-(環丙基磺醯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺



以粗6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，約144 μmol)及環丙磺醯氯(CAS-RN：139631-62-2) (15 μl，140 μmol)為起始物質，實例35.01.12係類似於用於製備實例35.01.03之程序而製備。

產量：21.0 mg之標題化合物。

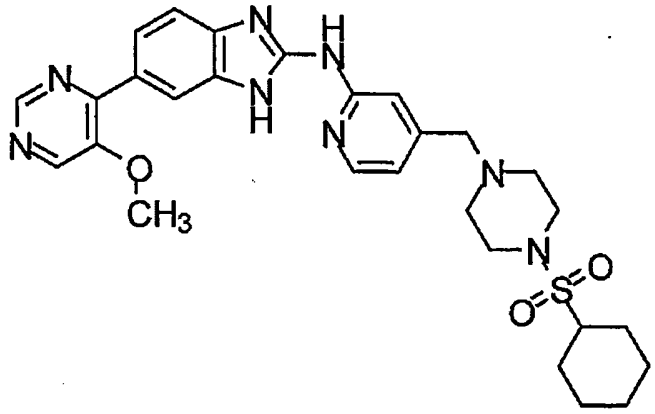
LC-MS (方法4): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 521 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.908 (1.30), 0.920 (4.26), 0.927 (5.49), 0.934 (5.36), 0.937 (5.70), 0.947 (3.12), 0.969 (1.41), 0.980 (2.40), 0.990 (4.64), 0.995 (3.81), 1.010 (5.29), 1.015 (3.64), 1.030 (1.17), 1.065 (0.79), 2.318 (0.65), 2.322 (1.41), 2.327 (2.03), 2.331 (1.51), 2.337 (0.72), 2.518 (14.11), 2.523 (9.24), 2.539 (3.47), 2.598 (0.96), 2.610 (1.75), 2.617 (1.92), 2.629 (3.12), 2.638 (1.41), 2.642 (1.79), 2.649 (1.65), 2.665 (1.75), 2.669 (2.20), 2.673 (1.61), 2.678 (0.79), 2.772 (1.34), 3.224 (6.70), 3.236 (9.41), 3.248 (6.63), 3.551 (13.29), 4.023 (16.00), 6.939 (3.09), 6.951 (3.16), 7.188 (2.64), 7.395 (1.13), 7.417 (1.24), 7.935 (1.17), 7.954 (1.06), 8.115 (0.93), 8.270 (4.77), 8.283 (4.53), 8.375 (1.85), 8.632 (9.41), 8.827 (8.38), 10.756 (1.20), 12.235 (0.96), 12.287 (1.85)。

實例35.01.13

N-(4-{[4-(環己基磺醯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(5-甲氧基嘧啶-4-

基)-1H-苯并咪唑-2-胺



以粗6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(145 mg，約209 μmol)及環己磺醯氯(CAS-RN：4837-38-1) (30 μl，210 μmol)為起始物質，實例35.01.13係類似於用於製備實例35.01.03之程序而製備。

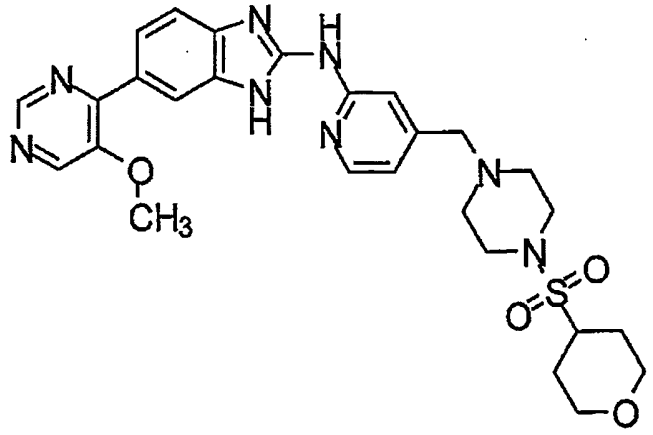
產量：34.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 563 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.966 (0.99), 1.065 (0.78), 1.143 (1.53), 1.230 (1.48), 1.260 (2.50), 1.292 (2.85), 1.320 (3.60), 1.348 (3.30), 1.380 (2.63), 1.599 (1.66), 1.632 (1.48), 1.755 (2.93), 1.787 (2.93), 1.973 (3.62), 2.003 (2.85), 2.326 (1.66), 2.522 (7.87), 2.669 (1.66), 2.813 (0.78), 3.127 (2.04), 3.281 (9.66), 3.542 (11.65), 4.022 (16.00), 4.208 (1.77), 4.213 (1.83), 4.491 (1.77), 4.495 (1.77), 6.932 (3.14), 6.944 (3.14), 7.191 (2.98), 7.414 (1.40), 7.480 (1.77), 7.489 (1.72), 7.498 (1.83), 7.506 (1.69), 7.524 (2.20), 7.551 (3.49), 7.569 (2.55), 7.932 (1.21), 8.113 (0.91), 8.263 (4.27), 8.276 (4.05), 8.375 (1.85), 8.632 (7.49), 8.827 (6.82), 10.747 (1.18), 12.280 (1.72)。

實例35.01.14

6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-(4-{[4-(四氫-2H-哌喃-4-基磺醯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺



以粗6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，約144 μmol)及四氫-2H-哌喃-4-磺醯氯(CAS-RN：338453-21-7) (26.6 mg，144 μmol)為起始物質，實例35.01.14係類似於用於製備實例35.01.09之程序而製備。

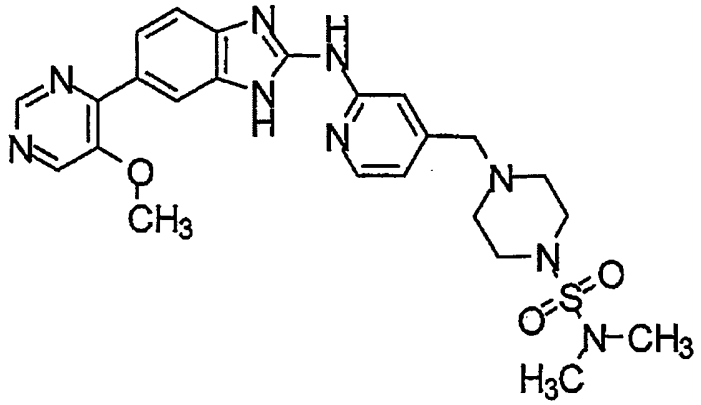
產量：15.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 0.96 min；MS (ESIpos): m/z = 565 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.595 (1.59), 1.607 (1.79), 1.627 (1.93), 1.638 (1.79), 1.836 (2.48), 1.862 (1.86), 2.166 (0.97), 2.318 (1.52), 2.323 (3.24), 2.327 (4.48), 2.331 (3.31), 2.336 (1.66), 2.463 (6.00), 2.518 (16.00), 2.523 (10.69), 2.540 (2.62), 2.659 (1.38), 2.665 (3.24), 2.669 (4.48), 2.673 (3.31), 2.678 (1.52), 3.127 (1.38), 3.303 (7.45), 3.362 (2.28), 3.467 (2.00), 3.545 (7.93), 3.909 (2.28), 3.927 (2.00), 4.026 (11.17), 6.934 (1.86), 7.183 (2.21), 7.393 (1.10), 7.414 (1.24), 7.935 (1.03), 8.266 (2.90), 8.279 (2.62), 8.372 (1.72), 8.631 (4.55), 8.826 (3.59), 10.753 (1.03), 12.278 (1.31)。

實例35.01.15

4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]-N,N-二甲基哌嗪-1-磺醯胺



以粗6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(130 mg，約187 μmol)及二甲基胺磺醯氯(CAS-RN：13360-57-1) (20 μl，190 μmol)為起始物質，實例35.01.15係類似於用於製備實例35.01.03之程序而製備。

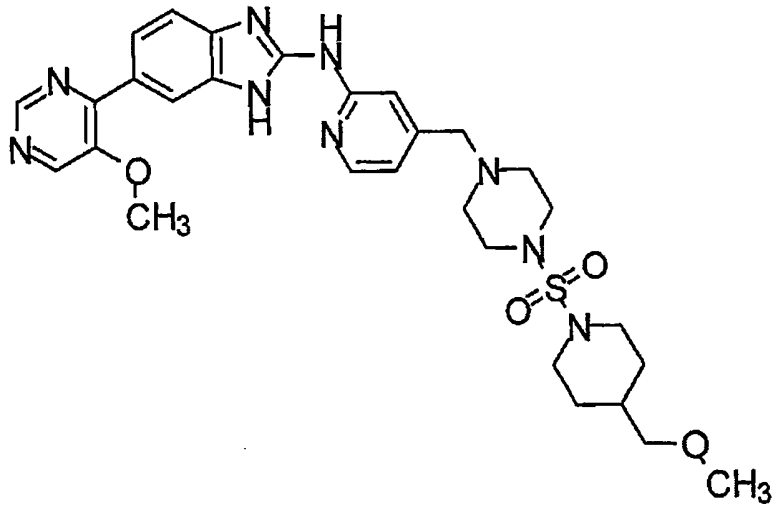
產量：50.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.00 min；MS (ESIpos): m/z = 524 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.772 (16.00), 3.538 (1.67), 4.023 (1.84), 8.632 (1.03)。

實例35.01.16

N-{4-[(4-{[4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]磺醯基}哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺



以粗6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(130 mg，約187 μmol)及4-(甲氧基甲基)哌啶-1-磺醯氯(CAS-RN：1243250-01-2) (42.6 mg，187 μmol)為起始物質，實例35.01.16係類似於用於製備實例35.01.03之程序而製備。

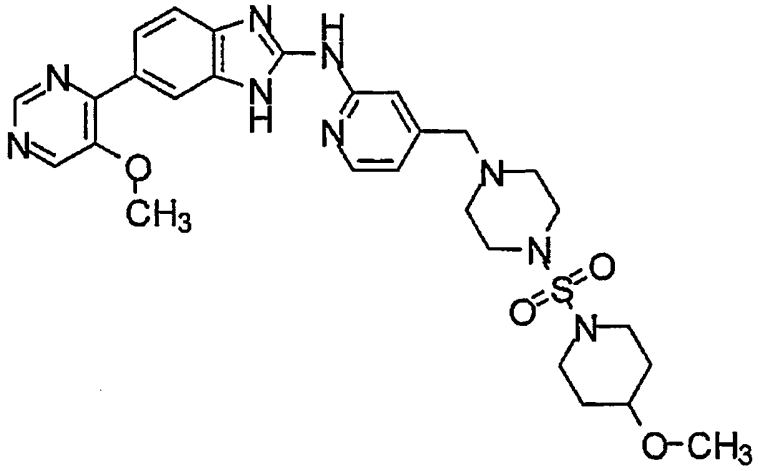
產量：64.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 608 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.675 (1.51), 2.465 (2.44), 2.518 (2.07), 2.523 (1.29), 2.799 (1.30), 2.804 (1.33), 3.170 (4.62), 3.178 (3.11), 3.185 (2.94), 3.220 (3.98), 3.224 (16.00), 3.533 (3.65), 3.557 (1.19), 4.023 (4.68), 8.264 (1.43), 8.277 (1.38), 8.632 (2.67), 8.827 (2.07)。

實例35.01.17

N-[4-({4-[(4-甲氧基哌啶-1-基)磺醯基]哌嗪-1-基}甲基)吡啶-2-基]-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺



以粗6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(130 mg，約187 μmol)及4-甲氧基哌啶-1-磺醯氯(CAS-RN：355849-73-9) (40.0 mg，187 μmol)為起始物質，實例35.01.17係類似於用於製備實例35.01.03之程序而製備。

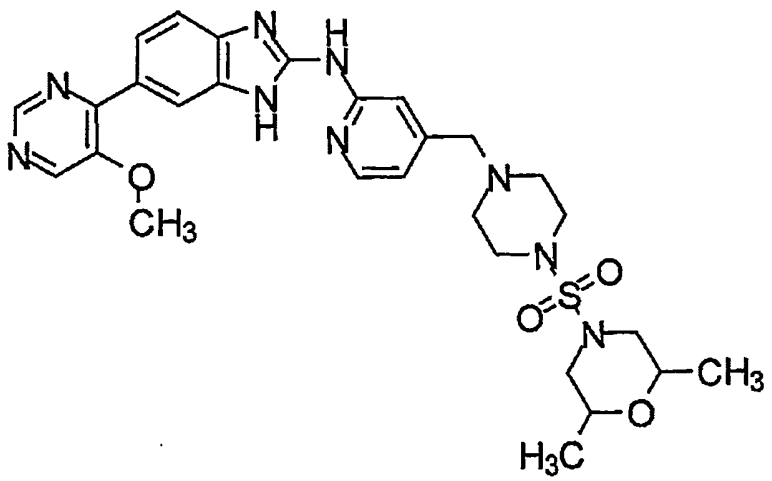
產量：63.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 594 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.465 (1.18), 1.476 (1.01), 1.486 (1.24), 1.833 (1.10), 2.322 (0.83), 2.327 (1.20), 2.331 (0.91), 2.466 (3.97), 2.518 (4.81), 2.523 (3.27), 2.665 (0.87), 2.669 (1.22), 2.673 (0.89), 3.001 (0.89), 3.010 (1.05), 3.031 (1.89), 3.040 (1.20), 3.054 (1.14), 3.062 (1.01), 3.171 (3.97), 3.242 (16.00), 3.359 (1.74), 3.537 (5.46), 4.024 (6.47), 6.928 (1.32), 6.941 (1.32), 7.186 (1.44), 8.264 (2.01), 8.277 (1.93), 8.375 (0.95), 8.632 (3.41), 8.826 (2.60), 12.281 (0.93)。

實例35.01.18

N-[4-({4-[(2,6-二甲基嗎啉-4-基)磺醯基]哌嗪-1-基}甲基)吡啶-2-基]-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺



以粗6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約216 μmol)及2,6-二甲基嗎啉-4-磺醯氯(CAS-RN：919026-20-3) (46.2 mg，216 μmol)為起始物質，實例35.01.18係類似於用於製備實例35.01.03之程序而製備。

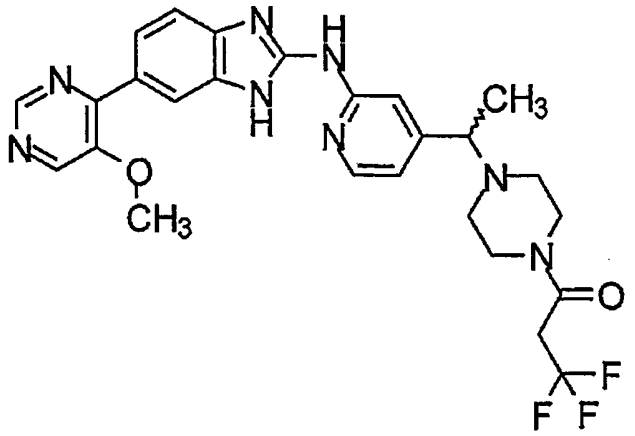
產量：75.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 594 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.086 (10.24), 1.102 (12.46), 1.107 (16.00), 2.327 (1.39), 2.669 (1.44), 3.212 (3.98), 3.389 (2.63), 3.416 (2.17), 3.547 (4.32), 4.022 (9.69), 4.194 (0.85), 6.952 (1.37), 7.193 (2.13), 8.270 (1.71), 8.283 (1.76), 8.635 (3.43), 8.829 (3.54)。

實例35.02.01

(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗(外消旋)-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(900 mg，約1.79 mmol)及3,3,3-三氟丙酸(320 mg，2.50 mmol)為起始物質，實例35.02.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

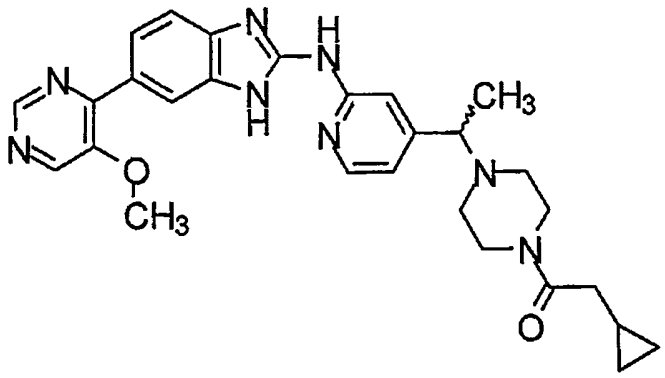
產量：990 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.035 (7.87), 1.052 (16.00), 1.070 (8.19), 1.232 (0.63), 1.298 (3.10), 1.314 (3.04), 2.323 (1.33), 2.327 (1.67), 2.332 (1.43), 2.434 (1.06), 2.523 (2.58), 2.665 (0.82), 2.669 (1.12), 2.673 (0.84), 3.405 (1.03), 3.423 (3.02), 3.435 (3.78), 3.440 (4.12), 3.452 (3.50), 3.469 (2.15), 3.485 (2.09), 3.513 (1.24), 3.540 (0.86), 3.582 (0.82), 3.609 (2.55), 3.636 (2.15), 3.664 (0.68), 4.023 (11.63), 4.344 (1.01), 4.356 (1.77), 4.368 (0.97), 6.960 (1.25), 6.973 (1.27), 7.174 (2.05), 8.280 (1.81), 8.294 (1.73), 8.635 (4.69), 8.829 (5.00)。

實例35.02.02

(外消旋)-2-環丙基-1-{4-[1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗(外消旋)-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺(233 mg，541 μmol)及環丙基乙酸(81.3 mg，812 μmol)為起始物質，實例35.02.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

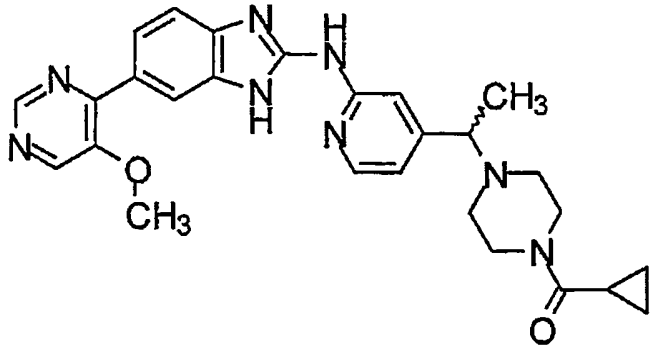
產量：35.2 mg (12%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (1.63), 0.011 (5.34), 0.014 (4.98), 0.023 (5.34), 0.037 (1.71), 0.331 (1.74), 0.341 (4.45), 0.345 (4.57), 0.351 (2.45), 0.356 (2.36), 0.361 (4.77), 0.366 (4.52), 0.376 (1.60), 0.851 (1.68), 1.219 (8.92), 1.236 (9.25), 2.144 (7.89), 2.161 (7.78), 2.262 (2.45), 2.339 (2.74), 2.458 (5.07), 2.604 (0.81), 3.358 (4.84), 3.372 (5.35), 3.390 (5.07), 3.957 (16.00), 6.886 (2.70), 6.900 (2.73), 7.103 (3.23), 7.350 (0.73), 7.864 (0.73), 8.206 (4.20), 8.219 (4.12), 8.310 (0.96), 8.567 (9.18), 8.762 (8.09), 12.232 (1.17)。

實例35.02.03

(外消旋)-環丙基{4-[1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗(外消旋)-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺(233 mg，541 μmol)及環丙烷甲酸(69.9 mg，812 μmol)為起始物質，實例35.02.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

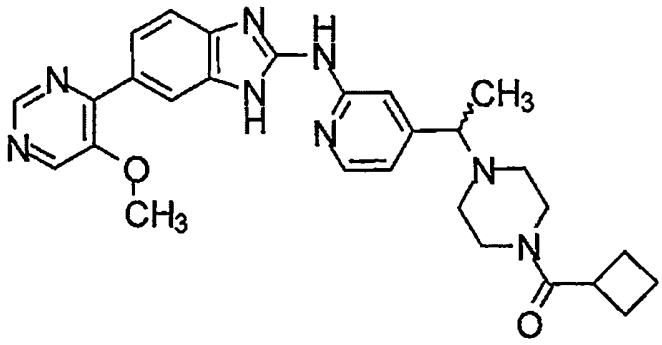
產量：59.6 mg (22%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 0.99 min；MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.664 (6.36), 0.684 (7.92), 0.691 (7.41), 0.699 (6.29), 0.703 (6.76), 0.710 (3.18), 1.295 (11.02), 1.311 (10.82), 1.937 (2.47), 2.327 (2.51), 2.523 (3.46), 2.669 (0.98), 3.451 (4.64), 3.468 (5.79), 3.675 (3.24), 4.022 (16.00), 6.959 (3.20), 6.972 (3.17), 7.176 (3.41), 7.413 (0.97), 7.934 (0.98), 8.275 (4.76), 8.288 (4.52), 8.379 (1.32), 8.632 (9.56), 8.827 (7.81), 12.304 (1.38)。

實例35.02.04

(外消旋)-環丁基{4-[1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗(外消旋)-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-{4-[1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺(233 mg，541 μmol)及環丁烷甲酸(81.3 mg，812 μmol)為起始物質，實例35.02.04係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

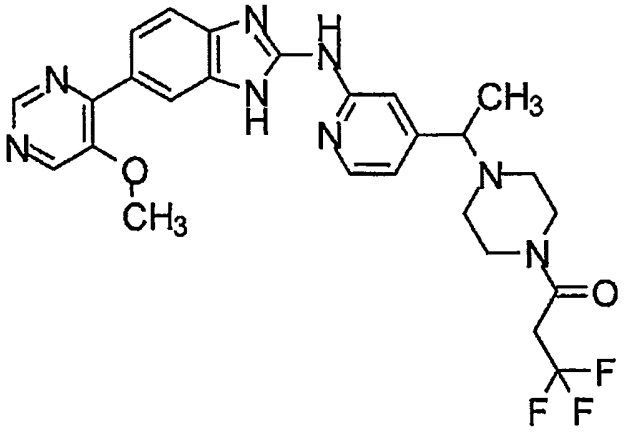
產量：78.2 mg (28%)之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.05 min；MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.274 (4.42), 1.290 (4.49), 1.843 (0.97), 2.030 (1.13), 2.051 (1.33), 2.060 (1.05), 2.075 (0.91), 2.099 (1.39), 2.120 (1.44), 2.280 (1.01), 2.294 (1.14), 2.308 (1.10), 2.523 (1.41), 3.272 (0.98), 3.293 (2.29), 3.305 (1.93), 3.315 (1.99), 3.337 (16.00), 3.423 (1.73), 3.440 (2.32), 4.022 (7.27), 6.943 (1.24), 6.956 (1.30), 7.164 (1.34), 8.267 (2.02), 8.280 (1.95), 8.632 (4.38), 8.827 (3.67)。

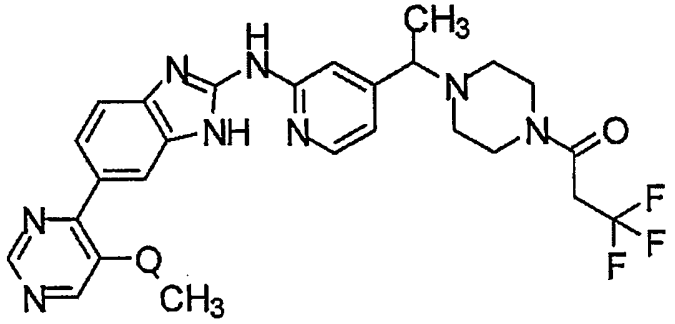
實例35.03.01.A

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮(單一立體異構體A)



實例35.03.01.B

3,3,3-三氟-1-{4-[(1S或1R)-1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮(單一立體異構體B)



將97 mg之(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例35.03.01.A及實例35.03.01.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，

管柱：Chiralpak IB 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：己烷+ 0.1體積%二乙胺(99%)；

溶離劑B：乙醇；等度：70% A+30% B；

流速：60.0 mL/min；

溶液：97 mg / 4.8 mL二氯甲烷/甲醇1:1

注射：3×1.6 mL

偵測：UV 325 nm

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度$[\alpha]_D$
實例35.03.01.A 立體異構體A	7.9 - 13.5	>99.9%	27 mg	-39.1° (來自於DMSO中之溶液，c＝2.4 mg/mL)
實例35.03.01.B 立體異構體B	15.2 - 21.3	>99.9%	32 mg	+33.2° (來自於DMSO中之溶液，c＝3.2 mg/mL)

實例35.03.01.A

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (9.20), 1.233 (1.29), 1.294 (7.37), 1.311 (7.43), 2.322 (1.66), 2.326 (2.14), 2.331 (2.16), 2.432 (1.92), 2.523 (3.10), 2.664 (0.98), 2.669 (1.33), 2.674 (0.94), 3.438 (3.71), 3.472 (3.64), 3.487 (3.86), 3.580 (1.50), 3.607 (4.23), 3.635 (4.05), 3.662 (1.26), 4.022 (16.00), 4.188 (0.72), 6.954 (2.25), 6.967 (2.29), 7.171 (3.12), 8.276 (3.75), 8.289 (3.57), 8.632 (9.09), 8.827 (8.39), 12.289 (0.92)。

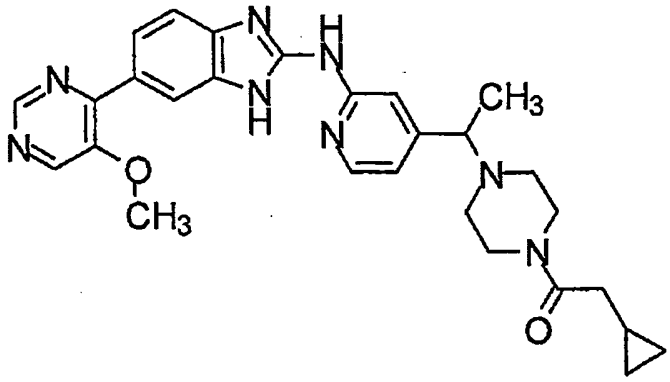
實例35.03.01.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (8.52), 1.234 (1.38), 1.295 (6.45), 1.311 (6.45), 2.322 (1.92), 2.326 (2.52), 2.331 (2.35), 2.432 (1.81), 2.518 (6.48), 2.522 (4.22), 2.664 (1.26), 2.669 (1.75), 2.674 (1.20), 3.438 (3.38), 3.489 (3.30), 3.580 (1.38), 3.607 (3.93), 3.635 (3.76), 3.662 (1.18), 4.022 (16.00), 6.955 (2.04), 6.969 (2.04), 7.171 (2.87), 8.276 (3.35), 8.290 (3.27), 8.632 (8.66), 8.828 (8.40)。

實例35.03.02.A

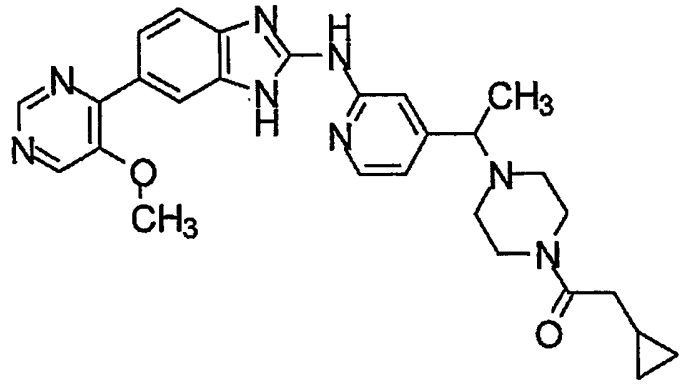
2-環丙基-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-

基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}乙酮(單一立體異構體A)



實例35.03.02.B

2-環丙基-1-{4-[(1S或1R)-1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}乙酮(單一立體異構體B)



將40 mg之(外消旋)-2-環丙基-1-{4-[1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}乙酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例35.03.02.A及實例35.03.02.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，

管柱：Chiralpak IB 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：己烷+ 0.2體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：70% A+30% B；

流速：30.0 mL/min；

溶液：40 mg / 2 mL乙醇

注射：4×0.5 mL

偵測：UV 325 nm

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度[α]$_D$
實例35.03.02.A 立體異構體A	9.50 - 11.10	99.6%	15 mg	- 36.4° (來自於DMSO中之溶液，c＝2.9 mg/mL)
實例35.03.02.B 立體異構體B	11.20 - 12.50	95.1%	15 mg	+ 32.4° (來自於DMSO中之溶液，c＝2.6 mg/mL)

實例35.03.02.A

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (2.36), 0.011 (7.87), 0.014 (7.61), 0.023 (8.26), 0.026 (7.87), 0.037 (2.62), 0.331 (2.75), 0.341 (6.69), 0.345 (7.21), 0.352 (3.80), 0.356 (3.67), 0.362 (7.34), 0.366 (7.08), 0.376 (2.62), 0.851 (2.75), 1.042 (14.95), 1.166 (4.98), 1.220 (14.56), 1.238 (14.69), 2.146 (12.46), 2.162 (12.33), 2.257 (4.98), 2.262 (5.90), 2.267 (4.98), 2.339 (4.20), 2.458 (11.28), 2.599 (2.75), 2.604 (3.80), 2.608 (2.75), 3.358 (7.34), 3.374 (8.39), 3.391 (7.87), 3.960 (16.00), 4.132 (1.57), 6.886 (3.41), 7.097 (3.93), 7.327 (1.84), 7.347 (2.10), 7.866 (1.84), 8.049 (1.57), 8.206 (5.38), 8.219 (5.11), 8.310 (3.02), 8.566 (9.70), 8.760 (7.08), 10.675 (2.36), 12.229 (3.02)。

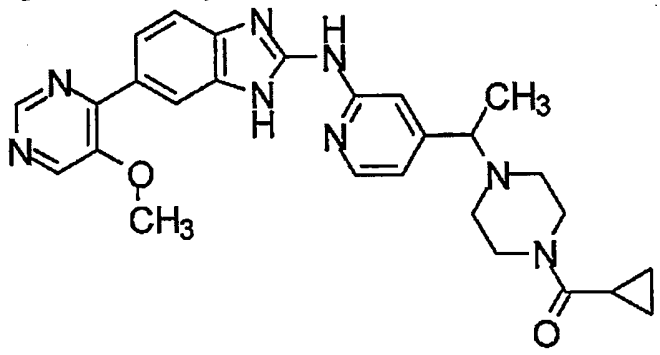
實例35.03.02.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (1.04), 0.011 (3.49), 0.014 (3.28), 0.023 (3.44), 0.026 (3.39), 0.037 (1.20), 0.331 (1.20), 0.341 (3.00), 0.345 (3.22), 0.352 (1.58), 0.356 (1.53), 0.362 (3.22), 0.366 (3.17), 0.376 (1.20), 0.831 (0.71), 0.834 (0.71), 0.839 (0.71), 0.851 (1.20), 0.868

(0.71), 0.871 (0.66), 0.901 (0.55), 1.042 (16.00), 1.165 (2.02), 1.220 (6.33), 1.237 (6.39), 2.145 (5.62), 2.162 (5.46), 2.253 (1.53), 2.257 (1.91), 2.262 (2.18), 2.267 (1.91), 2.338 (1.69), 2.353 (1.53), 2.367 (1.15), 2.458 (3.33), 2.600 (0.93), 2.604 (1.31), 2.608 (0.98), 3.358 (3.00), 3.373 (3.49), 3.390 (3.28), 3.405 (2.13), 3.959 (6.77), 4.132 (1.47), 6.886 (1.47), 6.899 (1.53), 7.098 (1.64), 7.347 (0.76), 8.206 (2.40), 8.219 (2.29), 8.310 (1.15), 8.566 (4.53), 8.760 (3.22), 10.676 (0.82), 12.230 (1.15)。

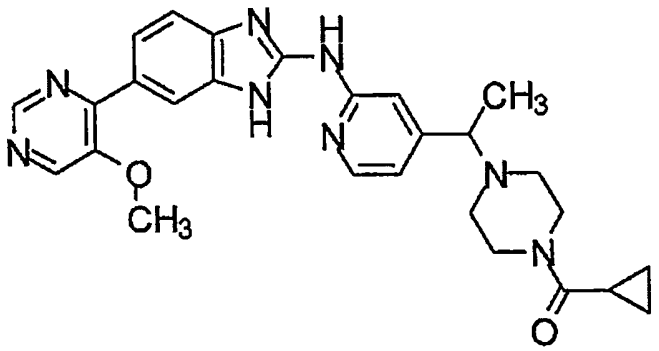
實例35.03.03.A

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體A)



實例35.03.03.B

環丙基{4-[(1S或1R)-1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體B)



將40 mg之(外消旋)-環丙基{4-[1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯

并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例35.03.03.A及實例35.03.03.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，

管柱：Chiralpak IB 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：己烷+ 0.2體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：70% A+30% B；

流速：30.0 mL/min；

溶液：40 mg / 2.0 mL乙醇

注射：4×0.5 mL

偵測：UV 325 nm

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度$[\alpha]_D$
實例35.03.03.A 立體異構體A	11.00 - 12.25	> 99.0%	20 mg	- 41.9° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.8 mg/mL)
實例35.03.03.B 立體異構體B	12.25 - 15.25	97.5%	20 mg	+ 37.7° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.7 mg/mL)

實例35.03.03.A

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.658 (2.70), 0.665 (6.49), 0.670 (4.05), 0.678 (3.21), 0.685 (8.29), 0.692 (7.90), 0.699 (6.30), 0.704 (7.33), 0.711 (3.41), 0.967 (0.84), 1.107 (16.00), 1.231 (1.99), 1.296 (12.40), 1.313 (12.40), 1.918 (1.54), 1.925 (1.67), 1.938 (2.76), 1.950 (1.54), 1.957 (1.41), 2.323 (2.44), 2.327 (2.83), 2.331 (2.25), 2.397 (2.18), 2.523 (4.31), 2.665 (1.35), 2.669 (1.86), 2.673 (1.35), 3.453 (4.63), 3.470 (5.85), 3.678 (3.02), 4.023 (14.20), 4.193 (1.54), 6.959 (3.08), 6.973

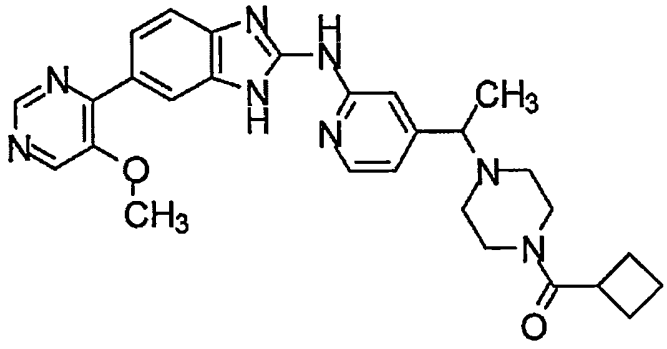
(3.08), 7.174 (3.15), 7.415 (1.22), 7.932 (1.22), 8.276 (5.01), 8.289 (4.76), 8.377 (1.86), 8.631 (9.77), 8.827 (7.33), 10.740 (1.41), 12.295 (2.06)。

實例35.03.03.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.646 (0.81), 0.658 (2.55), 0.665 (5.98), 0.671 (3.55), 0.678 (2.93), 0.685 (7.66), 0.692 (7.10), 0.700 (5.91), 0.704 (6.72), 0.711 (3.11), 0.724 (0.75), 0.967 (0.44), 1.107 (13.01), 1.153 (0.50), 1.231 (2.43), 1.259 (1.00), 1.296 (11.52), 1.314 (11.33), 1.906 (0.68), 1.919 (1.49), 1.925 (1.49), 1.938 (2.55), 1.944 (1.25), 1.950 (1.43), 1.957 (1.37), 1.969 (0.62), 2.084 (1.12), 2.318 (1.68), 2.323 (2.24), 2.327 (2.55), 2.331 (1.99), 2.337 (1.31), 2.401 (1.99), 2.523 (3.36), 2.665 (1.18), 2.669 (1.56), 2.674 (1.12), 3.437 (1.37), 3.454 (4.11), 3.470 (5.23), 3.504 (1.00), 3.510 (0.87), 3.676 (2.74), 4.022 (16.00), 4.194 (1.25), 6.959 (2.99), 6.973 (3.05), 7.175 (3.18), 7.397 (0.81), 7.415 (0.87), 7.932 (0.93), 8.117 (0.62), 8.276 (4.98), 8.289 (4.73), 8.379 (1.31), 8.631 (10.52), 8.827 (8.53), 10.740 (1.06), 12.252 (0.81), 12.296 (1.56)。

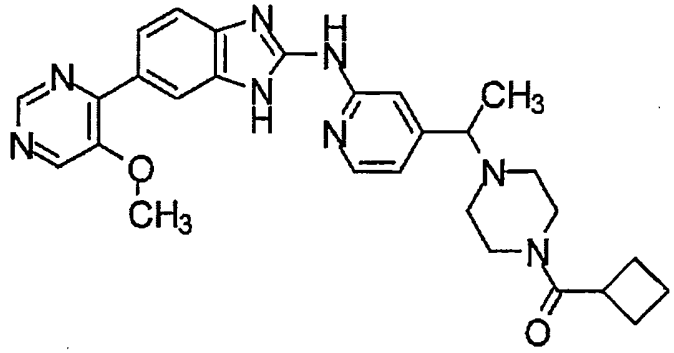
實例35.03.04.A

環丁基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體A)



實例35.03.04.B

環丁基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體B)



將73 mg之(外消旋)-環丁基{4-[1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮經由製備型對掌性HPLC分離為單一立體異構體(實例35.03.04.A及實例35.03.04.B)。

儀器：Labomatic HD5000, Labocord-5000；Gilson GX-241, Labcol Vario 4000，

管柱：Chiralpak IB 5 μ 250×30 mm；

溶離劑A：己烷+ 0.2體積%二乙胺(99%)；溶離劑B：乙醇；等度：70% A+30% B；

流速：30.0 mL/min；

溶液：73 mg / 2 mL乙醇

注射：4×0.5 mL

偵測：UV 325 nm

	以分鐘為單位之滯留時間	以%為單位之純度	產量	旋光度$[\alpha]_D$
實例35.03.04.A 立體異構體A	7.50 - 8.80	> 99.0%	30 mg	- 35.0° (來自於DMSO中之溶液，c = 3.9 mg/mL)
實例35.03.04.B 立體異構體B	8.90 - 11.50	95.0%	32 mg	+ 32.3° (來自於DMSO中之溶液，c = 3.2 mg/mL)

實例35.03.04.A

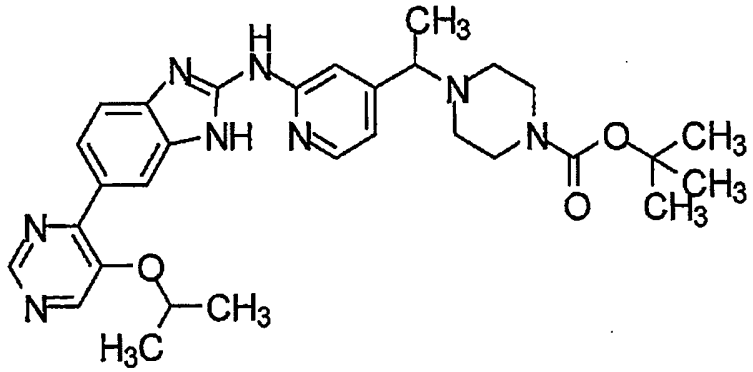
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.107 (16.00), 1.277 (6.54), 1.294 (6.69), 1.846 (1.33), 1.873 (1.07), 2.054 (1.92), 2.100 (1.96), 2.122 (2.07), 2.327 (1.88), 2.523 (4.47), 2.669 (1.48), 3.277 (1.48), 3.297 (3.70), 3.427 (2.62), 3.443 (3.40), 4.024 (7.24), 4.192 (1.48), 6.945 (1.59), 7.160 (1.66), 8.268 (2.44), 8.281 (2.33), 8.374 (1.22), 8.630 (4.55), 8.826 (3.55), 12.290 (1.26)。

實例35.03.04.B

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.108 (16.00), 1.277 (2.51), 1.295 (2.57), 2.055 (0.72), 2.101 (0.76), 2.122 (0.78), 2.323 (0.80), 2.327 (0.95), 2.331 (0.66), 2.523 (1.71), 2.669 (0.76), 3.297 (1.36), 3.309 (1.38), 3.427 (0.97), 3.444 (1.27), 4.025 (2.61), 4.192 (1.60), 8.267 (0.86), 8.281 (0.84), 8.630 (1.58), 8.825 (1.21)。

實例36.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[5-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(單一立體異構體A)



在0℃下向1H-咪唑(33.6 mg，493 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(586 mg，90%純度，2.96 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(20 mL)中之4-[(1R或1S)-1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(755 mg，2.47 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。

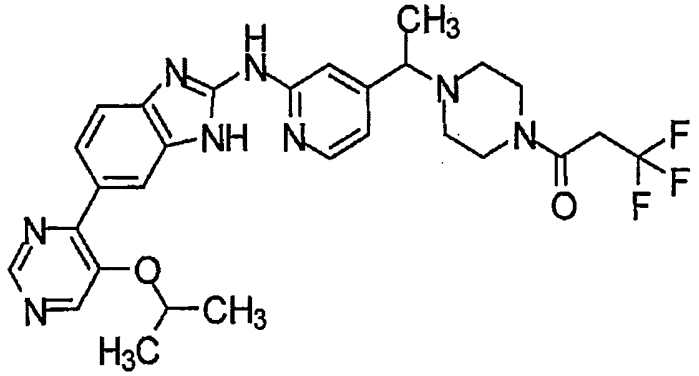
添加溶解於二氯甲烷(18 mL)中之4-[5-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]苯-1,2-二胺(745 mg，97%純度，2.96 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(0.55 mL，3.45 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(0.55 mL，3.45 mmol)，且將混合物在40℃下攪拌2小時且在室溫下攪拌14小時。添加水，將混合物攪拌30分鐘。將混合物用二氯甲烷萃取、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到470 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.31 min；MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.171 (1.05), 1.279 (1.72), 1.295 (1.76), 1.307 (0.93), 1.323 (0.90), 1.349 (2.19), 1.364 (2.66), 1.369 (4.04), 1.376 (16.00), 1.987 (1.78), 5.758 (2.03), 7.171 (0.86), 8.622 (1.34), 8.801 (1.46)。

實例36.02

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[5-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮(單一立體異構體A)



以粗N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-[5-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(單一立體異構體A) (160 mg，約200 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(77.0 mg，601 μmol)為起始物質，實例36.02

係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

產量：53.0 mg之標題化合物。

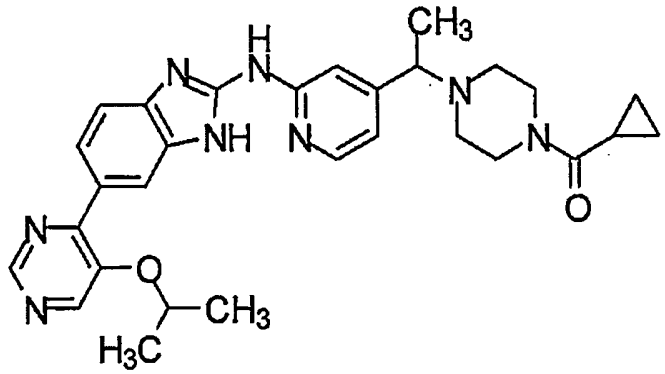
旋光度$[\alpha]_D$ +30.1°(來自於DMSO中之溶液，c = 2.12 mg/mL)

LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 569 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.154 (1.10), 1.172 (2.36), 1.189 (1.29), 1.293 (5.93), 1.309 (6.05), 1.349 (8.44), 1.363 (8.47), 1.987 (4.40), 2.327 (1.16), 2.331 (1.33), 2.345 (1.33), 2.427 (1.53), 2.518 (2.74), 2.523 (1.84), 3.425 (1.56), 3.438 (2.82), 3.450 (2.04), 3.469 (3.01), 3.486 (3.49), 3.580 (1.08), 3.608 (3.07), 3.635 (2.93), 4.016 (0.97), 4.034 (0.96), 4.830 (1.28), 4.845 (1.74), 4.861 (1.31), 5.759 (16.00), 6.946 (1.69), 6.949 (1.70), 6.959 (1.75), 6.962 (1.75), 7.179 (2.34), 8.282 (1.88), 8.296 (1.84), 8.623 (5.39), 8.802 (6.53)。

實例36.03

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[5-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮(單一立體異構體A)



以粗N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-[5-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(單一立體異構體A) (160 mg，約200 μmol)及環丙烷甲酸(51.8 mg，601 μmol)為起始物質，實例36.03係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

產量：67.0 mg之標題化合物。

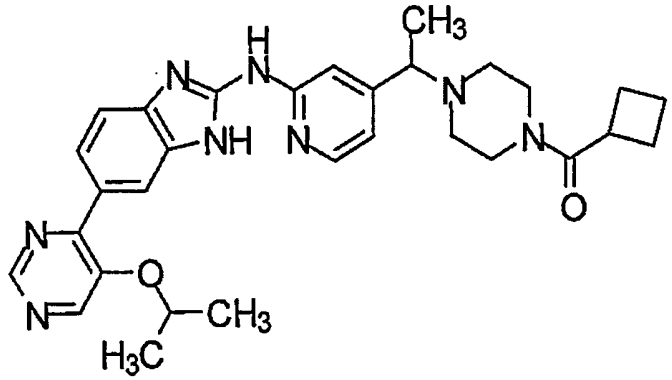
旋光度$[\alpha]_D$ +45.2°(來自於DMSO中之溶液，c = 2.66 mg/mL)

LC-MS (方法2): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.656 (2.31), 0.663 (5.33), 0.668 (3.36), 0.676 (2.68), 0.683 (6.46), 0.687 (5.50), 0.692 (5.97), 0.699 (5.32), 0.704 (6.15), 0.711 (2.91), 1.154 (2.05), 1.172 (4.27), 1.189 (2.26), 1.295 (10.30), 1.312 (10.64), 1.349 (15.35), 1.363 (15.27), 1.916 (1.28), 1.922 (1.36), 1.935 (2.28), 1.947 (1.30), 1.954 (1.19), 1.987 (7.74), 2.318 (1.26), 2.323 (1.39), 2.327 (1.49), 2.331 (1.22), 2.397 (1.80), 2.456 (1.55), 2.518 (2.36), 2.685 (1.03), 3.436 (1.19), 3.452 (3.77), 3.469 (4.81), 3.485 (2.42), 3.675 (2.47), 4.016 (1.68), 4.034 (1.63), 4.830 (2.22), 4.845 (3.02), 4.861 (2.24), 4.876 (0.85), 5.759 (16.00), 6.953 (3.00), 6.956 (2.93), 6.966 (3.02), 6.970 (2.92), 7.187 (5.09), 8.283 (3.40), 8.296 (3.23), 8.623 (9.76), 8.803 (11.46), 12.247 (1.48)。

實例36.04

環丁基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[5-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮(單一立體異構體A)



以粗N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-[5-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(單一立體異構體A) (160 mg，

約200 μmol)及環丁烷甲酸(60.2 mg，601 μmol)為起始物質，實例36.04係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

產量：53.0 mg之標題化合物。

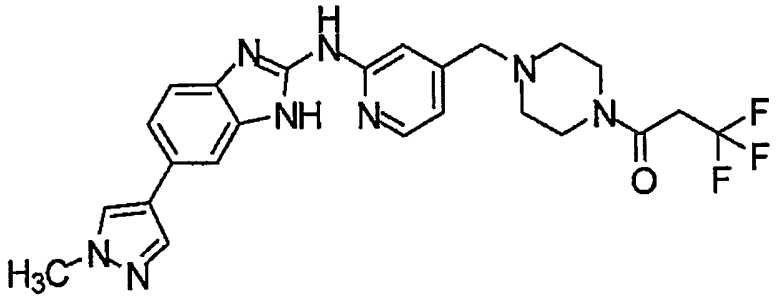
旋光度$[\alpha]_D$ +40.6° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.15 mg/mL)

LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.153 (1.45), 1.171 (2.93), 1.189 (1.50), 1.275 (7.99), 1.292 (8.05), 1.347 (10.61), 1.362 (10.36), 1.716 (1.07), 1.822 (0.91), 1.843 (1.75), 1.865 (1.30), 1.870 (1.31), 1.986 (5.35), 2.029 (1.97), 2.039 (1.44), 2.046 (1.44), 2.052 (2.26), 2.060 (1.70), 2.076 (1.48), 2.081 (1.27), 2.099 (2.32), 2.120 (2.44), 2.124 (2.31), 2.149 (1.29), 2.282 (1.76), 2.296 (1.95), 2.311 (1.78), 2.322 (1.17), 2.388 (1.32), 2.401 (1.36), 3.271 (1.68), 3.294 (3.97), 3.307 (3.41), 3.314 (3.52), 3.426 (3.12), 3.442 (3.92), 4.016 (1.21), 4.034 (1.20), 4.829 (1.71), 4.844 (2.32), 4.859 (1.71), 5.758 (16.00), 6.938 (2.29), 6.951 (2.30), 6.953 (2.29), 7.172 (3.82), 8.275 (2.42), 8.287 (2.28), 8.622 (7.20), 8.802 (8.36), 12.243 (1.32)。

實例37.01

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-

苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(120 mg，約208 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(28 μl，98%純度，310 μmol)為起始物質，實例37.01係類似於用於製備實例05.01之程序而製備。

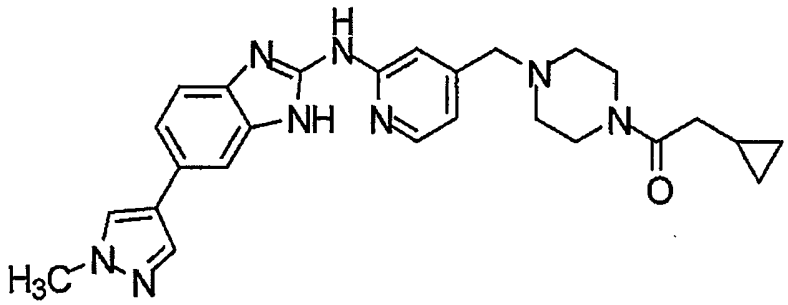
產量：46.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法1): R_t = 0.66 min；MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.37 - 2.44 (m, 4H), 3.43 - 3.56 (m, 6H), 3.66 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.92 (d, 1H), 7.13 - 7.67 (m, 4H), 7.78 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.59 (br s, 1H), 12.04 (br s, 1H)。

實例37.02

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(120 mg，約208 μmol)及環丙基乙酸(30 μl，98%純度，310 μmol)為起始物質，實例37.02係類似於用於製備實例05.01之程序而製備。

產量：70.0 mg之標題化合物。

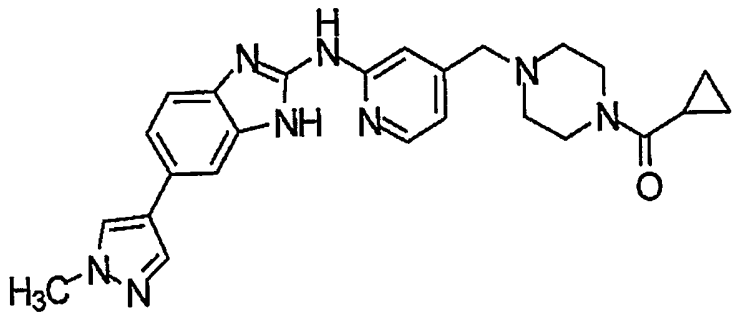
LC-MS (方法1): R_t = 0.62 min；MS (ESIneg): m/z = 469 $[M-H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (0.96), 0.011 (3.51),

0.014 (3.21), 0.023 (3.61), 0.026 (3.23), 0.037 (1.08), 0.330 (1.08), 0.340 (3.06), 0.344 (3.06), 0.350 (1.62), 0.355 (1.72), 0.360 (3.23), 0.364 (2.97), 0.375 (1.08), 0.834 (0.69), 0.837 (0.70), 0.842 (0.69), 0.854 (1.08), 2.153 (5.45), 2.169 (5.26), 2.238 (0.98), 2.243 (1.34), 2.248 (1.15), 2.273 (2.66), 2.292 (2.54), 2.305 (2.60), 2.438 (3.88), 2.580 (0.74), 2.585 (1.00), 2.590 (0.74), 3.368 (2.58), 3.415 (8.30), 3.776 (9.26), 5.675 (16.00), 6.821 (1.99), 6.824 (1.98), 6.837 (1.99), 7.102 (2.42), 8.157 (3.11), 8.169 (2.97), 10.485 (1.07), 11.935 (1.46)。

實例37.03

環丙基{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(120 mg，約208 μmol)及環丙烷甲酸(25 μl，98%純度，310 μmol)為起始物質，實例37.03係類似於用於製備實例05.01之程序而製備。

產量：65.0 mg之標題化合物。

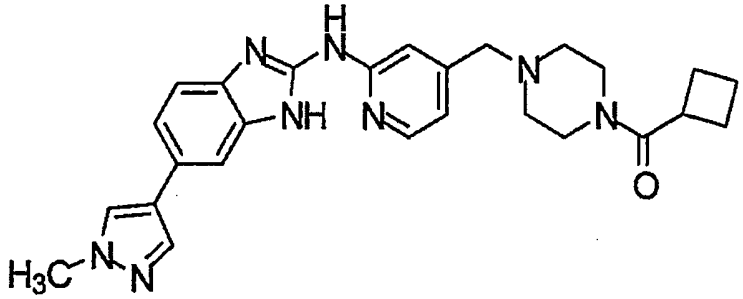
LC-MS (方法2): R_t = 0.95 min；MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.65 - 0.76 (m, 4H), 1.92 - 2.02 (m, 1H), 2.34 - 2.45 (m, 4H), 3.51 (s, 4H), 3.70 (br s, 2H), 3.86 (s,

3H), 6.89 - 6.96 (m, 1H), 7.14 - 7.65 (m, 4H), 7.71 - 7.84 (m, 1H), 7.94 - 8.12 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.57 (br s, 1H), 12.02 (br s, 1H)。

實例37.04

環丁基{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(120 mg，約208 μmol)及環丁烷甲酸(30 μl，98%純度，310 μmol)為起始物質，實例37.04係類似於用於製備實例05.01之程序而製備。

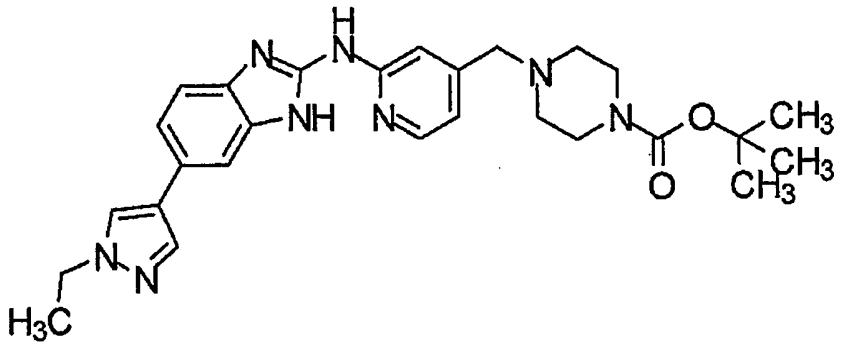
產量：48.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.67 - 1.79 (m, 1H), 1.82 - 1.95 (m, 1H), 2.01 - 2.22 (m, 4H), 2.35 (br s, 4H), 3.43 - 3.56 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 6.91 (d, 1H), 6.99 - 7.03 (m, 1H), 7.09 - 7.67 (m, 4H), 7.78 (br d, 1H), 7.94 - 8.12 (m, 1H), 8.19 - 8.30 (m, 1H), 10.57 (br s, 1H), 12.03 (br s, 1H)。

實例38.01

4-[(2-{[6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



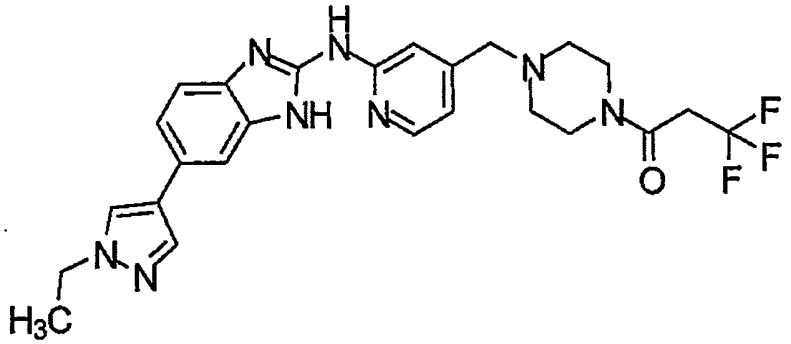
在0℃下向1H-咪唑(39.6 mg，581 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(654 mg，95%純度，3.49 mmol)於二氯甲烷(60 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(30 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(850 mg，2.91 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(30 mL)中之4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺(706 mg，3.49 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌56小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(0.64 mL，4.0 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(0.32 mL，2.0 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(0.32 mL，2.0 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。添加飽和氯化鈉溶液，將混合物攪拌30分鐘且用二氯甲烷萃取、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。相繼進行胺基相矽膠層析及矽膠層析，得到固體，其經乙醇濕磨，得到151 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.25 min；MS (ESIpos): m/z = 503 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.388 (3.11), 1.392 (6.25), 1.394 (16.00), 1.410 (4.28), 1.428 (1.86), 1.987 (0.85), 2.354 (1.26), 3.333 (10.47), 3.347 (1.12), 3.488 (1.61), 5.760 (1.46), 8.235 (0.79), 8.249 (0.76)。

實例38.02

1-{4-[(2-{[6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(135 mg，約246 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(33 μl，370 μmol)為起始物質，實例38.02係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

產量：80.0 mg之標題化合物。

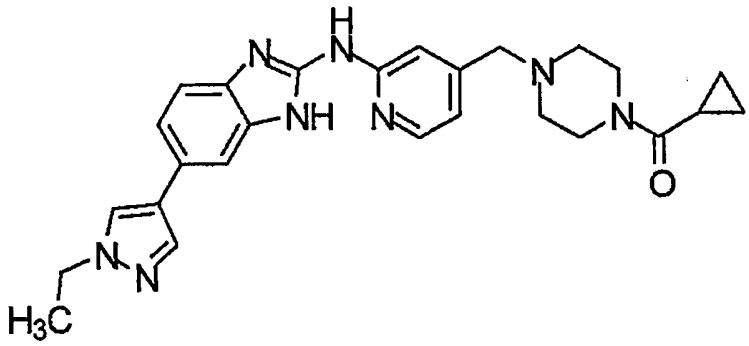
LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.392 (6.95), 1.410 (16.00), 1.428 (6.76), 2.327 (0.67), 2.365 (1.54), 2.378 (2.43), 2.390 (1.84), 2.406 (1.72), 2.419 (2.37), 2.431 (1.76), 2.518 (3.87), 2.523 (2.64), 2.669 (0.68), 3.456 (1.71), 3.469 (2.41), 3.481 (2.01), 3.493 (1.98), 3.514 (8.15), 3.610 (1.20), 3.638 (3.51), 3.665 (3.30), 3.693 (1.02), 4.117 (0.83), 4.135 (2.41), 4.154 (2.40), 4.171 (0.85), 6.906 (1.98), 6.910 (1.93), 6.919 (2.03), 6.922 (2.11), 7.190 (2.08), 8.243 (3.22), 8.257 (3.12), 10.580 (0.97), 12.021 (1.29)。

實例38.03

環丙基{4-[(2-{[6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶

-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(135 mg，約246 μmol)及環丙烷甲酸(31 μl，95%純度，370 μmol)為起始物質，實例38.03係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

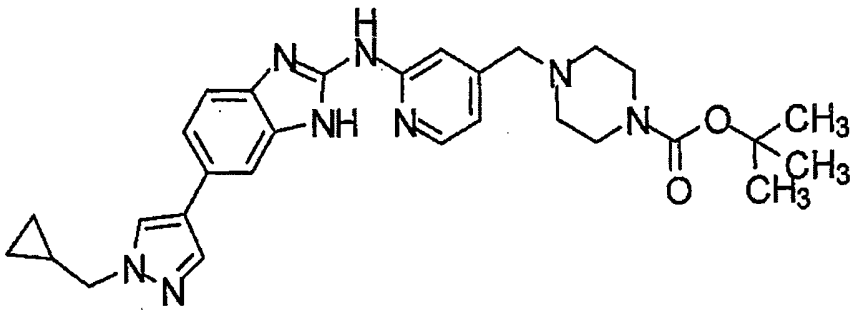
產量：65.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.00 min；MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.674 (1.54), 0.682 (3.51), 0.688 (2.19), 0.695 (1.75), 0.702 (4.26), 0.707 (3.02), 0.714 (3.62), 0.721 (3.60), 0.726 (4.27), 0.733 (1.98), 1.393 (7.22), 1.411 (16.00), 1.429 (7.04), 1.958 (1.58), 2.361 (1.58), 3.511 (8.63), 3.698 (1.46), 4.118 (1.24), 4.136 (3.72), 4.154 (3.71), 4.172 (1.20), 5.756 (1.59), 6.913 (2.21), 6.917 (2.15), 6.926 (2.25), 6.929 (2.28), 7.198 (3.37), 8.245 (3.58), 8.259 (3.39), 10.567 (1.36), 12.010 (1.38)。

實例39.01.01

4-{[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



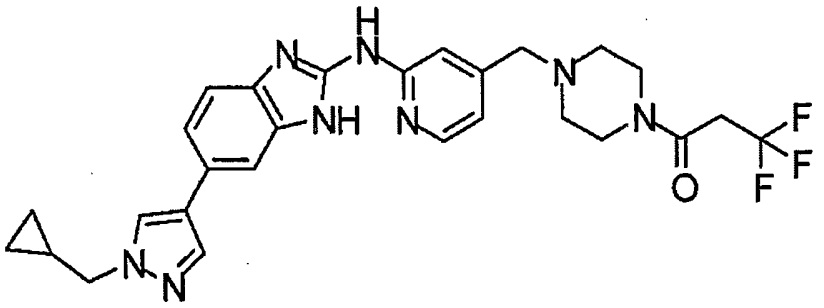
在0℃下向1H-咪唑(53.0 mg，779 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(925 mg，90%純度，4.67 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(45 mL)中之4-[(2-胺基吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.14 g，3.89 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(15 mL)中之4-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺(1.10 g，97%純度，4.67 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(0.87 mL，5.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(0.87 mL，5.5 mmol)，且將混合物在40℃下攪拌4小時。添加飽和氯化鈉溶液，將混合物攪拌30分鐘且用二氯甲烷萃取、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到362 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.28 min；MS (ESIpos): m/z = 529 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.389 (0.88), 0.393 (0.77), 0.402 (0.87), 0.405 (0.84), 0.537 (0.73), 0.541 (0.72), 0.557 (0.80), 1.394 (16.00), 1.987 (0.91), 2.342 (0.94), 2.354 (1.41), 2.366 (1.03), 3.331 (9.00), 3.348 (1.14), 3.967 (0.82), 3.984 (0.81), 5.759 (1.12), 7.172 (0.81), 8.235 (0.88), 8.248 (0.83)。

實例39.01.02

1-(4-{[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(160 mg，約344 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(132 mg，1.03 mmol)為起始物質，實例39.01.02係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

產量：104 mg之標題化合物。

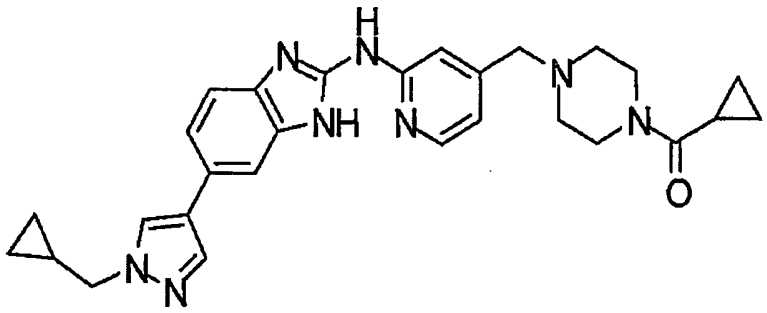
LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.379 (1.53), 0.390 (6.33), 0.394 (5.52), 0.402 (6.13), 0.406 (6.11), 0.416 (2.29), 0.527 (2.28), 0.536 (5.22), 0.541 (5.32), 0.546 (2.93), 0.553 (2.91), 0.557 (5.80), 0.561 (5.00), 0.572 (1.75), 1.235 (0.70), 1.241 (0.91), 1.253 (1.50), 1.261 (1.40), 1.265 (1.10), 1.273 (2.36), 1.281 (1.10), 1.285 (1.35), 1.293 (1.40), 1.305 (0.71), 2.322 (0.64), 2.327 (0.92), 2.332 (0.70), 2.365 (3.21), 2.378 (4.92), 2.390 (3.78), 2.406 (3.55), 2.420 (4.73), 2.431 (3.48), 2.518 (3.14), 2.523 (1.92), 2.664 (0.59), 2.669 (0.85), 2.673 (0.61), 3.456 (3.60), 3.469 (4.89), 3.481 (4.06), 3.493 (4.00), 3.514 (16.00), 3.610 (2.44), 3.638 (6.87), 3.665 (6.48), 3.693 (1.99), 3.967 (5.70), 3.984 (5.65), 6.907 (4.01), 6.910 (3.91), 6.920 (3.88), 6.924 (3.96), 7.188 (5.22), 7.249 (1.25), 7.535 (0.77), 7.626

(0.65), 7.806 (1.00), 8.079 (0.88), 8.120 (0.92), 8.243 (6.26), 8.257 (6.04), 10.584 (2.42), 12.021 (2.56)。

實例39.01.03

環丙基(4-{[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



以粗6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(160 mg，約344 μmol)及環丙烷甲酸(88.9 mg，1.03 mmol)為起始物質，實例39.01.03係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

產量：115 mg之標題化合物。

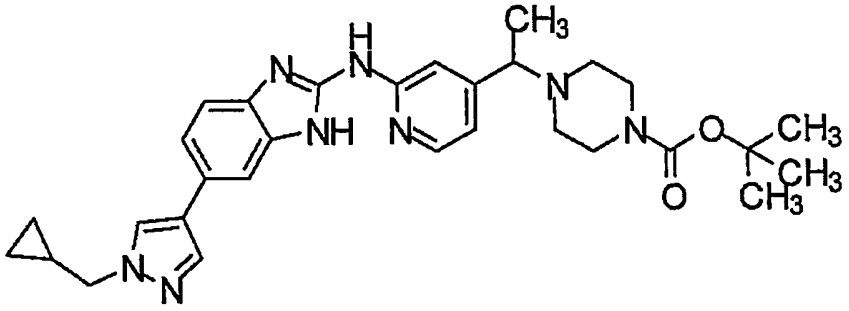
LC-MS (方法2): R_t = 1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.390 (1.58), 0.394 (1.38), 0.402 (1.52), 0.406 (1.51), 0.536 (1.33), 0.541 (1.31), 0.556 (1.45), 0.561 (1.24), 0.682 (1.61), 0.688 (0.99), 0.702 (1.97), 0.707 (1.64), 0.712 (1.74), 0.719 (1.60), 0.724 (1.95), 0.731 (0.89), 3.335 (16.00), 3.966 (1.50), 3.984 (1.49), 6.915 (1.00), 6.918 (0.99), 6.927 (0.97), 6.931 (0.99), 7.192 (1.47), 8.246 (1.57), 8.259 (1.54)。

實例39.02.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-

基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(單一立體異構體A)



在0℃下向1H-咪唑(55.1 mg，809 μmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(962 mg，90%純度，4.86 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(45 mL)中之4-[(1R或1S)-1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.24 g，4.05 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(15 mL)中之4-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺(1.14 g，97%純度，4.86 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌2小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)且過濾。添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(0.88 mL，5.6 mmol)。將混合物在室溫下攪拌4小時。進一步添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(0.88 mL，5.6 mmol)，且將混合物在40℃下攪拌4小時。在真空中移除溶劑。添加乙酸乙酯及水，且將混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物用乙酸乙酯萃取、乾燥(硫酸鈉)，且在真空中移除溶劑。相繼進行胺基相矽膠層析及矽膠層析，得到391 mg之標題化合物。

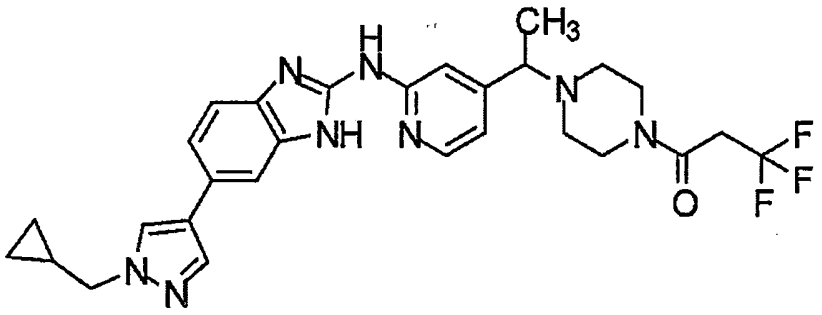
LC-MS (方法2): R_t = 1.32 min；MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.390 (0.92), 0.394 (0.80), 0.402 (0.91), 0.405 (0.90), 0.537 (0.76), 0.541 (0.75), 0.557 (0.82), 0.561 (0.72), 1.274 (2.01), 1.290 (1.91), 1.376 (16.00), 2.083 (1.81), 3.320 (1.26), 3.967 (0.87), 3.984 (0.87), 5.758 (4.92), 7.158 (0.88), 8.238 (0.96),

8.251 (0.89)。

實例39.02.02

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮(單一立體異構體A)



以粗6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(單一立體異構體A) (120 mg，約251 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(96.2 mg，752 μmol)為起始物質，實例39.02.02係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

產量：61.0 mg之標題化合物。

旋光度$[\alpha]_D$ +30.4°(來自於DMSO中之溶液，c = 2.25 mg/mL)

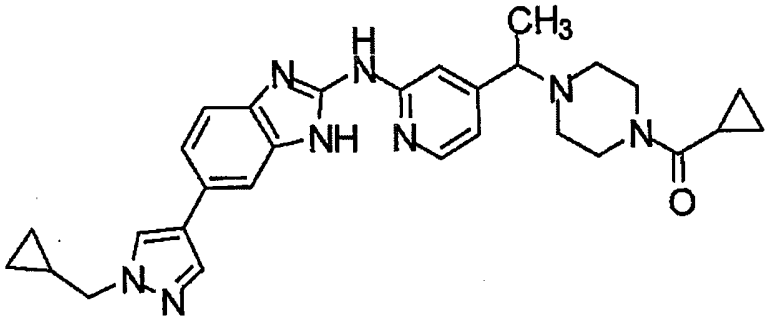
LC-MS (方法2): R_t = 1.15 min；MS (ESIpos): m/z = 553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.379 (1.00), 0.390 (3.98), 0.394 (3.43), 0.402 (3.84), 0.406 (3.81), 0.416 (1.36), 0.527 (1.41), 0.537 (3.36), 0.542 (3.28), 0.547 (1.78), 0.553 (1.83), 0.558 (3.59), 0.562 (3.06), 0.573 (1.06), 1.273 (1.85), 1.288 (8.10), 1.305 (8.07), 1.987 (0.92), 2.323 (1.49), 2.327 (1.80), 2.332 (1.50), 2.337 (1.68), 2.351 (1.49), 2.364 (1.27), 2.416 (1.80), 2.423 (1.82), 3.422 (2.02), 3.435 (3.89), 3.447 (2.47), 3.453 (2.92), 3.470 (3.84), 3.480 (3.18), 3.578 (1.40), 3.606 (4.04), 3.633 (3.75),

3.661 (1.16), 3.967 (3.75), 3.984 (3.71), 5.759 (16.00), 6.918 (2.49), 6.922 (2.48), 6.932 (2.48), 6.935 (2.50), 7.172 (3.44), 8.247 (4.15), 8.260 (3.89), 10.571 (1.34)。

實例39.02.03

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮(單一立體異構體A)



以粗6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(單一立體異構體A) (120 mg，約251 μmol)及環丙烷甲酸(64.7 mg，752 μmol)為起始物質，實例39.02.03係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

產量：58.0 mg之標題化合物。

旋光度$[\alpha]_D$ +37.1° (來自於DMSO中之溶液，c = 2.66 mg/mL)

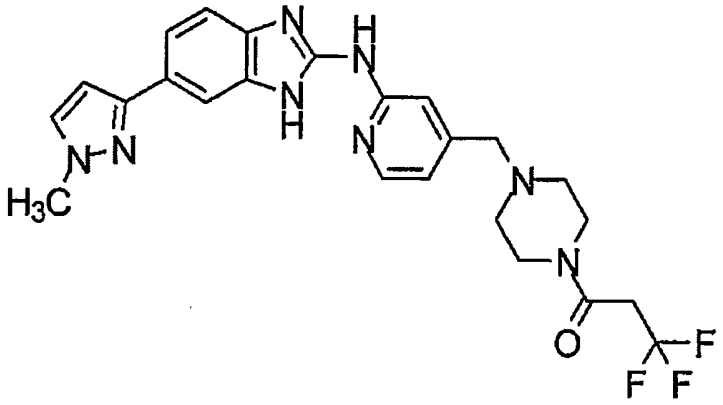
LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.390 (3.29), 0.394 (2.88), 0.402 (3.18), 0.406 (3.23), 0.416 (1.18), 0.527 (1.17), 0.537 (2.74), 0.542 (2.77), 0.547 (1.53), 0.553 (1.51), 0.557 (3.00), 0.562 (2.62), 0.573 (0.93), 0.656 (1.42), 0.663 (3.37), 0.669 (2.05), 0.676 (1.62), 0.683 (4.14), 0.687 (3.40), 0.691 (3.84), 0.698 (3.29), 0.703 (3.81), 0.710 (1.77), 1.172 (0.96), 1.273 (1.45), 1.291 (7.14), 1.308 (6.65), 1.935 (1.44), 1.987 (1.49), 2.327

(1.00), 2.523 (1.43), 3.437 (1.94), 3.453 (2.49), 3.469 (1.84), 3.672 (1.50), 3.967 (3.30), 3.984 (3.27), 5.759 (16.00), 6.927 (2.04), 6.930 (2.08), 6.940 (2.04), 6.944 (2.06), 7.181 (2.92), 8.247 (3.46), 8.260 (3.26)。

實例40.01

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約282 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(54.1 mg，423 μmol)為起始物質，實例40.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：39 mg之標題化合物。

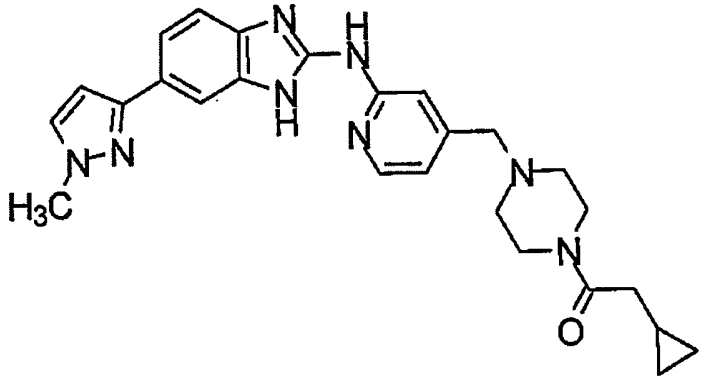
LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.146 (1.00), 1.163 (0.99), 1.262 (0.58), 2.019 (1.32), 2.347 (3.85), 2.359 (7.41), 2.370 (7.02), 2.465 (0.83), 2.476 (1.43), 2.489 (1.34), 3.099 (2.51), 3.124 (7.42), 3.149 (7.37), 3.175 (2.52), 3.204 (0.70), 3.229 (1.73), 3.247 (3.23), 3.254 (4.62), 3.260 (4.35), 3.271 (3.22), 3.460 (11.58), 3.491 (3.85), 3.502 (4.66), 3.515 (3.20), 3.540 (2.72), 3.598 (0.45), 3.681 (0.56), 3.694 (0.72), 3.706 (0.61),

3.968 (16.00), 6.550 (4.25), 6.555 (4.30), 6.861 (3.34), 6.864 (3.30), 6.874 (3.44), 6.877 (3.37), 7.007 (0.79), 7.017 (0.55), 7.102 (4.89), 7.397 (3.48), 7.529 (0.73), 7.675 (1.77), 7.909 (0.57), 8.263 (5.60), 8.276 (5.42), 8.311 (0.95), 8.324 (0.88)。

實例40.02

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約282 μmol)及環丙基乙酸(42.3 mg，423 μmol)為起始物質，實例40.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：55 mg之標題化合物。

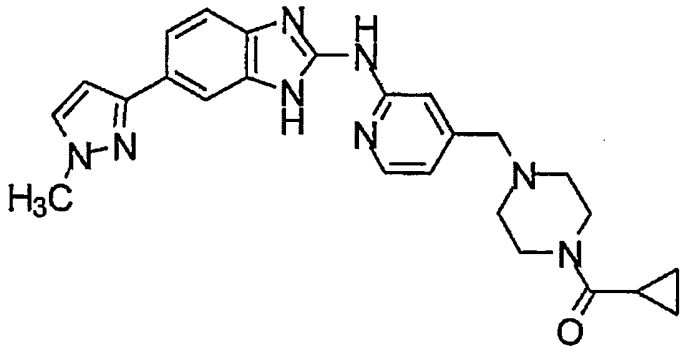
LC-MS (方法2): R_t = 1.01 min；MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.133 (2.01), 0.145 (7.40), 0.148 (6.12), 0.157 (7.30), 0.160 (7.78), 0.171 (4.38), 0.182 (2.21), 0.185 (2.50), 0.197 (0.92), 0.527 (2.66), 0.538 (5.87), 0.541 (6.24), 0.547 (3.95), 0.553 (3.39), 0.558 (8.32), 0.561 (7.73), 0.568 (1.69), 0.573 (3.31), 0.577 (1.53), 0.579 (2.35), 0.582 (2.08), 0.594 (0.86), 0.968 (0.68), 0.973 (0.81), 0.976 (0.70), 0.981 (0.52), 0.985 (1.47), 0.988 (1.35), 0.992 (1.39), 0.997 (1.09), 1.001 (1.26), 1.005 (2.50), 1.010 (1.28), 1.013 (1.28), 1.017 (1.39),

1.022 (1.76), 1.025 (1.60), 1.030 (0.89), 1.034 (0.96), 1.037 (0.96), 1.042 (1.29), 1.048 (1.10), 1.055 (0.77), 1.060 (0.61), 1.063 (0.57), 1.067 (1.94), 1.075 (0.98), 1.086 (0.92), 1.093 (0.44), 1.259 (0.49), 2.203 (12.70), 2.220 (12.47), 2.239 (0.50), 2.264 (4.29), 2.274 (0.74), 2.281 (4.14), 2.291 (0.50), 2.345 (3.59), 2.360 (7.87), 2.371 (8.10), 2.385 (4.12), 2.432 (1.34), 2.444 (2.80), 2.456 (3.07), 2.469 (1.58), 3.313 (3.36), 3.325 (4.51), 3.337 (3.26), 3.467 (14.60), 3.487 (1.71), 3.528 (7.00), 3.545 (4.34), 3.556 (3.11), 3.582 (0.75), 3.656 (1.06), 3.669 (1.41), 3.680 (1.08), 3.951 (0.84), 3.973 (16.00), 6.553 (4.22), 6.557 (4.16), 6.900 (3.71), 6.903 (3.90), 6.914 (4.01), 6.917 (3.96), 7.007 (1.60), 7.010 (1.10), 7.023 (1.10), 7.128 (7.10), 7.395 (4.33), 7.399 (4.26), 7.454 (0.57), 7.529 (0.78), 7.671 (1.84), 7.901 (0.87), 8.013 (0.54), 8.266 (6.85), 8.279 (6.59), 8.304 (2.03), 8.317 (1.91)。

實例40.03

環丙基{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約282 μmol)及環丙烷甲酸(36.4 mg，423 μmol)為起始物質，實例40.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

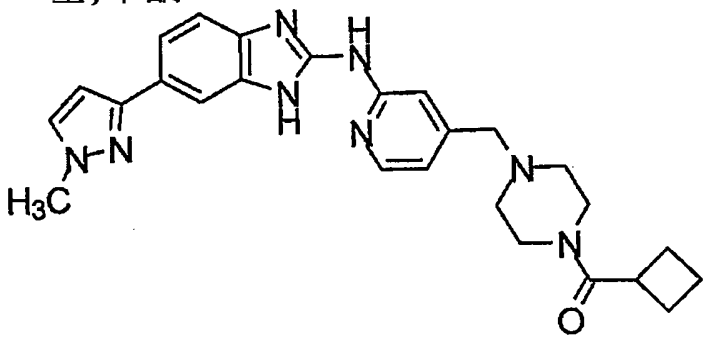
產量：30 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 0.716 (1.84), 0.726 (5.51), 0.733 (6.37), 0.742 (3.99), 0.746 (6.10), 0.751 (3.91), 0.754 (6.99), 0.758 (2.88), 0.763 (2.89), 0.767 (1.45), 0.771 (1.87), 0.778 (2.14), 0.787 (0.73), 0.951 (2.35), 0.960 (6.88), 0.963 (4.71), 0.967 (6.40), 0.972 (7.55), 0.979 (6.56), 0.983 (3.24), 0.986 (2.06), 0.989 (3.47), 0.995 (2.39), 1.002 (1.99), 1.012 (0.78), 1.648 (1.11), 1.659 (2.03), 1.667 (2.26), 1.671 (1.67), 1.679 (3.86), 1.688 (1.65), 1.691 (2.17), 1.699 (1.97), 1.706 (1.01), 1.711 (1.15), 1.714 (1.04), 1.718 (0.69), 1.726 (1.34), 1.735 (0.69), 1.738 (0.78), 1.746 (0.76), 1.758 (0.45), 2.038 (0.45), 2.401 (5.70), 2.462 (1.27), 3.481 (15.71), 3.540 (4.79), 3.576 (8.71), 3.690 (1.32), 3.972 (16.00), 6.556 (4.82), 6.562 (4.78), 6.928 (4.13), 6.931 (3.97), 6.941 (4.19), 6.944 (3.96), 7.007 (1.02), 7.023 (0.95), 7.036 (0.95), 7.131 (7.55), 7.394 (4.07), 7.460 (0.50), 7.529 (1.24), 7.675 (2.01), 7.916 (0.72), 8.273 (7.01), 8.286 (6.73), 8.309 (1.74), 8.324 (1.65)。

實例40.04

環丁基{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約282 μmol)及環丁烷甲酸(42.3 mg，423 μmol)為起始物質，實例40.04係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：50 mg之標題化合物。

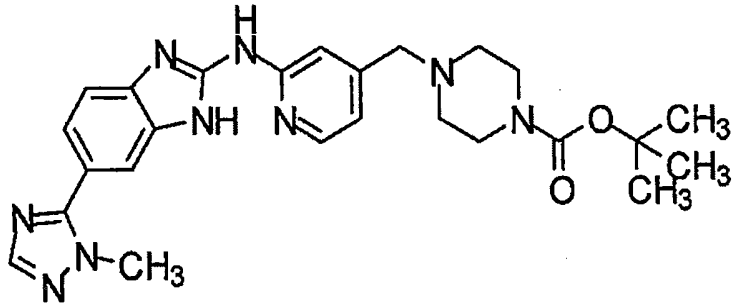
LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ [ppm]: 1.252 (0.50), 1.299 (1.03), 1.804 (0.58), 1.820 (0.81), 1.826 (1.25), 1.828 (1.34), 1.832 (1.16), 1.839 (1.22), 1.842 (1.30), 1.849 (1.37), 1.853 (2.01), 1.856 (1.86), 1.863 (1.38), 1.877 (1.57), 1.888 (0.96), 1.897 (1.96), 1.918 (3.52), 1.925 (1.30), 1.940 (3.09), 1.946 (2.14), 1.963 (1.67), 1.967 (1.66), 1.983 (0.48), 1.990 (0.96), 1.993 (0.71), 2.015 (0.93), 2.021 (0.41), 2.037 (0.77), 2.043 (0.62), 2.057 (1.04), 2.066 (1.32), 2.072 (1.02), 2.077 (1.61), 2.087 (3.04), 2.093 (1.99), 2.097 (2.10), 2.099 (1.99), 2.102 (2.07), 2.109 (3.11), 2.118 (2.47), 2.123 (1.74), 2.130 (1.59), 2.132 (1.62), 2.139 (1.38), 2.154 (0.72), 2.166 (0.42), 2.229 (0.55), 2.236 (0.63), 2.239 (0.93), 2.244 (0.57), 2.248 (0.65), 2.251 (0.65), 2.254 (0.65), 2.260 (1.24), 2.263 (1.26), 2.267 (1.54), 2.272 (1.16), 2.289 (3.63), 2.294 (2.98), 2.301 (3.75), 2.311 (7.30), 2.313 (7.01), 2.323 (4.51), 2.334 (3.04), 2.340 (3.55), 2.346 (3.51), 2.350 (4.14), 2.354 (3.93), 2.363 (5.38), 2.375 (4.46), 2.382 (2.29), 2.398 (2.61), 2.404 (1.65), 2.407 (1.87), 2.420 (1.54), 2.431 (1.80), 2.446 (1.18), 2.451 (0.49), 3.141 (0.55), 3.160 (1.92), 3.163 (1.99), 3.182 (2.86), 3.184 (2.88), 3.190 (0.96), 3.206 (2.83), 3.211 (4.00), 3.225 (4.69), 3.236 (3.47), 3.261 (0.61), 3.354 (1.16), 3.366 (1.36), 3.379 (1.12), 3.456 (12.07), 3.520 (7.21), 3.527 (3.83), 3.541

(2.56), 3.567 (0.44), 3.629 (0.88), 3.641 (1.15), 3.653 (0.88), 3.973 (16.00), 6.553 (4.07), 6.558 (4.02), 6.898 (3.24), 6.902 (3.37), 6.912 (3.44), 6.915 (3.38), 7.006 (0.70), 7.048 (0.93), 7.052 (0.86), 7.060 (0.96), 7.064 (0.91), 7.109 (5.86), 7.395 (3.42), 7.399 (3.37), 7.528 (0.83), 7.621 (0.53), 7.667 (2.03), 7.688 (1.36), 7.860 (0.82), 7.909 (0.61), 8.191 (1.36), 8.193 (1.39), 8.203 (1.32), 8.205 (1.41), 8.222 (1.31), 8.261 (5.52), 8.274 (5.27)。

實例41.01

4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



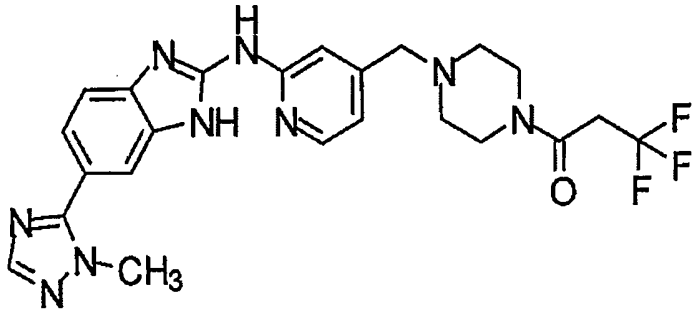
向4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(800 mg，1.50 mmol)於1-丙醇(17 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀溶液(2.2 mL，2.0 M，4.5 mmol)、5-溴-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(375 mg，97%純度，2.25 mmol)、三苯基膦(39.3 mg，150 μmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (105 mg，150 μmol)。將混合物在密封管中加熱至110℃維持14小時。添加水，且將混合物用二氯甲烷萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。相繼進行胺基相矽膠層析及矽膠層析，得到196.0 mg (26%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 490 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.066 (15.61), 1.396 (16.00), 1.988 (0.58), 2.361 (1.27), 3.506 (1.73), 3.939 (2.53), 3.995 (1.60), 5.759 (2.17), 7.954 (1.49), 8.269 (0.80)。

實例41.02

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(111 mg，約261 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(69 μl，780 μmol)為起始物質，實例41.02係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

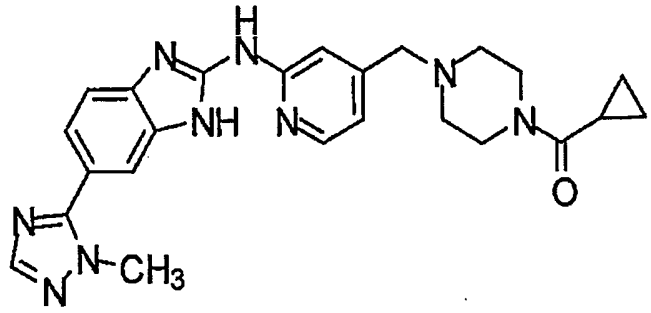
產量：56.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.90 min；MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.41 (dt, 4H), 3.44 - 3.57 (m, 6H), 3.66 (q, 2H), 4.00 (br s, 3H), 6.96 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.31 - 8.03 (m, 4H), 8.29 (d, 1H), 10.65 - 10.89 (m, 1H), 12.31 (s, 1H)。

實例41.03

環丙基{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(97.6 mg，約229 μmol)及環丙烷甲酸(54 μl，690 μmol)為起始物質，實例41.03係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

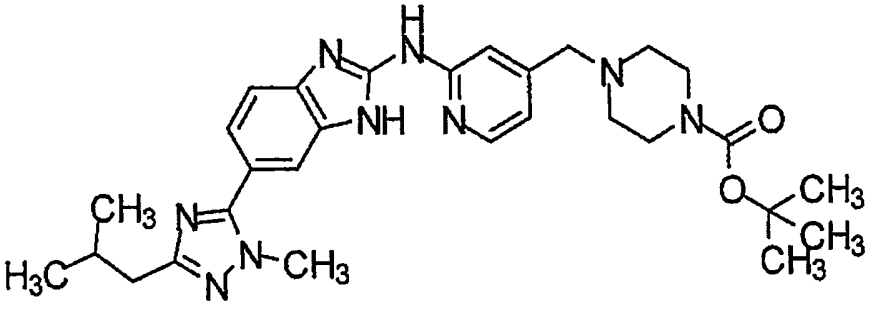
產量：39.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.86 min；MS (ESIpos): m/z = 458 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.66 - 0.76 (m, 4H), 1.93 - 2.02 (m, 1H), 2.34 - 2.48 (m, 4H), 3.45 - 3.77 (m, 6H), 4.00 (s, 3H), 6.97 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.32 - 8.04 (m, 4H), 8.29 (d, 1H), 10.64 - 10.87 (m, 1H), 12.32 (s, 1H)。

實例42.01

4-{[2-({6-[1-甲基-3-(2-甲基丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



將4-({2-[(6-{[1-甲基-2-(3-甲基丁醯亞胺醯基)肼基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯(125 mg，222 μmol)

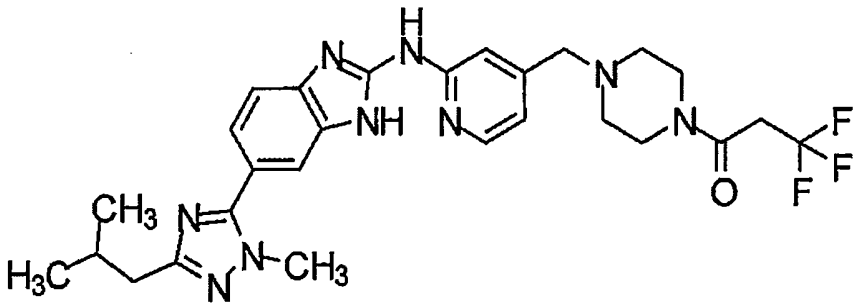
及乙酸鈉(20.0 mg，244 μmol)於1-丙醇(6 mL)及水(3 mL)中之混合物加熱至100℃維持14小時。在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到35.0 mg (26%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.25 min；MS (ESIpos): m/z = 546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.946 (5.75), 0.963 (5.95), 1.397 (16.00), 2.350 (0.90), 2.363 (1.32), 2.375 (0.95), 2.475 (1.77), 3.352 (1.12), 3.505 (1.76), 3.922 (3.87), 5.752 (1.30), 7.199 (0.73), 8.260 (0.82), 8.273 (0.78)。

實例42.02

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[1-甲基-3-(2-甲基丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



以粗6-[1-甲基-3-(2-甲基丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(23.0 mg，約44.4 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(17.0 mg，133 μmol)為起始物質，實例42.2係類似於用於製備實例02.02之程序而製備。

產量：16.0 mg之標題化合物。

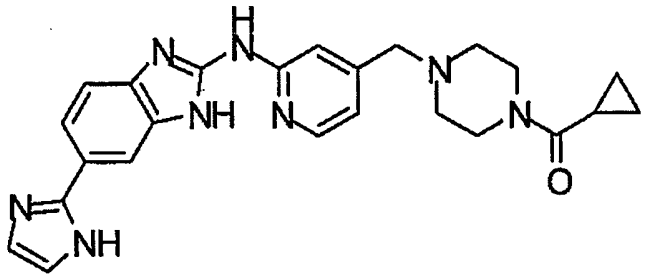
LC-MS (方法2): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 556 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.832 (0.46), 0.947 (15.70), 0.963 (16.00), 2.040 (0.84), 2.057 (1.06), 2.073 (0.84), 2.327 (0.53), 2.375

(1.28), 2.388 (1.97), 2.400 (1.49), 2.417 (1.45), 2.429 (1.93), 2.441 (1.41), 2.476 (5.53), 2.523 (1.34), 2.669 (0.50), 3.463 (1.38), 3.477 (1.93), 3.489 (1.59), 3.499 (1.55), 3.513 (1.94), 3.530 (5.81), 3.601 (0.99), 3.629 (2.83), 3.656 (2.69), 3.683 (0.84), 3.924 (5.17), 6.941 (1.42), 6.957 (1.44), 7.204 (2.57), 7.449 (0.91), 8.271 (2.45), 8.283 (2.34), 12.273 (1.27)。

實例43.01

環丙基{4-[(2-{[6-(1H-咪唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



向2-碘-1H-咪唑(174 mg，896 μmol)及環丙基{4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮(150 mg，299 μmol)於二噁烷(2.0 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(130 mg，1.22 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2 . CH_2Cl_2$ (48.8 mg，59.7 μmol)及肆(三苯基膦)鈀(69.0 mg，59.7 μmol)。將混合物加熱至回流維持36小時。進一步添加2-碘-1H-咪唑(174 mg，896 μmol)、$Pd(dppf)Cl_2 . CH_2Cl_2$ (48.8 mg，59.7 μmol)及肆(三苯基膦)鈀(69.0 mg，59.7 μmol)，且將混合物加熱至回流維持7小時。添加甲醇，過濾混合物，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到固體，使其由乙醇結晶，得到20.0 mg (14%產率)之標題化合物。

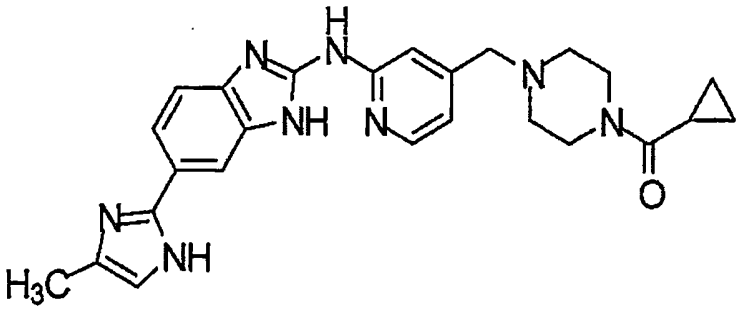
LC-MS (方法5): R_t = 2.17 min；MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.490 (1.57), 2.495 (3.44),

2.500 (4.85), 2.505 (3.44), 2.509 (1.55), 3.303 (16.00)。

實例43.02

環丙基{4-[(2-{[6-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



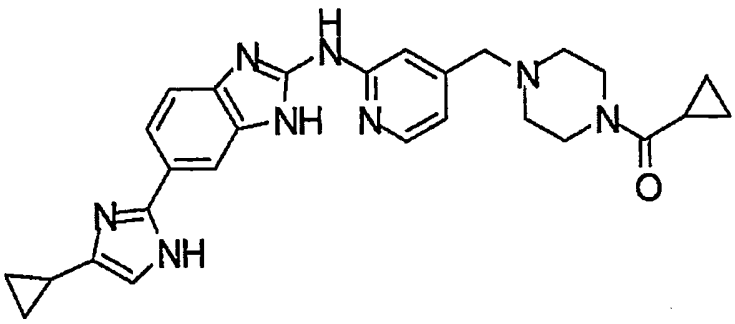
向2-溴-4-甲基-1H-咪唑(240 mg，1.49 mmol)及環丙基{4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼㗁-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮(150 mg，299 μmol)於二噁烷(2.0 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(130 mg，1.22 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (48.8 mg，59.7 μmol)及肆(三苯基膦)鈀(69.0 mg，59.7 μmol)。將混合物加熱至回流維持24小時。添加甲醇，過濾混合物，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到19.0 mg (13%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 2.31 min；MS (ESIpos): m/z = 457 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.691 (1.89), 0.711 (2.62), 0.718 (2.69), 0.731 (2.52), 1.234 (0.47), 1.952 (0.59), 1.964 (0.84), 2.341 (6.66), 2.395 (0.88), 2.495 (10.55), 2.500 (13.36), 2.504 (11.34), 3.169 (0.43), 3.309 (16.00), 3.565 (1.65), 3.718 (0.95), 6.986 (1.09), 6.999 (1.14), 7.227 (1.50), 7.408 (1.77), 7.639 (1.33), 7.997 (2.12), 8.299 (1.25), 8.312 (1.25)。

實例43.03

環丙基{4-[(2-{[6-(4-環丙基-1H-咪唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以環丙基{4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮(200 mg，398 μmol)及4-環丙基-2-碘-1H-咪唑(200 mg，855 μmol)為起始物質，實例43.03係類似於用於製備實例43.02之程序而製備。

產量：8 mg (4%)之標題化合物。

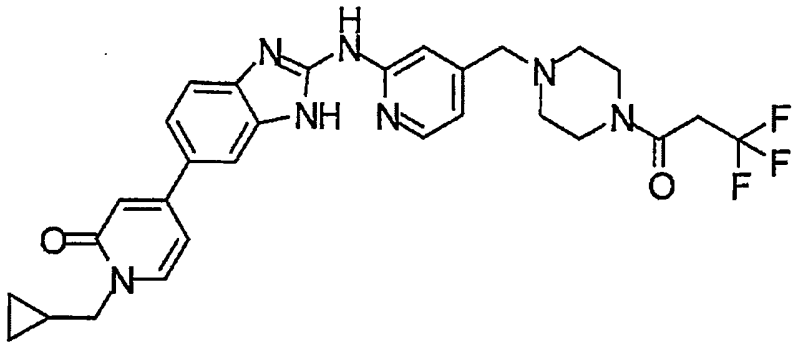
LC-MS (方法5): R_t = 2.46 min；MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.61-0.77 (m, 6H), 0.77-0.93 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.41 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 3.70 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.43 (bs, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.94 (bs, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.85 (bs, 1H), 12.18 (bs, 1H)。

13C-NMR (101 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 6.86, 6.89, 10.1, 40.3, 44.8, 52.4, 53.1, 60.6, 110.4, 116.4, 145.9, 146.9, 149.4, 150.4, 153.6, 170.9。

實例44.01

1-(環丙基甲基)-4-{2-[(4-{[4-(3,3,3-三氟丙醯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}吡啶-2(1H)-酮



以粗1-(環丙基甲基)-4-(2-{[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-基)吡啶-2(1H)-酮鹽酸鹽(150 mg，約241 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(33 μl，98%純度，360 μmol)為起始物質，實例44.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

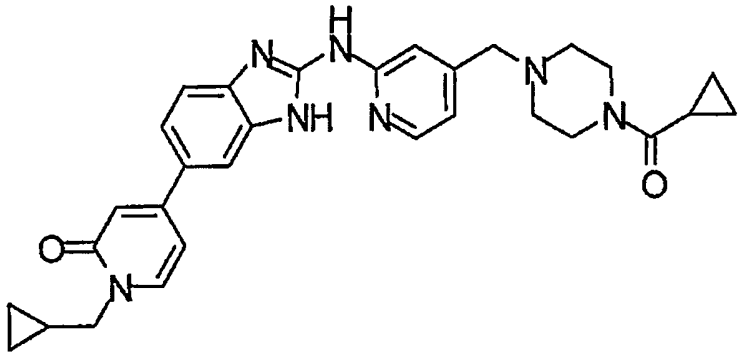
產量：55.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 566 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.36 - 0.44 (m, 2H), 0.46 - 0.55 (m, 2H), 1.16 - 1.35 (m, 1H), 2.41 (dt, 4H), 3.45 - 3.58 (m, 6H), 3.66 (q, 2H), 3.76 (d, 2H), 6.63 (br d, 2H), 6.95 (br d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.34 - 7.91 (m, 4H), 8.24 - 8.33 (m, 1H), 10.72 (br s, 1H), 11.45 - 12.91 (m, 1H)。

實例44.02

4-{2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}-1-(環丙基甲基)吡啶-2(1H)-酮



以粗1-(環丙基甲基)-4-(2-{[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-

苯并咪唑-6-基)吡啶-2(1H)-酮鹽酸鹽(150 mg，約241 μmol)及環丙烷甲酸(29 μl，98%純度，360 μmol)為起始物質，實例44.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

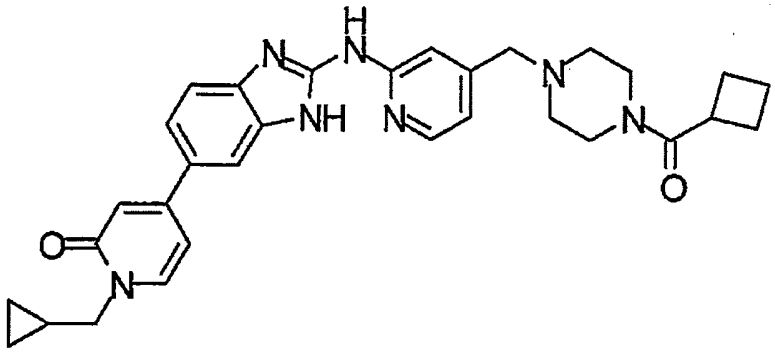
產量：57.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 524 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.383 (1.46), 0.395 (5.79), 0.398 (5.62), 0.407 (6.77), 0.410 (5.92), 0.419 (2.66), 0.435 (0.71), 0.443 (0.65), 0.455 (0.82), 0.471 (2.38), 0.479 (5.34), 0.484 (4.49), 0.490 (3.34), 0.500 (5.86), 0.504 (4.63), 0.516 (1.70), 0.666 (0.95), 0.677 (3.00), 0.685 (7.08), 0.690 (4.29), 0.697 (3.54), 0.704 (8.75), 0.709 (7.32), 0.713 (7.97), 0.721 (7.25), 0.725 (8.51), 0.732 (4.05), 0.745 (1.12), 1.211 (0.82), 1.224 (1.77), 1.231 (2.14), 1.243 (2.69), 1.255 (1.57), 1.263 (1.60), 1.275 (0.89), 1.935 (0.78), 1.948 (1.70), 1.955 (1.80), 1.967 (3.10), 1.973 (1.50), 1.980 (1.77), 1.986 (1.70), 1.998 (0.78), 2.074 (0.75), 2.318 (0.89), 2.323 (1.80), 2.327 (2.55), 2.331 (2.08), 2.337 (1.43), 2.363 (3.34), 2.446 (3.47), 2.518 (16.00), 2.523 (13.07), 2.659 (0.75), 2.665 (1.63), 2.669 (2.28), 2.673 (1.63), 2.678 (0.75), 3.525 (14.84), 3.709 (3.20), 3.746 (10.08), 3.764 (9.94), 6.618 (6.16), 6.941 (3.71), 6.944 (3.78), 6.954 (3.88), 6.957 (3.91), 7.228 (2.86), 7.411 (2.42), 7.757 (4.83), 7.776 (4.83), 8.268 (5.99), 8.282 (5.79), 12.235 (0.75)。

實例44.03

4-{2-[(4-{[4-(環丁基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}-1-(環丙基甲基)吡啶-2(1H)-酮



以粗1-(環丙基甲基)-4-(2-{[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-基)吡啶-2(1H)-酮鹽酸鹽(150 mg，約241 μmol)及環丁烷甲酸(35 μl，98%純度，360 μmol)為起始物質，實例44.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

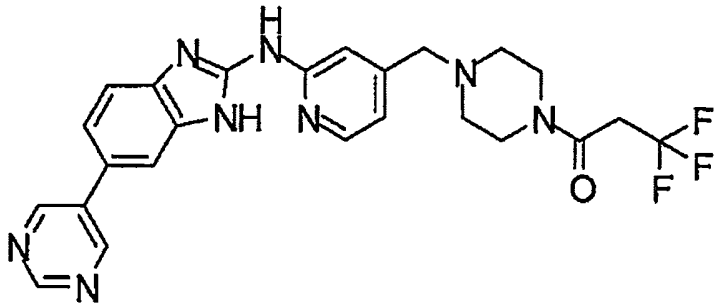
產量：30.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.08 min；MS (ESIneg): m/z = 536 $[M-H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.36 - 0.44 (m, 2H), 0.46 - 0.56 (m, 2H), 1.17 - 1.33 (m, 1H), 1.67 - 1.80 (m, 1H), 1.81 - 1.95 (m, 1H), 1.99 - 2.22 (m, 4H), 2.28 - 2.42 (m, 4H), 3.43 - 3.59 (m, 4H), 3.76 (d, 2H), 6.62 (br s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.32 - 7.91 (m, 4H), 8.28 (d, 1H), 10.72 (br s, 1H), 12.24 (br s, 1H)。

實例45.01.01

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



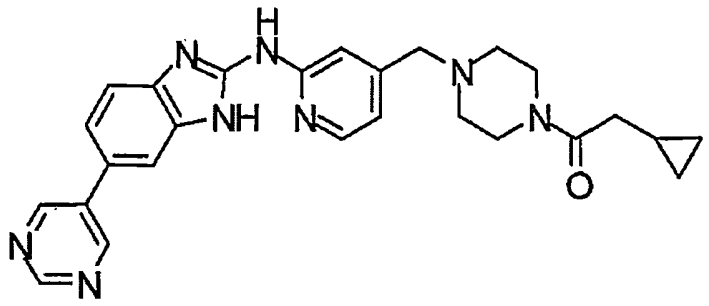
將粗N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(211 mg，約426 μmol)、3,3,3-三氟丙酸(75 μl，850 μmol)、T3P (450 μl，50%於DMF中之溶液，770 μmol)及DIPEA (370 μl，2.1 mmol)溶解於DMF (21 mL)中，且將反應物在室溫下攪拌2天。隨後將反應混合物用水稀釋，且用二氯甲烷萃取。隨後將水相用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化，且用二氯甲烷/異丙醇之混合物(8/2)萃取。將有機相乾燥(硫酸鎂)、過濾且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC (具有氨作為添加劑之水/乙腈)純化粗混合物，且獲得8 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.95 min；MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.064 (1.39), 1.176 (0.67), 1.192 (0.63), 1.228 (1.79), 1.239 (1.84), 1.254 (2.33), 1.272 (1.21), 2.072 (5.65), 2.082 (0.90), 2.322 (1.79), 2.327 (2.42), 2.332 (1.93), 2.336 (1.17), 2.383 (7.39), 2.425 (7.31), 2.523 (6.45), 2.539 (1.48), 2.660 (0.81), 2.664 (1.57), 2.669 (2.24), 2.673 (1.61), 3.471 (7.84), 3.483 (7.53), 3.509 (8.87), 3.527 (16.00), 3.609 (2.91), 3.636 (7.26), 3.663 (6.90), 3.691 (2.51), 4.047 (3.41), 6.939 (4.48), 6.951 (4.57), 7.204 (4.62), 7.464 (2.69), 7.811 (1.03), 8.271 (5.38), 8.283 (5.15), 9.141 (13.45), 10.715 (1.48), 12.259 (1.17)。

實例45.01.02

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(130 mg，約262 μmol)及環丙基乙酸(78.7 mg，787 μmol)為起始物質，實例45.01.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

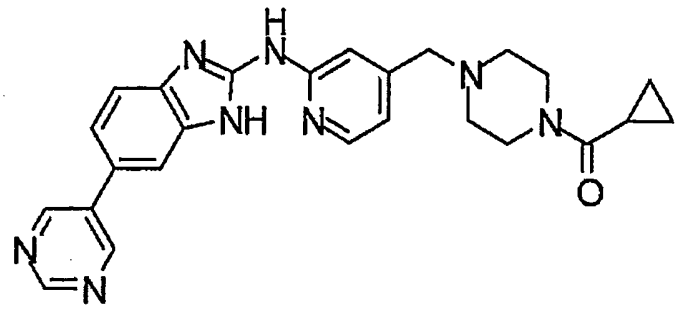
產量：4 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 0.94 min；MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.05 - 0.16 (m, 2H), 0.39 - 0.48 (m, 2H), 0.88 - 1.00 (m, 1H), 2.25 (d, 2H), 2.34 - 2.43 (m, 4H), 3.40 - 3.55 (m, 6H), 6.95 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.39 - 7.52 (m, 1.5H), 7.62 (br d, 0.5H), 7.75 - 7.90 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.06 - 9.23 (m, 3H), 10.71 (br d, 1H), 12.25 (br d, 1H)。

實例45.01.03

環丙基{4-[(2-{[6-(嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-(嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(211 mg，約426 μmol)及環丙烷甲酸(68 μl，850 μmol)為起始物

質，實例45.01.03係類似於用於製備實例45.01.01之程序而製備。

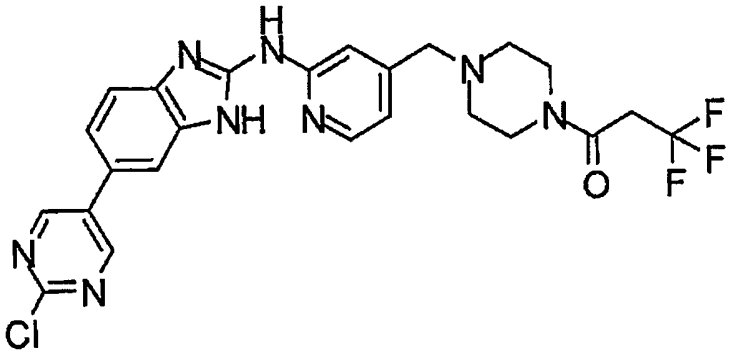
產量：20.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.92 min；MS (ESIpos): m/z = 455 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.662 (0.84), 0.674 (2.41), 0.682 (5.23), 0.687 (3.43), 0.694 (2.76), 0.701 (6.28), 0.707 (5.04), 0.713 (5.61), 0.720 (5.52), 0.724 (6.48), 0.731 (3.25), 0.744 (0.80), 1.928 (0.66), 1.941 (1.33), 1.948 (1.40), 1.952 (1.07), 1.960 (2.25), 1.966 (1.14), 1.972 (1.30), 1.979 (1.16), 2.073 (0.52), 2.327 (0.64), 2.332 (0.71), 2.361 (2.57), 2.467 (0.85), 3.385 (0.92), 3.502 (2.67), 3.521 (11.47), 3.703 (2.40), 5.756 (0.40), 6.943 (2.91), 6.946 (2.91), 6.956 (3.02), 6.959 (2.95), 7.212 (5.51), 7.481 (1.32), 7.789 (0.77), 8.273 (4.78), 8.286 (4.56), 8.780 (0.56), 9.062 (0.50), 9.094 (1.03), 9.114 (1.92), 9.120 (2.39), 9.126 (16.00), 9.137 (2.25), 9.143 (2.11), 10.727 (0.80), 12.245 (0.80)。

實例45.02.01

1-{4-[(2-{[6-(2-氯嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗6-(2-氯嘧啶-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(305 mg，約575 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(150 μl，1.7 mmol)為起始物質，實例45.02.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

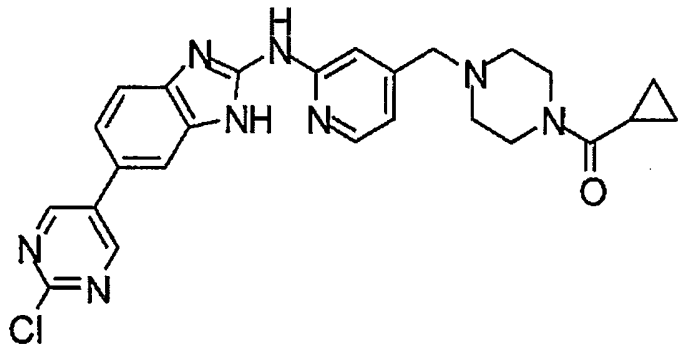
產量：5.30 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.232 (1.88), 2.318 (1.18), 2.322 (2.59), 2.326 (3.59), 2.332 (2.59), 2.336 (1.24), 2.370 (2.35), 2.382 (3.53), 2.394 (2.65), 2.412 (2.59), 2.425 (3.59), 2.437 (2.65), 2.518 (16.00), 2.522 (10.71), 2.660 (1.18), 2.664 (2.59), 2.669 (3.47), 2.673 (2.53), 2.678 (1.18), 3.395 (1.06), 3.459 (2.71), 3.473 (3.65), 3.484 (3.06), 3.495 (2.94), 3.510 (3.65), 3.528 (9.24), 3.610 (1.82), 3.638 (5.00), 3.653 (0.88), 3.665 (4.94), 3.679 (0.71), 3.693 (1.94), 3.700 (0.82), 6.944 (2.41), 6.955 (2.29), 7.206 (4.00), 7.458 (1.00), 7.482 (1.12), 7.607 (0.88), 7.627 (0.71), 7.810 (1.12), 7.868 (0.82), 8.271 (4.12), 8.284 (3.88), 9.075 (1.71), 9.131 (2.29), 10.732 (1.06), 12.254 (1.00), 12.285 (0.76)。

實例45.02.02

{4-[(2-{[6-(2-氯嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮



以粗6-(2-氯嘧啶-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(305 mg，約575 μmol)及環丙烷甲酸(140 μl，1.7 mmol)為起始物質，實例45.02.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

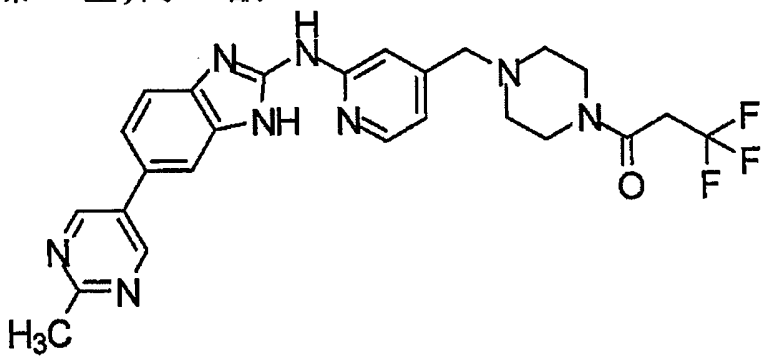
產量：9.14 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.677 (1.61), 0.685 (3.36), 0.690 (2.09), 0.698 (2.02), 0.705 (4.30), 0.709 (3.59), 0.713 (3.81), 0.720 (3.44), 0.726 (3.70), 0.733 (1.76), 1.907 (0.90), 1.968 (1.38), 2.084 (2.39), 2.322 (1.79), 2.326 (2.50), 2.332 (1.83), 2.336 (1.12), 2.363 (1.50), 2.518 (9.46), 2.522 (6.62), 2.664 (1.68), 2.668 (2.32), 2.673 (1.64), 2.727 (2.54), 2.729 (2.24), 2.888 (3.10), 3.257 (0.67), 3.511 (2.09), 3.527 (5.53), 3.707 (1.46), 3.965 (1.12), 5.759 (16.00), 6.951 (1.27), 6.963 (1.16), 7.212 (2.58), 8.272 (2.36), 8.285 (2.21), 8.496 (1.12), 9.074 (1.42), 9.132 (2.02)。

實例45.03.01

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗6-(2-甲基嘧啶-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(204 mg，約400 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(110 μl，1.2 mmol)為起始物質，實例45.03.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

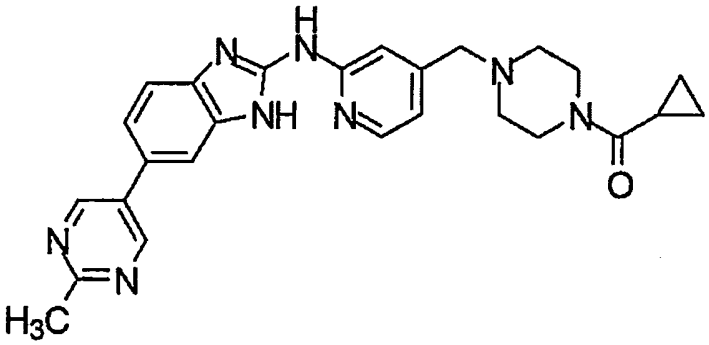
產量：20.5 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.99 min；MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.323 (0.94), 2.327 (1.28), 2.331 (0.94), 2.369 (1.71), 2.383 (2.63), 2.395 (1.97), 2.413 (1.95), 2.425 (2.65), 2.437 (1.99), 2.518 (5.72), 2.523 (3.89), 2.657 (16.00), 2.665 (2.26), 2.669 (1.79), 2.674 (1.12), 3.159 (2.48), 3.172 (2.71), 3.459 (1.83), 3.473 (2.54), 3.485 (2.10), 3.495 (2.04), 3.510 (2.59), 3.526 (7.37), 3.611 (1.20), 3.638 (3.50), 3.666 (3.28), 3.693 (1.04), 4.097 (0.67), 4.110 (0.63), 5.760 (1.81), 6.935 (1.89), 6.938 (1.89), 6.947 (1.85), 6.951 (1.89), 7.208 (3.22), 7.451 (0.94), 8.266 (3.20), 8.280 (3.11), 8.977 (1.32), 9.010 (1.47), 10.702 (1.36)。

實例45.03.02

環丙基{4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(2-甲基嘧啶-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(204 mg，約400 μmol)及環丙烷甲酸(96 μl，1.2 mmol)為起始物質，實例45.03.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：23.6 mg之標題化合物。

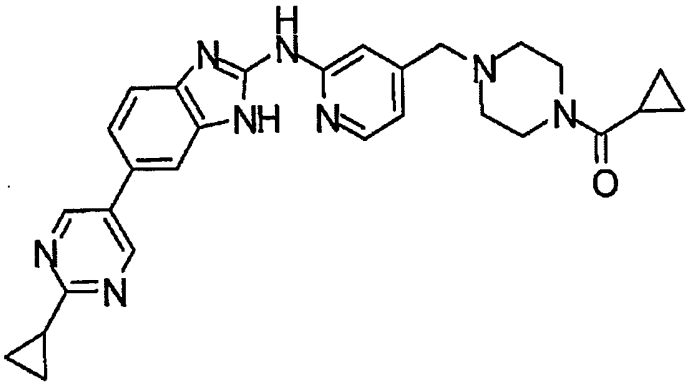
LC-MS (方法2): R_t = 0.95 min；MS (ESIpos): m/z = 469 $[M+H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.677 (1.69), 0.685 (3.76), 0.691 (2.29), 0.698 (2.03), 0.705 (4.66), 0.709 (3.83), 0.713 (4.09), 0.720

(3.61), 0.726 (4.17), 0.733 (1.84), 1.065 (0.60), 1.751 (0.68), 1.948 (0.94), 1.955 (0.94), 1.967 (1.58), 1.979 (0.86), 1.986 (0.79), 2.318 (0.86), 2.322 (1.80), 2.326 (2.48), 2.332 (1.92), 2.336 (1.13), 2.364 (1.62), 2.446 (1.69), 2.518 (9.16), 2.522 (6.31), 2.656 (16.00), 2.664 (2.93), 2.668 (2.70), 2.673 (1.84), 2.678 (0.86), 3.504 (1.80), 3.511 (1.88), 3.525 (7.14), 3.709 (1.58), 6.943 (1.77), 6.946 (1.80), 6.956 (1.80), 6.959 (1.77), 7.209 (3.38), 7.452 (1.09), 8.268 (3.12), 8.283 (3.08), 8.975 (1.31), 9.013 (1.54)。

實例45.04.01

環丙基{4-[(2-{[6-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(2-環丙基嘧啶-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(366 mg，約683 μmol)及環丙烷甲酸(160 μl，2.0 mmol)為起始物質，實例45.04.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：24.4 mg之標題化合物。

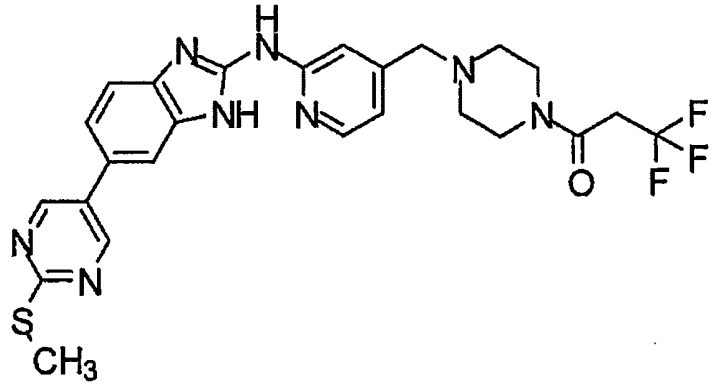
LC-MS (方法2): R_t = 1.09 min；MS (ESIneg): m/z = 493 $[M-H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.665 (0.90), 0.677 (2.52), 0.685 (5.61), 0.690 (3.48), 0.698 (2.90), 0.704 (6.84), 0.708 (5.87), 0.713 (6.32), 0.720 (5.61), 0.725 (6.52), 0.732 (3.03), 0.745 (0.77), 0.821 (0.65),

0.829 (0.90), 0.833 (0.77), 0.835 (0.77), 0.840 (0.90), 0.863 (0.58), 0.870 (0.71), 0.883 (0.58), 0.889 (1.10), 0.897 (0.58), 0.999 (0.65), 1.013 (0.90), 1.026 (3.03), 1.033 (6.06), 1.038 (5.16), 1.045 (6.00), 1.053 (6.52), 1.060 (2.58), 1.067 (2.84), 1.073 (5.61), 1.080 (2.52), 1.093 (0.71), 1.230 (0.71), 1.907 (0.65), 1.936 (0.65), 1.948 (1.35), 1.955 (1.42), 1.959 (1.03), 1.967 (2.45), 1.973 (1.10), 1.979 (1.35), 1.986 (1.23), 2.207 (0.77), 2.220 (1.42), 2.227 (1.48), 2.233 (1.03), 2.240 (2.71), 2.248 (1.03), 2.252 (1.42), 2.259 (1.29), 2.271 (0.71), 2.318 (1.42), 2.322 (3.03), 2.326 (4.19), 2.332 (3.10), 2.336 (1.74), 2.364 (2.39), 2.444 (2.52), 2.518 (16.00), 2.522 (11.10), 2.539 (1.35), 2.660 (1.29), 2.664 (2.90), 2.668 (3.94), 2.673 (2.77), 2.678 (1.23), 3.525 (8.77), 3.632 (1.10), 3.641 (0.71), 3.644 (1.10), 3.648 (0.71), 3.656 (1.23), 3.665 (0.65), 3.670 (0.77), 3.675 (0.97), 3.681 (1.42), 3.685 (1.68), 3.692 (2.58), 3.694 (2.90), 3.709 (3.42), 3.712 (3.10), 3.718 (2.52), 3.723 (2.06), 3.728 (1.35), 3.733 (0.97), 3.738 (0.71), 4.124 (0.84), 4.136 (0.84), 4.149 (0.77), 4.214 (1.42), 6.941 (2.77), 6.944 (2.84), 6.954 (2.84), 6.957 (2.84), 7.209 (4.90), 7.377 (0.77), 7.573 (0.65), 7.582 (0.71), 7.593 (0.65), 7.601 (0.58), 7.706 (0.84), 7.710 (0.84), 8.269 (4.65), 8.281 (4.45), 8.898 (0.71), 8.939 (2.13), 10.690 (1.16), 12.222 (0.77)。

實例45.05.01

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



以粗6-[2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(183 mg，約338 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(60 μl，680 μmol)為起始物質，實例45.05.01係類似於用於製備實例45.01.01之程序而製備。

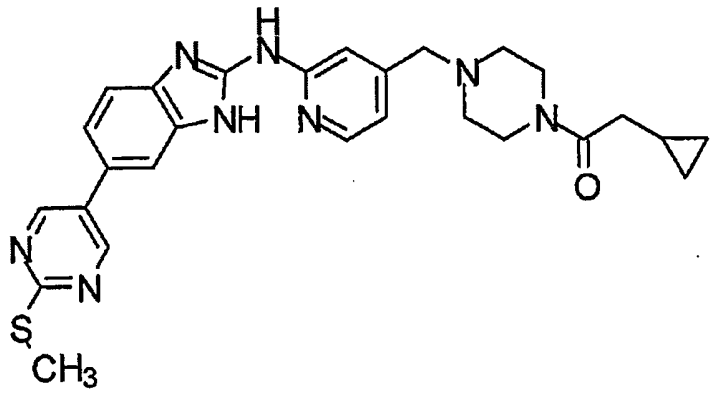
產量：4.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.229 (4.12), 2.390 (1.33), 2.433 (1.28), 2.569 (16.00), 3.475 (1.49), 3.485 (1.31), 3.508 (1.40), 3.533 (2.78), 3.638 (1.88), 3.665 (1.77), 6.942 (1.25), 6.955 (1.46), 7.208 (2.37), 8.271 (1.73), 8.284 (1.62), 8.965 (3.13)。

實例45.05.02

2-環丙基-1-(4-{[2-({6-[2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)乙酮



以粗6-[2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(130 mg，約240 μmol)及環丙基乙酸(72.0 mg，720 μmol)為起始物質，實例45.05.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

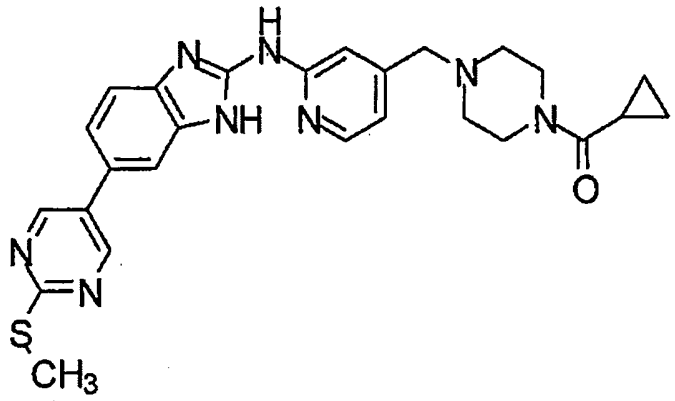
產量：9 mg之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 0.06 - 0.14 (m, 2H), 0.39 - 0.48 (m, 2H), 0.88 - 0.99 (m, 1H), 2.25 (d, 2H), 2.34 - 2.42 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 3.40 - 3.56 (m, 6H), 6.94 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.38 (br d, 0.5H), 7.44 (br s, 1H), 7.59 (br d, 0.5H), 7.70 - 7.84 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.69 (br s, 1H), 12.22 (br d, 1H)。

實例45.05.03

環丙基(4-{[2-({6-[2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



以粗6-[2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(183 mg，約338 μmol)及環丙烷甲酸(54 μl，680 μmol)為起始物質，實例45.05.03係類似於用於製備實例45.01.01之程序而製備。

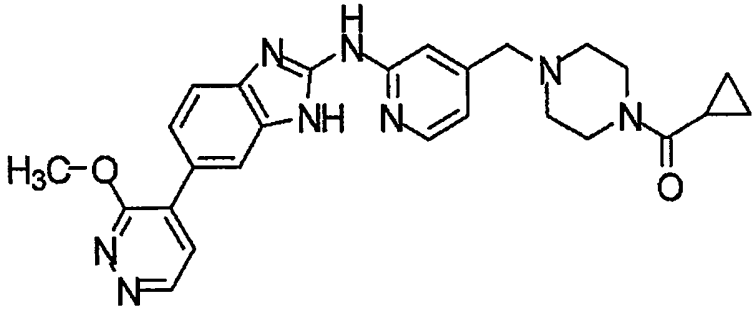
產量：17.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.677 (1.09), 0.684 (2.44), 0.689 (1.59), 0.696 (1.30), 0.703 (2.96), 0.708 (2.67), 0.712 (2.82), 0.720 (2.52), 0.724 (2.86), 0.731 (1.36), 1.964 (0.98), 2.363 (1.22), 2.446 (1.27), 2.568 (16.00), 3.499 (1.33), 3.523 (4.62), 3.706 (1.17), 6.941 (1.32), 6.956 (1.35), 7.210 (1.94), 8.268 (1.87), 8.281 (1.78), 8.965 (1.50)。

實例46.01

環丙基{4-[(2-{[6-(3-甲氧基噠嗪-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



向{4-[(2-{[6-(6-氯-3-甲氧基噠嗪-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮(190 mg，366 μmol)於甲醇(2 mL)中之攪拌溶液中添加鈀/碳(10% w/w鈀，200 mg)，且將混合物在40℃下在4巴氫氣氛圍下氫化2小時。添加甲醇，經由矽藻土過濾混合物，且在真空中濃縮溶液。添加飽和碳酸氫鈉之溶液，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鎂)且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到37 mg (21%產率)之標題化合物。

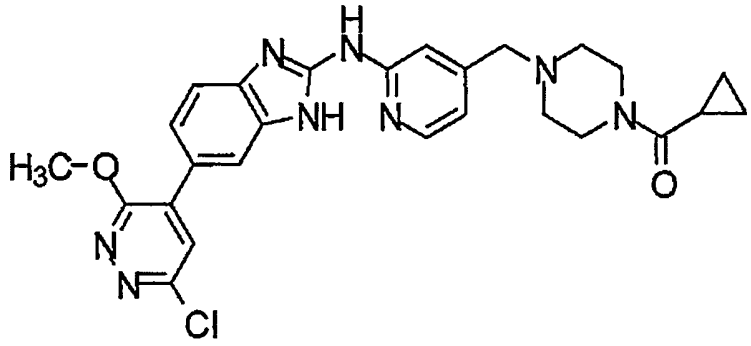
LC-MS (方法5): R_t = 2.52 min；MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.70 (m, 4H), 1.95 (m,

1H), 2.41 (m, 4H), 3.52 (s, 4H), 3.70 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.30-8.05 (m, 4H), 8.28 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 10.69 (s, 1H), 12.26 (s, 1H). 13C-NMR (101 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 6.9, 10.2, 41.6, 44.8, 52.4, 53.1, 54.5, 60.6, 110.5, 116.6, 127.4, 130.1, 146.9, 148.0, 149.5, 153.5, 162.0, 170.9。

實例46.02

{4-[(2-{[6-(6-氯-3-甲氧基噠嗪-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮



以環丙基{4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮(300 mg，597 μmol)及6-氯-4-碘-3-甲氧基噠嗪(300 mg，1.11 mmol)為起始物質，實例46.02係類似於用於製備實例08.01之程序而製備。

產量：242 mg (74%)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 2.81 min；MS (ESIpos): m/z = 519 [M+H]+

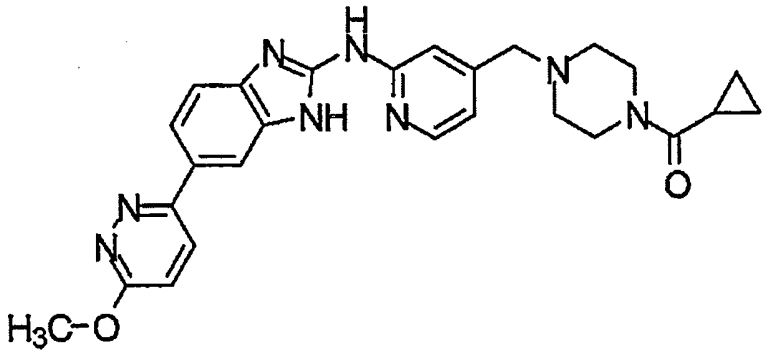
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.70 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 2.40 (m, 4H), 3.52 (s, 4H), 3.69 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.28-7.69 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.71 (s, 1H), 12.30 (s, 1H)。

^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7.0, 10.2, 41.6, 44.9,

52.4, 53.1, 55.2, 60.6, 110.6, 116.7, 128.2, 133.7, 147.0, 149.6, 151.0, 153.5, 161.8, 171.1。

實例47.01

環丙基{4-[(2-{[6-(6-甲氧基噠嗪-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



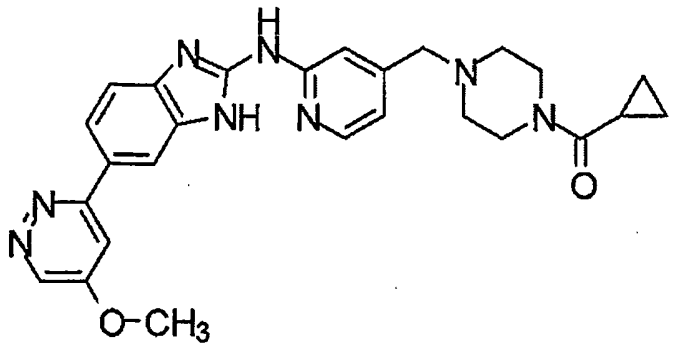
向3-氯-6-甲氧基噠嗪(216 mg，1.49 mmol)及環丙基{4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮(150 mg，299 μmol)於二噁烷(1.9 mL)及水(380 μl)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉(130 mg，1.22 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2 . CH_2Cl_2$ (48.8 mg，59.7 μmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (41.9 mg，59.7 μmol)。將混合物加熱至回流維持42小時。添加甲醇，過濾混合物，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到29.0 mg (19%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法5): R_t = 2.72 min；MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.490 (0.58), 2.495 (1.24), 2.500 (1.74), 2.505 (1.24), 2.509 (0.58), 3.305 (16.00), 4.077 (2.13)。

實例47.02

環丙基{4-[(2-{[6-(5-甲氧基噠嗪-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以環丙基{4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮(150 mg，299 μmol)及3-氯-5-甲氧基噠嗪(115 mg，796 μmol)為起始物質，實例47.02係類似於用於製備實例08.01之程序而製備。

產量：16 mg (11%產率)之標題化合物。

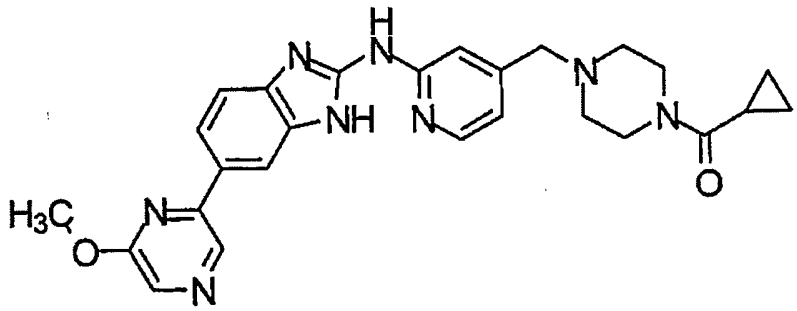
LC-MS (方法5): R_t = 2.53 min；MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.71 (m, 4H), 1.96 (m, 1H), 2.41 (m, 4H), 3.53 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.36-7.72(m, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.07-8.46 (m, 2H), 8.88 (d, 1H), 10.71 (s, 1H), 12.61 (s, 1H)。

^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 6.9, 10.2, 41.6, 44.8, 52.4, 53.1, 60.6, 67.4, 110.5, 116.6, 141.5, 146.9, 149.5, 153.5, 158.2, 160.2, 170.9。

實例48.01

環丙基{4-[(2-{[6-(6-甲氧基吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以環丙基{4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮(200 mg，398 μmol)及2-氯-6-甲氧基吡嗪(70.0 mg，484 μmol)為起始物質，實例48.01係類似於用於製備實例08.01之程序而製備。

產量：117 mg (58%)之標題化合物。

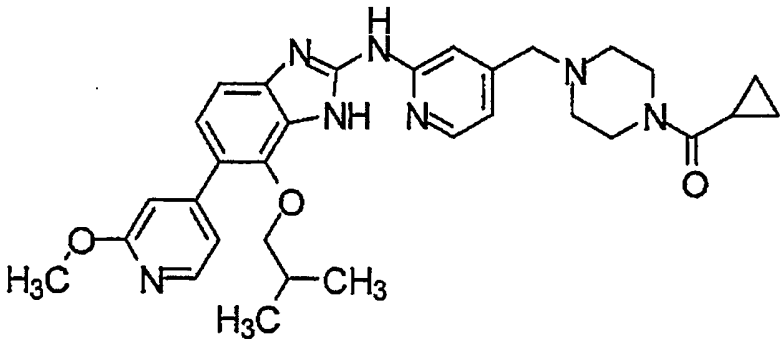
LC-MS (方法5): R_t = 2.84 min；MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.70 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 2.40 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.34-7.45 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 12.27 (s, 1H)。

^{13}C-NMR (101 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 6.9, 10.2, 41.6, 44.8, 52.4, 53.1, 60.6, 110.5, 116.6, 132.5, 146.9, 149.47, 149.51, 153.5, 159.2, 170.9。

實例49.01

環丙基{4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



向環丙基{4-[(2-{[7-(2-甲基丙氧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮(160 mg，278 μmol)於二噁烷(5 mL)及水(0.5 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸氫鈉(88.5 mg，835 μmol)、4-溴-2-甲氧基吡啶(78.5 mg，418 μmol)及 $Pd(dppf)Cl_2 . CH_2Cl_2$ (34.1 mg，41.8 μmol)。將混合物在密封管中加熱至120℃維持14小時。添加乙酸乙酯，經由矽藻土過濾混合物，且在真空中移除溶劑。相繼進行胺基相矽膠層析及矽膠層析，得到殘餘物，將其溶解於二氯甲烷中且用2 N鹽酸水溶液酸化。移除有機相，且添加飽和碳酸鉀溶液至水相中直至達至鹼性pH。將水相用二氯甲烷/甲醇(10:1)萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。相繼進行胺基相矽膠層析及製備型逆相HPLC(水及乙腈之含有氨作為添加劑的梯度)，得到35.0 mg (20%產率)之標題化合物。

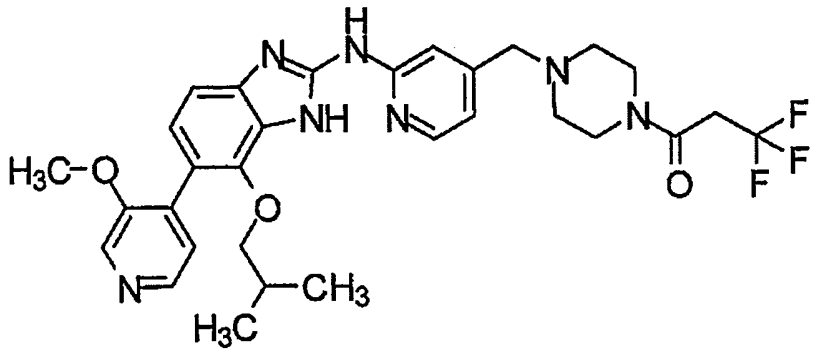
LC-MS (方法2): R_t = 1.35 min；MS (ESIpos): m/z = 556 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.683 (3.26), 0.688 (2.16), 0.703 (4.05), 0.711 (3.89), 0.719 (3.35), 0.723 (3.77), 0.730 (1.84), 0.814 (1.49), 0.830 (3.28), 0.836 (1.82), 0.851 (16.00), 0.858 (6.12), 0.867 (15.82), 0.894 (1.28), 0.910 (1.21), 0.936 (1.65), 0.953 (1.68), 1.237 (2.80), 1.394 (0.74), 1.873 (0.96), 1.889 (1.16), 1.905 (0.96), 1.965 (1.40), 2.327 (1.44), 2.356 (1.68), 2.435 (1.79), 2.523 (4.01), 2.669 (1.12), 3.512

(6.15), 3.705 (1.58), 3.875 (12.99), 4.296 (4.71), 4.312 (4.54), 6.926 (3.31), 6.932 (2.02), 6.946 (1.89), 7.005 (2.54), 7.025 (2.68), 7.136 (1.65), 7.140 (1.66), 7.150 (1.65), 7.153 (1.72), 7.227 (2.84), 7.260 (2.84), 7.280 (2.31), 8.130 (2.26), 8.143 (2.16), 8.258 (2.23), 8.271 (2.09), 10.719 (2.72), 12.187 (2.40)。

實例50.01

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(120 mg，約171 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(23 μl，98%純度，260 μmol)為起始物質，實例50.01係類似於用於製備實例05.01之程序而製備。

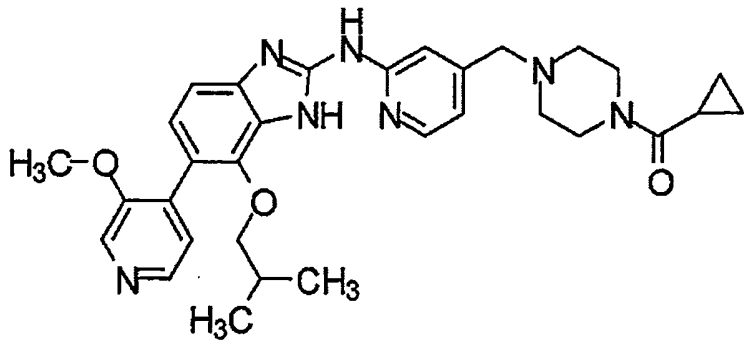
產量：58.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 598 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.75 (d, 6H), 1.70 - 1.87 (m, 1H), 2.41 (br dd, 4H), 3.43 - 3.57 (m, 6H), 3.59 - 3.71 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.25 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.17 - 7.25 (m, 3H), 8.21 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 12.15 (s, 1H)。

實例50.02

環丙基{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(120 mg，約171 μmol)及環丙烷甲酸(21 μl，98%純度，260 μmol)為起始物質，實例50.02係類似於用於製備實例05.01之程序而製備。

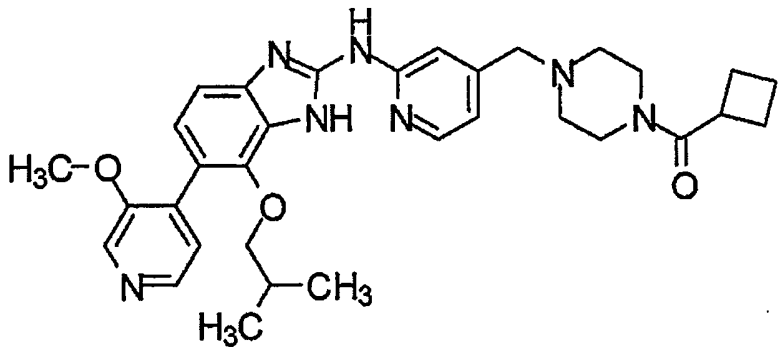
產量：62.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIpos): m/z = 556 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.66 - 0.80 (m, 10H), 1.78 (dt, 1H), 1.90 - 2.03 (m, 1H), 2.32 - 2.48 (m, 4H), 3.52 (s, 4H), 3.71 (br s, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.25 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.94 (br d, 1H), 7.21 (dt, 3H), 8.21 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 12.16 (s, 1H)。

實例50.03

環丁基{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(120 mg，約171 μmol)及環丁烷甲酸(25 μl，98%純度，260 μmol)為起始物質，實例50.03係類似於用於製備實例05.01之程序而製備。

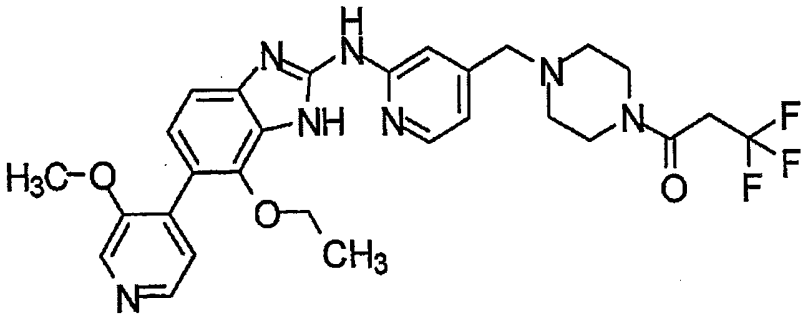
產量：88.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.75 (d, 6H), 1.67 - 1.81 (m, 2H), 1.82 - 1.96 (m, 1H), 1.99 - 2.22 (m, 4H), 2.35 (br d, 4H), 3.49 (s, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.25 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.16 - 7.25 (m, 3H), 8.21 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 12.15 (s, 1H)。

實例51.01

1-{4-[(2-{[7-乙氧基-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗7-乙氧基-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(250 mg，約378 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(50

μl，570 μmol)為起始物質，實例51.01係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

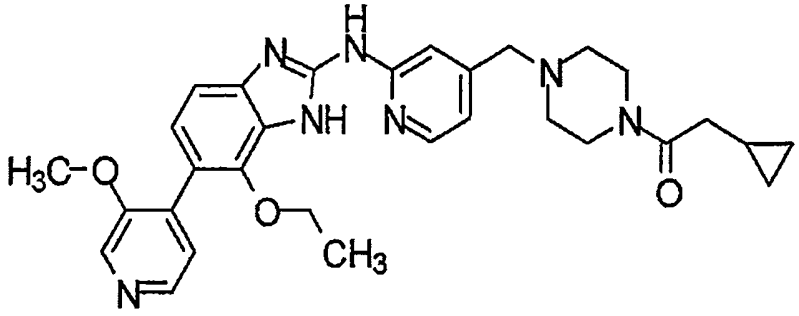
產量：100.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min；MS (ESIpos): m/z = 570 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.131 (5.68), 1.149 (12.32), 1.154 (1.75), 1.167 (5.91), 1.172 (2.35), 1.190 (1.05), 1.986 (3.46), 2.366 (1.53), 2.378 (2.32), 2.390 (1.80), 2.408 (1.73), 2.420 (2.32), 2.432 (1.69), 2.522 (1.37), 3.456 (1.70), 3.469 (2.35), 3.480 (2.00), 3.492 (2.04), 3.513 (6.88), 3.604 (1.16), 3.631 (3.33), 3.659 (3.13), 3.686 (1.00), 3.820 (16.00), 4.018 (0.77), 4.036 (0.74), 4.533 (1.15), 4.550 (3.62), 4.568 (3.57), 4.585 (1.15), 5.755 (3.03), 6.792 (2.86), 6.812 (2.99), 6.915 (1.62), 6.919 (1.68), 6.929 (1.76), 6.932 (1.72), 7.180 (2.88), 7.192 (4.57), 7.213 (3.26), 7.233 (2.70), 8.206 (3.20), 8.218 (2.92), 8.257 (2.75), 8.270 (2.62), 8.384 (4.97), 10.689 (3.24), 12.132 (2.74)。

實例51.02

2-環丙基-1-{4-[(2-{[7-乙氧基-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮



以粗7-乙氧基-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(200 mg，約302 μmol)及環丙基乙酸(42 μl，

450 μmol)為起始物質，實例51.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

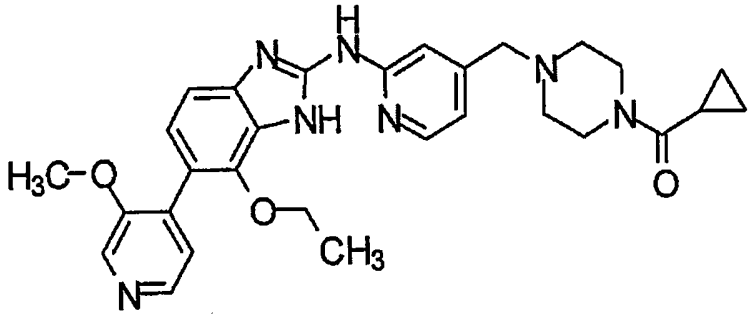
產量：50.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.09 min ; MS (ESIpos): m/z = 542 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.000 (0.94), 0.011 (3.25), 0.014 (2.94), 0.023 (3.26), 0.026 (3.00), 0.037 (1.07), 0.330 (1.16), 0.339 (2.82), 0.344 (2.96), 0.350 (1.48), 0.354 (1.44), 0.360 (3.01), 0.364 (2.87), 0.375 (1.09), 0.854 (1.06), 1.047 (5.83), 1.064 (12.53), 1.071 (4.46), 1.082 (5.79), 1.089 (8.19), 1.107 (3.86), 1.905 (13.05), 2.153 (5.25), 2.170 (5.09), 2.273 (2.18), 2.293 (1.97), 2.306 (2.17), 3.368 (2.13), 3.380 (1.94), 3.413 (6.49), 3.738 (16.00), 3.916 (1.04), 3.935 (2.95), 3.952 (2.96), 3.970 (0.98), 4.449 (1.14), 4.467 (3.67), 4.485 (3.64), 4.503 (1.11), 6.707 (2.95), 6.728 (3.14), 6.832 (1.60), 6.835 (1.64), 6.845 (1.69), 6.848 (1.68), 7.097 (3.08), 7.109 (5.16), 7.131 (3.18), 7.151 (2.78), 8.124 (3.28), 8.135 (3.01), 8.172 (2.67), 8.185 (2.51), 8.301 (5.03), 10.620 (3.23), 12.056 (2.74)。

實例51.03

環丙基{4-[(2-{[7-乙氧基-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗7-乙氧基-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-

基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，約227 μmol)及環丙烷甲酸(28 μl，95%純度，340 μmol)為起始物質，實例51.03係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

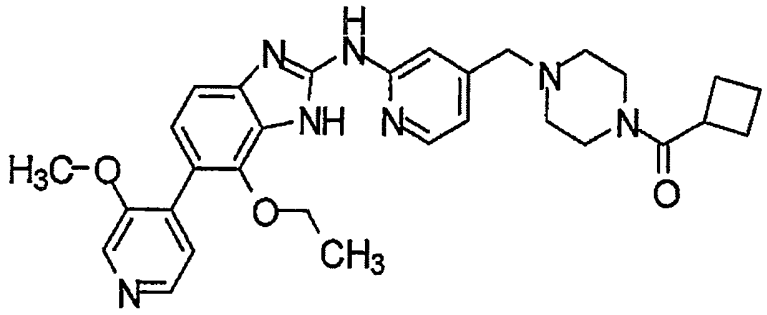
產量：30.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 528 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.676 (1.50), 0.683 (3.35), 0.689 (2.09), 0.696 (1.72), 0.703 (4.06), 0.708 (3.54), 0.713 (3.68), 0.720 (3.43), 0.725 (3.98), 0.732 (1.83), 1.132 (5.83), 1.149 (12.24), 1.155 (2.06), 1.167 (6.01), 1.173 (2.60), 1.191 (1.16), 1.942 (0.80), 1.949 (0.87), 1.961 (1.47), 1.973 (0.87), 1.980 (0.86), 1.988 (4.23), 2.085 (4.51), 2.361 (1.58), 2.440 (1.62), 3.513 (6.33), 3.700 (1.46), 3.821 (16.00), 4.019 (0.95), 4.037 (0.95), 4.533 (0.99), 4.551 (2.93), 4.569 (2.89), 4.586 (0.97), 5.756 (5.66), 6.792 (2.10), 6.812 (2.27), 6.927 (1.82), 6.940 (1.87), 7.181 (2.34), 7.193 (2.98), 7.201 (3.06), 7.213 (2.81), 7.233 (2.22), 8.208 (2.63), 8.219 (2.57), 8.260 (2.94), 8.273 (2.77), 8.385 (4.23), 10.691 (2.87), 12.133 (2.64)。

實例51.04

環丁基{4-[(2-{[7-乙氧基-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗7-乙氧基-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(200 mg，約302 μmol)及環丁烷甲酸(43 μl，450 μmol)為起始物質，實例51.04係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

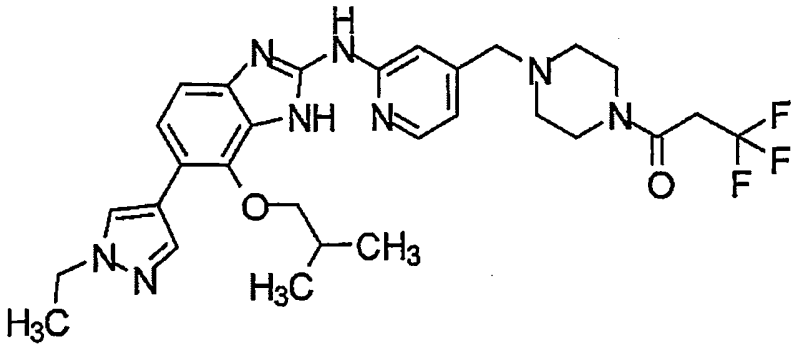
產量：50.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 542 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.128 (5.83), 1.146 (12.86), 1.154 (3.59), 1.163 (6.14), 1.172 (6.76), 1.189 (3.34), 1.838 (0.69), 1.859 (1.33), 1.882 (1.02), 1.886 (0.99), 1.987 (11.56), 2.049 (1.46), 2.058 (1.08), 2.065 (1.05), 2.071 (1.67), 2.080 (1.29), 2.097 (1.03), 2.102 (0.92), 2.120 (1.90), 2.125 (1.26), 2.142 (2.06), 2.147 (1.66), 2.165 (0.95), 2.171 (1.07), 2.345 (4.13), 3.300 (1.17), 3.319 (3.19), 3.468 (2.22), 3.485 (6.10), 3.820 (16.00), 3.999 (0.93), 4.016 (2.55), 4.034 (2.47), 4.053 (0.79), 4.531 (1.16), 4.549 (3.63), 4.566 (3.56), 4.584 (1.12), 6.790 (2.87), 6.810 (3.00), 6.907 (1.65), 6.923 (1.78), 7.179 (4.15), 7.191 (3.45), 7.213 (3.17), 7.233 (2.70), 8.206 (3.18), 8.218 (3.04), 8.251 (2.77), 8.263 (2.63), 8.384 (5.09), 10.699 (3.23), 12.137 (2.81)。

實例52.01

1-{4-[(2-{[6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(248 mg，約453 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(61 μl，98%純度，680 μmol)為起始物質，實例52.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

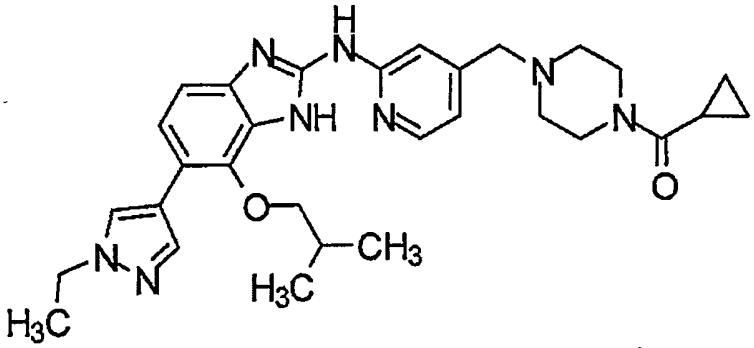
產量：24.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.26 min；MS (ESIpos): m/z = 585 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1.00 (d, 6H), 1.41 (t, 3H), 2.07 (dt, 1H), 2.35 - 2.45 (m, 4H), 3.44 - 3.57 (m, 6H), 3.66 (q, 2H), 3.78 (br d, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.36 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.10 - 7.32 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.61 (s, 1H), 12.02 (s, 1H), 12.11 - 12.20 (m, 1H)。

實例52.02

環丙基{4-[(2-{[6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(248 mg，約453 μmol)及環丙烷甲酸(55 μl，98%純度，680 μmol)為起始物質，實例52.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

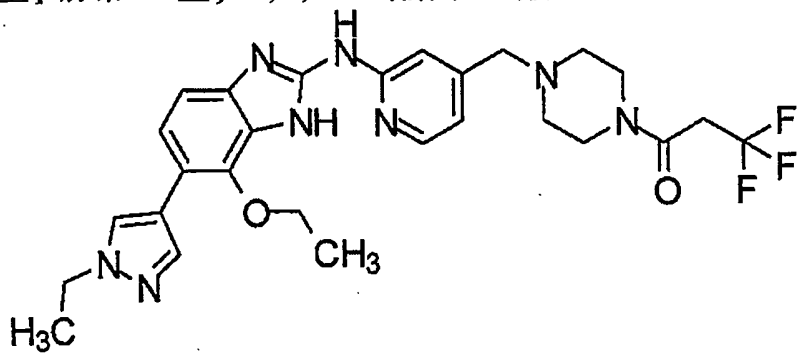
產量：49.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 0.65 - 0.78 (m, 4H), 1.00 (d, 6H), 1.37 - 1.45 (m, 3H), 1.92 - 2.13 (m, 2H), 2.32 - 2.47 (m, 4H), 3.51 (s, 4H), 3.71 (br s, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.36 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.10 - 7.31 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.61 (s, 1H), 12.02 (s, 1H), 12.16 (br s, 1H)。

實例53.01

1-{4-[(2-{[7-乙氧基-6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗7-乙氧基-6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(200 mg，約311 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(41 μl，470 μmol)為起始物質，實例53.01係類似於用於製備實例16.01.02之程序而製備。

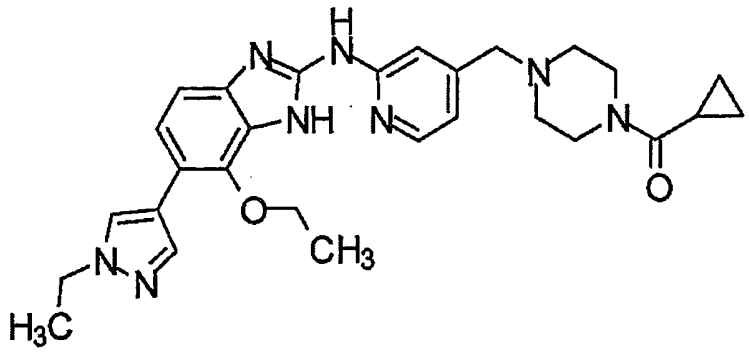
產量：7.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.006 (0.46), 1.232 (1.56), 1.347 (2.97), 1.365 (6.15), 1.383 (3.61), 1.389 (4.80), 1.407 (9.24), 1.425 (4.34), 2.318 (0.67), 2.323 (1.47), 2.327 (2.02), 2.331 (1.47), 2.337 (0.76), 2.376 (2.05), 2.387 (1.77), 2.403 (1.84), 2.416 (2.26), 2.518 (16.00), 2.523 (13.37), 2.529 (8.84), 2.540 (10.68), 2.660 (0.80), 2.665 (1.56), 2.669 (2.05), 2.674 (1.44), 2.678 (0.70), 3.308 (1.07), 3.455 (1.80), 3.468 (2.29), 3.479 (2.02), 3.507 (5.78), 3.610 (0.98), 3.628 (0.73), 3.637 (2.69), 3.655 (0.83), 3.664 (2.51), 3.692 (0.83), 4.135 (0.92), 4.153 (2.72), 4.171 (2.78), 4.189 (0.98), 4.543 (0.86), 4.560 (2.57), 4.578 (2.57), 4.595 (0.86), 6.903 (1.25), 6.919 (1.28), 7.159 (1.99), 7.164 (2.23), 7.179 (3.03), 7.196 (3.06), 7.217 (1.01), 7.837 (3.73), 8.059 (3.37), 8.223 (0.46), 8.239 (1.87), 8.252 (1.71), 10.678 (1.93), 12.039 (1.90)。

實例53.02

環丙基{4-[(2-{[7-乙氧基-6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗7-乙氧基-6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(200 mg，約311 μmol)及環丙烷甲酸(39 μl，95%純度，470 μmol)為起始物質，實例53.02係類似於用於製備實例

16.01.02之程序而製備。

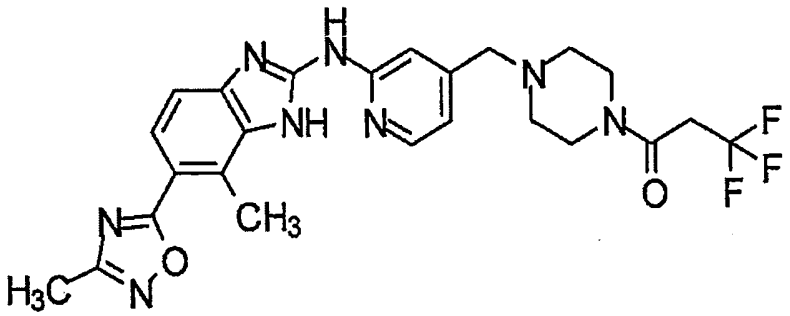
產量：30.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min；MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.682 (3.37), 0.702 (4.15), 0.706 (4.08), 0.711 (4.11), 0.723 (4.06), 1.348 (3.15), 1.366 (6.16), 1.389 (5.71), 1.407 (8.40), 1.425 (4.20), 1.950 (1.00), 1.962 (1.40), 1.973 (0.94), 1.980 (0.80), 2.356 (2.28), 3.334 (16.00), 3.699 (2.08), 4.135 (1.19), 4.153 (3.23), 4.172 (3.22), 4.189 (1.20), 4.544 (1.04), 4.562 (2.74), 4.579 (2.71), 4.597 (1.00), 6.910 (1.80), 6.924 (1.89), 7.171 (3.40), 7.181 (3.78), 7.197 (3.07), 7.218 (1.03), 7.839 (4.28), 8.060 (3.71), 8.240 (2.08), 8.253 (2.11), 10.682 (2.57), 12.043 (2.50)。

實例54.01

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[7-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗7-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(235 mg，約457 μmol)及3,3,3-三氟丙酸(120 μl，1.4 mmol)為起始物質，實例54.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

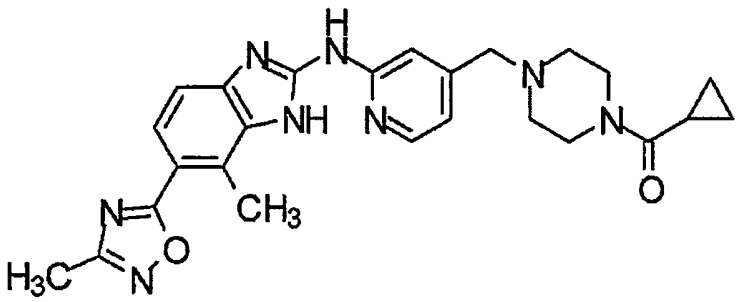
產量：100 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 515 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]= 2.42 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.38 (br. s., 8H), 3.61 - 3.82 (m, 4H), 7.09 (d, 1H), 7.29 (br. s., 1H), 7.52 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 11.26 (br. s., 1H), 12.50 (br. s., 1H)。

實例54.02

環丙基{4-[(2-{[7-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗7-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(235 mg，約457 μmol)及環丙烷甲酸(110 μl，1.4 mmol)為起始物質，實例54.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

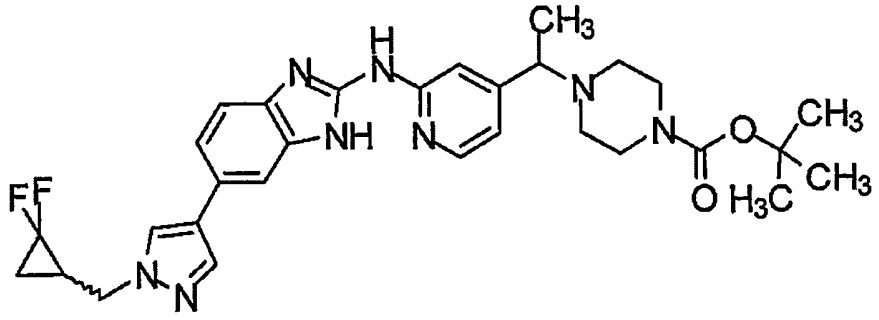
產量：43 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min；MS (ESIpos): m/z = 473 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.66 - 0.74 (m, 4H), 1.90 - 2.00 (m, 1H), 2.36 (br. s., 2H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (br. s., 2H), 2.83 (s, 3H), 3.52 (br. s., 4H), 3.70 (br. s., 2H), 6.95 (d, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.50 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.89 (br. s., 1H), 12.41 (br. s., 1H)。

實例55.01

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以粗4-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺(360 mg，1.36 mmol) 化合物55.03為起始物質，實例55.01係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。

產量：369 mg之90%純標題化合物。

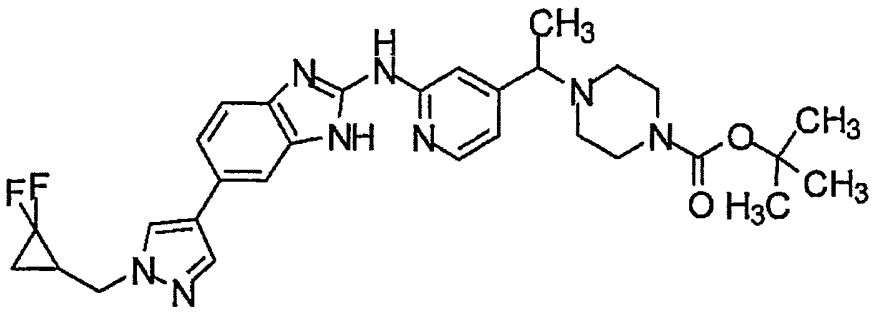
LC-MS (方法2): R_t = 1.31 min；MS (ESIpos): m/z = 579 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.28 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.47 - 1.59 (m, 1H), 1.64 - 1.78 (m, 1H), 2.20 - 2.34 (m, 3H), 2.35 - 2.44 (m, 2H), 2.51 - 2.53 (m, 2H), 3.32 (br s, 2H), 3.44 (q, 1H), 4.16 - 4.33 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.39 - 7.67 (m, 2H), 7.77 - 7.91 (m, 1H), 8.10 (br d, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.56 (br s, 1H), 12.04 (br s, 1H)。

- 含有乙醇。

實例55.01.01

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺(160 mg，參見化合物55.03.01)為起始物質，實例55.01.01係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。

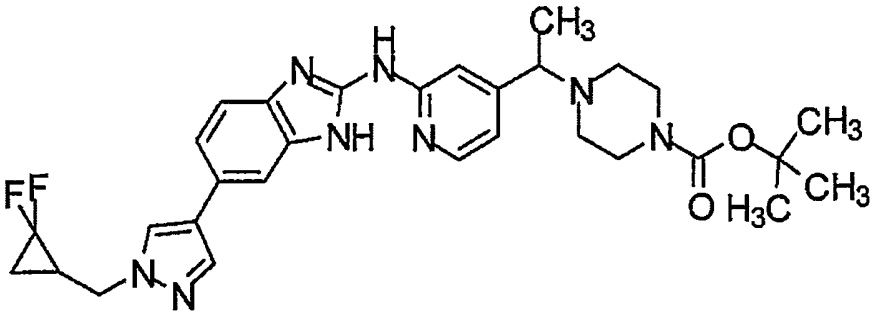
產量：74 mg之86%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 579 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.28 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.48 - 1.59 (m, 1H), 1.64 - 1.77 (m, 1H), 2.25 - 2.44 (m, 5H), 3.24 - 3.32 (m, 4H), 3.43 (q, 1H), 4.17 - 4.36 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.18 - 7.48 (m, 2H), 7.50 - 7.68 (m, 1H), 7.85 (br d, 1H), 8.04 - 8.16 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.56 (br s, 1H), 12.03 (br s, 1H)。

實例55.01.02

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺(140 mg，參見化合物55.03.02)為起始物質，實例55.01.02係類似於用於

製備實例39.02.01之程序而製備。

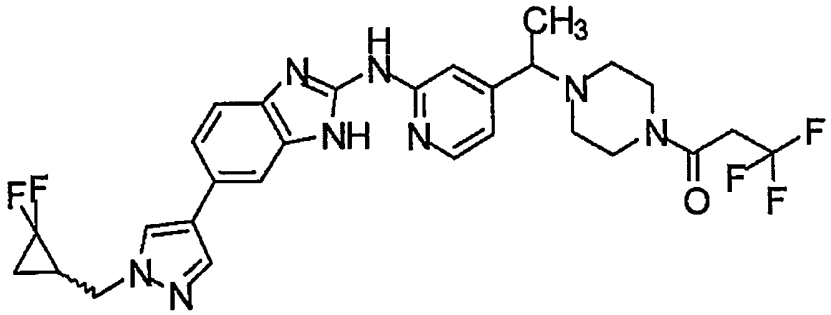
產量：85 mg之88%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 579 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.28 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.50 - 1.59 (m, 1H), 1.70 (tdd, 1H), 2.20 - 2.44 (m, 5H), 3.24 - 3.32 (m, 4H), 3.39 - 3.48 (m, 1H), 4.18 - 4.34 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.25 (br d, 1H), 7.32 - 7.45 (m, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.58 (br s, 1H), 12.06 (br s, 1H)。

實例55.02

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(210 mg，化合物55.04)為起始物質，實例55.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

產量：127 mg之94%純標題化合物。

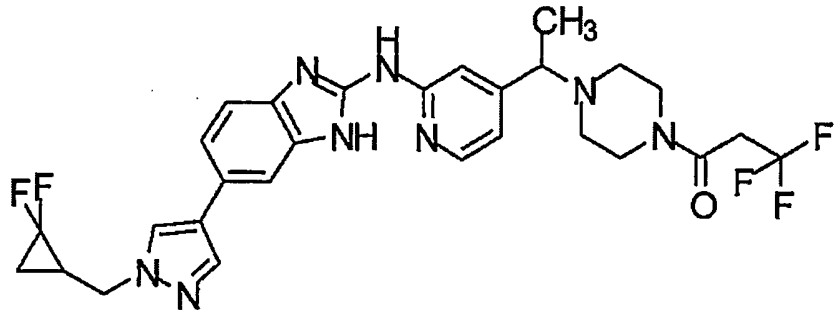
LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 590 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.39 (br s, 4H), 1.48 - 1.60

(m, 1H), 1.64 - 1.78 (m, 1H), 2.22 - 2.32 (m, 1H), 3.17 - 3.57 (m, 7H), 3.64 (q, 2H), 4.29 (br d, 2H), 7.18 (br d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.46 - 7.60 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.43 (br d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.77 (dd, 1H)。

實例55.02.01

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以6-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(45 mg，參見化合物55.04.01)為起始物質，實例55.02.01係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

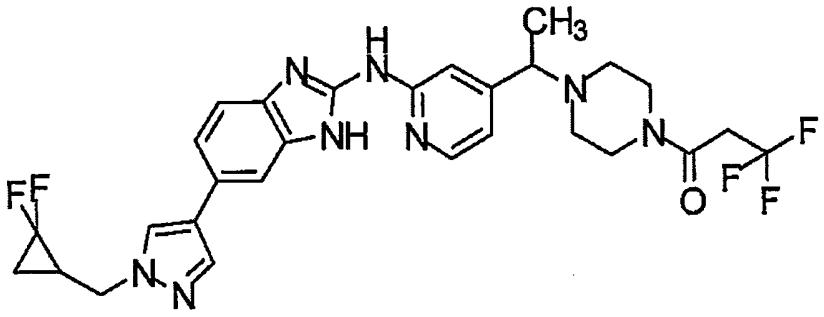
產量：18 mg之92%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIpos): m/z = 589 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.30 (d, 3H), 1.47 - 1.59 (m, 1H), 1.64 - 1.77 (m, 1H), 2.22 - 2.47 (m, 5H), 3.39 - 3.52 (m, 5H), 3.62 (q, 2H), 4.17 - 4.34 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.21 - 7.67 (m, 3H), 7.78 - 7.90 (m, 1H), 8.04 - 8.16 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.57 (br s, 1H), 12.04 (br d, 1H)。

實例55.02.02

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以6-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(37 mg，參見化合物55.04.02)為起始物質，實例55.02.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

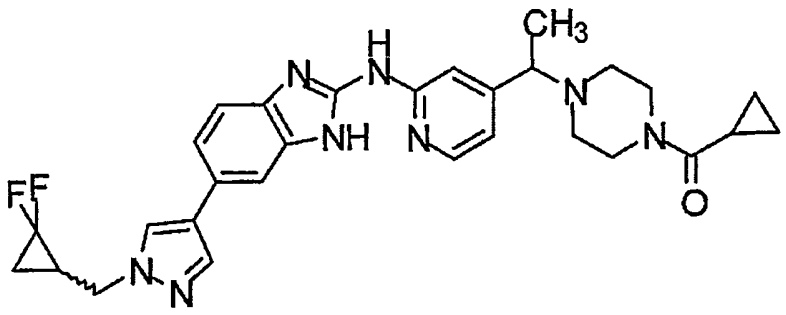
產量：19 mg之93%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIpos): m/z = 589 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.30 (d, 3H), 1.48 - 1.59 (m, 1H), 1.70 (tdd, 1H), 2.23 - 2.47 (m, 5H), 3.39 - 3.53 (m, 5H), 3.62 (q, 2H), 4.14 - 4.34 (m, 2H), 6.93 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20 - 7.48 (m, 2H), 7.51 - 7.67 (m, 1H), 7.79 - 7.90 (m, 1H), 8.04 - 8.17 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.57 (br s, 1H), 12.04 (br d, 1H)。

實例55.03

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



以6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(210 mg，化合物55.04)為起始物質，實例55.03係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

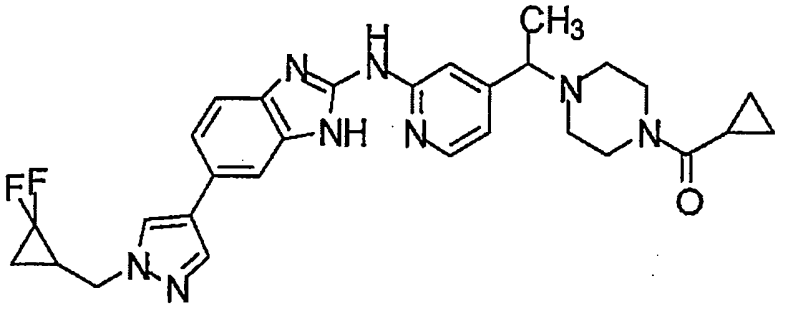
產量：112 mg之94%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.12 min；MS (ESIpos): m/z = 548 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.64 - 0.75 (m, 4H), 1.38 (br d, 2H), 1.45 - 1.60 (m, 1H), 1.71 (tdd, 1H), 1.87 - 2.01 (m, 1H), 2.21 - 2.32 (m, 1H), 3.13 - 3.87 (m, 9H), 4.20 - 4.36 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.40 - 7.56 (m, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.77 (dd, 1H)。

實例55.03.01

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



以6-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R

或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(45 mg，參見化合物55.04.01)為起始物質，實例55.03.01係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

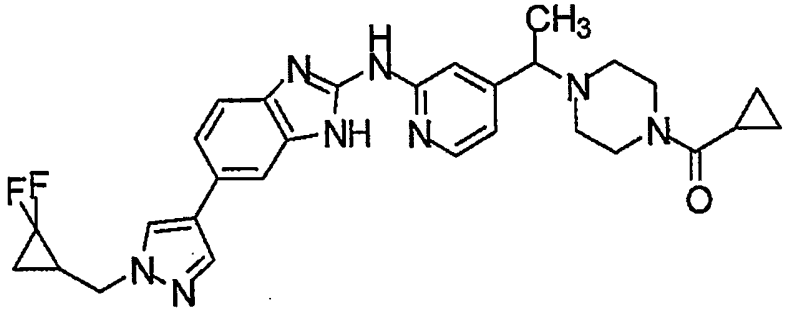
產量：19 mg之90%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.61 - 0.75 (m, 4H), 1.28 - 1.33 (m, 3H), 1.53 (ddt, 1H), 1.65 - 1.78 (m, 1H), 1.89 - 1.97 (m, 1H), 2.20 - 2.45 (m, 5H), 3.40 - 3.53 (m, 3H), 3.60 - 3.75 (m, 2H), 4.19 - 4.34 (m, 2H), 6.94 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20 - 7.48 (m, 2H), 7.50 - 7.68 (m, 1H), 7.77 - 7.90 (m, 1H), 8.04 - 8.16 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.57 (br s, 1H), 12.03 (br s, 1H)。

實例55.03.02

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



以6-(1-{[(1R或1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(37 mg，參見化合物55.04.02)為起始物質，實例55.03.02係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

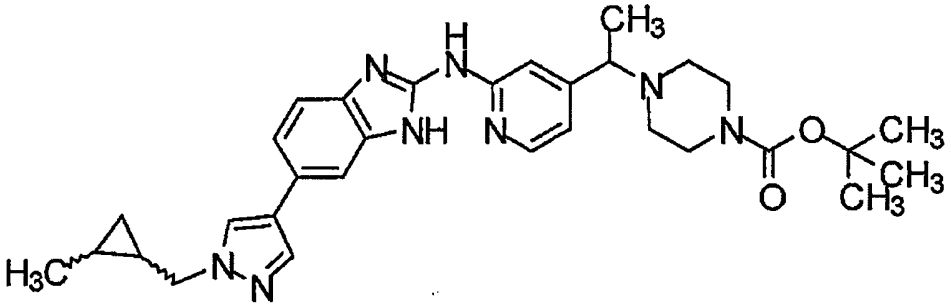
產量：18 mg之93%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 547 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.60 - 0.75 (m, 4H), 1.30 (d, 3H), 1.47 - 1.58 (m, 1H), 1.70 (tdd, 1H), 1.87 - 1.99 (m, 1H), 2.19 - 2.43 (m, 5H), 3.39 - 3.55 (m, 3H), 3.67 (br s, 2H), 4.17 - 4.36 (m, 2H), 6.94 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20 - 7.48 (m, 2H), 7.49 - 7.68 (m, 1H), 7.77 - 7.92 (m, 1H), 8.02 - 8.17 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.57 (br s, 1H), 12.04 (br d, 1H)。

實例56.01

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS,2RS)-2-甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-(1-{[(1RS,2RS)-2-甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)苯-1,2-二胺(350 mg，1.44 mmol，化合物56.03)為起始物質，實例56.01係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。

產量：188 mg之83%純標題化合物。

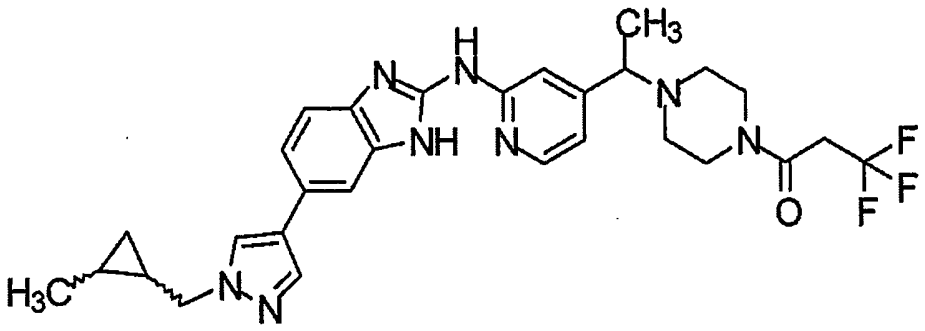
LC-MS (方法2): R_t = 1.38 min；MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.22 - 0.35 (m, 1H), 0.55 (dt, 1H), 0.77 - 0.89 (m, 1H), 0.94 - 1.00 (m, 1H), 0.99 - 1.05 (m, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.24 - 2.34 (m, 2H), 2.34 - 2.44 (m, 2H), 3.32 (br s, 4H), 3.43 (q, 1H), 3.88 - 4.20 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.18 - 7.48 (m, 2H), 7.49 - 7.67 (m, 1H), 7.79 (br s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.24 (d,

1H), 10.56 (br s, 1H), 12.02 (br s, 1H)。

實例56.02

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS,2RS)-2-甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以6-(1-{[(1RS,2RS)-2-甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(310 mg，化合物56.04)為起始物質，實例56.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

產量：101 mg之93%純標題化合物。

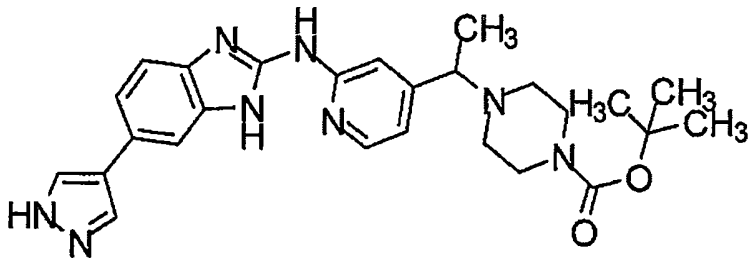
LC-MS (方法2): R_t = 1.22 min；MS (ESIpos): m/z = 568 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.26 - 0.35 (m, 1H), 0.55 (dt, 1H), 0.77 - 0.89 (m, 1H), 0.92 - 1.00 (m, 1H), 0.99 - 1.06 (m, 3H), 1.30 (d, 3H), 2.27 - 2.46 (m, 4H), 3.40 - 3.52 (m, 5H), 3.62 (q, 2H), 3.86 - 4.19 (m, 2H), 6.93 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20 - 7.47 (m, 2H), 7.49 - 7.67 (m, 1H), 7.78 (br d, 1H), 8.06 (br d, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.56 (br s, 1H), 12.03 (br s, 1H)。

實例57.01

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-

基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



將4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，808 μmol) 化合物57.03溶解於13 mL THF中，且添加氟化四丁銨(8.1 ml，1.0 M，8.1 mmol)。將此混合物在70℃下攪拌3小時。在減壓下移除THF。將殘餘物用乙酸乙酯及水稀釋。分離各層，且將水層用二氯甲烷/異丙醇(7:3)萃取兩次。將經合併之有機層使用抗水濾紙乾燥，且在減壓下濃縮澄清濾液。藉由急驟層析純化粗產物。將殘餘物用水稀釋。米色固體沈澱。在真空下將其濾出。將濾餅在50℃下乾燥隔夜。

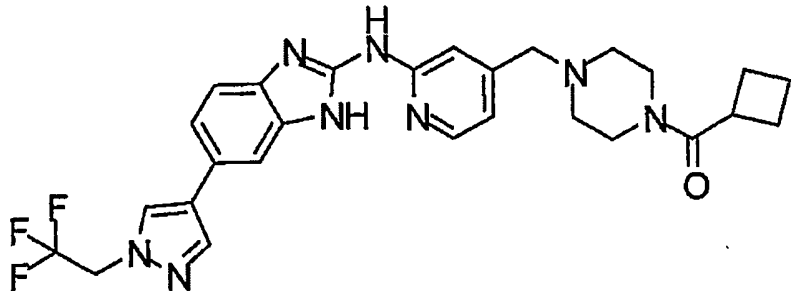
產量：276 mg (64%)之91%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.22 min；MS (ESIpos): m/z = 489 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.28 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.48 - 1.68 (m, 2H), 2.20 - 2.34 (m, 2H), 2.34 - 2.43 (m, 2H), 3.09 - 3.21 (m, 2H), 3.43 (q, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.20 - 7.48 (m, 2H), 7.51 - 7.70 (m, 1H), 7.73 - 8.16 (m, 2H), 8.24 (d, 1H), 10.54 (br s, 1H), 12.02 (br s, 1H), 12.81 (br s, 1H)

實例58.01.01

環丁基(4-{[2-({6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



以粗N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg)及環丁烷甲酸(36 µl，360 µmol)為起始物質，實例58.01.01係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

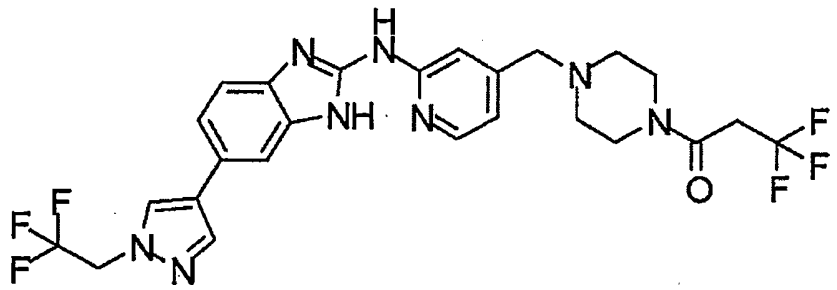
產量：60 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.036 (0.50), 1.053 (1.05), 1.071 (0.53), 1.708 (0.47), 1.722 (0.42), 1.732 (0.58), 1.837 (0.42), 1.858 (0.83), 1.882 (0.70), 1.908 (0.42), 2.049 (1.04), 2.058 (0.81), 2.074 (3.06), 2.099 (0.75), 2.121 (1.30), 2.143 (1.40), 2.167 (0.70), 2.172 (0.75), 2.346 (3.31), 3.297 (0.83), 3.320 (2.36), 3.334 (16.00), 3.436 (0.41), 3.441 (0.46), 3.471 (1.81), 3.487 (4.84), 5.133 (0.95), 5.155 (0.95), 5.758 (0.87), 6.903 (1.34), 6.917 (1.36), 7.180 (1.86), 7.271 (0.49), 8.241 (1.99), 8.254 (1.89), 10.599 (1.21), 12.056 (1.14)。

實例58.01.02

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



以粗N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg)及3,3,3-三氟丙酸(32 µl，360 µmol)為起始物質，實例58.01.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

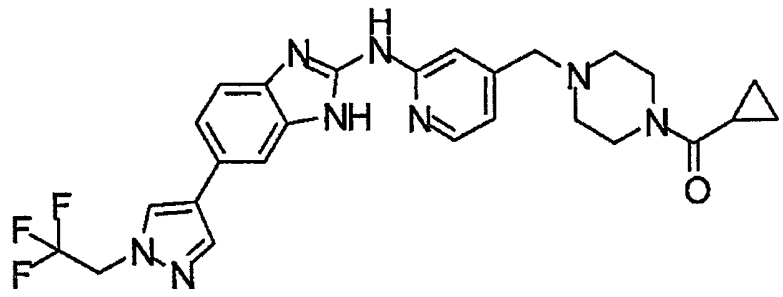
產量：30 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIneg): m/z = 565 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.368 (3.26), 2.380 (4.90), 2.392 (3.68), 2.409 (3.28), 2.421 (4.57), 2.432 (3.52), 2.461 (1.23), 2.465 (1.31), 2.470 (1.18), 2.518 (4.12), 2.523 (2.80), 3.382 (0.42), 3.457 (3.28), 3.471 (4.53), 3.482 (3.96), 3.494 (3.96), 3.517 (16.00), 3.609 (2.28), 3.637 (6.68), 3.664 (6.22), 3.692 (1.90), 4.047 (1.86), 5.135 (2.15), 5.155 (2.15), 6.913 (4.05), 6.916 (3.85), 6.926 (4.03), 6.929 (3.90), 7.189 (4.18), 7.266 (1.12), 7.323 (0.72), 7.449 (0.66), 7.565 (0.92), 7.659 (0.77), 7.943 (0.88), 8.001 (0.98), 8.146 (0.94), 8.195 (1.03), 8.248 (6.52), 8.262 (6.15), 10.601 (3.15), 12.055 (3.92)。

實例58.01.03

環丙基(4-{[2-({6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



以粗N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg)及環丙烷甲酸(30 µl，360 µmol)為起始物質，實例58.01.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

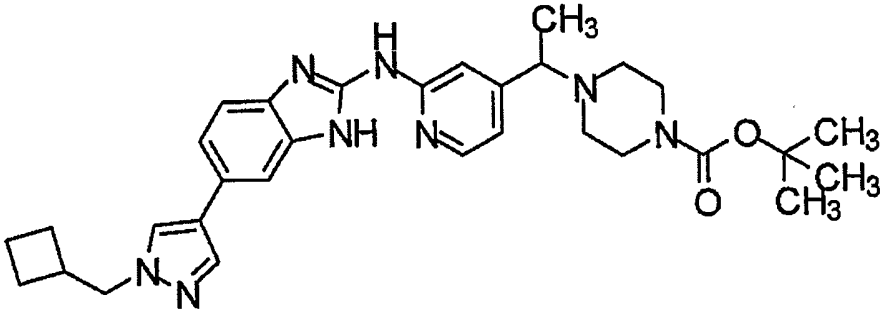
產量：60.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 524 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.675 (0.67), 0.682 (1.52), 0.687 (0.95), 0.694 (0.75), 0.701 (1.83), 0.707 (1.47), 0.712 (1.61), 0.720 (1.53), 0.724 (1.84), 0.731 (0.85), 1.962 (0.67), 2.074 (0.70), 2.359 (0.74), 2.441 (0.76), 2.518 (0.75), 2.522 (0.51), 3.333 (16.00), 3.701 (0.70), 5.133 (0.63), 5.154 (0.62), 6.919 (0.96), 6.922 (0.95), 6.932 (0.96), 6.935 (0.98), 7.194 (1.32), 8.250 (1.54), 8.263 (1.46), 10.606 (0.78), 12.060 (0.73)。

實例59.01.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(單一立體異構體A)



在室溫下向1H-咪唑(24.4 mg，359 µmol)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮

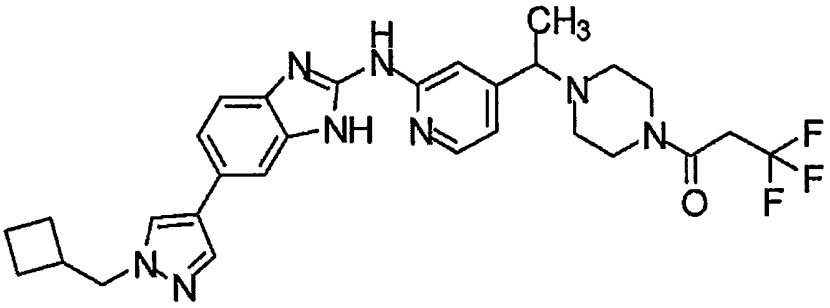
(427 mg，90%純度，2.15 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於二氯甲烷(10 mL)中之4-[(1R或1S)-1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(單一立體異構體A) (化合物36.05) (550 mg，1.79 mmol)。將混合物在室溫下攪拌14小時。添加溶解於二氯甲烷(10 mL)中之4-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺(538 mg，2.15 mmol，化合物59.03)，且將混合物在室溫下攪拌14小時。對粗反應混合物進行矽膠層析，得到1.80 g之固體，將其溶解於二氯甲烷(22 mL)中。添加EDC (385 mg，2.01 mmol)，且將混合物攪拌62小時。進一步添加EDC (385 mg，2.01 mmol)，且將混合物攪拌4小時。添加二氯甲烷及甲醇(10:1混合物)及水，將混合物攪拌30分鐘。添加飽和氯化銨溶液，且將混合物用二氯甲烷萃取。相繼進行胺基相矽膠層析及矽膠層析，得到680 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.40 min；MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.273 (1.79), 1.290 (1.76), 1.376 (16.00), 1.793 (0.43), 1.811 (0.67), 1.822 (0.74), 1.826 (0.69), 1.831 (0.80), 1.840 (0.47), 1.991 (0.50), 2.000 (0.45), 2.004 (0.40), 2.012 (0.46), 2.292 (0.42), 2.305 (0.50), 2.378 (0.50), 2.390 (0.44), 2.518 (0.84), 2.523 (0.57), 3.421 (0.46), 3.437 (0.45), 4.120 (0.81), 4.138 (0.79), 6.908 (0.56), 6.911 (0.57), 6.922 (0.57), 6.924 (0.57), 7.155 (0.85), 8.237 (0.95), 8.250 (0.89)。

實例59.01.02

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮(單一立體異構體A)



以粗6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(單一立體異構體A) (150 mg，化合物59.04)及3,3,3-三氟丙酸(22 µl，240 µmol)為起始物質，實例59.01.02係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

產量：35.0 mg之標題化合物。

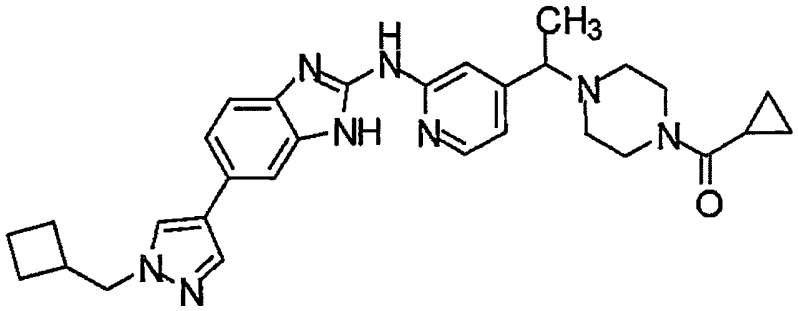
LC-MS (方法2): R_t = 1.24 min；MS (ESIpos): m/z = 567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.070 (0.67), 1.087 (1.34), 1.105 (0.71), 1.230 (0.78), 1.287 (15.71), 1.303 (16.00), 1.353 (0.80), 1.771 (2.90), 1.791 (4.72), 1.811 (7.62), 1.822 (8.44), 1.831 (8.92), 1.858 (4.62), 1.880 (2.75), 1.897 (1.18), 1.969 (2.58), 1.983 (4.09), 1.991 (5.21), 1.999 (5.33), 2.012 (5.19), 2.326 (4.98), 2.336 (5.27), 2.423 (5.94), 2.668 (1.34), 2.741 (1.20), 2.758 (2.56), 2.777 (3.32), 2.795 (2.71), 2.815 (1.26), 3.144 (0.40), 3.370 (1.47), 3.388 (1.41), 3.434 (10.48), 3.452 (8.21), 3.470 (10.58), 3.578 (3.07), 3.605 (8.29), 3.632 (7.96), 3.660 (2.79), 4.120 (11.04), 4.138 (10.84), 6.920 (5.71), 6.934 (5.90), 7.167 (9.07), 7.226 (3.00), 7.245 (3.89), 7.372 (1.34), 7.566 (1.93), 7.776 (4.87), 8.037 (4.16), 8.246 (7.48), 8.260 (7.24), 10.570 (3.93), 12.030 (3.21)。

實例59.01.03

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-

基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮(單一立體異構體A)



以粗6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(單一立體異構體A) (150 mg，化合物59.04)及環丙烷甲酸(20 µl，240 µmol)為起始物質，實例59.01.03係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

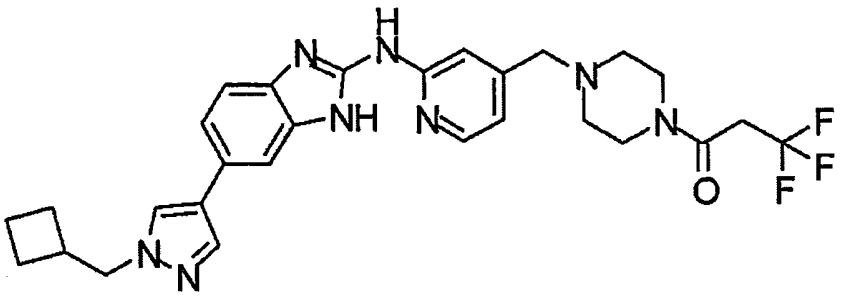
產量：40.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.661 (8.93), 0.689 (11.46), 0.700 (11.20), 0.768 (0.88), 0.849 (0.68), 1.006 (0.43), 1.070 (3.51), 1.087 (6.63), 1.105 (3.67), 1.178 (1.68), 1.232 (2.87), 1.288 (15.91), 1.304 (16.00), 1.770 (2.99), 1.791 (4.82), 1.810 (7.73), 1.829 (8.97), 1.857 (4.72), 1.878 (2.86), 1.898 (2.27), 1.918 (3.12), 1.930 (4.02), 1.967 (2.98), 1.982 (4.24), 1.990 (5.35), 1.998 (5.46), 2.010 (5.26), 2.324 (2.74), 2.389 (4.27), 2.670 (0.95), 2.739 (1.16), 2.758 (2.54), 2.776 (3.26), 2.795 (2.66), 2.814 (1.23), 3.144 (0.41), 3.370 (3.87), 3.387 (3.66), 3.405 (1.96), 3.433 (5.55), 3.450 (7.55), 3.466 (6.74), 3.666 (5.60), 4.119 (9.58), 4.137 (9.41), 6.926 (5.82), 6.939 (5.94), 7.176 (9.15), 7.241 (2.87), 7.297 (1.03), 7.413 (1.05), 7.533 (1.32), 7.607 (1.11), 7.778 (2.55), 8.037 (2.08), 8.246 (7.18), 8.260 (6.82), 10.573 (3.64), 12.031 (3.43)。

實例59.02.01

1-(4-{[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(125 mg，化合物59.06)及3,3,3-三氟丙酸(24 µl，260 µmol)為起始物質，實例59.02.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：30.0 mg之標題化合物。

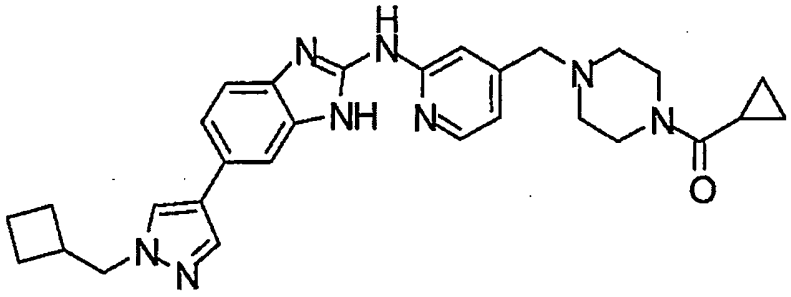
LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 553 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.753 (0.47), 1.772 (1.89), 1.793 (3.00), 1.811 (4.58), 1.819 (3.81), 1.822 (5.20), 1.826 (4.74), 1.831 (5.51), 1.840 (3.21), 1.849 (2.15), 1.859 (2.64), 1.874 (1.22), 1.881 (1.73), 1.898 (0.67), 1.969 (1.71), 1.983 (2.59), 1.991 (3.44), 2.000 (3.00), 2.004 (2.74), 2.012 (3.21), 2.030 (1.32), 2.336 (0.62), 2.365 (3.34), 2.378 (4.94), 2.390 (3.73), 2.406 (3.60), 2.419 (4.89), 2.430 (3.68), 2.518 (6.42), 2.522 (4.27), 2.539 (0.60), 2.740 (0.78), 2.759 (1.71), 2.777 (2.20), 2.796 (1.84), 2.815 (0.80), 3.456 (3.55), 3.469 (4.76), 3.481 (4.04), 3.513 (16.00), 3.608 (2.36), 3.636 (6.76), 3.663 (6.34), 3.690 (1.97), 4.046 (0.54), 4.120 (5.46), 4.139 (5.28), 6.906 (3.99), 6.908 (3.86), 6.919 (4.01), 6.922 (3.94), 7.187

(4.58), 7.234 (1.22), 7.293 (0.67), 7.414 (0.80), 7.522 (0.96), 7.615 (0.78), 7.752 (0.98), 7.800 (1.11), 8.013 (0.93), 8.060 (1.06), 8.241 (6.45), 8.255 (6.06), 10.571 (1.99), 12.010 (2.77)。

實例59.02.02

(4-{[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮



以粗6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(125 mg，化合物59.06)及環丙烷甲酸(22 µl，260 µmol)為起始物質，實例59.02.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：30.0 mg之標題化合物。

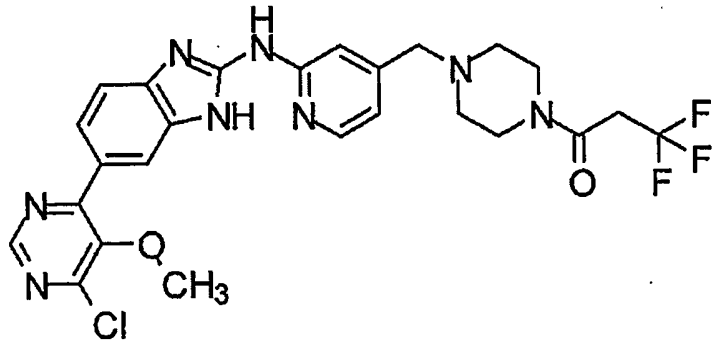
LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.663 (1.08), 0.675 (3.17), 0.682 (7.25), 0.688 (4.33), 0.695 (3.51), 0.702 (8.75), 0.707 (7.13), 0.712 (7.52), 0.719 (7.03), 0.724 (8.45), 0.731 (3.81), 0.743 (0.93), 1.752 (0.49), 1.772 (2.02), 1.792 (3.22), 1.798 (1.99), 1.811 (4.94), 1.818 (4.01), 1.822 (5.70), 1.826 (5.24), 1.831 (6.05), 1.840 (3.47), 1.849 (2.26), 1.859 (2.85), 1.874 (1.33), 1.881 (1.89), 1.898 (0.76), 1.931 (0.93), 1.944 (1.94), 1.951 (2.02), 1.955 (1.67), 1.963 (4.13), 1.969 (3.12), 1.983 (4.25), 1.991 (3.96),

1.996 (3.22), 2.000 (3.32), 2.004 (2.92), 2.012 (3.49), 2.030 (1.40), 2.322 (1.40), 2.326 (1.89), 2.331 (1.72), 2.361 (3.29), 2.442 (3.59), 2.518 (5.73), 2.522 (3.96), 2.539 (0.91), 2.659 (0.54), 2.664 (1.08), 2.668 (1.45), 2.673 (1.03), 2.678 (0.47), 2.740 (0.79), 2.759 (1.82), 2.777 (2.33), 2.796 (1.99), 2.815 (0.91), 3.513 (16.00), 3.701 (3.07), 4.120 (10.37), 4.138 (10.10), 6.912 (4.45), 6.914 (4.28), 6.925 (4.40), 6.927 (4.37), 7.221 (3.32), 7.238 (3.96), 7.363 (1.11), 7.571 (1.89), 7.774 (5.46), 8.036 (4.60), 8.239 (6.69), 8.252 (6.32)。

實例60.01

1-{4-[(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，化合物60.02)及3,3,3-三氟丙酸(82 µl，920 µmol)為起始物質，實例60.01係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：12.2 mg之標題化合物。

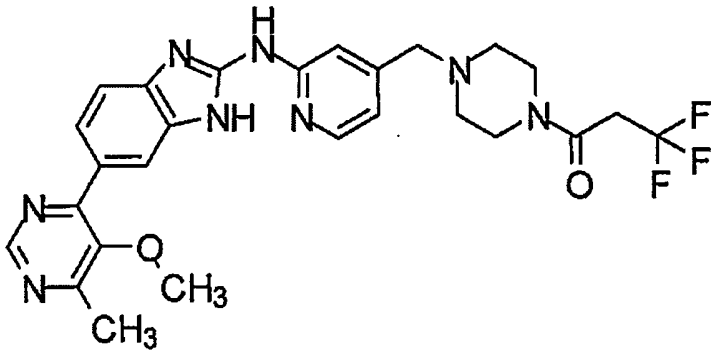
LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 561 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2.354 (0.60), 2.358 (1.33), 2.361 (1.91), 2.365 (1.73), 2.375 (4.08), 2.385 (6.04), 2.395 (4.26), 2.417

(4.05), 2.427 (5.80), 2.436 (4.31), 2.515 (5.86), 2.518 (5.57), 2.522 (4.29), 2.540 (1.41), 2.631 (1.05), 2.635 (1.57), 2.639 (1.20), 3.464 (4.16), 3.474 (5.54), 3.484 (4.29), 3.500 (4.21), 3.510 (5.33), 3.519 (4.89), 3.531 (16.00), 3.619 (2.64), 3.642 (7.35), 3.663 (7.08), 3.685 (3.24), 3.694 (3.01), 3.737 (8.08), 4.024 (3.74), 4.048 (1.65), 6.954 (2.85), 6.964 (2.67), 7.187 (5.12), 7.446 (1.28), 7.462 (1.39), 7.958 (1.28), 7.975 (1.15), 8.117 (0.84), 8.284 (4.63), 8.294 (4.37), 8.410 (2.17), 8.795 (3.40), 10.836 (1.12), 12.329 (0.92), 12.368 (2.12)。

實例61.01.01

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(90.0 mg，化合物61.02)及3,3,3-三氟丙酸(24 µl，270 µmol)為起始物質，實例61.01.01係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

產量：40.0 mg之標題化合物。

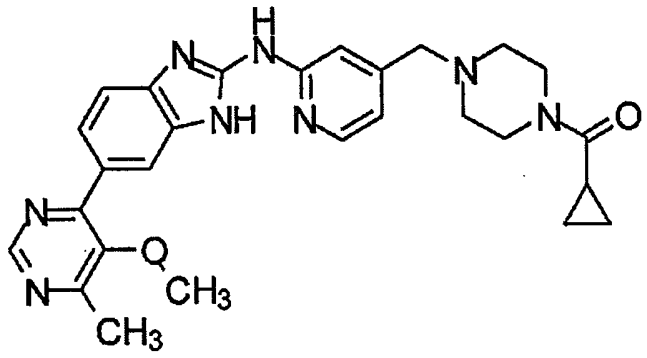
LC-MS (方法2): R_t = 1.04 min；MS (ESIneg): m/z = 539 $[M-H]^-$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.394 (16.00), 2.373 (0.58), 2.385 (0.87), 2.397 (0.64), 2.415 (0.64), 2.427 (0.86), 2.513 (8.64), 2.523

(0.80), 3.462 (0.64), 3.474 (0.86), 3.486 (0.71), 3.498 (0.70), 3.512 (0.89), 3.528 (2.45), 3.556 (0.56), 3.587 (1.11), 3.611 (0.45), 3.638 (1.15), 3.666 (1.08), 5.759 (1.93), 6.941 (0.58), 6.954 (0.58), 7.188 (1.06), 8.274 (1.06), 8.287 (1.00), 8.800 (1.09)。

實例61.01.02

環丙基{4-[(2-{[6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(51.5 mg，化合物61.02)及環丙烷甲酸(28 µl，360 µmol)為起始物質，實例61.01.02係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

產量：16.0 mg之標題化合物。

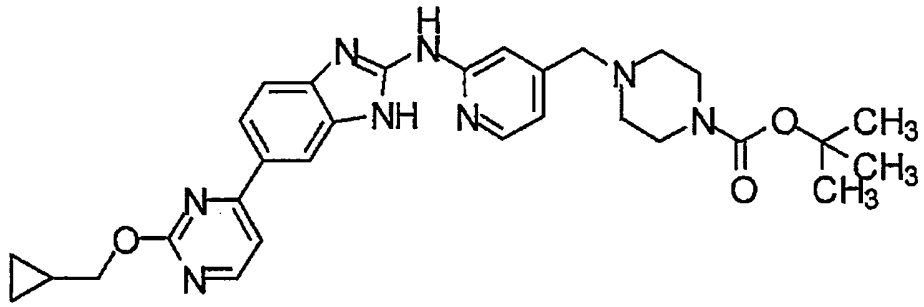
LC-MS (方法2): R_t = 0.98 min；MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.678 (0.74), 0.686 (1.72), 0.691 (1.06), 0.698 (0.84), 0.705 (2.05), 0.710 (1.71), 0.714 (1.80), 0.722 (1.64), 0.726 (1.90), 0.733 (0.84), 1.232 (1.03), 1.969 (0.74), 2.366 (0.77), 2.434 (0.81), 2.451 (1.12), 2.514 (16.00), 2.518 (4.36), 2.523 (2.64), 2.674 (0.62), 3.159 (3.61), 3.172 (3.99), 3.528 (3.48), 3.551 (1.05), 3.589 (1.84), 3.711 (0.72), 4.096 (0.83), 4.110 (0.80), 6.949 (0.77), 6.963 (0.77), 7.196

(1.22), 8.276 (1.55), 8.289 (1.43), 8.799 (1.36)。

實例62.01.01

4-{[2-({6-[2-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在室溫下向環丙基甲醇(1000 µl，12 mmol)於NMP (1 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(55% w/w於油中；33.5 mg，768 µmol)，且將混合物攪拌10分鐘。添加4-[(2-{[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg，192 µmol)，且將混合物在80℃下攪拌1小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。

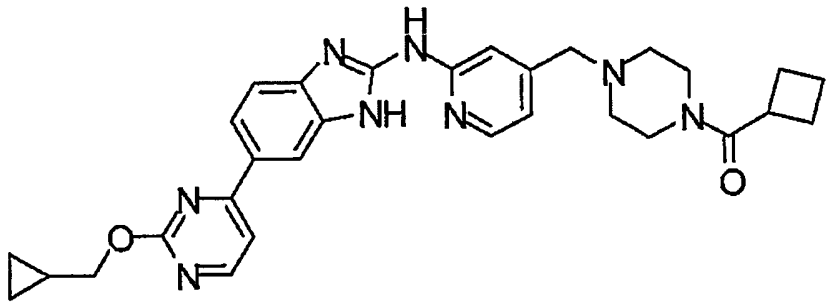
相繼進行矽膠層析及胺基相矽膠層析，得到固體，其經乙醇濕磨，得到70.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.39 min；MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.385 (0.84), 0.397 (0.81), 0.401 (0.80), 1.395 (16.00), 2.359 (1.29), 2.371 (0.92), 3.331 (9.28), 3.351 (1.01), 8.537 (1.31), 8.551 (1.20)。

實例62.01.02

環丁基(4-{[2-({6-[2-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



以粗6-[2-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(200 mg，化合物62.02)及環丁烷甲酸(37 µl，370 µmol)為起始物質，實例62.01.02係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

產量：55.0 mg之標題化合物。

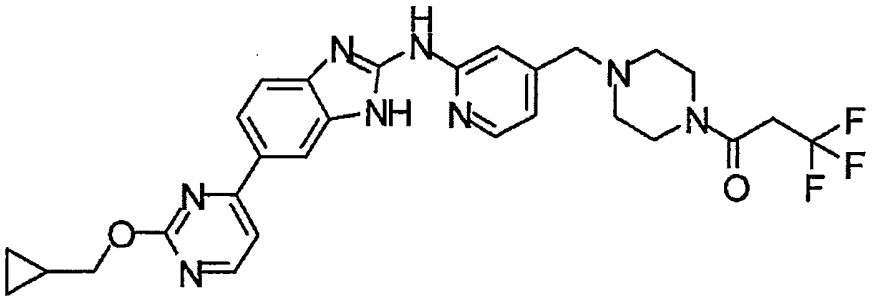
LC-MS (方法2): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.374 (2.07), 0.385 (8.20), 0.389 (7.07), 0.396 (7.67), 0.401 (7.39), 0.411 (2.77), 0.570 (1.98), 0.580 (5.44), 0.585 (5.50), 0.590 (3.27), 0.601 (6.10), 0.605 (5.38), 0.617 (1.89), 1.035 (0.88), 1.052 (2.01), 1.070 (0.88), 1.291 (0.60), 1.297 (0.88), 1.309 (1.67), 1.317 (1.54), 1.329 (2.45), 1.341 (1.57), 1.348 (1.60), 1.361 (0.85), 1.684 (0.60), 1.702 (0.94), 1.710 (1.70), 1.720 (1.48), 1.723 (1.51), 1.734 (2.14), 1.744 (1.26), 1.756 (0.97), 1.767 (0.53), 1.816 (0.44), 1.839 (1.79), 1.860 (3.49), 1.866 (1.51), 1.883 (2.67), 1.888 (2.55), 1.905 (1.32), 1.910 (1.60), 1.931 (0.69), 2.022 (0.97), 2.031 (1.10), 2.036 (1.07), 2.051 (3.87), 2.061 (2.80), 2.067 (2.80), 2.073 (4.43), 2.082 (3.33), 2.088 (1.54), 2.100 (2.55), 2.123 (5.06), 2.128 (3.36), 2.144 (5.53), 2.149 (4.18), 2.152 (3.68), 2.168 (2.51), 2.173 (2.80), 2.191 (0.63), 2.197 (0.85), 2.318 (1.07), 2.322 (2.01), 2.326 (2.95), 2.332 (3.61), 2.352 (11.10), 2.518 (7.23), 2.522

(5.06), 2.660 (0.72), 2.664 (1.41), 2.668 (1.89), 2.673 (1.35), 2.678 (0.63), 3.279 (0.82), 3.303 (3.27), 3.344 (7.92), 3.366 (1.26), 3.422 (0.63), 3.435 (0.79), 3.439 (0.88), 3.452 (1.89), 3.474 (5.50), 3.502 (16.00), 4.240 (5.06), 4.257 (4.31), 4.343 (0.85), 4.355 (0.97), 6.942 (3.21), 7.188 (6.54), 7.412 (1.29), 7.433 (1.38), 7.580 (2.23), 7.593 (2.11), 7.686 (0.94), 7.917 (2.39), 7.939 (2.14), 8.191 (1.38), 8.274 (3.36), 8.391 (2.23), 8.538 (13.86), 8.551 (12.23), 10.729 (0.88), 10.801 (1.38), 12.293 (1.70), 12.323 (2.51)。

實例62.01.03

1-(4-{[2-({6-[2-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗6-[2-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(200 mg，化合物62.02)及3,3,3-三氟丙酸(33 µl，370 µmol)為起始物質，實例62.01.03係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

產量：65.0 mg之標題化合物。

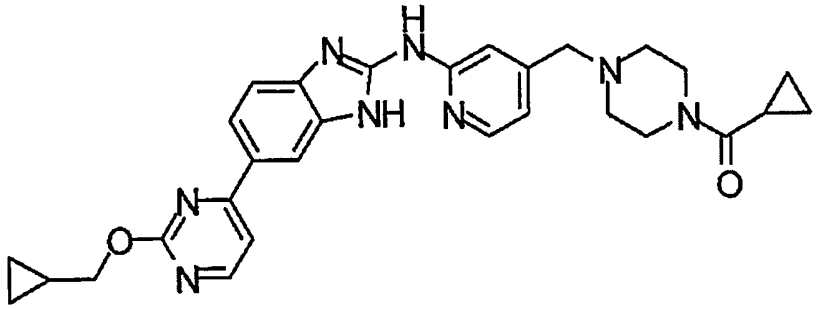
LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.374 (1.95), 0.384 (7.72), 0.389 (6.82), 0.396 (7.43), 0.401 (7.15), 0.410 (2.62), 0.570 (2.00), 0.580

(5.48), 0.585 (5.45), 0.590 (3.05), 0.596 (3.35), 0.601 (5.99), 0.605 (5.45), 0.616 (1.79), 1.035 (0.43), 1.053 (0.77), 1.070 (0.44), 1.291 (0.58), 1.297 (0.85), 1.309 (1.60), 1.317 (1.49), 1.321 (1.20), 1.329 (2.50), 1.337 (1.22), 1.341 (1.46), 1.349 (1.52), 1.361 (0.81), 2.323 (0.62), 2.327 (0.87), 2.332 (0.66), 2.370 (3.83), 2.383 (5.79), 2.396 (4.35), 2.412 (4.20), 2.424 (5.62), 2.436 (4.14), 2.518 (2.66), 2.523 (2.02), 2.665 (0.55), 2.669 (0.79), 2.673 (0.52), 3.460 (4.19), 3.473 (5.67), 3.484 (4.58), 3.497 (4.46), 3.510 (5.70), 3.528 (16.00), 3.610 (2.90), 3.637 (8.21), 3.665 (7.78), 3.693 (2.46), 4.239 (5.05), 4.256 (4.70), 4.357 (0.52), 6.949 (3.16), 6.961 (2.93), 7.198 (7.60), 7.416 (1.05), 7.438 (1.12), 7.584 (1.79), 7.687 (0.75), 7.918 (2.69), 7.939 (2.35), 8.193 (0.99), 8.278 (3.60), 8.291 (3.36), 8.393 (1.73), 8.538 (13.90), 8.551 (12.12), 10.801 (1.05), 12.300 (1.54), 12.325 (2.19)。

實例62.01.04

環丙基(4-{[2-({6-[2-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



以粗6-[2-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(200 mg，化合物62.02)及環丙烷甲酸(31 µl，370 µmol)為起始物質，實例62.01.04係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

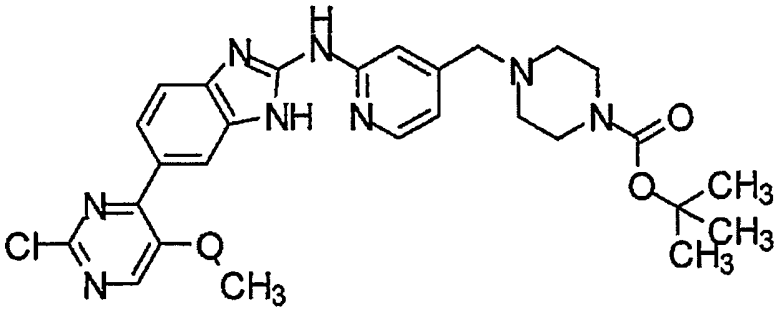
產量：65.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min ; MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.375 (1.91), 0.386 (7.71), 0.389 (6.73), 0.398 (7.42), 0.401 (7.36), 0.411 (2.71), 0.571 (1.79), 0.581 (5.05), 0.585 (5.23), 0.591 (3.00), 0.601 (5.72), 0.606 (5.23), 0.617 (1.70), 0.665 (1.10), 0.677 (3.21), 0.684 (7.86), 0.690 (4.79), 0.697 (3.67), 0.704 (9.44), 0.709 (7.88), 0.713 (8.43), 0.721 (7.83), 0.726 (9.27), 0.733 (4.16), 0.745 (1.01), 1.292 (0.55), 1.297 (0.81), 1.311 (1.56), 1.318 (1.44), 1.330 (2.43), 1.342 (1.44), 1.349 (1.47), 1.361 (0.81), 1.368 (0.49), 1.934 (0.87), 1.946 (1.85), 1.953 (2.02), 1.966 (3.41), 1.972 (1.56), 1.978 (1.91), 1.985 (1.76), 1.997 (0.78), 2.318 (0.66), 2.322 (1.36), 2.327 (2.02), 2.332 (1.65), 2.337 (1.21), 2.363 (3.52), 2.449 (4.30), 2.454 (4.30), 2.459 (3.61), 2.463 (2.77), 2.518 (6.56), 2.523 (4.62), 2.660 (0.55), 2.665 (1.21), 2.669 (1.76), 2.673 (1.24), 2.678 (0.55), 3.286 (0.72), 3.499 (3.52), 3.528 (16.00), 3.707 (3.35), 4.241 (4.79), 4.258 (4.16), 6.958 (2.92), 7.204 (6.24), 7.416 (1.24), 7.437 (1.30), 7.582 (2.05), 7.595 (1.94), 7.698 (0.84), 7.919 (2.34), 7.941 (2.02), 8.193 (1.21), 8.283 (3.15), 8.293 (2.86), 8.392 (2.08), 8.539 (12.51), 8.552 (11.44), 10.745 (0.81), 10.806 (1.36), 12.298 (1.59), 12.328 (2.40)。

實例63.01.01

4-[(2-{[6-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



向4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.50 g，4.68 mmol，化合物01.04)於1-丙醇(75 ml)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉溶液(7.0 ml，2.0 M，14 mmol)、2,4-二氯-5-甲氧基嘧啶(2.59 g，14.0 mmol)、三苯基膦(123 mg，468 μmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (382 mg，468 μmol)。將混合物在密封管中加熱至110℃維持14小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。

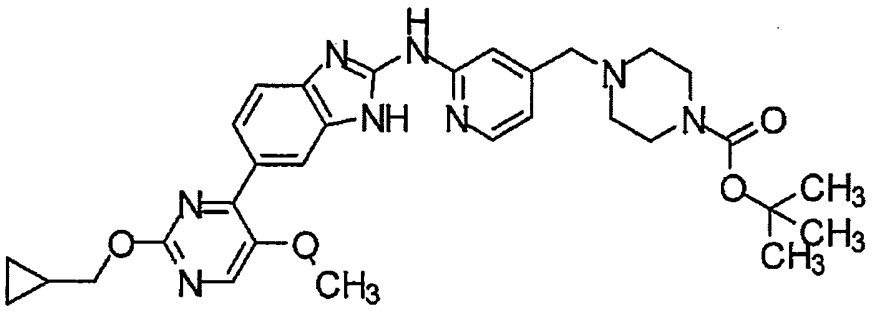
矽膠層析得到固體，其經環戊基甲醚濕磨，得到900 mg (35%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.30 min；MS (ESIpos): m/z = 551 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.066 (1.06), 1.298 (1.65), 1.394 (16.00), 2.344 (0.87), 2.357 (1.21), 2.369 (0.81), 3.333 (4.46), 3.349 (0.97), 4.039 (2.24), 8.262 (0.67), 8.275 (0.62), 8.576 (0.71)。

實例64.01.01

4-{[2-({6-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



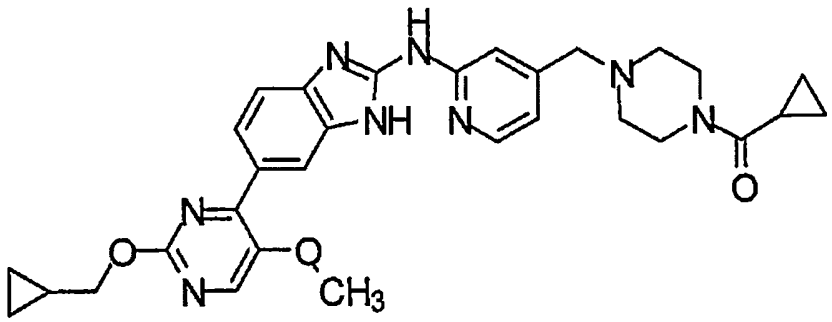
在室溫下向環丙基甲醇(500 µl，6.3 mmol)於N-甲基吡咯啶酮(1 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(55% w/w於油中；31.7 mg，726 µmol)，且將混合物攪拌10分鐘。添加4-[(2-{[6-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg，181 µmol)，且將混合物在80℃下攪拌1小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。胺基相矽膠層析得到固體，其經乙醇濕磨，得到65.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.37 min；MS (ESIpos): m/z = 587 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.356 (0.91), 0.360 (0.78), 0.368 (0.87), 0.371 (0.82), 0.560 (0.71), 0.564 (0.71), 0.580 (0.74), 0.584 (0.67), 1.395 (16.00), 2.347 (0.92), 2.359 (1.33), 2.371 (0.94), 2.518 (0.57), 2.522 (0.41), 3.330 (10.26), 3.351 (1.05), 3.928 (2.47), 4.149 (1.02), 4.166 (0.99), 6.928 (0.42), 6.941 (0.41), 8.264 (0.52), 8.277 (0.49), 8.418 (1.69)。

實例64.01.02

環丙基(4-{[2-({6-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



以粗6-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(110 mg，化合物64.01)及環丙烷甲酸(23 µl，280 µmol)為起始物質，實例64.01.02係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：65.0 mg之標題化合物。

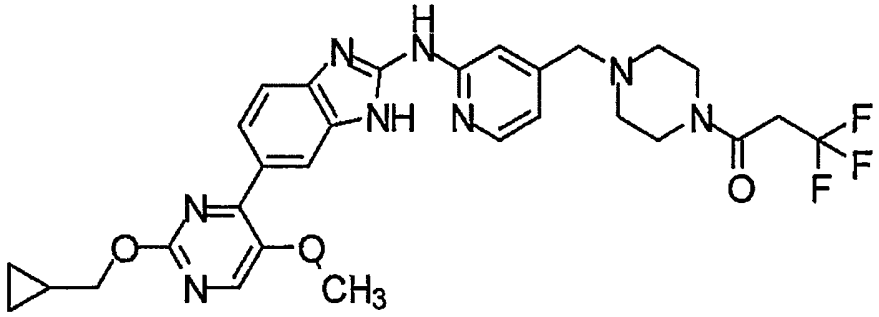
LC-MS (方法2): R_t = 1.19 min；MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.346 (1.69), 0.357 (6.65), 0.361 (5.76), 0.369 (6.38), 0.372 (6.31), 0.382 (2.24), 0.551 (1.96), 0.561 (5.24), 0.565 (5.27), 0.571 (2.57), 0.581 (5.52), 0.585 (5.06), 0.596 (1.59), 0.665 (0.98), 0.677 (2.91), 0.685 (6.93), 0.690 (4.14), 0.698 (3.16), 0.705 (8.31), 0.709 (6.87), 0.714 (7.26), 0.721 (6.74), 0.726 (8.03), 0.733 (3.59), 0.746 (0.89), 0.983 (0.43), 1.002 (0.98), 1.020 (0.52), 1.230 (0.61), 1.259 (0.58), 1.265 (0.83), 1.277 (1.47), 1.285 (1.38), 1.297 (2.39), 1.309 (1.29), 1.317 (1.38), 1.329 (0.70), 1.335 (0.46), 1.935 (0.80), 1.947 (1.69), 1.954 (1.72), 1.967 (3.00), 1.979 (1.66), 1.986 (1.53), 1.998 (0.70), 2.323 (1.47), 2.327 (2.05), 2.332 (1.59), 2.337 (1.10), 2.366 (2.97), 2.449 (3.16), 2.518 (6.68), 2.523 (4.87), 2.540 (2.27), 2.660 (0.58), 2.665 (1.32), 2.669 (1.84), 2.673 (1.26), 2.679 (0.55), 3.501 (3.00), 3.526 (14.53), 3.710 (2.85), 3.897 (0.58), 3.930 (16.00), 4.150 (6.93), 4.168 (6.80), 4.274 (0.49), 6.948

(3.03), 6.960 (3.00), 7.191 (2.30), 7.388 (1.01), 7.409 (1.10), 7.550 (0.49), 7.866 (0.52), 7.951 (1.07), 7.972 (0.95), 8.130 (0.70), 8.275 (3.71), 8.288 (3.56), 8.400 (1.78), 8.419 (12.81), 10.681 (0.43), 10.767 (0.98), 12.250 (0.89), 12.290 (1.87)。

實例64.01.03

1-(4-{[2-({6-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗6-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(110 mg，化合物64.01)及3,3,3-三氟丙酸(25 µl，280 µmol)為起始物質，實例64.01.03係類似於用於製備實例01.02之程序而製備。

產量：55.0 mg之標題化合物。

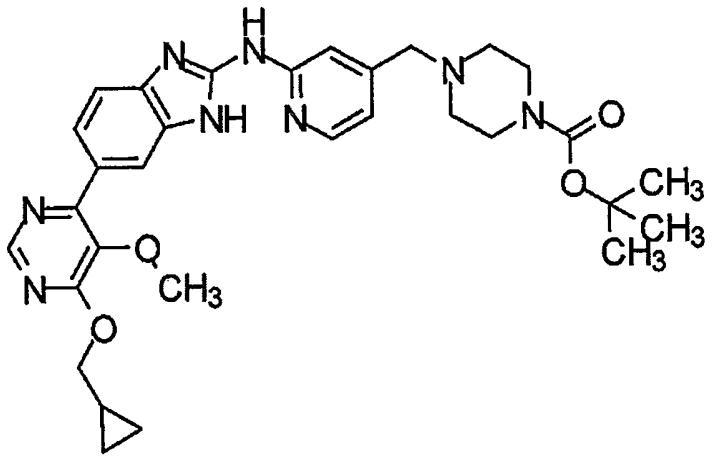
LC-MS (方法2): R_t = 1.22 min；MS (ESIpos): m/z = 597 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.346 (1.60), 0.356 (6.61), 0.360 (5.71), 0.368 (6.29), 0.372 (6.16), 0.382 (2.27), 0.551 (1.92), 0.561 (5.07), 0.565 (5.20), 0.570 (2.61), 0.577 (2.53), 0.581 (5.39), 0.585 (4.96), 0.596 (1.63), 0.983 (0.40), 1.001 (0.99), 1.019 (0.48), 1.027 (0.56), 1.042 (0.40), 1.259 (0.56), 1.265 (0.77), 1.277 (1.39), 1.285 (1.33), 1.297 (2.43), 1.304 (0.99), 1.309 (1.25), 1.316 (1.36), 1.328 (0.67), 1.335 (0.48), 2.337

(0.40), 2.372 (3.17), 2.384 (4.80), 2.396 (3.60), 2.413 (3.23), 2.425 (4.61), 2.437 (3.55), 2.518 (4.48), 2.523 (3.33), 3.144 (1.20), 3.159 (0.83), 3.173 (0.83), 3.319 (0.85), 3.349 (0.85), 3.360 (0.48), 3.370 (0.64), 3.384 (0.48), 3.460 (3.17), 3.473 (4.37), 3.484 (3.81), 3.497 (3.76), 3.510 (4.67), 3.527 (14.24), 3.565 (0.56), 3.610 (2.21), 3.637 (6.37), 3.665 (6.05), 3.693 (1.89), 3.896 (0.61), 3.905 (0.61), 3.929 (16.00), 4.048 (2.16), 4.149 (6.83), 4.167 (6.64), 4.273 (0.43), 6.940 (3.01), 6.953 (2.93), 7.188 (2.69), 7.388 (0.99), 7.408 (1.07), 7.549 (0.45), 7.866 (0.45), 7.953 (1.04), 7.974 (0.91), 8.130 (0.69), 8.273 (3.84), 8.286 (3.73), 8.399 (1.71), 8.419 (13.23), 10.684 (0.45), 10.763 (1.07), 12.247 (1.01), 12.284 (1.97)。

實例65.01.01

4-{[2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在室溫下向環丙基甲醇(290 μl，3.7 mmol)於N-甲基吡咯啶酮NMP (1 mL)中之攪拌溶液中添加氫化鈉(55% w/w於油中；108 mg，2.47 mmol)，且將混合物攪拌10分鐘。添加溶解於NMP (1 mL)中之4-[(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸

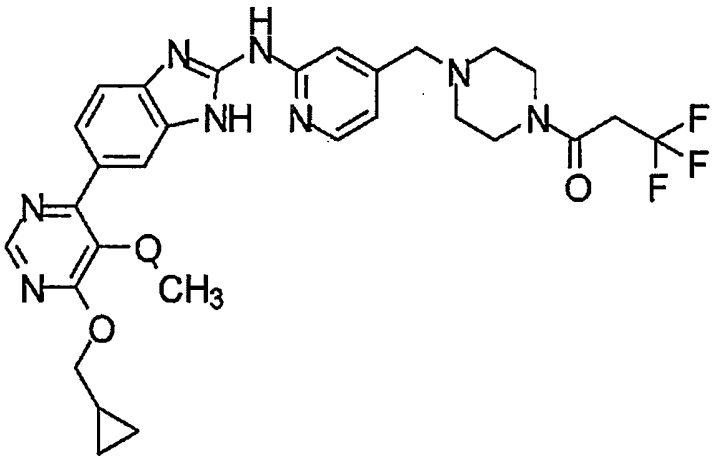
第三丁酯(340 mg，617 μmol)，且將混合物在80℃下攪拌1小時。添加水，且將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相乾燥(硫酸鈉)、過濾，且在真空中移除溶劑。相繼進行矽膠層析及胺基相矽膠層析，得到固體，其經乙醇濕磨，得到160 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.43 min；MS (ESIpos): m/z = 587 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.399 (0.84), 0.403 (0.72), 0.411 (0.79), 0.415 (0.78), 0.591 (0.70), 0.596 (0.71), 0.611 (0.74), 0.616 (0.67), 1.396 (16.00), 2.349 (0.80), 2.361 (1.18), 2.373 (0.83), 2.518 (0.66), 2.523 (0.47), 3.352 (0.92), 3.502 (1.56), 3.789 (0.86), 4.278 (1.56), 4.296 (1.56), 6.938 (0.40), 8.266 (0.55), 8.279 (0.52), 8.505 (1.37)。

實例65.01.02

1-(4-{[2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



以粗6-[6-(環丙基甲氧基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(200 mg，化合物65.01)及3,3,3-三氟丙酸(68 μl，770 μmol)為起始物質，實例65.01.02係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

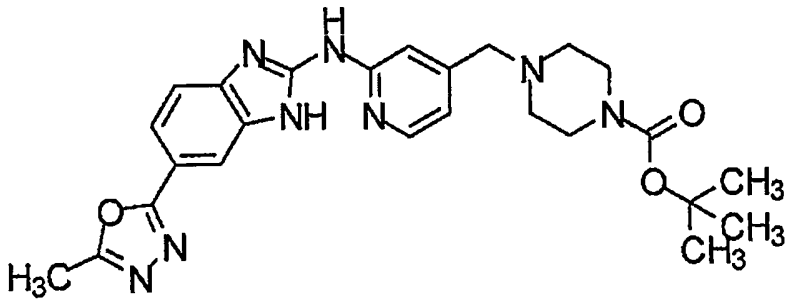
產量：6.00 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.27 min；MS (ESIpos): m/z = 597 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.389 (1.68), 0.399 (6.85), 0.403 (6.01), 0.411 (6.57), 0.415 (6.36), 0.425 (2.17), 0.582 (2.10), 0.592 (5.80), 0.597 (5.66), 0.602 (2.93), 0.612 (6.08), 0.617 (5.45), 0.628 (1.75), 1.232 (0.84), 1.305 (0.63), 1.311 (0.84), 1.323 (1.54), 1.331 (1.40), 1.343 (2.31), 1.355 (1.40), 1.363 (1.47), 1.375 (0.70), 1.382 (0.49), 1.955 (0.49), 2.332 (2.93), 2.336 (1.40), 2.385 (6.01), 2.397 (4.68), 2.415 (4.33), 2.427 (5.80), 2.438 (4.40), 2.518 (16.00), 2.522 (10.76), 2.673 (2.93), 2.678 (1.33), 2.897 (0.56), 2.941 (0.56), 3.461 (4.33), 3.474 (5.66), 3.485 (4.68), 3.513 (6.85), 3.527 (16.00), 3.611 (2.79), 3.638 (7.76), 3.666 (7.34), 3.693 (2.38), 3.762 (4.82), 3.793 (10.41), 3.829 (0.91), 3.847 (0.77), 4.025 (0.98), 4.279 (12.44), 4.297 (12.51), 6.937 (3.70), 6.949 (3.63), 7.189 (4.68), 7.394 (1.61), 7.416 (1.75), 7.552 (0.77), 7.572 (0.84), 7.773 (0.84), 7.794 (0.70), 7.881 (1.54), 7.903 (1.33), 8.052 (1.26), 8.274 (4.54), 8.287 (4.26), 8.318 (2.45), 8.505 (7.97), 10.680 (0.98), 10.742 (1.96), 12.229 (1.40), 12.271 (2.72)。

實例66.01.01

4-[(2-{[6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



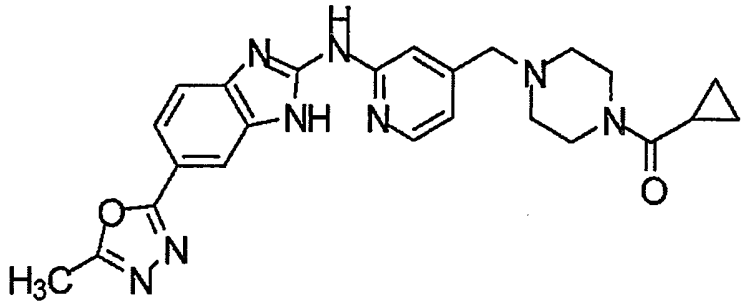
向微波管中4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，936 μmol，化合物01.04)於1-丙醇(11 ml，150 mmol)中之攪拌溶液中添加碳酸鈉溶液(1.4 ml，2.0 M，2.8 mmol)、2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑(236 mg，1.40 mmol)、三苯基膦(24.5 mg，93.6 μmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (115 mg，140 μmol)。將混合物加熱至110℃維持14小時。進一步添加2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑(157 mg)、三苯基膦(24.5 mg，93.6 μmol)及$PdCl_2(PPh_3)_2$ (115 mg，140 μmol)，且將混合物加熱至110℃維持14小時。經由胺基相矽膠過濾粗反應混合物，且在真空中移除溶劑。矽膠層析得到54.0 mg (11%產率)之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 491 $[M-H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.172 (0.62), 1.394 (16.00), 1.987 (1.19), 2.309 (1.73), 2.345 (0.94), 2.357 (1.39), 2.369 (0.98), 2.574 (5.80), 2.939 (3.74), 3.333 (7.54), 3.349 (1.13), 5.759 (0.80)。

實例66.01.02

環丙基{4-[(2-{[6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以粗6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(20.0 mg，化合物66.01)及環丙烷甲酸(11

μl，140 μmol)為起始物質，實例66.01.02係類似於用於製備實例16.05.02之程序而製備。

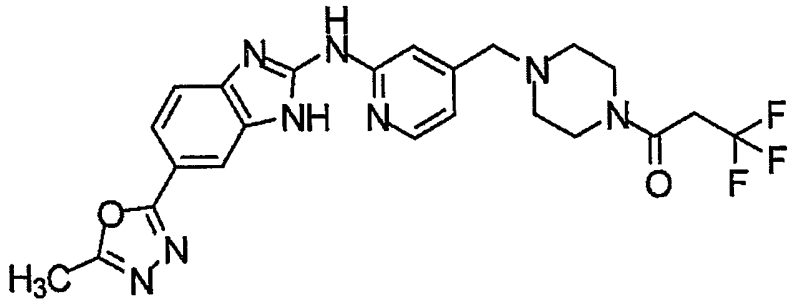
產量：2.00 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.90 min；MS (ESIpos): m/z = 459 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.677 (1.14), 0.685 (2.68), 0.690 (1.63), 0.697 (1.35), 0.704 (3.15), 0.709 (2.71), 0.713 (2.86), 0.721 (2.60), 0.725 (3.07), 0.733 (1.47), 0.757 (1.73), 0.765 (3.72), 0.769 (2.75), 0.776 (3.23), 0.779 (1.58), 0.782 (2.04), 0.784 (2.10), 0.789 (3.30), 0.797 (1.44), 0.803 (1.53), 0.807 (1.46), 0.809 (3.54), 0.817 (1.65), 1.467 (1.02), 1.475 (0.79), 1.481 (0.63), 1.487 (1.58), 1.495 (0.64), 1.499 (0.96), 1.506 (0.78), 1.967 (1.09), 2.327 (0.88), 2.331 (1.03), 2.363 (1.18), 2.446 (1.27), 2.518 (3.16), 2.523 (2.23), 2.575 (16.00), 2.669 (0.70), 3.504 (1.33), 3.528 (4.91), 3.707 (1.11), 5.759 (3.22), 6.965 (1.16), 6.978 (1.14), 7.185 (1.40), 8.284 (1.86), 8.297 (1.70)。

實例66.01.03

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以粗6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(26.0 mg，化合物66.01)及3,3,3-三氟丙酸(16 μl，180 μmol)為起始物質，實例66.01.03係類似於用於製備實例16.05.02

之程序而製備。

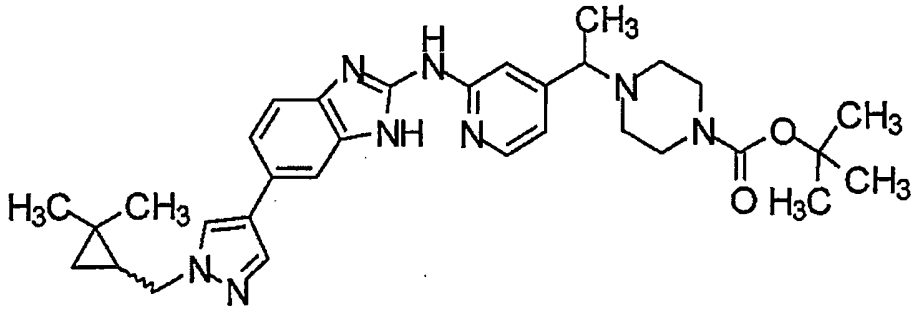
產量：10.0 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.94 min；MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.858 (0.75), 1.231 (0.94), 1.395 (0.78), 2.370 (1.25), 2.382 (1.87), 2.395 (1.40), 2.411 (1.40), 2.424 (1.90), 2.436 (1.32), 2.518 (6.78), 2.523 (4.78), 2.575 (16.00), 3.459 (1.40), 3.473 (1.92), 3.483 (1.56), 3.495 (1.56), 3.505 (1.92), 3.530 (4.75), 3.610 (0.91), 3.637 (2.57), 3.665 (2.42), 3.693 (0.78), 6.958 (0.99), 6.972 (0.91), 7.185 (1.14), 7.652 (0.91), 8.129 (0.99), 8.283 (1.45), 8.296 (1.35), 12.407 (1.53)。

實例67.01

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-{1-[((1RS)-2,2-二甲基環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯-1,2-二胺(147 mg，85%純；參見化合物67.02)為起始物質，實例67.01係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。藉由急驟層析純化中間物硫脲。

產量：105 mg之94%純標題化合物。

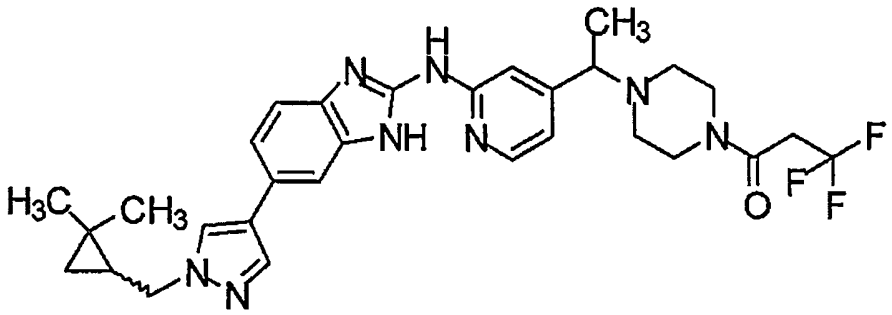
LC-MS (方法2): R_t = 1.44 min；MS (ESIpos): m/z = 571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.33 (t, 1H), 0.53 (dd, 1H),

1.04 - 1.08 (m, 3H), 1.08 - 1.13 (m, 1H), 1.14 - 1.17 (m, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.23 - 2.44 (m, 4H), 3.27 - 3.33 (m, 4H), 3.43 (q, 1H), 4.12 (br d, 2H), 6.92 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.18 - 7.47 (m, 2H), 7.50 - 7.68 (m, 1H), 7.72 - 7.84 (m, 1H), 7.95 - 8.11 (m, 1H), 8.24 (d, 1H), 10.55 (br s, 1H), 12.02 (br s, 1H)。

實例67.02

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以6-(1-{[(1RS)-2,2-二甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(62.5 mg，參見化合物67.03)為起始物質，實例67.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

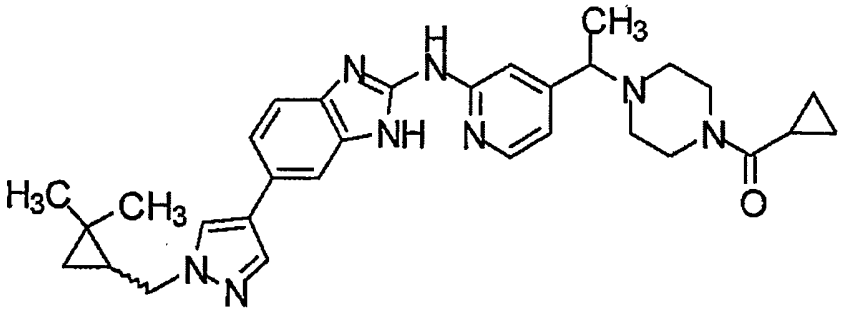
產量：16 mg之88%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.29 min；MS (ESIpos): m/z = 581 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.33 (t, 1H), 0.53 (dd, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.10 - 1.15 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.30 (d, 3H), 2.27 - 2.47 (m, 4H), 3.39 - 3.53 (m, 5H), 3.62 (q, 2H), 4.12 (br d, 2H), 6.93 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20 - 7.46 (m, 2H), 7.49 - 7.67 (m, 1H), 7.79 (br d, 1H), 7.96 - 8.11 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.56 (br s, 1H), 12.02 (br s, 1H)。

實例67.03

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



以6-(1-{[(1RS)-2,2-二甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(62.5 mg，參見化合物67.03)為起始物質，實例67.03係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

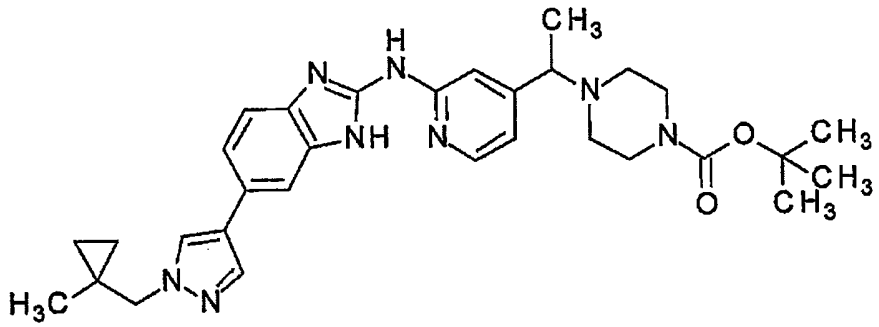
產量：16 mg之76%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.26 min；MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.33 (t, 1H), 0.53 (dd, 1H), 0.62 - 0.73 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 1.11 - 1.14 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.30 (d, 3H), 1.88 - 1.99 (m, 1H), 2.24 - 2.45 (m, 4H), 3.39 - 3.53 (m, 3H), 3.67 (br s, 2H), 4.12 (br d, 2H), 6.94 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20 - 7.47 (m, 2H), 7.50 - 7.69 (m, 1H), 7.79 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.56 (br s, 1H), 12.03 (br s, 1H)。

實例68.01

4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(1-甲基環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-{1-[(1-甲基環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯-1,2-二胺(158 mg，參見化合物68.02)為起始物質，實例68.01係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。藉由急驟層析純化中間物硫脲。

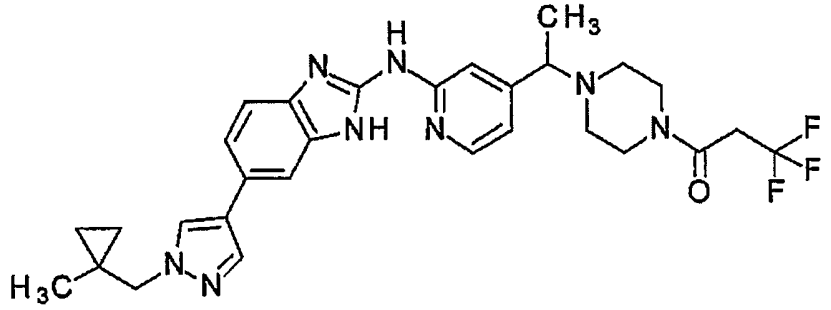
產量：89 mg之72%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.75 min；MS (ESIpos): m/z = 558 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.34 - 0.40 (m, 2H), 0.63 - 0.70 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 1.26 - 1.31 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.24 - 2.44 (m, 4H), 3.25 - 3.32 (m, 4H), 3.43 (q, 1H), 3.96 (br s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.21 - 7.46 (m, 2H), 7.51 - 7.68 (m, 1H), 7.73 - 7.87 (m, 1H), 8.01 - 8.15 (m, 1H), 8.24 (d, 1H), 10.57 (br s, 1H), 12.09 (br d, 1H)。

實例68.02

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(1-甲基環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以6-{1-[(1-甲基環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(86.0 mg，參見化合物

68.03)為起始物質，實例68.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

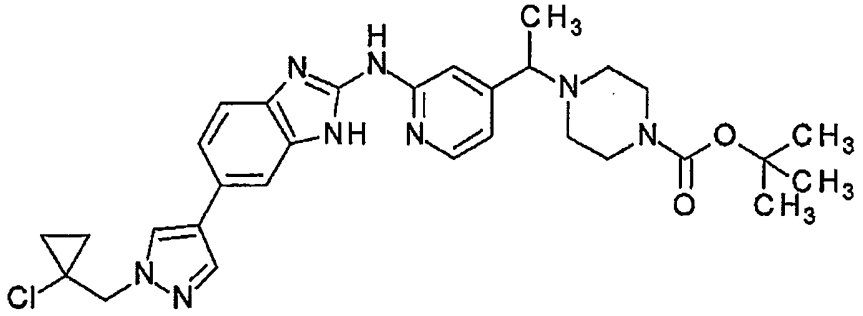
產量：33 mg之92%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.17 min；MS (ESIpos): m/z = 567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.31 - 0.41 (m, 2H), 0.62 - 0.72 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 1.30 (d, 3H), 2.26 - 2.47 (m, 4H), 3.39 - 3.52 (m, 5H), 3.62 (q, 2H), 3.97 (br s, 2H), 6.86 - 6.98 (m, 1H), 7.14 - 7.19 (m, 1H), 7.20 - 7.48 (m, 2H), 7.50 - 7.68 (m, 1H), 7.72 - 7.87 (m, 1H), 7.98 - 8.14 (m, 1H), 8.20 - 8.29 (m, 1H), 10.57 (br s, 1H), 12.02 (br d, 1H)。

實例69.01

4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(1-氯環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-{1-[(1-氯環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯-1,2-二胺(65.0 mg，85%純度，參見化合物69.03)為起始物質，實例69.01係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。藉由急驟層析純化中間物硫脲。

產量：51 mg之87%純標題化合物。

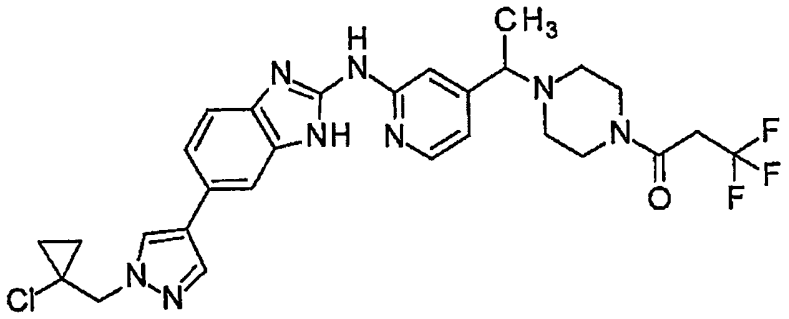
LC-MS (方法2): R_t = 1.37 min；MS (ESIpos): m/z = 577 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] 1.10 - 1.16 (m, 2H), 1.23 - 1.32 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 2.23 - 2.44 (m, 4H), 3.21 - 3.32 (m, 4H), 3.43

(q, 1H), 4.40 (s, 2H), 6.92 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.22 - 7.49 (m, 2H), 7.52 - 7.72 (m, 1H), 7.79 - 7.93 (m, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.56 (br s, 1H), 12.04 (br s, 1H)。

實例69.02

1-{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(1-氯環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以6-{1-[(1-氯環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(45 mg，化合物69.04)為起始物質，實例69.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

產量：16 mg之97%純標題化合物。

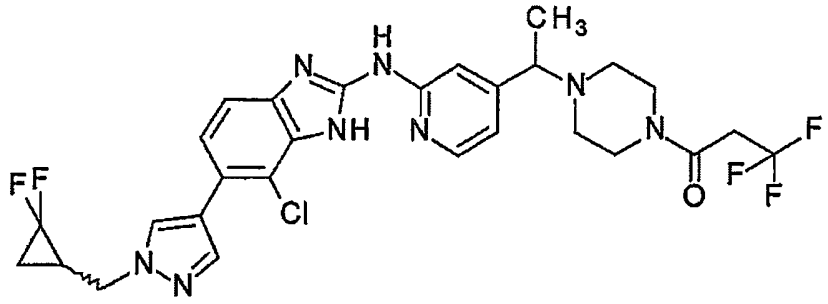
LC-MS (方法2): R_t = 1.20 min；MS (ESIpos): m/z = 587 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.06 - 1.17 (m, 2H), 1.21 - 1.36 (m, 5H), 2.25 - 2.48 (m, 4H), 3.46 (br d, 5H), 3.62 (q, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.28 (br d, 1H), 7.37 (br d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.60 (br s, 1H), 12.08 (br s, 1H)。

實例70.01

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氯-6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑

-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以7-氯-6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物70.03)為起始物質，實例70.01係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

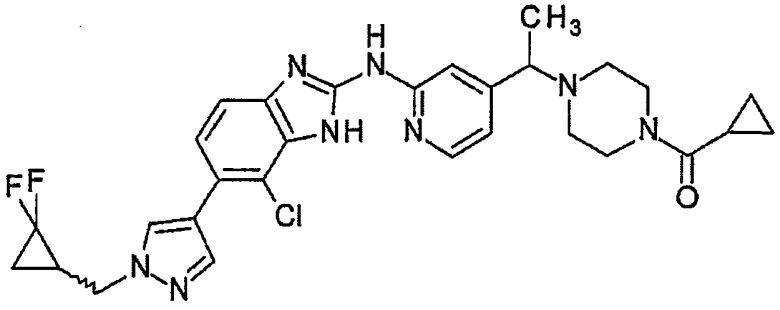
產量：37 mg之96%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.24 min；MS (ESIpos): m/z = 623 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.30 (d, 3H), 1.48 - 1.59 (m, 1H), 1.64 - 1.77 (m, 1H), 2.23 - 2.48 (m, 5H), 3.40 - 3.53 (m, 5H), 3.62 (q, 2H), 4.21 - 4.39 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.98 (s, 1H), 12.31 (s, 1H)。

實例70.02

{4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氯-6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮



以7-氯-6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物70.03)為起始物質，實例70.02係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

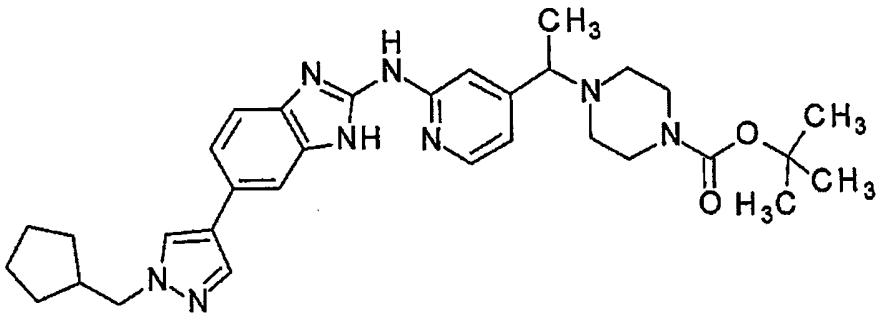
產量：61 mg之95%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.21 min；MS (ESIpos): m/z = 581 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.61 - 0.74 (m, 4H), 1.30 (br d, 3H), 1.48 - 1.60 (m, 1H), 1.71 (tdd, 1H), 1.88 - 1.97 (m, 1H), 2.21 - 2.45 (m, 5H), 3.47 (br s, 3H), 3.67 (br s, 2H), 4.21 - 4.39 (m, 2H), 6.97 (br d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.98 (br s, 1H), 12.32 (s, 1H)。

實例71.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺(62.5 mg，參見化合物71.03)為起始物質，實例71.01係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。藉由急驟層析純化中間物硫脲。

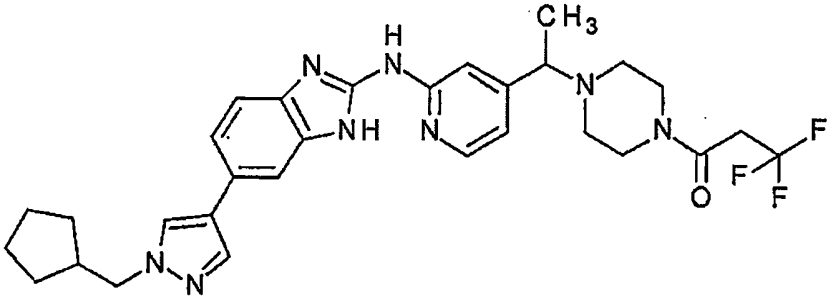
產量：41 mg之96%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.45 min；MS (ESIpos): m/z = 571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.22 - 1.33 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.47 - 1.69 (m, 6H), 2.22 - 2.45 (m, 5H), 3.24 - 3.33 (m, 4H), 3.43 (q, 1H), 3.97 - 4.07 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.18 - 7.47 (m, 2H), 7.49 - 7.67 (m, 1H), 7.78 (br d, 1H), 8.07 (br d, 1H), 8.24 (d, 1H), 10.55 (br s, 1H), 12.02 (br s, 1H)。

實例71.02

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



以6-[1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(37 mg，參見化合物70.04)為起始物質，實例71.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

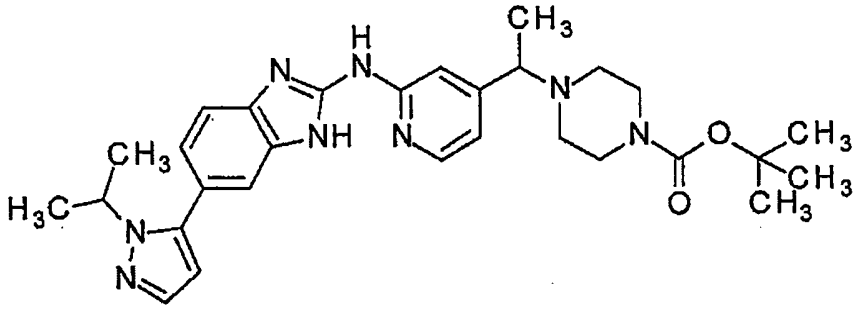
產量：15 mg之90%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.30 min；MS (ESIpos): m/z = 581 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.21 - 1.69 (m, 11H), 2.37-2.45 (m, 1H), 3.22 - 3.56 (m, 9H), 3.65 (q, 2H), 4.04 (d, 2H), 7.11 - 7.24 (m, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.39 (br d, 1H), 11.75 (br d, 1H), 12.90 (br s, 1H)。

實例72.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯-1,2-二胺(550 mg，參見化合物72.01)為起始物質，實例72.01係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。藉由急驟層析純化中間物硫脲。

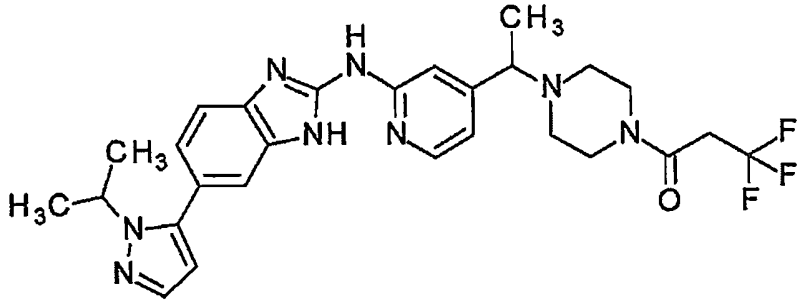
產量：400 mg之97%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.34 min；MS (ESIpos): m/z = 531 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.28 (d, 3H), 1.32 - 1.43 (m, 15H), 2.22 - 2.44 (m, 4H), 3.25 - 3.32 (m, 4H), 3.44 (q, 1H), 4.53 - 4.71 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.98 - 7.61 (m, 5H), 8.18 - 8.30 (m, 1H), 10.66 (br d, 1H), 12.22 (br d, 1H)。

實例72.02

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



以N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(126 mg，參見化合物72.02)

為起始物質，實例72.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

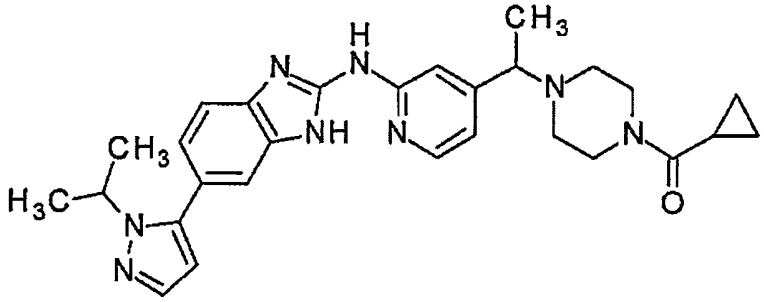
產量：50 mg之100%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.30 (br d, 3H), 1.38 (d, 6H), 2.27 - 2.47 (m, 4H), 3.38 - 3.54 (m, 5H), 3.62 (q, 2H), 4.54 - 4.68 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.06 (br d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.49 (d, 3H), 8.28 (d, 1H), 10.70 (br s, 1H), 12.25 (br s, 1H)。

實例72.03

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮



以N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-6-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(126 mg，參見化合物72.02)為起始物質，實例72.03係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

產量：46 mg之100%純標題化合物。

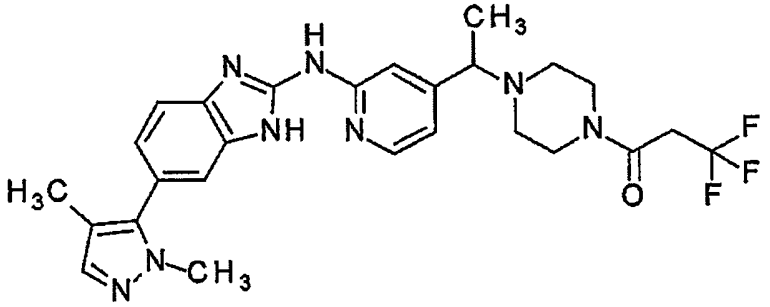
LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.62 - 0.75 (m, 4H), 1.30 (d, 3H), 1.38 (br d, 6H), 1.89 - 1.98 (m, 1H), 2.23 - 2.45 (m, 4H), 3.40 - 3.54 (m, 3H), 3.68 (br s, 2H), 4.53 - 4.70 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.99 - 7.12 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.27 - 7.62 (m, 3H), 8.28 (d, 1H),

10.67 (br d, 1H), 12.22 (br d, 1H)。

實例73.01

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(33 mg，參見化合物73.03)為起始物質，實例73.01係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

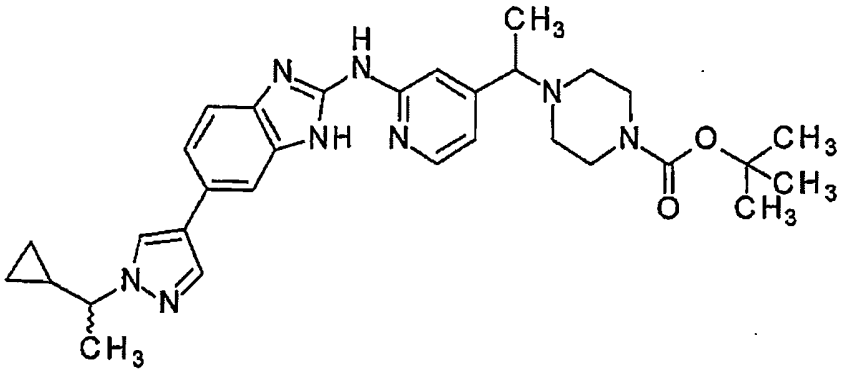
產量：17 mg之90%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.30 (d, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.31 - 2.46 (m, 4H), 3.40 - 3.52 (m, 5H), 3.56 - 3.67 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.36 - 6.65 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.03 (br d, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.42 - 7.58 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.69 (br s, 1H), 12.21 (br s, 1H)。

實例74.01

4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(1RS)-1-環丙基乙基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-{1-[(1RS)-1-環丙基乙基]-1H-吡唑-4-基}苯-1,2-二胺(80.0 mg，參見化合物74.02)為起始物質，實例74.01係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。藉由急驟層析純化中間物硫脲。

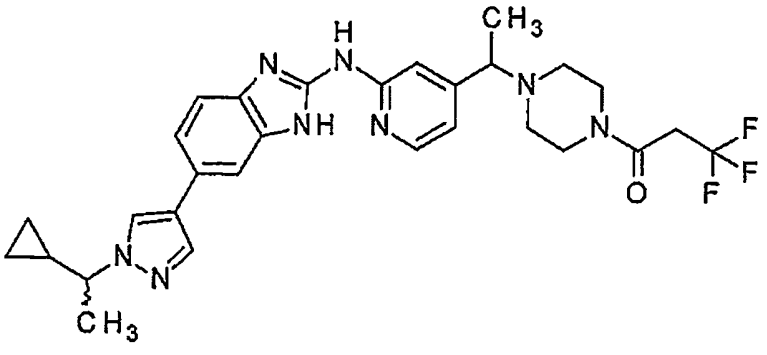
產量：84 mg之90%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.37 min ; MS (ESIpos): m/z = 557 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.29 - 0.40 (m, 2H), 0.42 - 0.51 (m, 1H), 0.56 - 0.65 (m, 1H), 1.22 - 1.31 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.54 (d, 3H), 2.23 - 2.44 (m, 4H), 3.24 - 3.33 (m, 4H), 3.43 (q, 1H), 3.59 - 3.70 (m, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.20 - 7.48 (m, 2H), 7.50 - 7.68 (m, 1H), 7.80 (br s, 1H), 8.13 (br d, 1H), 8.24 (d, 1H), 10.55 (br s, 1H), 12.02 (br s, 1H)。

實例74.02

1-{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(1RS)-1-環丙基乙基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以6-{1-[(1RS)-1-環丙基乙基]-1H-吡唑-4-基}-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(83.0 mg，參見化合物74.03)為起始物質，實例74.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

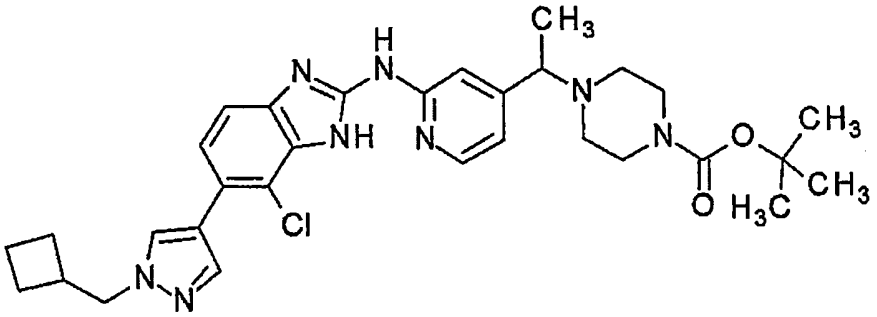
產量：42 mg之86%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.22 min；MS (ESIpos): m/z = 567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.29 - 0.40 (m, 2H), 0.41 - 0.50 (m, 1H), 0.55 - 0.65 (m, 1H), 1.20 - 1.34 (m, 4H), 1.54 (d, 3H), 2.29 - 2.47 (m, 4H), 3.39 - 3.52 (m, 5H), 3.62 (q, 3H), 6.93 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20 - 7.47 (m, 2H), 7.50 - 7.67 (m, 1H), 7.78 (br d, 1H), 8.07 - 8.19 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 10.57 (br s, 1H), 12.02 (br s, 1H)。

實例75.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以3-氯-4-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯-1,2-二胺(171 mg，86%純度；參見化合物75.02)為起始物質，實例75.01係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。藉由急驟層析純化中間物硫脲。

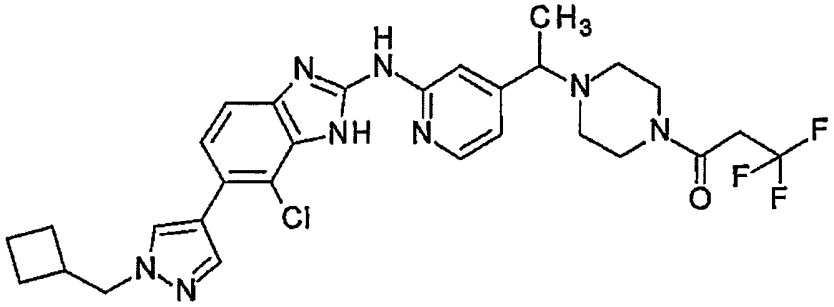
產量：117 mg之94%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.49 min；MS (ESIpos): m/z = 591 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.28 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.74 - 1.91 (m, 4H), 1.95 - 2.06 (m, 2H), 2.25 - 2.45 (m, 4H), 2.73 - 2.85 (m, 1H), 3.24 - 3.33 (m, 4H), 3.40 - 3.51 (m, 1H), 4.17 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.96 (s, 1H), 12.29 (s, 1H)。

實例75.02

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



以7-氯-6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(59 mg，參見化合物75.03)為起始物質，實例75.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

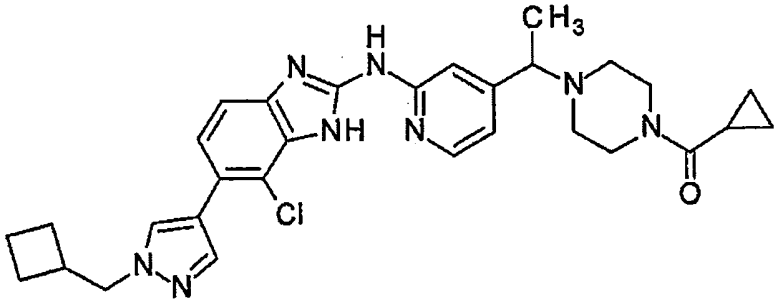
產量：42 mg之96%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.33 min；MS (ESIpos): m/z = 601 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.29 (d, 3H), 1.72 - 1.92 (m, 4H), 1.95 - 2.07 (m, 2H), 2.28 - 2.46 (m, 4H), 2.73 - 2.85 (m, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 5H), 3.62 (q, 2H), 4.13 - 4.22 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.97 (s, 1H), 12.30 (s, 1H)。

實例75.03

(4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮



以7-氯-6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(59 mg，參見化合物75.03)為起始物質，實例75.03係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

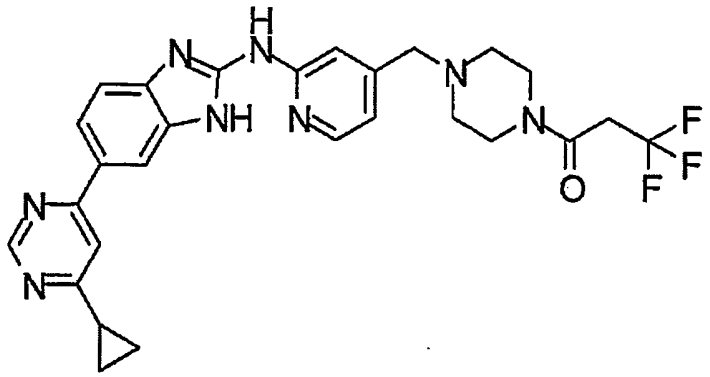
產量：36 mg之91%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.30 min；MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.62 - 0.74 (m, 4H), 1.30 (d, 3H), 1.74 - 2.06 (m, 7H), 2.24 - 2.45 (m, 4H), 2.72 - 2.85 (m, 1H), 3.40 - 3.54 (m, 3H), 3.67 (br s, 2H), 4.11 - 4.22 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.97 (s, 1H), 12.30 (s, 1H)。

實例76.01

1-{4-[(2-{[6-(6-環丙基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以6-(6-環丙基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物76.02)為起始物質，實例76.01係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

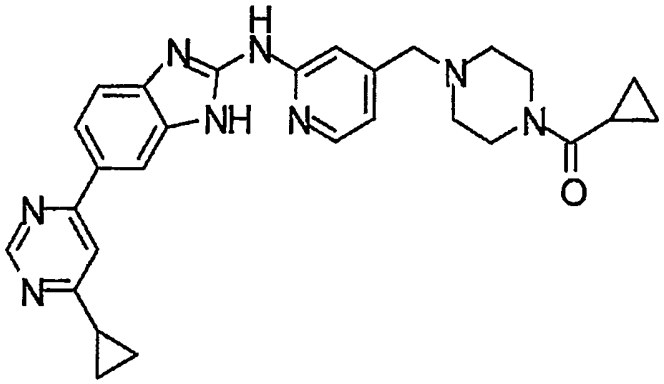
產量：50 mg之91%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 537 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.03 - 1.15 (m, 4H), 2.18 (quin, 1H), 2.35 - 2.45 (m, 4H), 3.44 - 3.55 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 6.95 (br d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.38 - 7.65 (m, 1H), 7.87 - 8.08 (m, 2H), 8.18 - 8.47 (m, 2H), 8.93 (d, 1H), 10.70 - 10.86 (m, 1H), 12.29 (br d, 1H)。

實例76.02

環丙基{4-[(2-{[6-(6-環丙基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以6-(6-環丙基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物76.02)為起始物質，實例76.02係類

似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

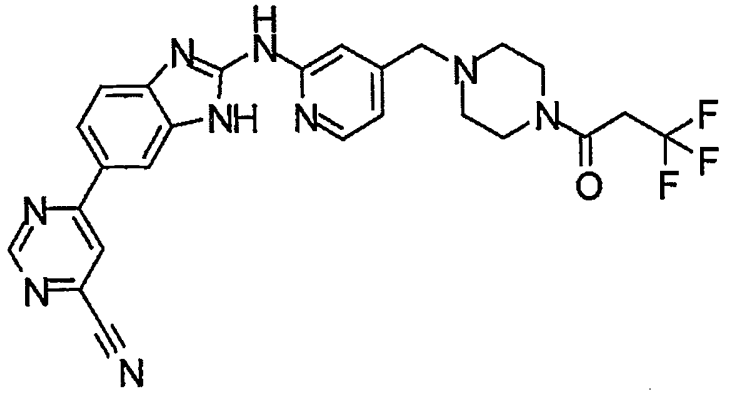
產量：38 mg之97%純標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 495 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.64 - 0.76 (m, 4H), 1.02 - 1.13 (m, 4H), 1.91 - 2.03 (m, 1H), 2.18 (quin, 1H), 2.34 - 2.47 (m, 4H), 3.44 - 3.57 (m, 4H), 3.71 (br s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.39 - 7.66 (m, 1H), 7.88 - 8.08 (m, 2H), 8.17 - 8.46 (m, 2H), 8.93 (d, 1H), 10.78 (br s, 1H), 12.34 (br s, 1H)。

實例77.01

6-{2-[(4-{[4-(3,3,3-三氟丙醯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}嘧啶-4-甲腈



以6-(2-{[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-基)嘧啶-4-甲腈鹽酸鹽(120 mg，參見化合物77.02)為起始物質，實例77.01係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

產量：12 mg之90%純標題化合物。

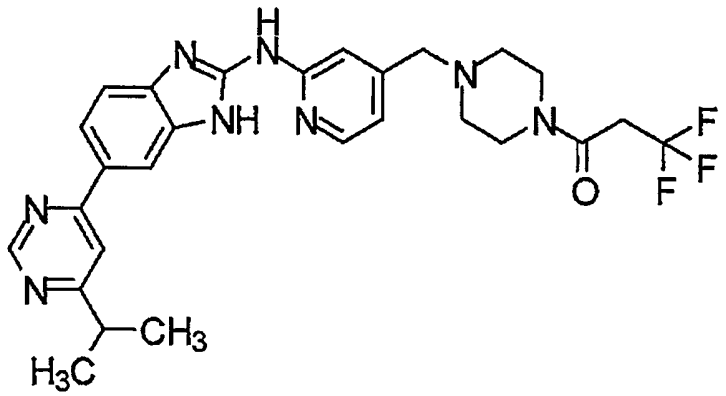
LC-MS (方法4): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 522 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2.35 - 2.46 (m, 4H), 3.42 - 3.57 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 6.92 - 7.03 (m, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.42 - 7.68

(m, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.23 - 8.55 (m, 2H), 8.63 - 8.85 (m, 1H), 9.31 (br s, 1H), 10.76 - 10.96 (m, 1H), 12.40 (br s, 1H)。

實例78.01

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



以N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[6-(丙烷-2-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(110 mg，參見化合物78.02)為起始物質，實例78.01係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

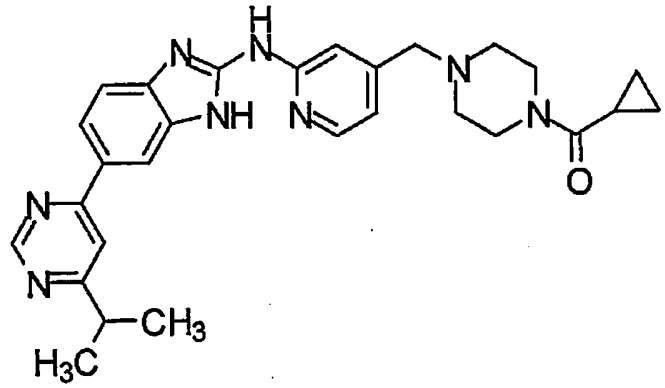
產量：17 mg之85%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.16 min；MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.30 (d, 6H), 2.41 (dt, 4H), 3.05 (dt, 1H), 3.42 - 3.56 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 6.95 (br d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.39 - 7.65 (m, 1H), 7.83 - 8.03 (m, 2H), 8.19 - 8.45 (m, 2H), 9.06 (d, 1H), 10.79 (d, 1H), 12.23 - 12.37 (m, 1H)。

實例78.02

環丙基(4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



以N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[6-(丙烷-2-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(110 mg，參見化合物78.02)為起始物質，實例78.02係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

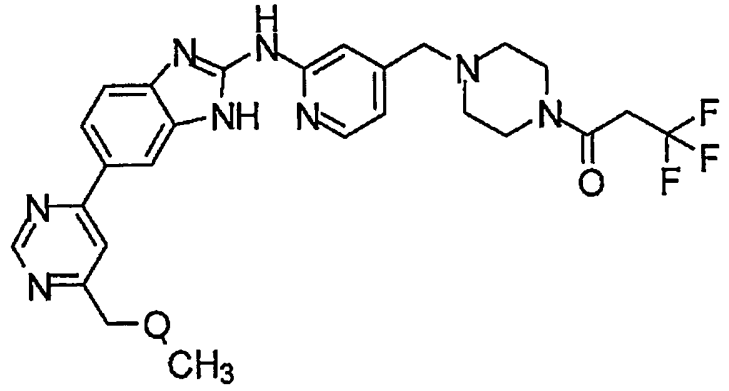
產量：20 mg之88%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 497 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.64 - 0.78 (m, 4H), 1.30 (d, 6H), 1.93 - 2.01 (m, 1H), 2.34 - 2.47 (m, 4H), 2.97 - 3.13 (m, 1H), 3.44 - 3.58 (m, 4H), 3.71 (br s, 2H), 6.90 - 6.99 (m, 1H), 7.14 - 7.25 (m, 1H), 7.35 - 7.64 (m, 1H), 7.83 - 8.01 (m, 2H), 8.19 - 8.45 (m, 2H), 9.06 (d, 1H), 10.68 - 10.86 (m, 1H), 12.23 - 12.37 (m, 1H)。

實例79.01

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



以6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(200 mg，參見化合物79.02)為起始物質，實例79.01係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

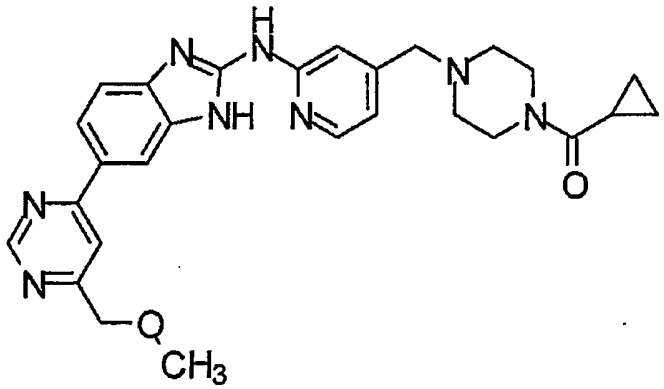
產量：40 mg之79%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2.34 - 2.45 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.43 - 3.56 (m, 7H), 3.65 (q, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.86 - 7.04 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.32 - 8.08 (m, 3H), 8.14 - 8.52 (m, 2H), 9.01 - 9.34 (m, 1H), 10.82 (br s, 1H), 12.35 (br s, 1H)。

實例79.02

環丙基(4-{[2-({6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



以6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(200 mg，參見化合物79.02)為起始物質，實例79.02係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

產量：38 mg之89%純標題化合物。

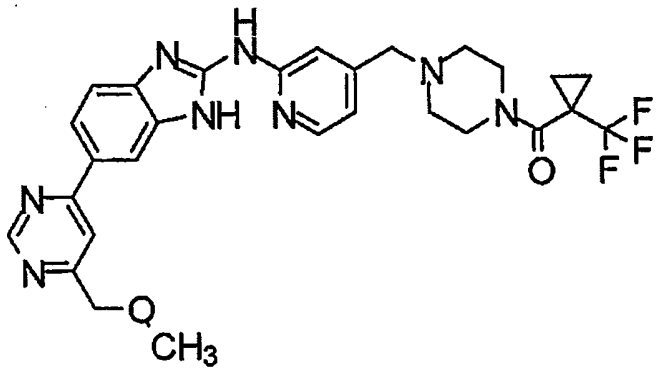
LC-MS (方法2): R_t = 0.99 min；MS (ESIpos): m/z = 499 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.65 - 0.75 (m, 4H), 1.92 -

2.01 (m, 1H), 2.34 - 2.47 (m, 4H), 3.44 - 3.56 (m, 7H), 3.71 (br s, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.89 - 7.00 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.40 - 8.05 (m, 3H), 8.15 - 8.50 (m, 2H), 9.09 (s, 1H), 10.82 (br s, 1H), 12.35 (br s, 1H)。

實例79.03

(4-{[2-({6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮



以6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(107 mg，參見化合物79.02)為起始物質，實例79.03係類似於用於製備實例83.05之程序而製備。

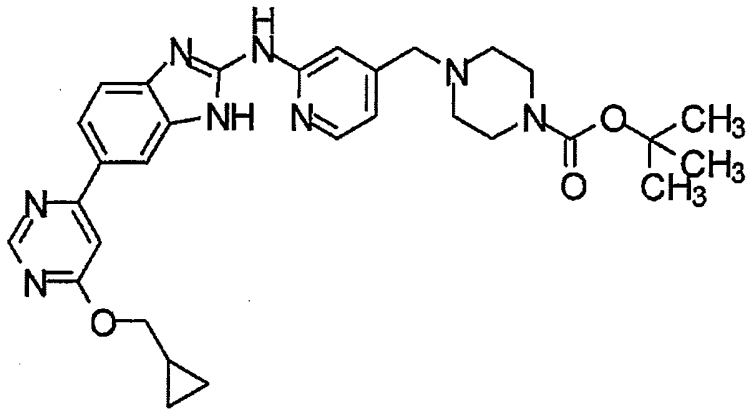
產量：8 mg之86%純標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.12 - 1.22 (m, 2H), 1.25 - 1.33 (m, 2H), 2.42 (br s, 4H), 3.42 - 3.72 (m, 9H), 4.55 (s, 2H), 6.96 (br d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.38 - 7.70 (m, 1H), 7.86 - 8.02 (m, 2H), 8.14 - 8.46 (m, 2H), 9.09 (s, 1H), 10.82 (br s, 1H), 12.19 - 12.46 (m, 1H)。

實例80.01

4-{[2-({6-[6-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



將4-[(2-{[6-(6-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(608 mg，參見化合物80.01)溶解於8 mL二噁烷中，且用氫化鈉(280 mg，60%純度)處理。隨後，添加環丙基甲醇(504 mg)，且將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘且隨後在減壓下濃縮。藉由急驟層析純化粗產物。

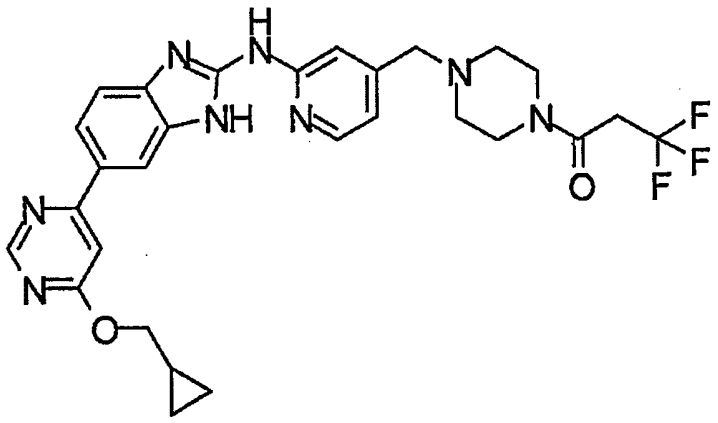
產量：312 mg之具有96%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.41 min；MS (ESIpos): m/z = 558 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 0.31 - 0.41 (m, 2H), 0.53 - 0.63 (m, 2H), 1.23 - 1.33 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 2.29 - 2.41 (m, 4H), 3.34 (s, 4H), 3.50 (s, 2H), 4.22 (d, 2H), 6.94 (br d, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.30 - 7.61 (m, 2H), 7.91 (br s, 1H), 8.12 - 8.40 (m, 2H), 8.77 (d, 1H), 10.76 (br s, 1H), 12.27 (br d, 1H)。

實例80.02

1-(4-{[2-({6-[6-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



以6-[6-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物80.02)為起始物質，實例80.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

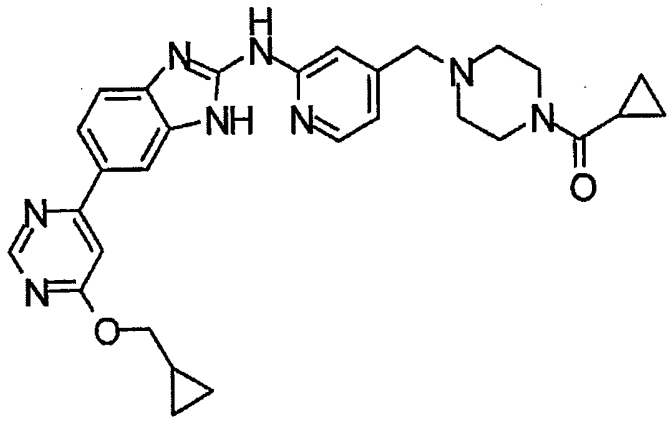
產量：35 mg之89%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.25 min；MS (ESIpos): m/z = 567 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.33 - 0.44 (m, 2H), 0.53 - 0.62 (m, 2H), 1.21 - 1.37 (m, 1H), 2.40 (dt, 4H), 3.41 - 3.56 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 4.23 (d, 2H), 6.95 (br d, 1H), 7.13 - 7.61 (m, 3H), 7.92 (br d, 1H), 8.11 - 8.41 (m, 2H), 8.77 (d, 1H), 10.74 (br s, 1H), 12.25 (br s, 1H)。

實例80.03

環丙基(4-{[2-({6-[6-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



以6-[6-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物80.02)為起始物質，實例80.03係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

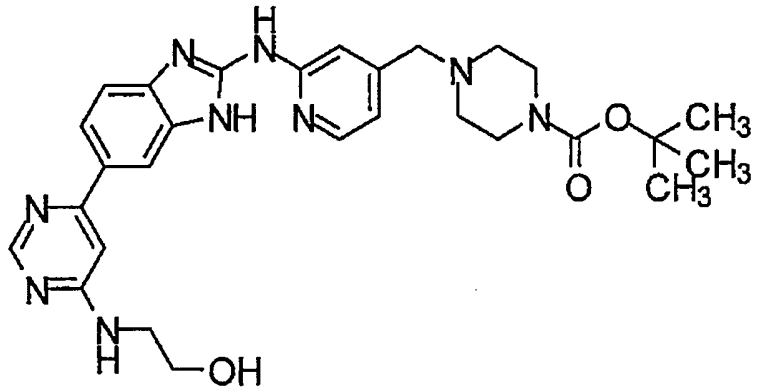
產量：30 mg之98%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.22 min；MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.33 - 0.42 (m, 2H), 0.53 - 0.63 (m, 2H), 0.65 - 0.76 (m, 4H), 1.22 - 1.36 (m, 1H), 1.92 - 2.04 (m, 1H), 2.33 - 2.46 (m, 4H), 3.44 - 3.57 (m, 4H), 3.71 (br s, 2H), 4.23 (d, 2H), 6.96 (br d, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.32 - 7.63 (m, 2H), 7.92 (br d, 1H), 8.13 - 8.40 (m, 2H), 8.77 (d, 1H), 10.75 (br s, 1H), 12.27 (br s, 1H)。

實例81.01

4-({2-[(6-{6-[(2-羥乙基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg，參見化合物01.04)為起始物質，實例81.01係類似於用於製備化合物76.01之程序而製備。

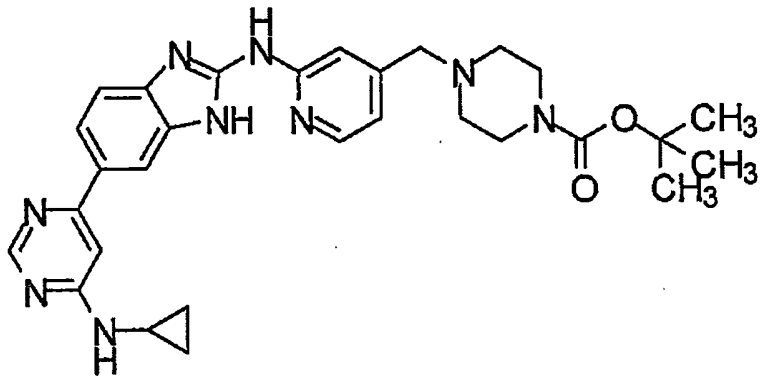
產量：40 mg之具有97%純度之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.04 min；MS (ESIpos): m/z = 546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.40 (s, 9H), 2.29 - 2.40 (m, 4H), 3.34 - 3.38 (m, 4H), 3.42 (br d, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.56 (q, 2H), 4.79 (t, 1H), 6.87 - 7.02 (m, 2H), 7.10 - 7.60 (m, 3H), 7.73 (br s, 1H), 7.92 - 8.22 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.70 (br s, 1H), 12.22 (br d, 1H)。

實例82.01

4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(100 mg，參見化合物01.04)為起始物質，實例82.01係類似於用於製備化合物76.01之程序而製備。

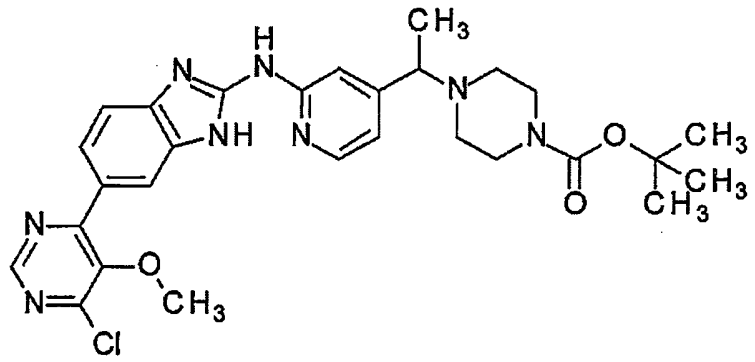
產量：6 mg之具有95%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 542 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.52 (br s, 2H), 0.71 - 0.89 (m, 2H), 1.13 - 1.27 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 2.27 - 2.41 (m, 4H), 3.34 - 3.40 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 6.87 - 7.62 (m, 6H), 7.80 (br s, 1H), 8.26 (br d, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.72 (br s, 1H), 12.26 (br s, 1H)。

實例83.01

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺(1.07 g，參見化合物83.02)為起始物質，實例83.01係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。

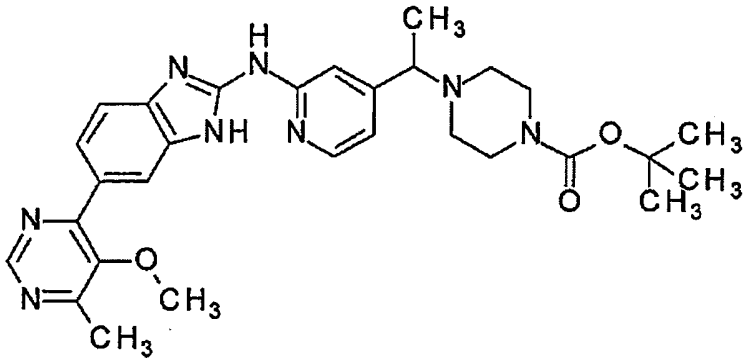
產量：1.16 g之具有88%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.38 min；MS (ESIpos): m/z = 566 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.29 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.24 - 2.45 (m, 4H), 3.23 - 3.32 (m, 4H), 3.45 (q, 1H), 3.65 - 3.78 (m, 3H), 6.96 (br d, 1H), 7.09 - 7.26 (m, 1H), 7.40 - 7.66 (m, 1H), 7.80 - 8.00 (m, 1H), 8.24 - 8.33 (m, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.63 - 10.87 (m, 1H), 12.16 - 12.45 (m, 1H)。

實例83.02

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(958 mg，參見實例83.01)為起始物質，實例83.02係類似於用於製備化合物61.01之程序而製備。

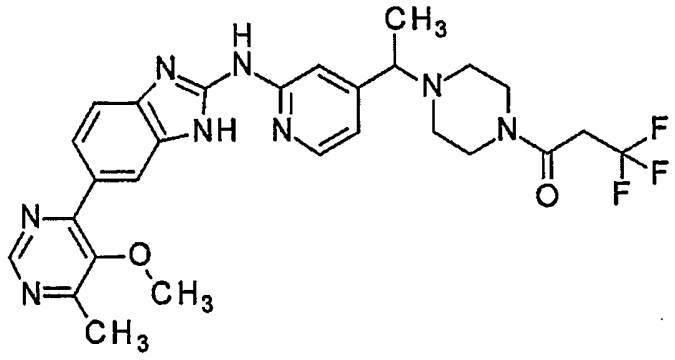
產量：635 mg之具有100%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.28 min；MS (ESIpos): m/z = 546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.29 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.24 - 2.45 (m, 4H), 2.51 - 2.52 (m, 3H), 3.21 - 3.32 (m, 4H), 3.40 - 3.50 (m, 1H), 3.51 - 3.69 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.16 (br s, 1H), 7.34 - 7.66 (m, 1H), 7.75 - 7.97 (m, 1H), 8.04 - 8.40 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 10.59 - 10.82 (m, 1H), 12.16 - 12.37 (m, 1H)。

實例83.03

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮



以6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(200 mg，參見化合物83.03)為起始物質，實例83.03係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

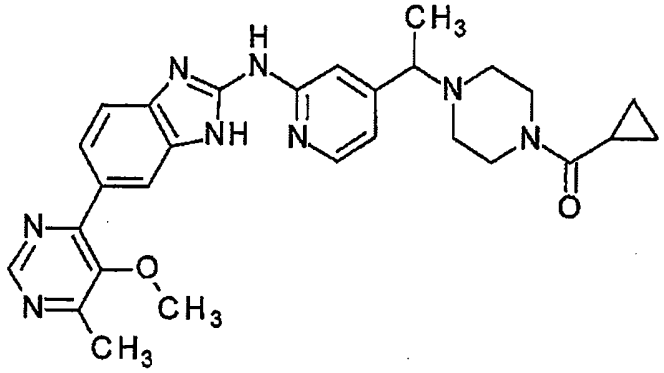
產量：98 mg之97%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min；MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.30 (d, 3H), 2.26 - 2.48 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 3.38 - 3.68 (m, 10H), 6.96 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.36 - 7.64 (m, 1H), 7.75 - 7.97 (m, 1H), 8.02 - 8.40 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 10.75 (d, 1H), 12.13 - 12.41 (m, 1H)。

實例83.04

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



以6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(200 mg，參見化合物83.03)為起始物質，實例83.04係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

產量：115 mg之100%純標題化合物。

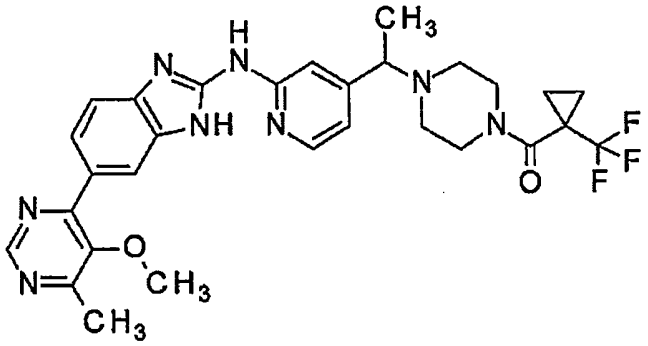
LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.61 - 0.74 (m, 4H), 1.30 (d, 3H), 1.86 - 2.00 (m, 1H), 2.24 - 2.47 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 3.46 (q, 3H), 3.53 - 3.62 (m, 3H), 3.63 - 3.73 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.37 - 7.62 (m, 1H), 7.74 - 7.95 (m, 1H), 8.03 - 8.40 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 10.63 - 10.82 (m, 1H), 12.21 - 12.41 (m, 1H)。

實例83.05

{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]

胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮



將6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(150 mg，化合物83.03)、1-(三氟甲基)環丙烷甲酸(79 µl)、1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物六氟磷酸鹽(309 mg)及碳酸氫鈉(136 mg)組合於2.1 mL DMF中，且在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物過濾且使其進行標準逆相製備型HPLC純化，得到標靶化合物。

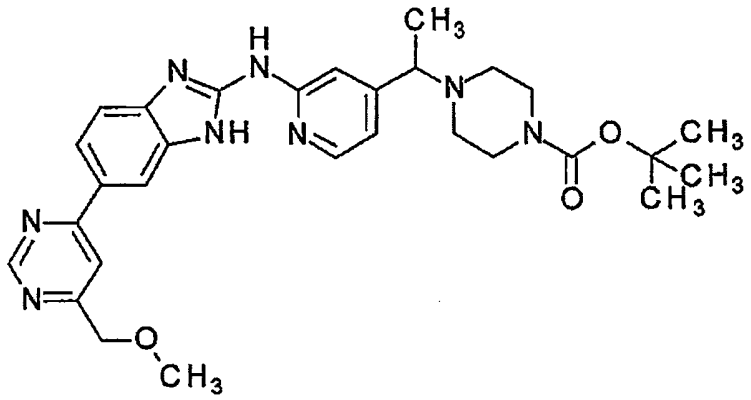
產量：92 mg之具有95%純度之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 581 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.10 - 1.20 (m, 2H), 1.23 - 1.37 (m, 5H), 2.28 - 2.48 (m, 4H), 2.51 (br s, 3H), 3.46 (q, 1H), 3.59 (br s, 7H), 6.96 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.38 - 7.65 (m, 1H), 7.76 - 7.96 (m, 1H), 8.03 - 8.39 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 10.75 (d, 1H), 12.30 (br d, 1H)。

實例84.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.56 g，85%純度；參見化合物23.15.01)為起始物質，實例84.01係類似於用於製備化合物60.01之程序而製備。

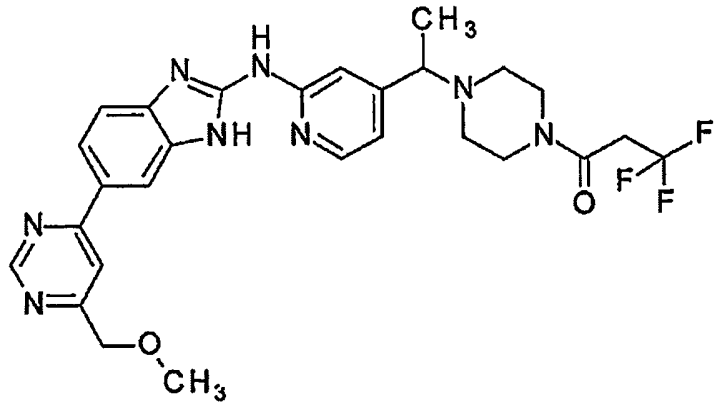
產量：327 mg之具有90%純度之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.27 min；MS (ESIpos): m/z = 545 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.29 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.22 - 2.44 (m, 4H), 3.32 (br s, 3H), 3.39 - 3.50 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 6.96 (br s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 1H), 7.59 - 7.68 (m, 1H), 7.86 - 8.05 (m, 2H), 8.24 - 8.30 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.79 (br s, 1H), 12.22 - 12.41 (m, 1H)。

實例84.02

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



以6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(184 mg，參見化合物84.01)為起始物質，實例84.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

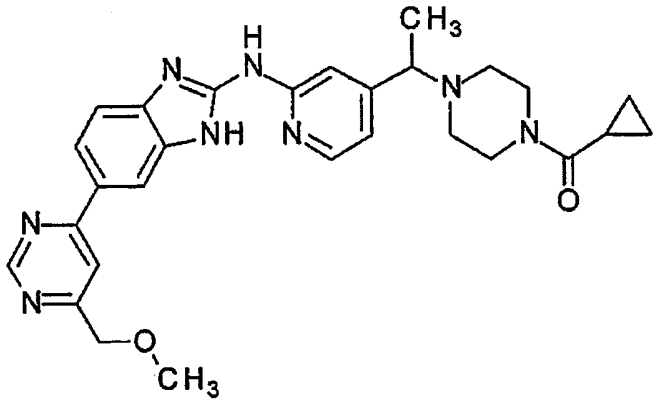
產量：67 mg之98%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.30 (d, 3H), 2.25 - 2.46 (m, 4H), 3.38 - 3.53 (m, 8H), 3.62 (q, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.97 (br s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.36 - 7.50 (m, 1H), 7.84 - 8.02 (m, 2H), 8.15 - 8.44 (m, 2H), 9.09 (br s, 1H), 10.81 (br s, 1H), 12.22 - 12.43 (m, 1H)。

實例84.03

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮



以6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(184 mg，參見化合物84.01)為起始物質，實例84.03係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

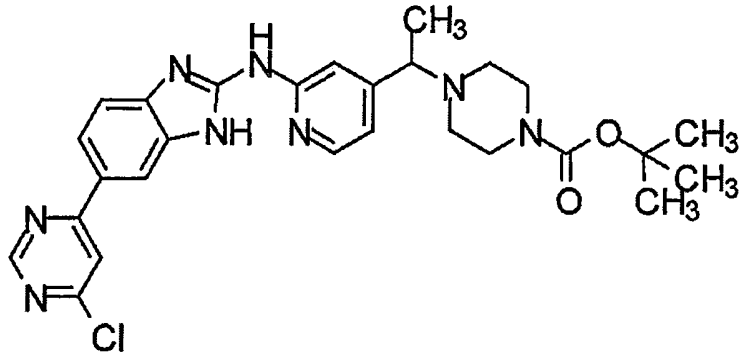
產量：57 mg之97%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.03 min；MS (ESIpos): m/z = 513 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.59 - 0.75 (m, 4H), 1.30 (d, 3H), 1.86 - 1.99 (m, 1H), 2.21 - 2.44 (m, 4H), 3.38 - 3.54 (m, 6H), 3.67 (br s, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.97 (br s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.36 - 7.50 (m, 1H), 7.86 - 8.03 (m, 2H), 8.15 - 8.46 (m, 2H), 9.09 (br s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 12.24 - 12.46 (m, 1H)。

實例85.01

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.23 g，85%純度，參見化合物23.15.01)為起始物質，實例85.01係類似於用於製備化合物76.01之程序而製備。

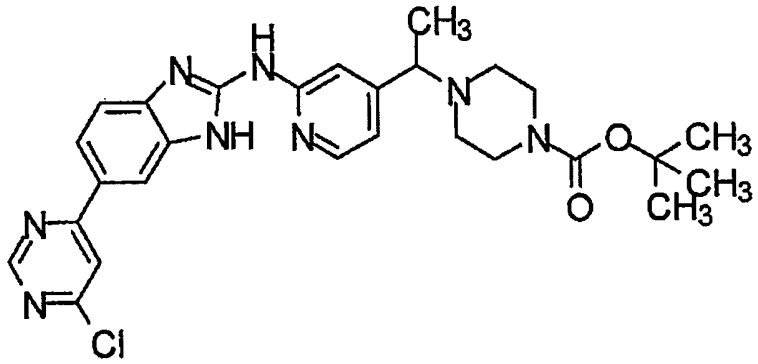
產量：89 mg之具有100%純度之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.38 min；MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.29 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.23 - 2.44 (m, 4H), 3.26 - 3.32 (m, 4H), 3.45 (q, 1H), 6.90 - 7.03 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.37 - 7.66 (m, 1H), 8.00 (br d, 1H), 8.13 - 8.50 (m, 3H), 9.01 (s, 1H), 10.80 (br d, 1H), 12.37 (d, 1H)。

實例85.01替代性程序

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



在室溫下向1H-咪唑(21 mg)及二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(391 mg，90%純度)於THF (10 mL)中之攪拌溶液中添加溶解於THF (10 mL)中之4-[(1R或1S)-1-(2-胺基吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg，93%純度，參見化合物36.05)。將混合物在60℃下攪拌2小時。進一步添加二-1H-咪唑-1-基甲硫酮(60 mg)，且將混合物在60℃下攪拌1小時。

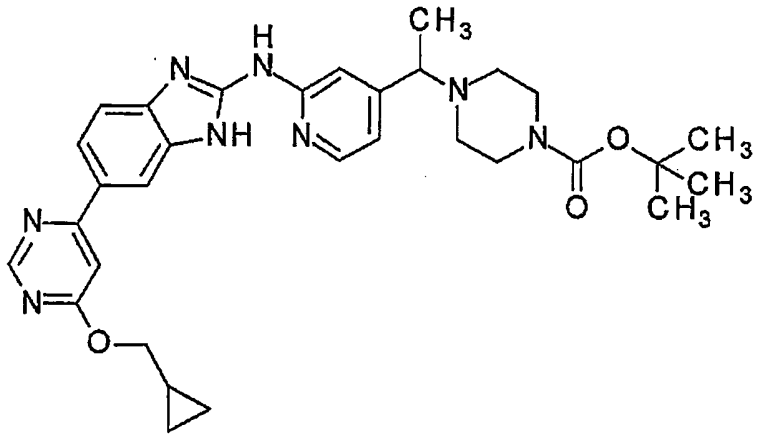
添加溶解於THF (3 mL)中之4-(6-氯嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺(718 mg，70%純度，參見化合物85.02)，且將混合物在室溫下攪拌16小時。過濾混合物，且在室溫下添加N,N'-二丙烷-2-基碳化二亞胺(510 µl)至溶液中。將混合物在室溫下攪拌65小時。過濾粗反應混合物，且在真空中濃縮溶液。矽膠層析得到600 mg之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.36 min；MS (ESIpos): m/z = 535 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.990 (0.48), 1.006 (0.43), 1.153 (1.95), 1.172 (4.04), 1.189 (2.08), 1.279 (1.73), 1.296 (1.75), 1.376 (16.00), 1.987 (7.35), 2.296 (0.41), 2.309 (0.49), 2.383 (0.47), 2.518 (0.62), 2.523 (0.43), 3.999 (0.59), 4.016 (1.76), 4.034 (1.72), 4.052 (0.55), 5.758 (0.93), 6.977 (0.56), 6.979 (0.67), 7.011 (3.00), 7.170 (0.89), 7.233 (0.42), 7.637 (1.85), 8.273 (0.79), 8.286 (0.80), 9.009 (1.07)。

實例85.02

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



逐滴添加溶解於0.77 mL二噁烷中之4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(60.0 mg，參見實例85.01)及氫化鈉(26.9 mg，60%純度)。添加環丙基甲醇(53 µl)至反應混合物中。將其在室溫下攪拌30分鐘。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且藉由添加水使反應停止。分離各層，且將水層用乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機層用鹽水洗滌且使用抗水濾紙乾燥。在減壓下濃縮澄清濾液。

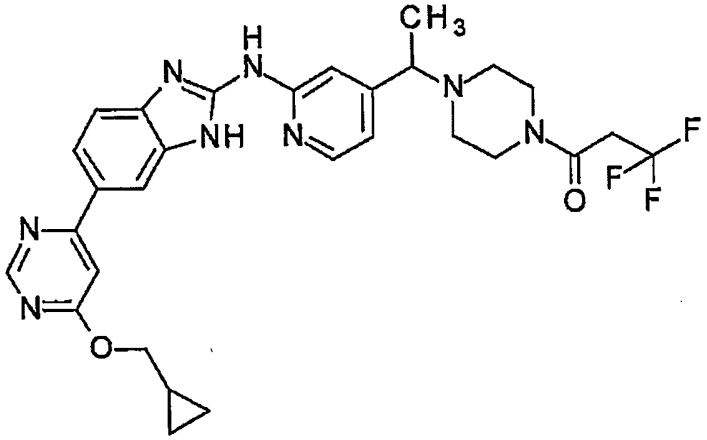
產量：64 mg之具有92%純度之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.47 min；MS (ESIpos): m/z = 571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.33 - 0.41 (m, 2H), 0.55 - 0.63 (m, 2H), 0.77 - 0.88 (m, 1H), 1.26 - 1.33 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.24 - 2.44 (m, 4H), 3.25 - 3.33 (m, 4H), 3.45 (q, 1H), 4.23 (d, 2H), 6.95 (br d, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.31 - 7.60 (m, 2H), 7.91 (br s, 1H), 8.14 - 8.40 (m, 2H), 8.73 - 8.79 (m, 1H), 10.73 (br s, 1H), 12.29 (br s, 1H)。

實例85.03

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



以6-[6-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(184 mg，參見化合物85.03)為起始物質，實例85.03係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

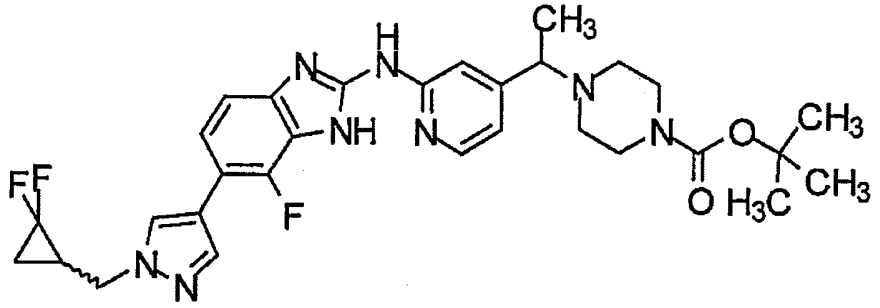
產量：18 mg之95%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.30 min；MS (ESIpos): m/z = 581 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.34 - 0.42 (m, 2H), 0.54 - 0.64 (m, 2H), 1.20 - 1.36 (m, 4H), 2.29 - 2.47 (m, 4H), 3.40 - 3.52 (m, 5H), 3.62 (q, 2H), 4.23 (d, 2H), 6.96 (br s, 1H), 7.17 (br d, 1H), 7.33 - 7.61 (m, 2H), 7.86 - 7.96 (m, 1H), 8.16 - 8.42 (m, 2H), 8.77 (d, 1H), 10.66 - 10.81 (m, 1H), 12.21 - 12.33 (m, 1H)。

實例86.01

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-3-氟苯-1,2-二胺(1.65 g，90%純度，參見化合物86.01)為起始物質，實例86.01係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。藉由急驟層析純化中間物硫脲。

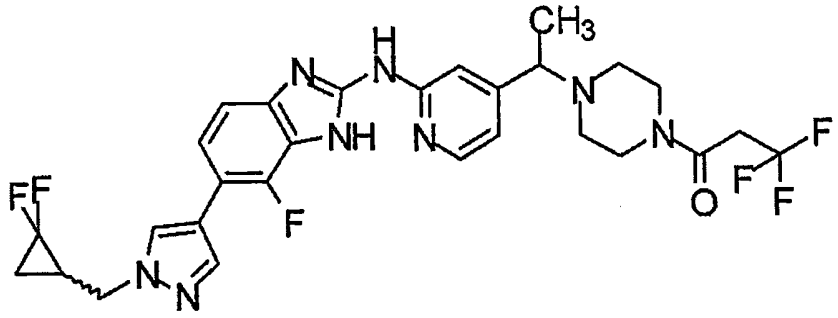
產量：1.5 g之92%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.38 min；MS (ESIpos): m/z = 597 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.28 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.46 - 1.60 (m, 1H), 1.70 (tdd, 1H), 2.19 - 2.44 (m, 5H), 3.25 - 3.33 (m, 4H), 3.39 - 3.50 (m, 1H), 4.21 - 4.38 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.21 - 7.38 (m, 2H), 7.85 - 7.95 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.79 (s, 1H), 12.29 (s, 1H)

實例86.02

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以 6-(1-{[(1RS)-2,2- 二氟環丙基]甲基}-1H- 吡唑 -4- 基)-7- 氟 -N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(250 mg，參見化合物86.02)為起始物質，實例86.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

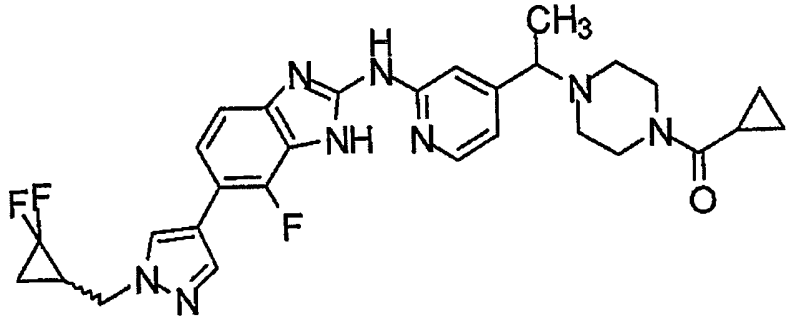
產量：74 mg之99%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.21 min；MS (ESIpos): m/z = 607 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.30 (br d, 3H), 1.47 - 1.60 (m, 1H), 1.63 - 1.78 (m, 1H), 2.22 - 2.47 (m, 5H), 3.39 - 3.53 (m, 5H), 3.62 (q, 2H), 4.22 - 4.40 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.23 - 7.37 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.80 (s, 1H), 12.29 (br s, 1H)。

實例86.03

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



以 7- 氯 -6-(1-{[(1RS)-2,2- 二氟環丙基]甲基}-1H- 吡唑 -4- 基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽

酸鹽(250 mg，參見化合物86.02)為起始物質，實例86.03係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

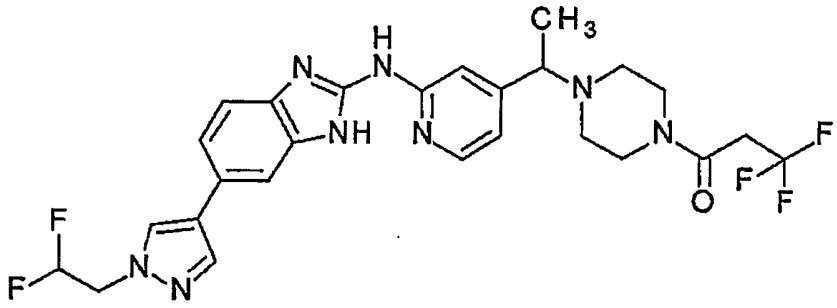
產量：100 mg之96%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.18 min；MS (ESIpos): m/z = 565 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.62 - 0.76 (m, 4H), 1.30 (d, 3H), 1.48 - 1.60 (m, 1H), 1.62 - 1.77 (m, 1H), 1.89 - 1.98 (m, 1H), 2.20 - 2.47 (m, 5H), 3.40 - 3.55 (m, 3H), 3.67 (br s, 2H), 4.22 - 4.39 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.23 - 7.36 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.80 (s, 1H), 12.29 (s, 1H)

實例87.01

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



以6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(232 mg，參見化合物87.04)為起始物質，實例87.01係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

產量：85 mg之98%純標題化合物。

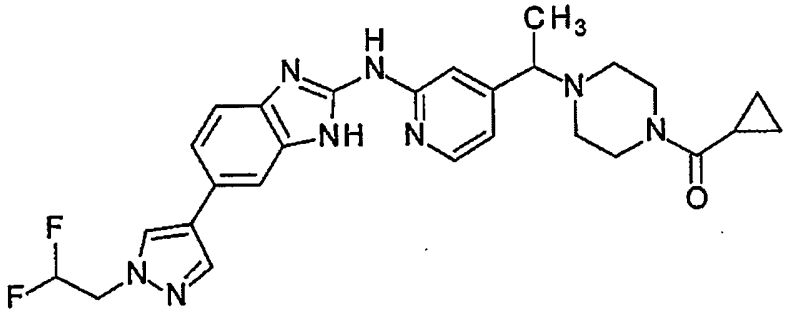
LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 563 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.30 (d, 3H), 2.26 - 2.47 (m, 4H), 3.37 - 3.52 (m, 5H), 3.56 - 3.69 (m, 2H), 4.64 (br t, 2H), 6.17 -

6.58 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20 - 7.48 (m, 2H), 7.51 - 7.68 (m, 1H), 7.85 - 7.97 (m, 1H), 8.06 - 8.17 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.58 (br s, 1H), 12.05 (br s, 1H)。- 含有乙酸乙酯

實例87.02

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮



以6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(232 mg，參見化合物87.04)為起始物質，實例87.02係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

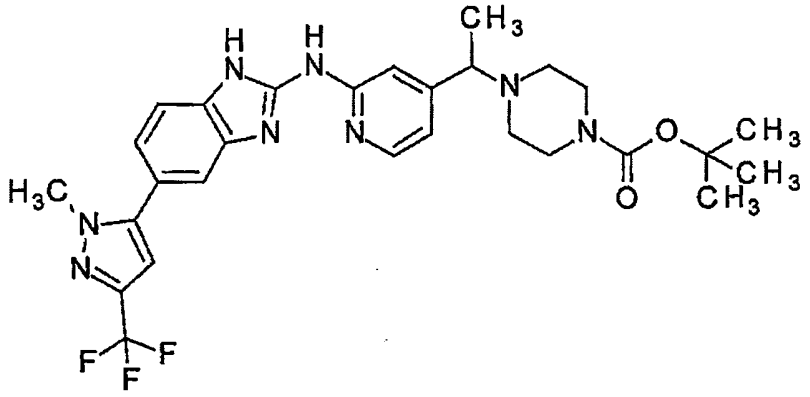
產量：73 mg之95%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.07 min；MS (ESIpos): m/z = 521 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.59 - 0.75 (m, 4H), 1.30 (d, 3H), 1.87 - 1.97 (m, 1H), 2.21 - 2.47 (m, 4H), 3.39 - 3.54 (m, 3H), 3.67 (br s, 2H), 4.64 (td, 2H), 6.21 - 6.59 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.25 (br d, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.51 - 7.69 (m, 1H), 7.85 - 7.97 (m, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.26 (d, 1H), 10.58 (br s, 1H), 12.06 (br s, 1H)。

實例88.01

4-{(1R或1S)-1-[2-({5-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯-1,2-二胺(590 mg，參見化合物88.01)為起始物質，實例88.01係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。藉由急驟層析純化中間物。

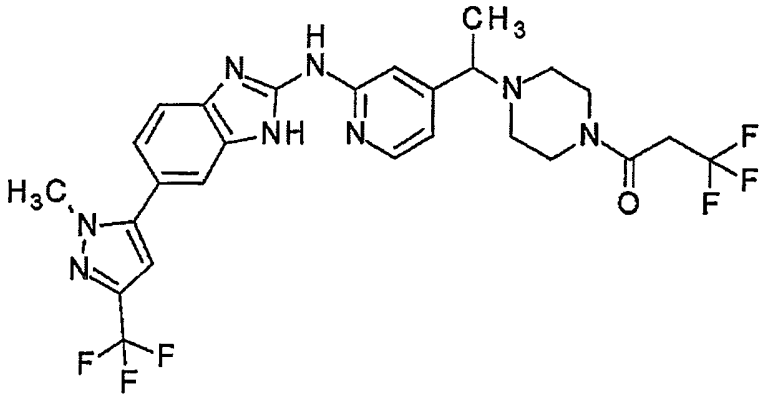
產量：250 mg之94%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.44 min；MS (ESIpos): m/z = 571 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.29 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.23 - 2.45 (m, 4H), 3.24 - 3.33 (m, 4H), 3.45 (q, 1H), 3.94 (s, 3H), 6.83 (br s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.13 - 7.29 (m, 2H), 7.41 - 7.71 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 10.70 (br d, 1H), 12.28 (s, 1H)。

實例88.02

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



以6-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物88.02)為起始物質，實例88.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

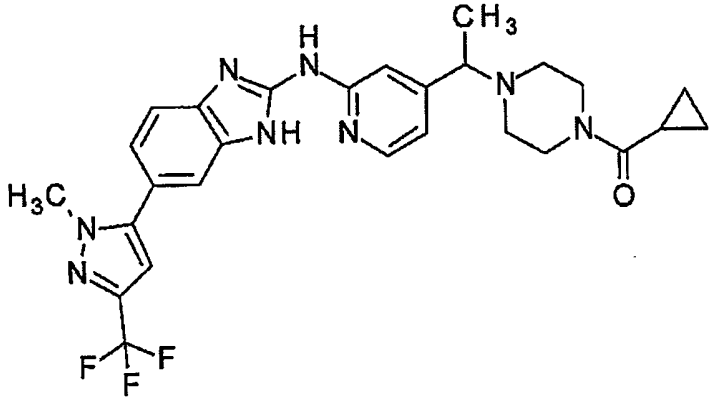
產量：76 mg之95%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.28 min；MS (ESIpos): m/z = 581 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.30 (d, 3H), 2.25 - 2.47 (m, 4H), 3.38 - 3.54 (m, 5H), 3.62 (q, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.83 (br s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.14 - 7.29 (m, 2H), 7.41 - 7.72 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 10.72 (br d, 1H), 12.27 (br s, 1H)。- 含有乙酸乙酯

實例88.03

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮



以6-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物88.02)為起始物質，實例88.03係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

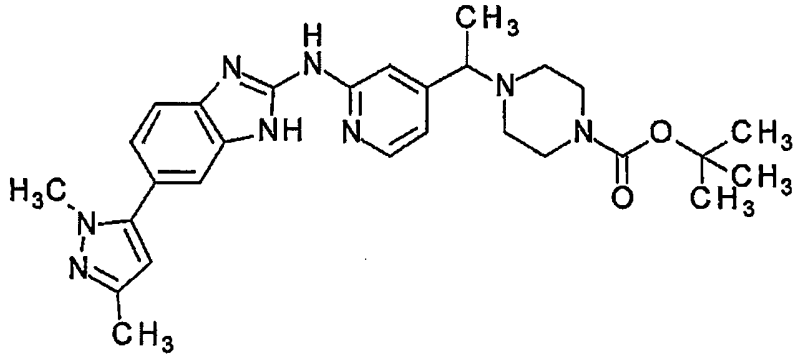
產量：40 mg之95%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.25 min；MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.59 - 0.76 (m, 4H), 1.30 (d, 3H), 1.88 - 1.98 (m, 1H), 2.20 - 2.45 (m, 4H), 3.38 - 3.55 (m, 3H), 3.68 (br s, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.83 (br s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.14 - 7.29 (m, 2H), 7.41 - 7.74 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 10.71 (br d, 1H), 12.28 (br s, 1H)。- 含有乙酸乙酯

實例89.01

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯-1,2-二胺(350 mg，95%純度，參見化合物89.01)為起始物質，實例89.01係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。藉由急驟層析純化中間物硫脲。

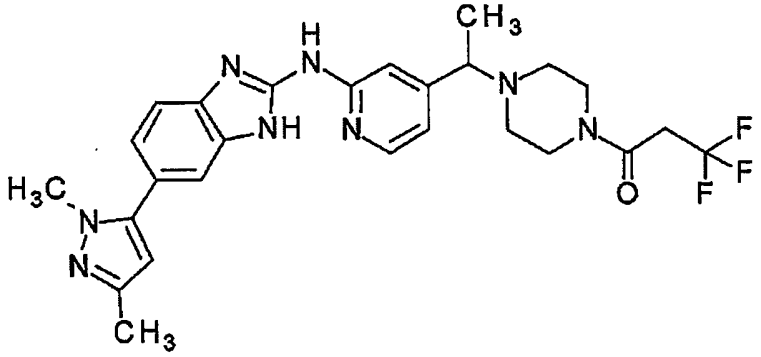
產量：190 mg之95%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.30 min；MS (ESIpos): m/z = 517 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.29 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.17 (s, 3H), 2.24 - 2.44 (m, 4H), 3.24 - 3.32 (m, 4H), 3.44 (q, 1H), 3.77 (s, 3H), 6.10 (s, 1H), 6.90 - 6.98 (m, 1H), 7.05 - 7.21 (m, 2H), 7.39 (br s, 1H), 7.51 - 7.65 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 10.65 (br d, 1H), 12.20 (br s, 1H)

實例89.02

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(82 mg，參見化合物89.02)為起始物質，實例89.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

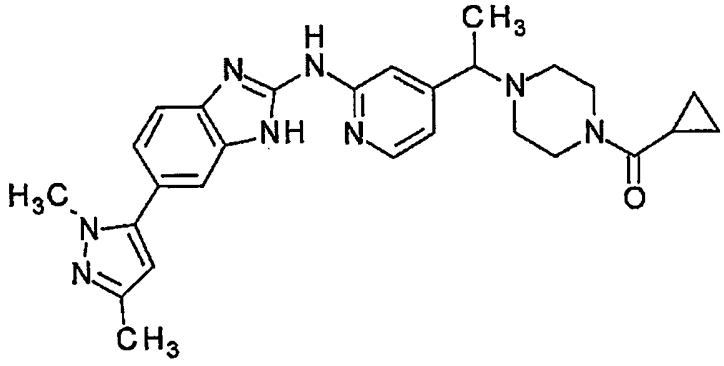
產量：54 mg之95%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.30 (d, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.28 - 2.47 (m, 4H), 3.39 - 3.53 (m, 5H), 3.62 (q, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.10 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.08 - 7.21 (m, 2H), 7.33 - 7.65 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 10.67 (br s, 1H), 12.21 (br s, 1H)。

實例89.03

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮



以6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(82 mg，參見化合物89.02)為起始物質，實例89.03係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

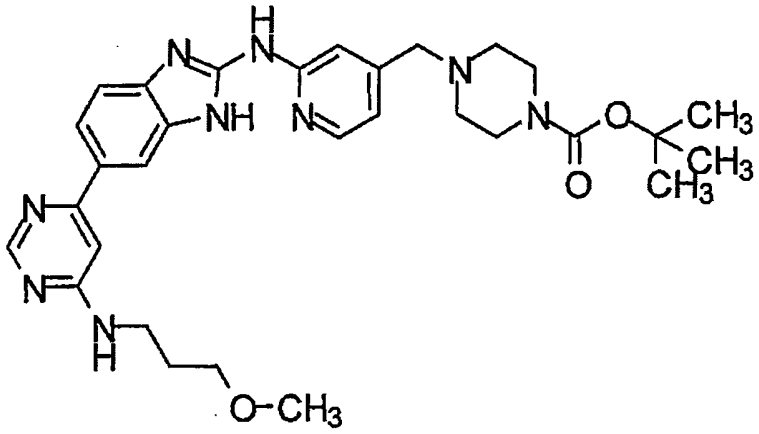
產量：20 mg之92%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.60 - 0.75 (m, 4H), 1.30 (d, 3H), 1.88 - 1.99 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.24 - 2.43 (m, 4H), 3.40 - 3.53 (m, 3H), 3.68 (br s, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.10 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.05 - 7.23 (m, 2H), 7.39 (br s, 1H), 7.51 - 7.65 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 10.66 (br d, 1H), 12.20 (br s, 1H)。

實例90.01

4-({2-[(6-{6-[(3-甲氧基丙基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(150 mg，參見化合物01.04)為起始物質，實例90.01係類似於用於製備化合物60.01之程序而製備。

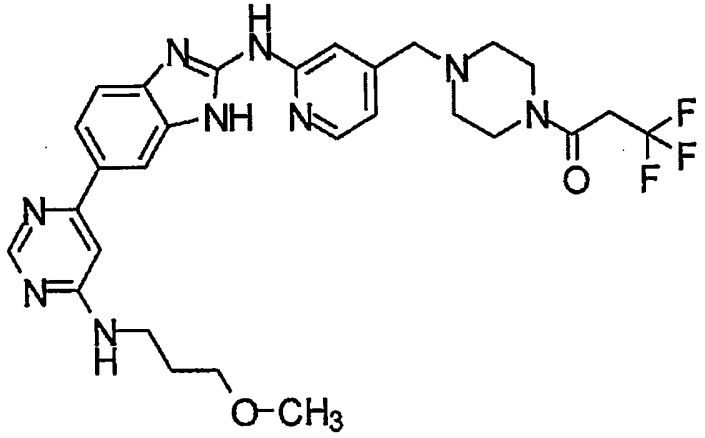
產量：92 mg之具有77%純度之標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.23 min；MS (ESIpos): m/z = 575 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]: 1.396 (13.67), 1.773 (0.50), 1.790 (0.72), 1.806 (0.50), 2.327 (0.42), 2.346 (1.07), 2.358 (1.54), 2.369 (1.10), 3.159 (7.95), 3.172 (8.00), 3.221 (0.71), 3.331 (16.00), 3.350 (1.75), 3.394 (1.06), 3.410 (1.66), 3.426 (0.80), 3.499 (1.70), 4.082 (0.72), 4.096 (2.07), 4.109 (2.02), 4.122 (0.67), 5.759 (0.95), 6.922 (0.65), 6.935 (0.56), 8.257 (0.78), 8.270 (0.75), 8.452 (0.65), 10.709 (0.51)。

實例90.02

3,3,3-三氟-1-[4-({2-[(6-{6-[(3-甲氧基丙基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]丙-1-酮



以6-{6-[(3-甲氧基丙基)胺基]嘧啶-4-基}-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(80 mg，參見化合物90.01)為起始物質，實例90.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

產量：52 mg之74%純標題化合物。

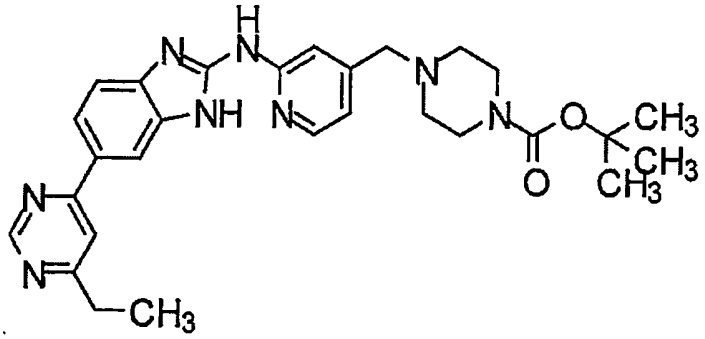
LC-MS (方法2): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 584 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.79 (quin, 2H), 2.31 - 2.46 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.35 - 3.44 (m, 4H), 3.44 - 3.56 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 6.83 - 6.98 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 7.26 - 7.60 (m, 2H), 7.74 (br s, 1H), 7.91 - 8.24 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.72 (br s, 1H),

12.23 (br s, 1H)。

實例91.01

4-[(2-{[6-(6-乙基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(150 mg，參見化合物01.04)為起始物質，實例91.01係類似於用於製備化合物60.01之程序而製備。

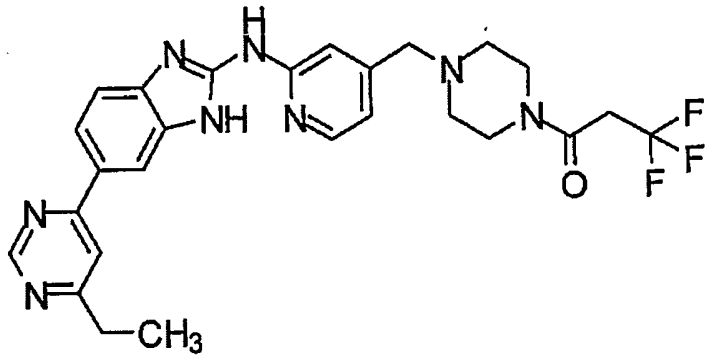
產量：168 mg之具有78%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.31 min；MS (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]: 1.109 (0.44), 1.128 (0.89), 1.147 (0.50), 1.274 (1.61), 1.293 (3.33), 1.312 (1.65), 1.363 (0.44), 1.370 (0.57), 1.395 (16.00), 2.358 (2.05), 2.440 (0.43), 2.459 (0.47), 2.763 (0.45), 2.782 (1.29), 2.801 (1.26), 2.819 (0.43), 3.159 (1.28), 3.172 (1.30), 3.333 (6.33), 3.349 (1.75), 3.502 (2.04), 5.758 (8.24), 6.935 (0.53), 6.947 (0.53), 7.181 (1.09), 7.944 (0.50), 7.966 (0.53), 8.237 (0.45), 8.264 (0.90), 8.276 (0.84), 9.047 (1.29)。

實例91.02

1-{4-[(2-{[6-(6-乙基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以6-(6-乙基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(80 mg，參見化合物91.01)為起始物質，實例91.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

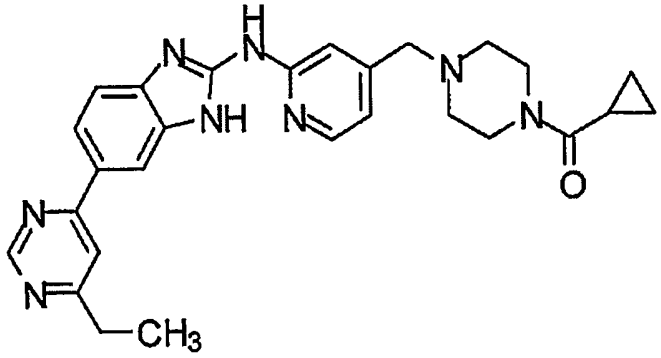
產量：42 mg之79%純標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 525 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.29 (t, 3H), 2.33 - 2.46 (m, 4H), 2.79 (q, 2H), 3.42 - 3.56 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 6.95 (br d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.39 - 7.67 (m, 1H), 7.82 - 8.01 (m, 2H), 8.15 - 8.45 (m, 2H), 9.05 (d, 1H), 10.77 (br s, 1H), 11.62 - 12.95 (m, 1H)。

實例91.03

環丙基{4-[(2-{[6-(6-乙基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮



以6-(6-乙基嘧啶-4-基)-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(80 mg，參見化合物91.01)為起始物質，實例91.03係類似於

用於製備實例39.02.03之程序而製備。

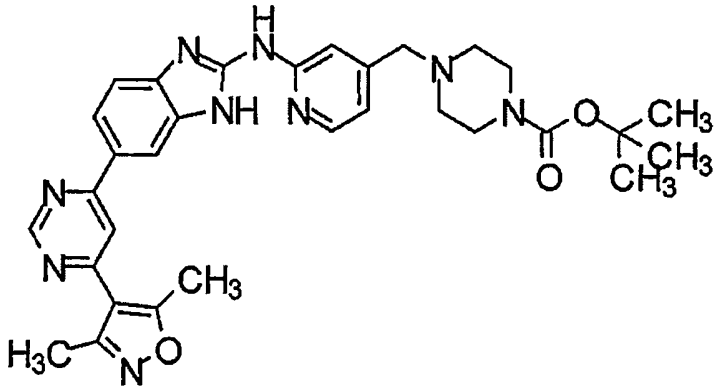
產量：40 mg之91%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.06 min；MS (ESIpos): m/z = 483 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.64 - 0.77 (m, 4H), 1.29 (t, 3H), 1.93 - 2.03 (m, 1H), 2.31 - 2.47 (m, 4H), 2.79 (q, 2H), 3.44 - 3.57 (m, 4H), 3.71 (br s, 2H), 6.96 (br d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.38 - 7.65 (m, 1H), 7.84 - 8.02 (m, 2H), 8.19 - 8.45 (m, 2H), 9.05 (d, 1H), 10.78 (br s, 1H), 12.22 - 12.40 (m, 1H)。

實例92.01

4-{[2-({6-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(150 mg，參見化合物01.04)及4-氯-6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)嘧啶(其可由4,6-二氯嘧啶及(3,5-二甲基異噁唑-4-基)硼酸製備)為起始物質，實例92.01係類似於用於製備化合物60.01之程序而製備。

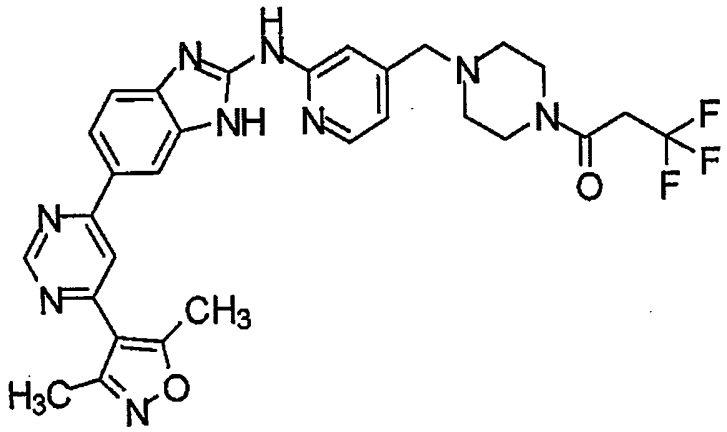
產量：106 mg之具有84%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.35 min；MS (ESIpos): m/z = 582 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm]: 1.365 (0.53), 1.396 (16.00), 2.327 (0.64), 2.363 (2.01), 2.669 (0.65), 2.729 (2.92), 3.159 (3.22), 3.172 (3.35), 3.509 (1.94), 4.095 (0.88), 4.108 (0.85), 6.949 (0.49), 7.193 (0.57), 8.032 (0.59), 8.282 (0.65), 9.214 (0.85)。

實例92.02

1-(4-{[2-({6-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



以6-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(105 mg，參見化合物92.01)為起始物質，實例92.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

產量：55 mg之83%純標題化合物。

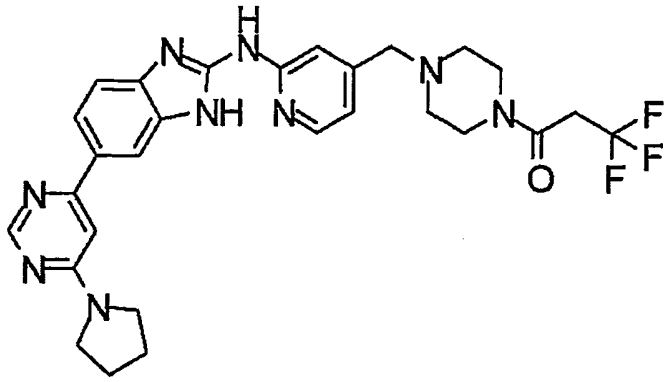
LC-MS (方法4): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 592 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2.29 - 2.46 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.42 - 3.56 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 6.96 (br s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.40 - 7.65 (m, 1H), 7.95 - 8.14 (m, 2H), 8.22 - 8.51 (m, 2H), 9.21 (s, 1H), 10.65 - 10.89 (m, 1H), 12.33 (br s, 1H)。

實例93.01

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}

胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



以N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物93.02)為起始物質，實例93.01係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

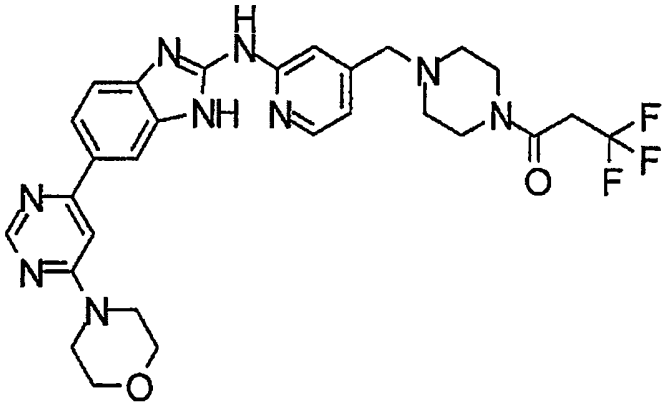
產量：33 mg之79%純標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.11 min；MS (ESIpos): m/z = 566 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.85 - 2.10 (m, 4H), 2.34 - 2.46 (m, 4H), 3.36 - 3.58 (m, 10H), 3.65 (q, 2H), 6.79 - 6.99 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.35 - 7.61 (m, 1H), 7.87 (br d, 1H), 8.07 - 8.35 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 10.71 (br s, 1H), 12.24 (d, 1H)。

實例94.01

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



以6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(140 mg，參見化合物94.02)為起始物質，實例94.01係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

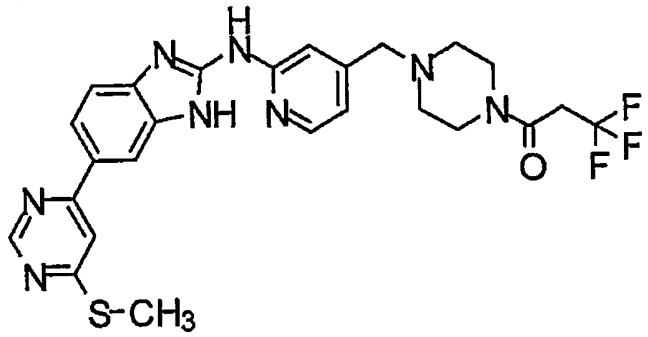
產量：38 mg之77%純標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.02 min；MS (ESIpos): m/z = 582 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2.35 - 2.45 (m, 4H), 3.43 - 3.56 (m, 6H), 3.59 - 3.75 (m, 10H), 6.94 (br d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.23 - 7.60 (m, 2H), 7.91 (br d, 1H), 8.16 - 8.38 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 10.73 (br s, 1H), 12.23 (br d, 1H)。

實例95.01

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(甲基硫基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



以6-[6-(甲基硫基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物95.02)為起始物質，實例95.01係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

產量：9 mg之86%純標題化合物。

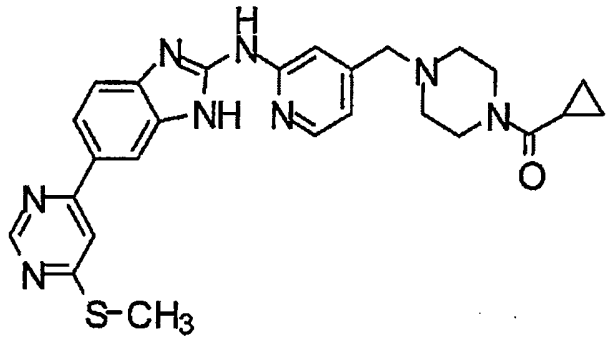
LC-MS (方法4): R_t = 1.13 min；MS (ESIpos): m/z = 543 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2.29 - 2.46 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 3.41 - 3.57 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 6.95 (br d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.37

- 7.65 (m, 1H), 7.79 - 8.01 (m, 2H), 8.18 - 8.45 (m, 2H), 8.92 (s, 1H), 10.79 (br s, 1H), 12.13 - 12.45 (m, 1H)。

實例95.02

環丙基(4-{[2-({6-[6-(甲基硫基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮



以6-[6-(甲基硫基)嘧啶-4-基]-N-[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(100 mg，參見化合物95.02)為起始物質，實例95.02係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

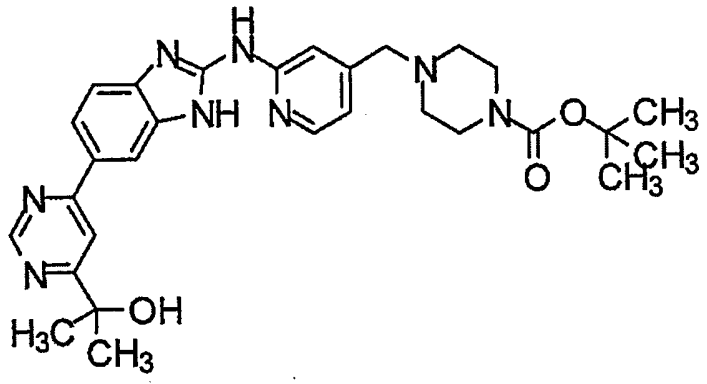
產量：6 mg之52%純標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.09 min；MS (ESIpos): m/z = 501 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.57 - 0.82 (m, 4H), 1.88 - 2.01 (m, 1H), 2.28 - 2.47 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 3.42 - 3.58 (m, 4H), 3.71 (br s, 2H), 6.89 - 7.00 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.36 - 7.70 (m, 1H), 7.82 - 8.03 (m, 2H), 8.19 - 8.42 (m, 2H), 8.92 (d, 1H), 10.78 (br s, 1H), 12.32 (br s, 1H)。

實例96.01

4-{[2-({6-[6-(2-羥基丙烷-2-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(186 mg，參見化合物01.04)為起始物質，實例96.01係類似於用於製備化合物60.01之程序而製備。

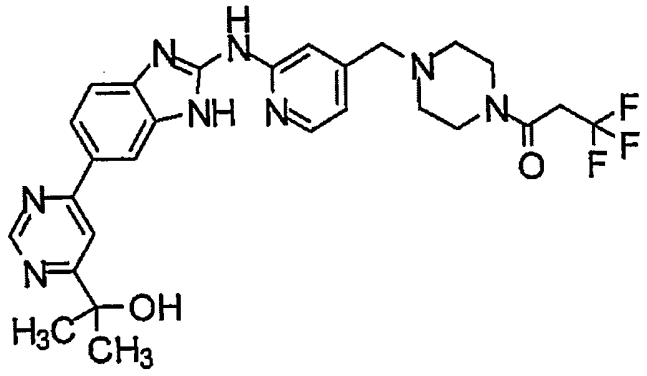
產量：117 mg之具有90%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.21 min；MS (ESIpos): m/z = 546 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (500MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.40 (s, 9H), 1.46 - 1.52 (m, 6H), 2.36 (br t, 4H), 3.35 (br s, 4H), 3.50 (s, 2H), 5.49 (br s, 1H), 6.95 (br d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.36 - 7.64 (m, 1H), 7.85 - 8.02 (m, 1H), 8.11 - 8.45 (m, 3H), 9.08 (s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 12.22 - 12.43 (m, 1H)。

實例96.02

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(2-羥基丙烷-2-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮



以2-[6-(2-{[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-基)嘧啶-4-基]丙-2-醇鹽酸鹽(115 mg，參見化合物96.02)為起始物質，實例

96.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

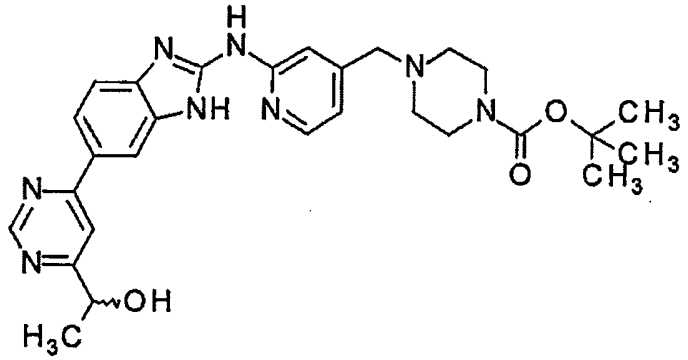
產量：60 mg之83%純標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.00 min；MS (ESIpos): m/z = 555 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.48 (s, 6H), 2.40 (dt, 4H), 3.44 - 3.58 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.96 (br d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.39 - 7.67 (m, 1H), 7.86 - 8.02 (m, 1H), 8.11 - 8.44 (m, 3H), 9.08 (s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 12.32 (br s, 1H)。

實例97.01

(外消旋)-4-({2-[(6-{6-[1-羥乙基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以4-[(2-{[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200 mg，參見化合物01.04)為起始物質，實例97.01係類似於用於製備化合物60.01之程序而製備。

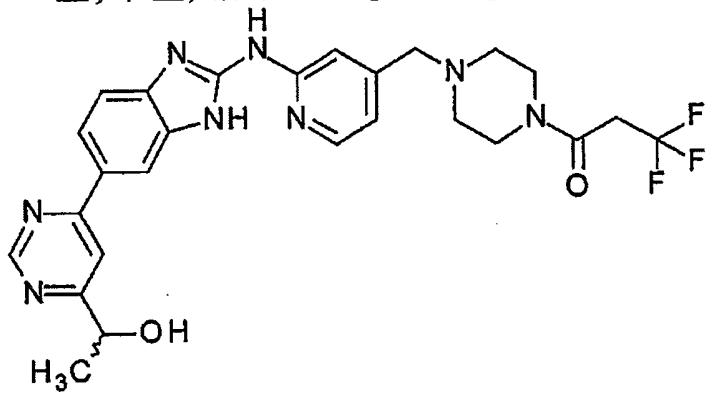
產量：142 mg之具有96%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.14 min；MS (ESIpos): m/z = 532 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.40 (s, 9H), 1.43 (d, 3H), 2.30 - 2.42 (m, 4H), 3.35 (br s, 4H), 3.50 (s, 2H), 4.66 - 4.78 (m, 1H), 5.64 (br s, 1H), 6.95 (br d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.39 - 7.66 (m, 1H), 7.87 - 8.11 (m, 2H), 8.13 - 8.44 (m, 2H), 9.06 (s, 1H), 10.80 (br s, 1H), 12.35 (br s, 1H)。

實例97.02

(外消旋)-3,3,3-三氟-1-[4-({2-[(6-{6-[1-羥乙基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]丙-1-酮



以(外消旋)-1-[6-(2-{[4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-基)嘧啶-4-基]乙醇鹽酸鹽(155 mg，化合物97.02)為起始物質，實例95.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

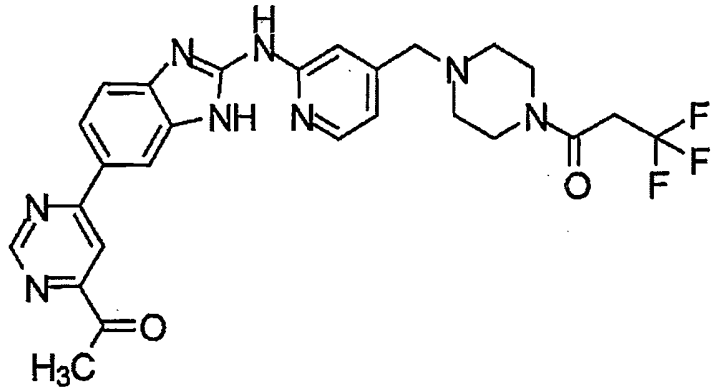
產量：48 mg之99%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 0.95 min；MS (ESIpos): m/z = 541 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.43 (d, 3H), 2.35 - 2.46 (m, 4H), 3.43 - 3.58 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 4.67 - 4.79 (m, 1H), 5.64 (br s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.38 - 7.70 (m, 1H), 7.95 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 8.12 - 8.46 (m, 2H), 9.06 (s, 1H), 10.72 - 10.89 (m, 1H), 12.34 (br s, 1H)。

實例97.03

1-{4-[(2-{[6-(6-乙醯基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



作為副產物，實例97.03係自前一反應實例97.02分離。

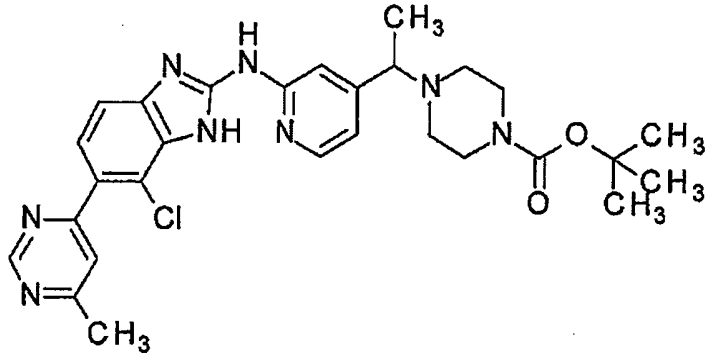
產量：40 mg之99%純標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.10 min；MS (ESIpos): m/z = 539 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 2.34 - 2.46 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 3.42 - 3.58 (m, 6H), 3.65 (q, 2H), 6.96 (br d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.37 - 7.70 (m, 1H), 8.05 (br d, 1H), 8.23 - 8.56 (m, 3H), 9.36 (s, 1H), 10.85 (br s, 1H), 12.38 (br s, 1H)。

實例98.01

4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氯-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯



以3-氯-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺(390 mg，參見化合物98.02)為起始物質，實例98.01係類似於用於製備實例39.02.01之程序而製備。

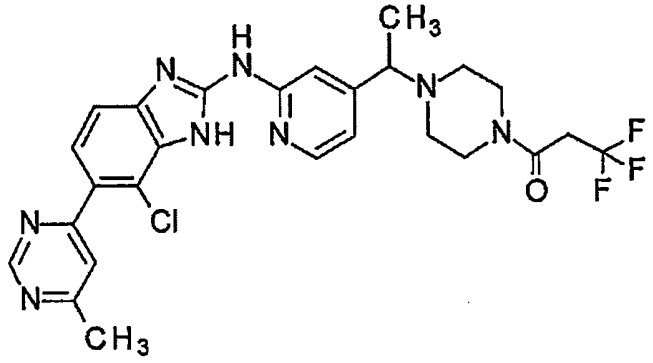
產量：249 mg之具有91%純度之標題化合物。

LC-MS (方法2): R_t = 1.31 min；MS (ESIpos): m/z = 549 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.29 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.22 - 2.45 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 3.24 - 3.33 (m, 4H), 3.46 (q, 1H), 6.97 (br d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.52 - 7.61 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.96 - 9.17 (m, 1H), 11.06 (s, 1H), 12.48 (s, 1H)。

實例98.02

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氯-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮



以7-氯-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(135 mg，參見化合物98.03)為起始物質，實例98.02係類似於用於製備實例39.02.02之程序而製備。

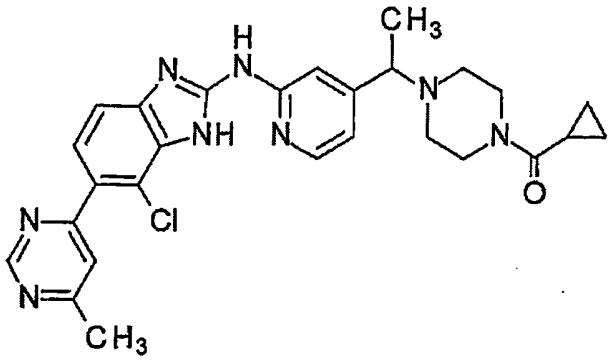
產量：85 mg之85%純標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.08 min；MS (ESIpos): m/z = 559 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1.30 (d, 3H), 2.26 - 2.47 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 3.38 - 3.53 (m, 5H), 3.62 (q, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.12 (d, 1H), 11.08 (s, 1H), 12.48 (br s, 1H)。

實例98.03

{4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氯-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮



以7-氯-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)乙基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺鹽酸鹽(135 mg，參見化合物98.03)為起始物質，實例98.03係類似於用於製備實例39.02.03之程序而製備。

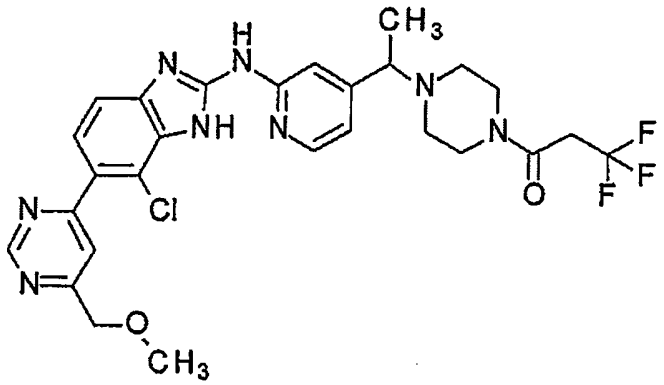
產量：85 mg之98%純標題化合物。

LC-MS (方法4): R_t = 1.04 min；MS (ESIpos): m/z = 517 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0.62 - 0.76 (m, 4H), 1.30 (d, 3H), 1.89 - 2.00 (m, 1H), 2.25 - 2.45 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 3.47 (br d, 3H), 3.68 (br s, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.31 (br d, 1H), 7.56 (br d, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.12 (d, 1H), 11.06 (br s, 1H), 12.49 (br s, 1H)。

實例99.01

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮



以7-氯-6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-N-{4-[(1R或1S)-1-(哌嗪-1-基)

201726657 申請案號：105141702 申請日：105/12/16
IPC 分類：
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

201726657

【發明摘要】

【中文發明名稱】

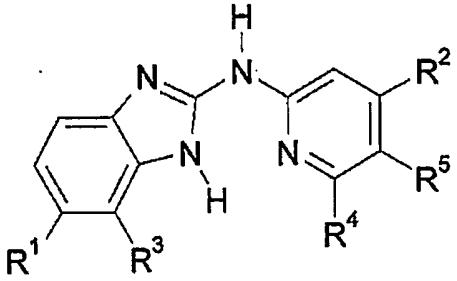
雜芳基苯并咪唑化合物

【英文發明名稱】

HETEROARYLBENZIMIDAZOLE COMPOUNDS

【中文】

本發明涵蓋通式(I)之雜芳基苯并咪唑化合物：

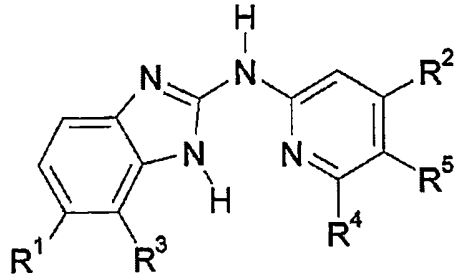


(I)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如本文所定義；製備該等化合物之方法；適用於製備該等化合物之中間化合物；包含該等化合物之醫藥組合物及組合；及該等化合物以單獨藥劑形式或與其他活性成分組合用於製造用於治療或預防疾病，尤指過度增殖性及/或發炎性病症的醫藥組合物之用途。

【英文】

The present invention covers heteroarylbenzimidazole compounds of general formula (I):



(I),

in which R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined herein, methods of preparing said compounds, intermediate compounds useful for preparing said compounds, pharmaceutical compositions and combinations comprising said compounds and the use of said compounds for manufacturing pharmaceutical compositions for the treatment or prophylaxis of diseases, in particular of hyperproliferative and/or inflammatory disorders, as a sole agent or in combination with other active ingredients.

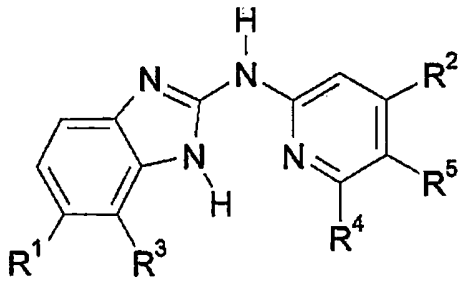
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

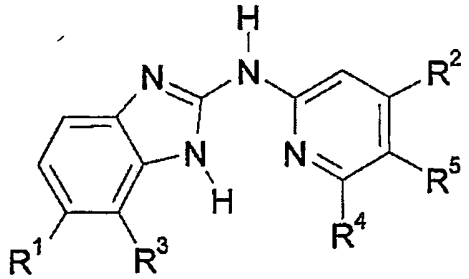


(I)

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種通式(I)化合物，



(I)，

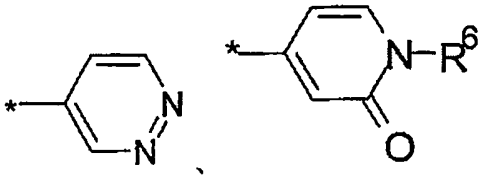
其中：

R^1 表示選自以下之基團：

吡唑基、咪唑基、噁二唑基、三唑基、異噁唑基、噻吩基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、嘧啶基、三嗪基及吡嗪基，該基團視情況經一個R^6基團取代，且該基團另外視情況經不同或相同之R^7基團取代一次或兩次，

或

R^1 表示選自以下之基團：



除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

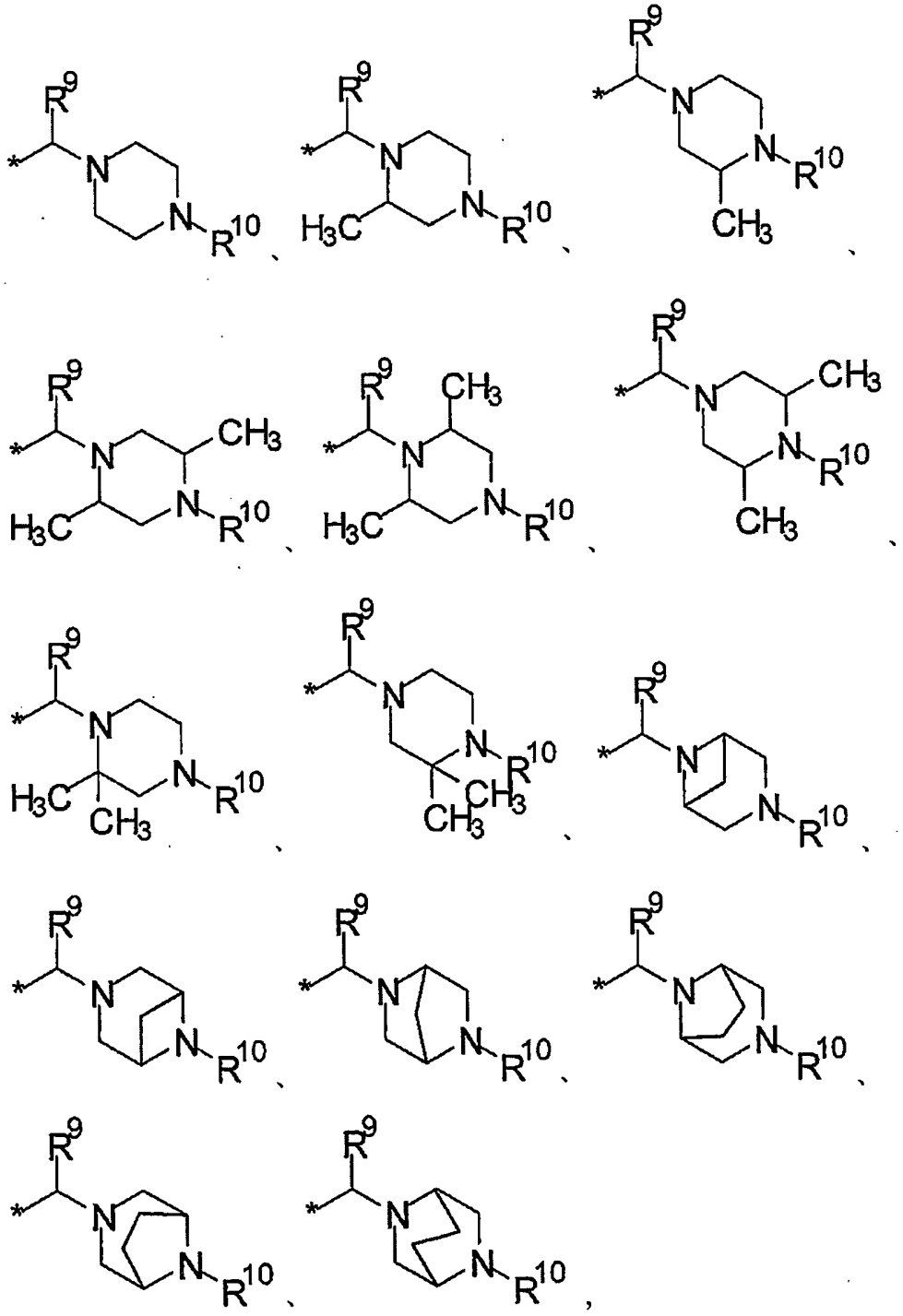
其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

或

R^1 表示選自以下之基團：吡啶-3-基或噠嗪-3-基，其視情況經一個

R^8基團取代；

R^2　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基及C_1-C_6烷氧基；

R^4 表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_1-C_4烷氧基及C_1-C_4鹵烷氧基；

R^5 表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基及C_3-C_6環烷基；

R^6 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_6環烷基及(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-，

該C_3-C_6環烷基及該(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-視情況經氟原子、氯原子或選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^7 表示鹵素原子或選自以下之基團：羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_3鹵烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_8環烷基、C_4-C_8環烯基、(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、(苯基)-C_1-C_3烷基-、4至7員雜環烷基、5至7員雜環烯基、雜螺環烷基、苯基、雜芳基、-CN、$-(CH_2)_x-N(R^{11})R^{11a}$、$-C(=O)R^{13}$、$-C(=O)-OR^{13}$、$-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}$、$-N(R^{11})R^{11a}$、$-N(R^{16})-C(=O)-R^{13}$、$-N(R^{16})-S(=O)_2-R^{13}$、$-N(R^{16})-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}$、$-N(R^{16})-C(=O)-OR^{13}$、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_6$鹵烷氧基、$C_3$-$C_8$環烷氧基、($C_3$-$C_8$環烷基)-($C_1$-$C_3$烷氧基)-、苯氧基-、雜芳氧基-、$-O-(CH_2)_x-$苯基、$-O-(CH_2)_x-$雜芳基、$-O-C(=O)-R^{13}$、$-O-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}$、$C_1$-$C_6$烷硫基、$C_1$-$C_6$鹵烷硫基、$-S(=O)-R^{13}$、$-S(=O)_2-R^{13}$、$-S(=O)_2-N(R^{11})R^{11a}$及$-S(=O)(=NR^{17})R^{13}$，

該C_3-C_8環烷基、該(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷基)-及該(C_3-C_8環烷基)-(C_1-C_3烷氧基)-視情況經氟原子、氯原子或選自C_1-C_3烷基及C_1-C_3

鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該4至7員雜環烷基、該5至7員雜環烯基及該雜螺環烷基視情況經氟原子、氯原子或選自側氧基、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，且

該雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、三氟甲基、C_1-C_3烷氧基及三氟甲氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時，一起形成選自以下之基團：

-(O-CH_2-O)-、-(O-(CH_2)$_2$-O)-、-(O-(CH_2)$_2$)-、-(CH_2-O-CH_2)-、-(NR^{16}-(CH_2)$_2$-O)-、-(NR^{16}-(CH_2)$_3$-O)-、-(S-(CH_2)$_2$)-、-(O-(CH_2)$_3$)-、-((CH_2)$_3$)-、-((CH_2)$_4$)-、-(O-CH=CH)-、-(S-CH=CH)-；

R^8 表示氫原子或選自以下之基團：甲基、乙基、甲氧基、乙氧基及二甲胺基；

R^9 表示氫原子或-CN或C_1-C_3烷基；

R^{10} 表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}、-C(=O)OR^{13}、-C(=O)N(R^{14})R^{14a}、-S(=O)$_2R^{15}$、-S(=O)$_2$N(R^{14})R^{14a}、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、

C_1-C_4鹵烷基、C_3-C_6環烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-及苯甲基，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經鹵素原子或選自羥基、側氧基、-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、$-C(=O)R^{18}$、$-C(=O)OR^{18}$及$-S(=O)_2R^{18}$之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{12} 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、4至7員雜環烷基、5至7員雜環烯基、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該C_3-C_6環烷基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基及C_1-C_3鹵烷基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^{13} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基及苯甲基；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4鹵烷基、C_3-C_6環烷基及苯甲基，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經鹵素原子或選自羥基、-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3鹵烷氧基及(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-之相同或不同基團取代一次

或兩次；

R^{15} 表示選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_6鹵烷基、C_1-C_6羥烷基、(C_1-C_3烷氧基)-(C_1-C_6烷基)-、(C_1-C_3烷氧基)-(C_2-C_3烷氧基)-(C_1-C_6烷基)-、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_3烷基)-、4至7員雜環烷基、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經鹵素原子或選自-CN、C_1-C_3烷基、C_1-C_3鹵烷基、C_1-C_3烷氧基及C_1-C_3鹵烷氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^{16} 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基及苯甲基；

R^{17} 表示氫原子或選自以下之基團：-CN、-C(=O)OR^{13}、C_1-C_4烷基及苯甲基；

R^{18} 表示C_1-C_3烷基；

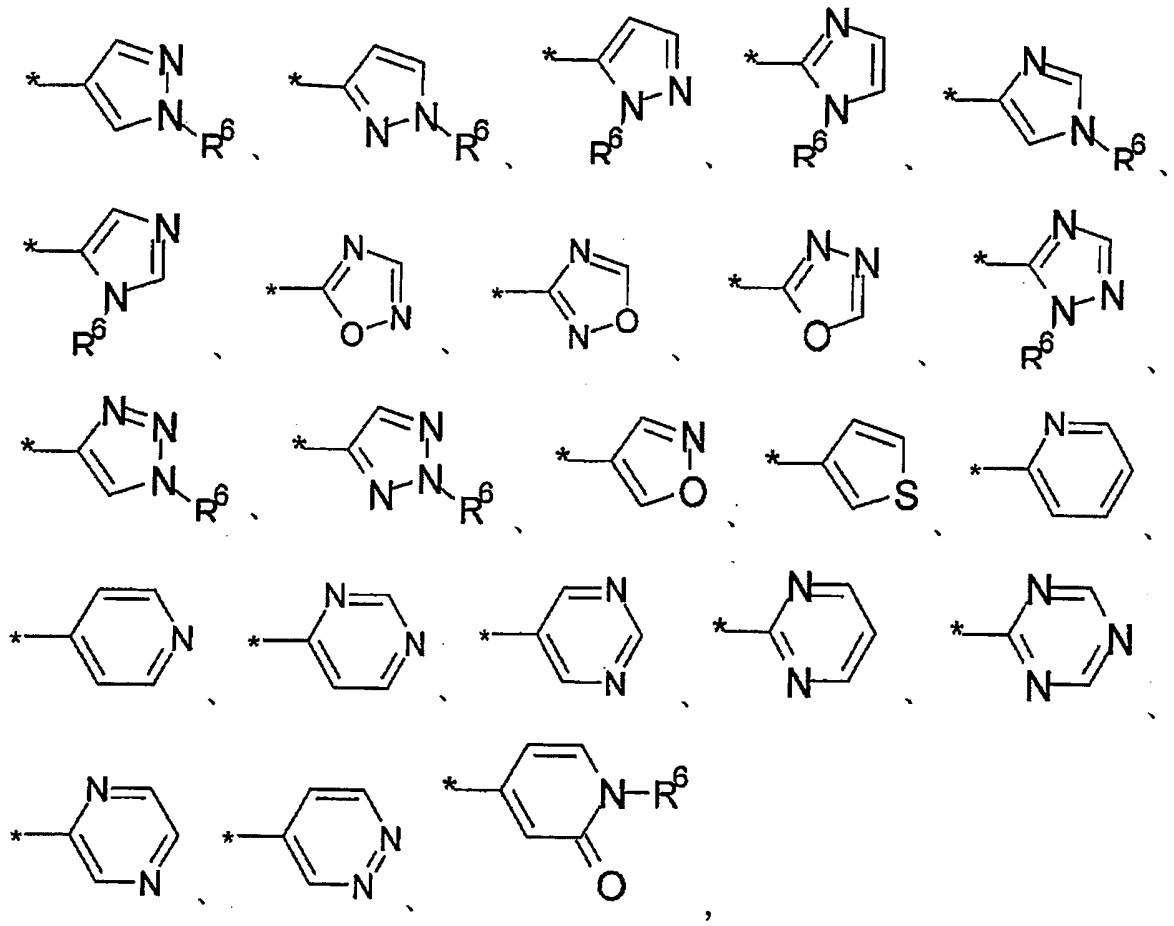
x 表示選自1、2、3及4之整數，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中

R^1 表示選自以下之基團：

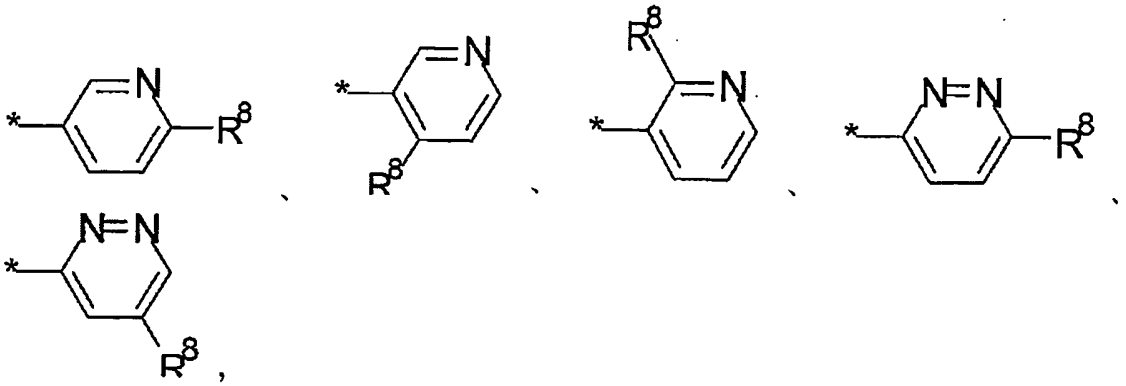


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

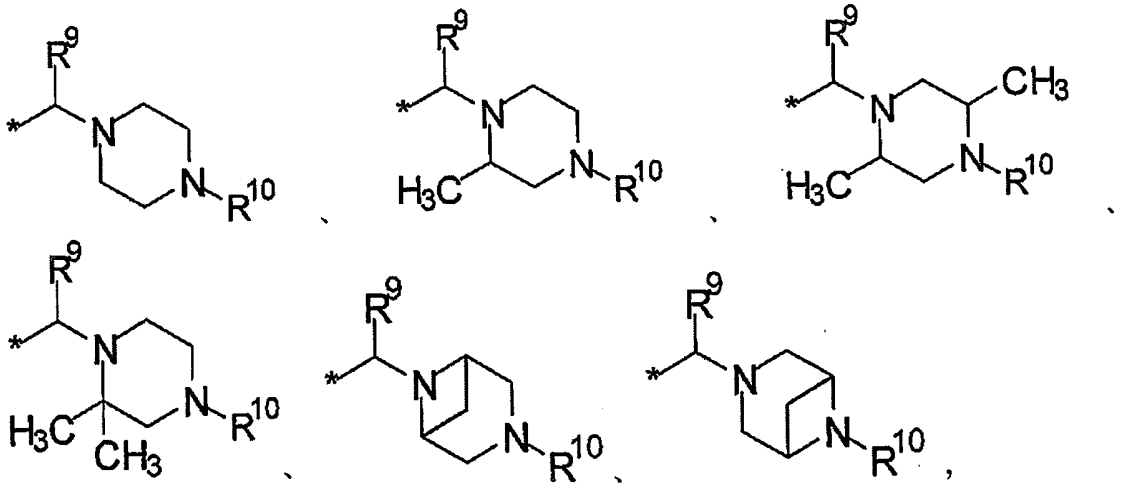
或

R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^2 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子或鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基及C_1-C_4烷氧基；

R^4 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基及C_1-C_3氟烷基；

R^5 表示氫原子或溴原子；

R^6 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_5環烷基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該C_3-C_5環烷基及該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^7 表示鹵素原子或選自以下之基團：羥基、C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_2氟烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_4環烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、(苯基)-(C_1-C_3烷基)-、4至7員雜環烷基、雜螺環烷基、5至6員雜芳基、-CN、$-(CH_2)_x-N(R^{11})R^{11a}$、$-C(=O)R^{13}$、$-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}$、$-N(R^{11})R^{11a}$、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、($C_3$-$C_4$環烷基)-(甲氧基)-、$C_1$-$C_4$烷硫基、$S(=O)-R^{13}$及$-S(=O)_2-R^{13}$，

該C_3-C_4環烷基、該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及該(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該4至7員雜環烷基及該雜螺環烷基視情況經氟原子或選自側氧基、甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，且

該5至6員雜芳基視情況經鹵素原子或選自甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：

-(O-CH_2-O)-、-(O-(CH_2)$_2$-O)-、-(O-(CH_2)$_2$)-、-(CH_2-O-CH_2)-、-(NR^{16}-(CH_2)$_2$-O)-、-((CH_2)$_3$)-、-((CH_2)$_4$)-、-(O-CH=CH)-、-(S-CH=CH)-；

R^8　表示氫原子或選自以下之基團：甲氧基及乙氧基；

R^9　表示氫原子或甲基或乙基；

R^{10}　表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}、-C(=O)OR^{13}、-C(=O)N(R^{14})R^{14a}、-S(=O)$_2$$R^{15}$、-S(=O)$_2$N($R^{14}$)$R^{14a}$、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經氟原子、氯原子或溴原子或選自-CN、甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、C_3-C_4環烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及苯甲基，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或選自羥基、側氧基、-CN、甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{12} 表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_2烷基)-、C_2-C_4烯基、5至6員雜芳基及苯基，

該5至6員雜芳基及該苯基視情況經氟原子、氯原子或選自甲基、三氟甲基及甲氧基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

該C_3-C_6環烷基視情況經氟原子、氯原子或選自-CN、甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^{13} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基及苯甲基；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、三氟甲基及環丙基，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示4至7員雜環烷基，該基團視情況經選自C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、C_1-C_3烷氧基、三氟甲氧基及(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_2烷基)-之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{15} 表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_4氟烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_2烷氧基)-(乙氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_6環烷基、(C_3-C_6環烷基)-(C_1-C_2烷基)-及4至7員雜環烷基；

R^{16} 表示氫原子或C_1-C_3烷基；

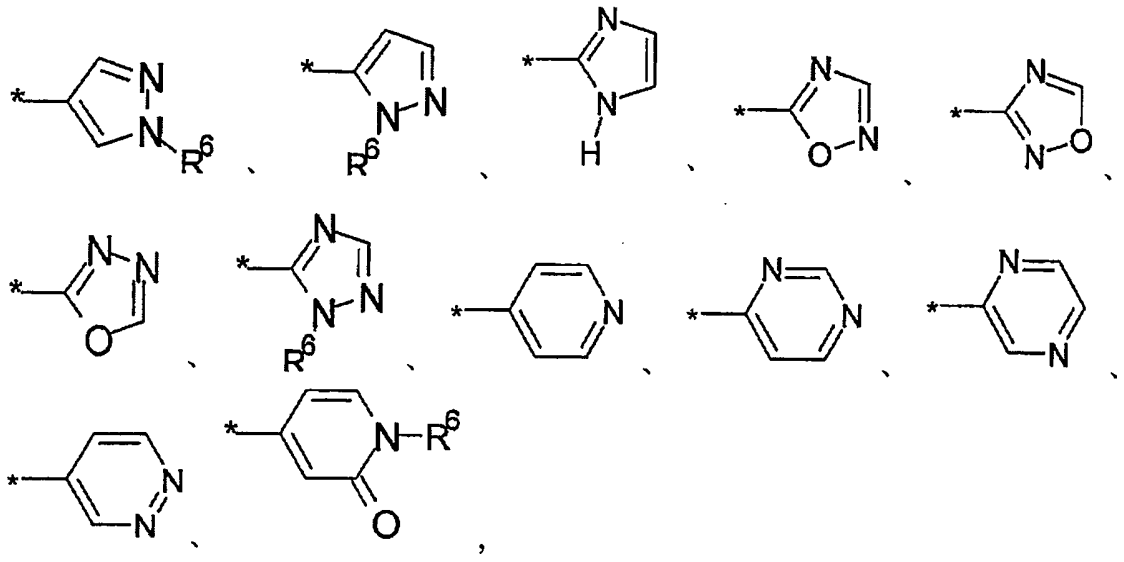
x 表示選自1及2之整數，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【第3項】

如請求項1或2之化合物，其中

R^1 表示選自以下之基團：

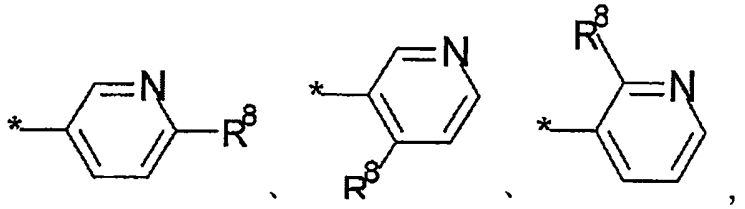


其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次，

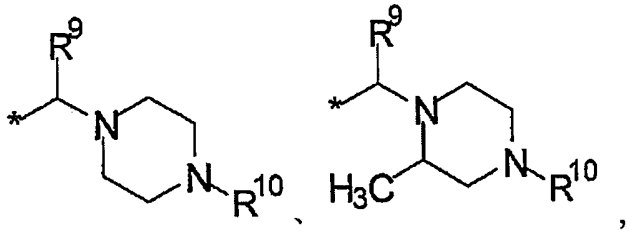
或

R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^2 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子、氟原子、氯原子、溴原子或選自甲基、乙氧基及異丁氧基之基團；

R^4　表示氫原子或選自以下之基團：甲基及三氟甲基；

R^5　表示氫原子；

R^6　表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(甲氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_5環烷基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該C_3-C_5環烷基及該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^7　表示鹵素原子或選自以下之基團：C_1-C_6烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_4環烷基、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-、(苯基)-(C_1-C_3烷基)-、4至7員雜環烷基、雜螺環烷基、-CN、$-(CH_2)_x-N(R^{11})R^{11a}$、$-C(=O)R^{13}$、$-C(=O)-N(R^{11})R^{11a}$、$-N(R^{11})R^{11a}$、$C_1$-$C_6$烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基及($C_3$-$C_4$環烷基)-(甲氧基)-，

該C_3-C_4環烷基、該(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及該(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，且

該4至7員雜環烷基及該雜螺環烷基視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次，

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：-(O-CH=CH)-及-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-；

R^8　表示氫原子或甲氧基；

R^9　表示氫原子或甲基；

R^{10}　表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}、-C(=O)N(R^{14})R^{14a}、-S(=O)$_2R^{15}$及-S(=O)$_2$N(R^{14})R^{14a}；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、C_3-C_4環烷基、C_1-C_3羥烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-、(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-及苯甲基，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{12}　表示選自以下之基團：C_1-C_4烷基、C_1-C_3氟烷基、C_1-C_3羥烷基、(甲氧基)-(C_1-C_3烷基)-、C_3-C_4環烷基、(環丙基)-(甲基)-及烯丙基，

該C_3-C_4環烷基視情況經氟原子或選自甲基及三氟甲基之相同或不同基團取代一次、兩次或三次；

R^{13}　表示C_1-C_3烷基；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示氫原子或選自甲基及乙基之基團，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之5至6員雜環烷基：吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基，該基團視情況經選自甲基、甲氧基及(甲氧基)-(甲基)-之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{15}　表示選自以下之基團：乙基、3,3,3-三氟丙基、(3-甲氧基)-(丙

基)-、(2'-甲氧基)-(2-乙氧基)-(乙基)-、環丙基、環己基及四氫哌喃基；

R^{16}　表示氫原子或C_1-C_2烷基；

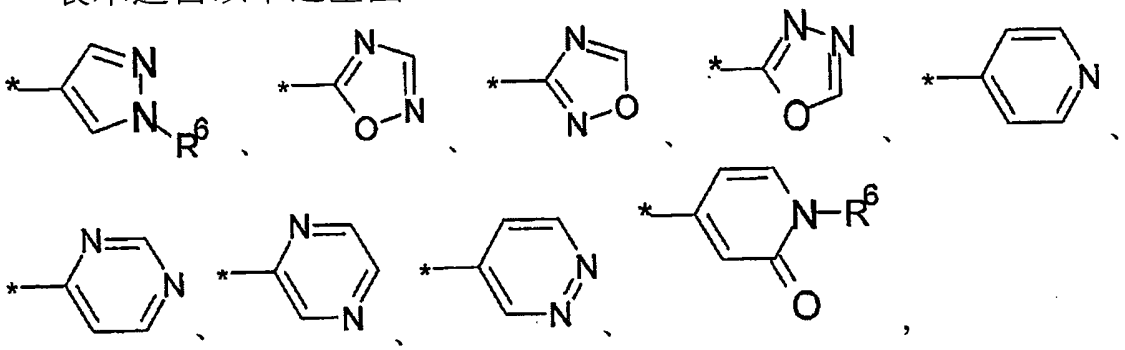
x　表示整數1，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【第4項】

如請求項1、2或3之化合物，其中

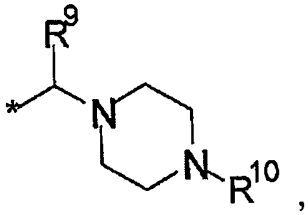
R^1　表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2　表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4　表示氫原子或甲基；

R^5　表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基及(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-，

該(C_3-C_5環烷基)-(甲基)-視情況經氟原子、氯原子或甲基之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^7 表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、二氟甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、-$NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3氟烷氧基、(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-及[1-(三氟甲基)環丙基]-(甲氧基)-；

或

R^6與R^7或兩個R^7基團在連接至該基團R^1之相鄰環原子時一起形成選自以下之基團：-(O-CH=CH)-及-(NR^{16}-$(CH_2)_2$-O)-；

R^9 表示氫原子或甲基；

R^{10} 表示選自以下之基團：-C(=O)R^{12}、-C(=O)N(R^{14})R^{14a}、-$S(=O)_2R^{15}$及-$S(=O)_2N(R^{14})R^{14a}$；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或三氟甲基取代一次或兩次；

R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、2-羥基丙-2-基、(2-甲氧基)-(丙-2-基)-、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基、2,2-二氟-1-甲基環丙基及(環丙基)-(甲基)-；

R^{14}及R^{14a}彼此獨立地表示選自甲基及乙基之基團，

或

R^{14}及R^{14a}與其所連接之氮原子一起表示選自以下之5至6員雜環烷基：吡咯啶基、哌啶基及嗎啉基，該基團視情況經選自甲基、甲氧基及(甲氧基)-(甲基)-之相同或不同基團取代一次或兩次；

R^{15} 表示選自以下之基團：乙基、3,3,3-三氟丙基、(3-甲氧基)-(丙基)-、(2'-甲氧基)-(2-乙氧基)-(乙基)-、環丙基、環己基及四氫哌喃基；

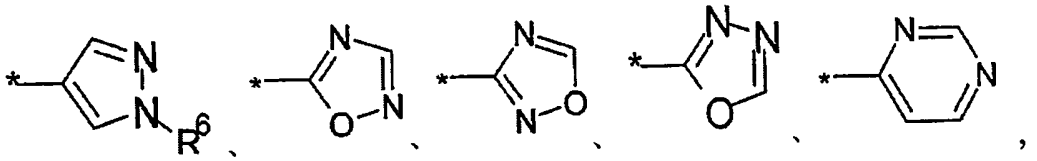
R^{16} 表示氫原子或甲基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【第5項】

如請求項1、2、3或4之化合物，其中

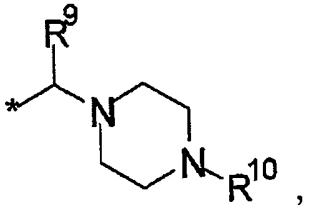
R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4 表示氫原子；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-；

R^7 表示選自以下之基團：C_1-C_3烷基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、環丙基、-$NR^{11}R^{11a}$、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3氟烷氧基及(C_3-C_4環烷基)-(甲氧基)-；

R^9 表示氫原子或甲基；

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{11}及R^{11a}彼此獨立地表示氫原子或選自以下之基團：C_1-C_3烷基、2,2,2-三氟乙基、C_3-C_4環烷基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_3烷基)-及(C_3-C_4環烷基)-(甲基)-，

或

R^{11}及R^{11a}與其所連接之氮原子一起表示4至6員雜環烷基，該基團視情況經氟原子或三氟甲基取代一次或兩次；

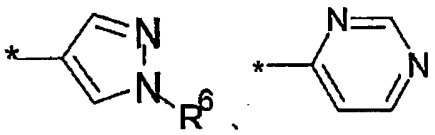
R^{12} 表示選自以下之基團：C_1-C_2氟烷基、C_3-C_4環烷基、2-羥基丙-2-基、(2-甲氧基)-(丙-2-基)-、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基、2,2-二氟-1-甲基環丙基及(環丙基)-(甲基)-，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【第6項】

如請求項1、2、3、4或5之化合物，其中

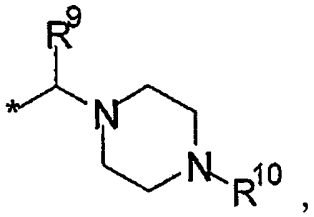
R^1 表示選自以下之基團：



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

除R^6以外，該基團之環視情況經不同或相同之R^7基團再取代一次或兩次；

R^2 表示基團



其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子；

R^4 表示氫原子；

R^5 表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-；

R^7 表示選自以下之基團：甲基、三氟甲基、(甲氧基)-(甲基)-、乙胺基、異丙胺基、(環丙基)-(甲基)-胺基-、環丙胺基、環丁胺基、二甲胺

基、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、3-三氟甲基氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2-二氟丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-；

R^9　表示氫原子或甲基；

R^{10}　表示-C(=O)R^{12}基團；

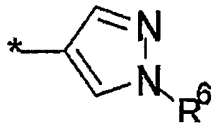
R^{12}　表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基及2,2-二氟-1-甲基環丙基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【第7項】

如請求項1、2、3、4或5之化合物，其中

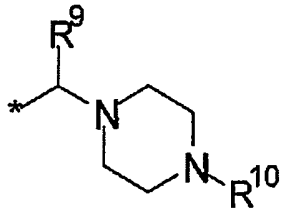
R^1　表示基團



，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^2　表示基團



，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3　表示氫原子、氟原子或氯原子；

R^4　表示氫原子；

R^5　表示氫原子；

R^6 表示選自以下之基團：甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氟環丙基)-(甲基)-、(2,2-二氯環丙基)-(甲基)-、(2,2-二甲基環丙基)-(甲基)-、(2-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-甲基環丙基)-(甲基)-、(1-氯環丙基)-(甲基)-、(環丁基)-(甲基)-、3,3-二氟環丁基-(甲基)-及(環戊基)-甲基)-；

R^9 表示甲基；

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團；

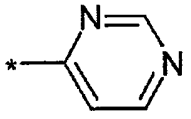
R^{12} 表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、環丁基及(環丙基)-(甲基)-，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【第8項】

如請求項1、2、3、4、5或6之化合物，其中

R^1 表示選自以下之基團：

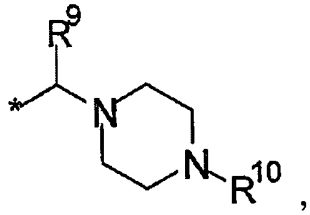


，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點，

該基團視情況經不同或相同之R^7基團取代一次或兩次；

R^2 表示基團



，

其中「*」表示與分子之其餘部分之連接點；

R^3 表示氫原子；

R^4 表示氫原子；

R^5 表示氫原子；

R^7 表示選自以下之基團：甲基、(甲氧基)-(甲基)-、乙胺基、異丙胺基、(環丙基)-(甲基)-胺基-、環丙胺基、環丁胺基、二甲胺基、氮雜環丁烷-1-基、3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基、3-三氟甲基氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、嗎啉基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2-二氟丙氧基及(環丙基)-(甲氧基)-；

R^9 表示甲基；

R^{10} 表示-C(=O)R^{12}基團；

R^{12} 表示選自以下之基團：2,2,2-三氟乙基、環丙基、(1-三氟甲基)-(環丙基)-、2,2-二氟環丙基及2,2-二氟-1-甲基環丙基，

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【第9項】

如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

4-[(2-{[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丙基{4-[(2-{[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丁基{4-[(2-{[6-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丙基{4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丁基{4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丁基{4-[(2-{[6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺

基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丁基{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

1-{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-2,2-二甲基丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[3-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

環丙基(4-{[2-({6-[3-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

2-環丙基-1-(4-{[2-({6-[3-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)乙酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丁基{4-[(2-{[6-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

4-{2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}-5-甲氧基-N,N-二甲基吡啶-2-甲醯胺；

1-{4-[(2-{[6-(5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丁基{4-[(2-{[6-(5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(2-甲氧基-3-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[3-甲基-2-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

4-[(2-{[6-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丙基{4-[(2-{[6-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

4-[(2-{[6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)

甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丙基{4-[(2-{[6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丁基{4-[(2-{[6-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丁基{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

2,2-二甲基-1-{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

(2R,5S)-2,5-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-{(2R,5S)-2,5-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

2-環丙基-1-{(2R,5S)-2,5-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丙基{(2R,5S)-2,5-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丁基{(2R,5S)-2,5-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

(3R)-3-甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

3,3,3-三氟-1-{(3R)-3-甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

2-環丙基-1-{(3R)-3-甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丙基{(3R)-3-甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并

咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丁基{(3R)-3-甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-{3,3-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

2-環丙基-1-{3,3-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丙基{3,3-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丁基{3,3-二甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

(外消旋)-環丙基{4-[1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯(單一立體異構體A)；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R)-1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1S)-1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體A)；

4-[(2-{[6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-{4-[(2-{[6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

1-{4-[(2-{[6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丁-3-烯-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丁基{4-[(2-{[6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

N-(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-環丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[3-(2-甲基丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

環丙基(4-{[2-({6-[3-(2-甲基丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

{4-[(2-{[6-(3-環戊基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}

吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮；

(4-{[2-({6-[3-(丁烷-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮；

{4-[(2-{[6-(3-苯甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮；

N-(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(5-環丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

N-(4-{[4-(2-氯苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-[5-(2,2-二甲基丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-1H-苯并咪唑-2-胺；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-甲基-6-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-甲基-6-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基(4-{[2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

(外消旋)-環丁基{4-[1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

(外消旋)-環丙基{4-[1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丙基{4-[(1R)-1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(1S)-1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R)-1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1S)-1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丁基{4-[(1R)-1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丁基{4-[(1S)-1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丁基{4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丙基{4-[(2-甲基-6-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺

基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-甲基-6-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丙基(4-{[2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

(外消旋)-環丙基{4-[1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

(外消旋)-環丁基{4-[1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

(外消旋)-2-環丙基-1-{4-[1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}乙酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R)-1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1S)-1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丁基{4-[(1R)-1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丁基{4-[(1S)-1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

2-環丙基-1-{4-[(1R)-1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}乙酮；

2-環丙基-1-{4-[(1S)-1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丙基{4-[(1R)-1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(1S)-1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

4-[(2-{[6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丁基{4-[(2-{[6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基(4-{[2-{[6-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

4-[(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丙基{4-[(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

1-{4-[(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-

基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丁基{4-[(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

(外消旋)-1-{4-[1-(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-{4-[(1R)-1-(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-{4-[(1S)-1-(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基(4-{[2-({6-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

環丁基(4-{[2-({6-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

2-環丙基-1-(4-{[2-({6-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)乙酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

4-[(2-{[6-(2-乙基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

(外消旋)-3,3,3-三氟-1-(4-{1-[2-({6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

(外消旋)-環丙基(4-{1-[2-({6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R)-1-[2-({6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{(1S)-1-[2-({6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丁基{4-[(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

(外消旋)-環丁基{4-[1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

(外消旋)-環丙基{4-[1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

(外消旋)-2-環丙基-1-{4-[1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}乙酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R)-1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-

基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1S)-1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丁基{4-[(1R)-1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丁基{4-[(1S)-1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(1R)-1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(1S)-1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

1-{4-[(2-{[6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(5,6-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

1-{4-[(2-{[6-(5,6-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-{4-[(2-{[6-(5,6-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

4-[(2-{[6-(2,5-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-{4-[(2-{[6-(2,5-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(2,5-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丁基{4-[(2-{[6-(2,5-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

4-[(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[1-(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

(外消旋)-環丙基{4-[1-(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R)-1-(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮(單一立體異構體A)；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1S)-1-(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丙基{4-[(1R)-1-(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(1S)-1-(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡

啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]-N,N-二甲基哌嗪-1-甲醯胺；

N,N-二乙基-4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲醯胺；

{4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(吡咯啶-1-基)甲酮；

{4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(哌啶-1-基)甲酮；

{4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(嗎啉-4-基)甲酮；

N-(4-{[4-(乙磺醯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-[4-({4-[(3,3,3-三氟丙基)磺醯基]哌嗪-1-基}甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺；

N-[4-({4-[(3-甲氧基丙基)磺醯基]哌嗪-1-基}甲基)吡啶-2-基]-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

N-{4-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基}哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

N-(4-{[4-(環丙基磺醯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

N-(4-{[4-(環己基磺醯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-N-(4-{[4-(四氫-2H-哌喃-4-基磺醯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]-N,N-二甲基哌嗪-1-磺醯胺；

N-{4-[(4-{[4-(甲氧基甲基)哌啶-1-基]磺醯基}哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

N-[4-({4-[(4-甲氧基哌啶-1-基)磺醯基]哌嗪-1-基}甲基)吡啶-2-基]-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

N-[4-({4-[(2,6-二甲基嗎啉-4-基)磺醯基]哌嗪-1-基}甲基)吡啶-2-基]-6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

(外消旋)-3,3,3-三氟-1-{4-[1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

(外消旋)-2-環丙基-1-{4-[1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}乙酮；

(外消旋)-環丙基{4-[1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

(外消旋)-環丁基{4-[1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R)-1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

2-環丙基-1-{4-[(1R)-1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-

基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}乙酮；

2-環丙基-1-{4-[(1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丙基{4-[(1R)-1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丁基{4-[(1R)-1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮)；

環丁基{4-[(1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮(單一立體異構體B)；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[5-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(單一立體異構體A)；

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[5-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮(單一立體異構體A)；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[5-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮(單一立體異構體A)；

環丁基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[5-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮(單一立體異構體A)；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺

基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丁基{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

4-[(2-{[6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-{4-[(2-{[6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

4-{[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-(4-{[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基(4-{[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(單一立體異構體A)；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮(單一立體異構體A)；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-

苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮(單一立體異構體A)；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丁基{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

4-{[2-({6-[1-甲基-3-(2-甲基丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[1-甲基-3-(2-甲基丙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(1H-咪唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(4-環丙基-1H-咪唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

1-(環丙基甲基)-4-{2-[(4-{[4-(3,3,3-三氟丙醯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}吡啶-2(1H)-酮；

4-{2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}-1-(環丙基甲基)吡啶-2(1H)-酮；

4-{2-[(4-{[4-(環丁基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}-1-(環丙基甲基)吡啶-2(1H)-酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[6-(嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

1-{4-[(2-{[6-(2-氯嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

{4-[(2-{[6-(2-氯嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡

啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

2-環丙基-1-(4-{[2-({6-[2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)乙酮；

環丙基(4-{[2-({6-[2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(3-甲氧基噠嗪-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

{4-[(2-{[6-(6-氯-3-甲氧基噠嗪-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(6-甲氧基噠嗪-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(5-甲氧基噠嗪-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(6-甲氧基吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丁基{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

1-{4-[(2-{[7-乙氧基-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

2-環丙基-1-{4-[(2-{[7-乙氧基-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

環丙基{4-[(2-{[7-乙氧基-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丁基{4-[(2-{[7-乙氧基-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

1-{4-[(2-{[6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

1-{4-[(2-{[7-乙氧基-6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[7-乙氧基-6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[7-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[7-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-

基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1R)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1R)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1R)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1S)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS,2RS)-2-甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS,2RS)-2-甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丁基(4-{[2-({6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

環丙基(4-{[2-({6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯(單一立體異構體A)；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮(單一立體異構體A)；

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮(單一立體異構體A)；

1-(4-{[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

(4-{[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮；

1-{4-[(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

4-{[2-({6-[2-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丁基(4-{[2-({6-[2-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

1-(4-{[2-({6-[2-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基(4-{[2-({6-[2-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

4-[(2-{[6-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丙基(4-{[2-({6-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

1-(4-{[2-({6-[2-(環丙基甲氧基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

4-{[2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-

基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-(4-{[2-({6-[6-(環丙基甲氧基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

4-[(2-{[6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丙基{4-[(2-{[6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二甲基環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(1-甲基環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(1-甲基環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(1-氯環丙基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-{4-[(1R 或 1S)-1-{2-[(6-{1-[(1- 氯環丙基)甲基]-1H- 吡唑 -4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-{4-[(1R 或 1S)-1-(2-{[7- 氯 -6-(1-{[(1RS)-2,2- 二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

{4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氯-6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R 或 1S)-1-[2-({6-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(丙烷-2-基)-1H-吡唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(1RS)-1-環丙基乙基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(1RS)-1-環丙基乙基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

(4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮；

1-{4-[(2-{[6-(6-環丙基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(6-環丙基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

6-{2-[(4-{[4-(3,3,3-三氟丙醯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}嘧啶-4-甲腈；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

環丙基(4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

環丙基(4-{[2-({6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

(4-{[2-({6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮；

4-{[2-({6-[6-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-(4-{[2-({6-[6-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基(4-{[2-({6-[6-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

4-({2-[(6-{6-[(2-羥乙基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-

基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(6-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(環丙基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({5-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

4-({2-[(6-{6-[(3-甲氧基丙基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

3,3,3-三氟-1-[4-({2-[(6-{6-[(3-甲氧基丙基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]丙-1-酮；

4-[(2-{[6-(6-乙基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-{4-[(2-{[6-(6-乙基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(6-乙基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

4-{[2-({6-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-

基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-(4-{[2-({6-[6-(3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(甲基硫基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

環丙基(4-{[2-({6-[6-(甲基硫基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

4-{[2-({6-[6-(2-羥基丙烷-2-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(2-羥基丙烷-2-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

(外消旋)-4-({2-[(6-{6-[1-羥乙基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

(外消旋)-3,3,3-三氟-1-[4-({2-[(6-{6-[1-羥乙基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]丙-1-酮；

1-{4-[(2-{[6-(6-乙醯基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氯-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氯-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

{4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氯-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲醛；

N-(4-{[4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-{4-[(4-苯基哌嗪-1-基)甲基]吡啶-2-基}-1H-苯并咪唑-2-胺；

6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

1-{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}乙酮；

N-(4-{[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基

-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-[4-({4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}甲基)吡啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺；

N-(4-{[4-(3-氟苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(苯基)甲酮；

N-(4-{[4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[4-(吡嗪-2-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

呋喃-2-基{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

2-羥基-2-甲基-1-{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

N-(4-{[4-(3-甲氧基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

4-{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}苯甲腈；

6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[4-(6-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲醯胺；

N-(4-{[4-(3,4-二氟苯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

2-{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}吡啶-3-甲腈；

N-(4-{[4-(3,5-二氯吡啶-4-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(噻吩-2-基)甲酮；

{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(吡啶-3-基)甲酮；

6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[4-(1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

1-{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

N-(4-{[4-(6-氯吡嗪-2-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-N-(4-{[4-(4-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

{4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡

啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(吡咯啶-1-基)甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

4-{2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}吡啶-3-甲腈；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[3-(三氟甲基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丙基(4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

1-(4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮；

4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-(4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基(4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]甲酮；

4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丙基{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

1-{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丙基[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]甲酮；

[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基][1-(三氟甲基)環丙基]甲酮；

1-[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]-5-甲氧基嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

4-{(1R或S)-1-[2-({6-[5-甲氧基-6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[5-甲氧基-6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[5-甲氧基-6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟

丙-1-酮；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(環丁胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

(4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

4-[(5-溴-2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-{4-[(5-溴-2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[5-(環丁基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

4-[(2-{[6-(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-

基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(3-氰基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[2-(二甲胺基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(2-氰基-6-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(2-氟吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(2-胺基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(5-溴吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(6-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(6-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[5-(二甲胺基)吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-({2-[(6-{6-[甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-({2-[(6-{6-[乙基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(乙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-

基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(環丁胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-({2-[(6-{6-[甲基(丙烷-2-基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(二乙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-({2-[(6-{6-[環丁基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-({2-[(6-{6-[環丙基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(6-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(環丁基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-{4-[(2-{[6-(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

1-{4-[(2-{[6-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

4-{2-[(4-{[4-(3,3,3-三氟丙醯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}吡啶-3-甲腈；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[2-(二甲胺基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

6-甲基-4-{2-[(4-{[4-(3,3,3-三氟丙醯基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}吡啶-2-甲腈；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(2-氟吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

1-{4-[(2-{[6-(2-胺基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-{4-[(2-{[6-(5-氯吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑

-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[5-(二甲胺基)吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-[4-({2-[(6-{6-[甲基(2,2,2-三氟乙基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[6-(氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-[4-({2-[(6-{6-[乙基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[6-(乙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[6-(環丁胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-[4-({2-[(6-{6-[甲基(丙烷-2-基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[6-(二乙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-[4-({2-[(6-{6-[環丁基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-[4-({2-[(6-{6-[環丙基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(6-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[6-(環丁基甲氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

1-{4-[(2-{[6-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

{4-[(2-{[6-(3-氯-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-

基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

{4-[(2-{[6-(3-氯-5-氟吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[2-(嗎啉-4-基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[2-(二甲胺基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

4-{2-[(4-{[4-(環丙基羰基)哌嗪-1-基]甲基}吡啶-2-基)胺基]-1H-苯并咪唑-6-基}-6-甲基吡啶-2-甲腈；

環丙基{4-[(2-{[6-(2-氟吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

{4-[(2-{[6-(2-胺基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[2-(二氟甲基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

{4-[(2-{[6-(5-氯吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮；

環丙基[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]甲酮；

環丙基[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[5-(二甲胺基)吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

環丙基[4-({2-[(6-{6-[乙基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[6-(乙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[6-(甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

(4-{[2-({6-[6-(環丁胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮；

環丙基[4-({2-[(6-{6-[甲基(丙烷-2-基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[6-(二乙胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

[4-({2-[(6-{6-[環丁基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺

基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基](環丙基)甲酮；

環丙基[4-({2-[(6-{6-[環丙基(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(6-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲氧基}嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮；

((1RS)-2,2-二氟環丙基){4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

2-羥基-1-{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-甲基丙-1-酮；

2-甲氧基-1-{4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-甲基丙-1-酮；

{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮；

((1RS)-2,2-二氟環丙基){4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

2-羥基-2-甲基-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(環丁胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(環丁胺基)-5-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮；

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮；

((1RS)-2,2-二氟環丙基)(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

[(1RS)-2,2-二氟-1-甲基環丙基](4-{(1R或S)-1-[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

2-羥基-2-甲基-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R)-1-[2-({6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮；

((1RS)-2,2-二氟環丙基)(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,2-三氟乙氧

基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2-二氟丙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(6-乙氧基-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氟-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氟-6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}丙

-1-酮；

環丙基{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮；

((1RS)-2,2-二氟環丙基){4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2-二氟丙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2-二氟丙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮；

((1RS)-2,2-二氟環丙基)(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(2,2,3,3,3-五氟丙氧基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

1-{4-[(2-{[6-(6-乙氧基-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺

基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(6-乙氧基-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

{4-[(2-{[6-(6-乙氧基-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

1-{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

環丙基{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{1-[(3,3-二氟環丁基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1-{[(1RS)-2,2-二氯環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-7-氟-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氟-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

環丙基{4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氟-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}甲酮；

{4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氟-6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-基}[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氟-6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氟-6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

(4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氟-6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(2-氯噻吩-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(嗎啉-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[2-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[2-(二甲胺基)-6-甲基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[5-氯-6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(嘧啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪

-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[4-(二甲胺基)嘧啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[5-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(5-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(6-氯-2-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(6-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(3-氯吡嗪-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-2-甲基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-({2-[(6-{6-[(環丁基甲基)胺基]-5-氟嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[5-氟-6-(丙烷-2-基胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(環丁胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-氟嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[3-(二甲胺基)吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

1-(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-{4-[(2-{[6-(2-氯噻吩-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[2-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑

-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[2-(二甲胺基)-6-甲基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[5-氯-6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(嘧啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[4-(二甲胺基)嘧啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-{4-[(2-{[6-(5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-3,3,3-三氟丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[5-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-{4-[(2-{[6-(5-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[6-(二甲胺基)-2-甲基嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-[4-({2-[(6-{6-[(環丁基甲基)胺基]-5-氟嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[5-氟-6-(丙烷-2-基胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[6-(環丁胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-氟嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟丙-1-酮；

1-(4-{[2-({6-[3-(二甲胺基)吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)-3,3,3-三氟丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-(4-{[2-({6-[6-(四氫-2H-哌喃-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)丙-1-酮；

環丙基(4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-基)甲酮；

{4-[(2-{[6-(2-氯噻吩-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}(環丙基)甲酮；

(4-{[2-({6-[5-氯-6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(嘧啶-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[4-(二甲胺基)嘧啶-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(5,7-二氫呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[5-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-

基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

環丙基{4-[(2-{[6-(5-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-基}甲酮；

[4-({2-[(6-{6-[(環丁基甲基)胺基]-5-氟嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基](環丙基)甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[6-(環丙胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[5-氟-6-(丙烷-2-基胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

(4-{[2-({6-[6-(環丁胺基)-5-氟嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)(環丙基)甲酮；

環丙基[4-({2-[(6-{6-[(環丙基甲基)胺基]-5-氟嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}甲基)哌嗪-1-基]甲酮；

環丙基(4-{[2-({6-[3-(二甲胺基)吡嗪-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-基)甲酮；

{4-[(1R或1S)-1-{2-[(6-{6-[(環丙基甲基)(甲基)胺基]嘧啶-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]吡啶-4-基}乙基]哌嗪-1-基}[1-(三氟甲基)環丙基]甲酮；

4-[(2-{[6-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[3-(丙烷-2-基氧基)吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡

啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

(3R)-3-甲基-4-[(2-{[6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[3-(2-甲基丙基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-甲基-6-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-甲基-6-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(2-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

(外消旋)-4-[-1-(2-{[6-(2-乙氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

(外消旋)-4-{1-[2-({6-[6-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(5,6-二甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

(外消旋)-4-[1-(2-{[6-(5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-

基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[1-(環丙基甲基)-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(2-氯嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(2-環丙基嘧啶-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[2-(甲基硫基)嘧啶-5-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[7-乙氧基-6-(3-甲氧基吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7-(2-甲基丙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[7-乙氧基-6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[7-甲基-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(5-甲氧基-6-甲基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；及

4-[(2-{[6-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[7-氯-6-(1-{[(1RS)-2,2-二氟環丙基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(1R或1S)-1-(2-{[6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)乙基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(6-環丙基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(6-氰基嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(丙烷-2-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶

-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-[(2-{[6-(6-氯嘧啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基}吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(嗎啉-4-基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{[2-({6-[6-(甲基硫基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]甲基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

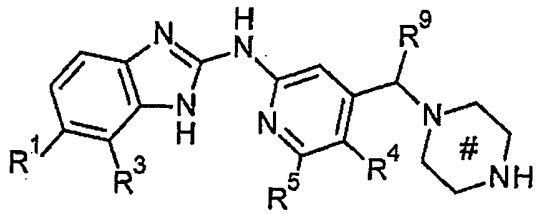
4-{(1R或1S)-1-[2-({7-氯-6-[6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-{(1R或1S)-1-[2-({6-[6-(二甲胺基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}胺基)吡啶-4-基]乙基}哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

或其立體異構體、互變異構體、N-氧化物、水合物、溶劑合物或鹽，或其混合物。

【第10項】

一種製備如請求項1至9中任一項之通式(I)化合物之方法，該方法包含以下步驟：使通式(XL)之中間化合物或其鹽：

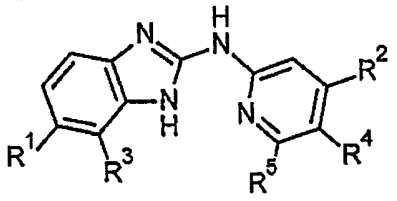


(XL)，

其中R^1、R^3、R^4、R^5及R^9如關於如請求項1至9中任一項之通式(I)化合物所定義，且其中「#」表示哌嗪環可根據如請求項1至9中任一項之通式(I)中R^2之定義為未經取代或經橋接或經一或兩個甲基取代，

與一種選自由以下組成之群的試劑(RG)反應：R^{12}-C(=O)OH、R^{12}-C(=O)-LG^7、R^{13}O-C(=O)-LG^7、$R^{14a}(R^{14})$N-C(=O)-LG^7、$R^{14a}(R^{14})$N-S(=O)$_2$-LG^7及R^{15}-S(=O)$_2$-LG^7，其中R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{14a}及R^{15}如關於如請求項1至9中任一項之通式(I)化合物所定義，且其中LG^7表示離去基，

從而得到通式(I)化合物：



(I)，

其中R^1、R^2、R^3、R^4及R^5如關於如請求項1至9中任一項之通式(I)化合物所定義。

【第11項】

如請求項1至9中任一項之通式(I)化合物，其用於治療或預防疾病。

【第12項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至9中任一項之通式(I)化合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【第13項】

一種醫藥組合，其包含：

一或多種第一活性成分，尤指如請求項1至9中任一項之通式(I)化合物，及

一或多種其他活性成分，尤指抗癌劑。

【第14項】

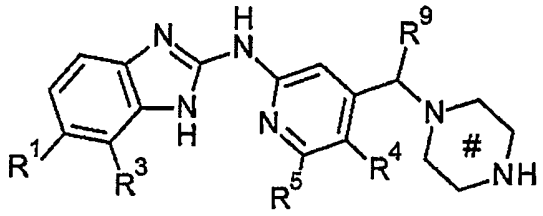
一種如請求項1至9中任一項之通式(I)化合物之用途，其用於製備用於治療或預防疾病之藥劑。

【第15項】

如請求項11或14之用途，其中該疾病為過度增殖性或發炎性病症，諸如癌症。

【第16項】

一種通式(XL)化合物，

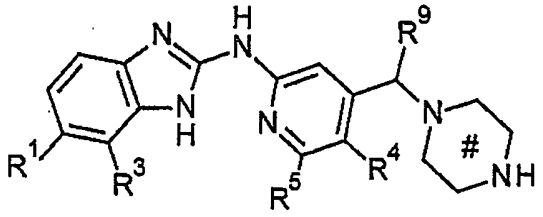


(XL)，

其中R^1、R^3、R^4、R^5及R^9如關於如請求項1至9中任一項之通式(I)化合物所定義，且其中「#」表示哌嗪環可根據如請求項1至9中任一項之通式(I)中R^2之定義為未經取代或經橋接或經一或兩個甲基取代。

【第17項】

一種通式(XL)化合物之用途，



(XL)，

其中R^1、R^3、R^4、R^5及R^9如關於如請求項1至9中任一項之通式(I)化合物所定義，且其中「#」表示哌嗪環可根據如請求項1至9中任一項之通式

(I)中R^2之定義為未經取代或經橋接或經一或兩個甲基取代，

其用於製備如請求項1至9中任一項之通式(I)化合物。