202423924

(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 202423924 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：112126965 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 19 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *A61K31/4545 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/07/20 歐洲專利局 22186122.2

(71)申請人：法商賽諾菲公司 (法國) SANOFI (FR)
法國

(72)發明人：貝吉斯 紀堯姆 BEGIS, GUILLAUME (FR)；貝爾納代利 派翠克 BERNARDELLI, PATRICK (FR)；德維勒斯 英格利德 DEVILLERS, INGRID (BE)；馬爾克羅 克里斯托夫 MARCIREAU, CHRISTOPHE (FR)；斯洛文斯基 法蘭克 SLOWINSKI, FRANCK (FR)；張 繼東 ZHANG, JIDONG (FR)；奧杰爾 弗洛里安 AUGER, FLORIAN ALAIN (FR)；杜特爾 維吉妮 DUTEIL, VIRGINIE ROSINE (FR)；阿蘭茲普雷薩 瑪麗亞 ARRANZ PLAZA, MARIA ESTHER (ES)；賽托 維克多 CERTAL, VICTOR (FR)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 599 頁

(54)名稱

咪唑並吡啶化合物、其製備及其治療用途

(57)摘要

提供了能夠抑制 ERK5 的化合物。還提供了醫藥組成物及其醫療用途，包括在治療或預防諸如癌症的病症中的用途。

Compound are provided which can inhibit ERK5. Also provided are pharmaceutical compositions and medical uses of the same, including the use in treating or preventing conditions such as cancers.

202423924

【發明摘要】

【中文發明名稱】咪唑並吡啶化合物、其製備及其治療用途

【英文發明名稱】IMIDAZOPYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USES THEREOF

【中文】

提供了能夠抑制ERK5的化合物。還提供了醫藥組成物及其醫療用途，包括在治療或預防諸如癌症的病症中的用途。

【英文】

Compound are provided which can inhibit ERK5. Also provided are pharmaceutical compositions and medical uses of the same, including the use in treating or preventing conditions such as cancers.

【指定代表圖】無。

【代表圖之符號簡單說明】無。

【特徵化學式】無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】咪唑並吡啶化合物、其製備及其治療用途

【英文發明名稱】IMIDAZOPYRIDINE COMPOUNDS, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 提供了可以抑制ERK5的化合物。還提供了醫藥組成物及其醫療用途，包括在治療或預防諸如癌症的病症中的用途。

【先前技術】

【0002】 絲裂原活化蛋白激酶（MAPK）級聯是高度保守的細胞途徑，其將訊號從細胞表面傳送至細胞核。該途徑在細胞增殖、分化和遷移中起重要作用，並且眾所周知它涉及癌症的形成。該途徑中的蛋白質包括胞外訊號調節激酶（ERK）蛋白；其中ERK5（由*MAPK7*基因表現）在細胞增殖以及上皮發育和神經分化中起重要作用（參見例如，Nishimoto等人，EMBO Reports (2006) 7(8):782-786）。ERK5在ERK蛋白中是獨特的，具有含有轉錄啟動結構域（TAD）以及核定位訊號和兩個富含脯胺酸的區域的大的C末端結構域（參見例如，Guo等人，Exp Ther Med. (2020) 19:1997-2007）。TAD的自磷酸化對於轉錄啟動是必需的（參見例如，Morimoto等人，J Biol Chem. (2007) 282(49):35449-35456）。

【0003】 ERK5在控制細胞增殖和細胞週期進程中起重要作用，例如經由尤其是MEF2C、cMYC、SGK1、RSK、FOS和FRA1的直接或間接磷酸化（參見例如，Paudel等人，Int J Mol Sci. (2021) 22:7594-7614；Terasawa等人，Genes to Cells

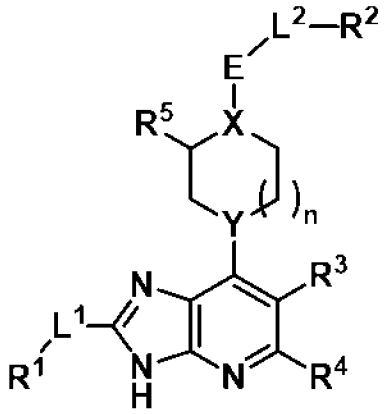
(2003) 8(3):263-273）。ERK5參與多種生物途徑意味它的活性與癌症進展的許多態樣（包括腫瘤血管生成、轉移、炎症、持續增殖和生長抑制逃避）相關。因此，它提供了用於調節疾病病理學和治療多種病症的有吸引力的標靶。在先前的研究中，ERK5抑制或下調已經顯示阻斷鼠白血病細胞中的腫瘤發生、減少慢性骨髓性白血病細胞的生長、抑制乳腺癌細胞和多發性骨髓瘤細胞的生長、抑制結腸癌細胞增殖，並且一定對尤其是腎細胞癌、間皮瘤、腺癌、神經母細胞瘤和肝細胞癌細胞生長或存活產生影響（參見例如，Stecca等人，Int J Mol Sci. (2019) 20:1426-1446）。

【0004】 因此，ERK5抑制代表對抗多種癌症的有前景的方法。已經開發了幾種ERK5抑制劑，並且其中一些正在進行臨床審查。例如，WO 2019/170543（Bayer AG和Bayer Pharma AG）披露了據說在μM至nM濃度範圍內作為ERK5抑制劑有活性的化合物。特別地，已經報導了ERK5抑制與BRAF-MEK1/2-ERK1/2途徑抑制劑組合以克服固有耐藥性以及阻礙或延遲一些獲得耐藥性的模式在黑色素瘤的治療中具有潛在的用途（參見例如，Cook等人，Front. Cell Dev. Biol. (2022)）。

【0005】 儘管最近隨著靶向療法和免疫療法的發展在癌症治療中取得了進展，但是並非所有癌症患者都能獲得有效的治療方案。因此，需要鑒定和開發新的藥物。本公開文本尋求通過提供用作ERK5抑制劑以及用於治療ERK5相關的疾病和病症的新型化合物來解決這一需求。

【發明內容】

【0006】 因此，第一態樣提供了式 (I) 的化合物



式 (I)

或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 選自-H、-(C$_1$-C$_6$)烷基、-(C$_3$-C$_7$)環烷基、-(C$_4$-C$_8$)環烯基、-(C$_6$-C$_{10}$)芳基、4至10員雜環烷基、5至8員雜環烯基和5至10員雜芳基，其中R^{1}任選地被一個或多個R^{A}取代，

其中每個**R^A**獨立地選自鹵基、-OH、-NHR'、-CN、側氧基、-SO$_2$CH$_3$、-(C$_1$-C$_3$)烷基、-O(C$_1$-C$_3$)烷基、-C(O)R"、-C(O)NHR'、-NHC(O)R"、-(C$_3$-C$_6$)環烷基、3至6員雜環烷基、苯基和吡啶基，其中-(C$_1$-C$_3$)烷基、-O(C$_1$-C$_3$)烷基和苯基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH、-NH$_2$和-CN的基團取代，

和/或其中兩個**R^A**可以和它們所附接的一個或多個原子一起形成(C$_3$-C$_6$)環烷基或3至6員雜環烷基，

其中每個**R'**獨立地選自-H、甲基和苯基，並且

其中每個**R"**獨立地選自-OH、甲基、任選地被-OCF$_3$取代的苯基、和四氫呋喃基；

L^1 選自直接鍵、-O-、-CH$_2$-和-CH=；

R^2 選自-(C$_3$-C$_6$)環烷基、5至10員雜環烷基、-(C$_6$-C$_{10}$)芳基和5至10員雜芳基，

其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，

其中每個**R^B**選自鹵基、-OH、側氧基、$-NH_2$、-NHMe、$-NO_2$、-CN、$-SF_5$、$-SiMe_3$、$-B(OH)_2$、$-(C_1-C_3)$烷基、$-O(C_1-C_3)$烷基、$-(C_3-C_6)$環烷基、$-SO_2CH_3$、-NHC(O)Me、苯基、苄基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基和吡啶基，其中$-(C_1-C_3)$烷基、$-O(C_1-C_3)$烷基、$-(C_3-C_6)$環烷基、苯基和苄基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH、$-NH_2$和$-CF_3$的基團取代，

並且進一步地其中，當R^2是$-(C_3-C_6)$環烷基時，R^2在一個環原子處任選地被螺環羥吲哚基取代；

L^2 選自直接鍵、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$和$-CH_2O-$，其中L^2（當存在時）任選地被$-NH_2$或甲基取代；

R^3 選自-H、鹵基、-OH和任選地被-OH取代的甲基；

R^4 是-H或$-NH_2$；

R^5 是-H或甲基；

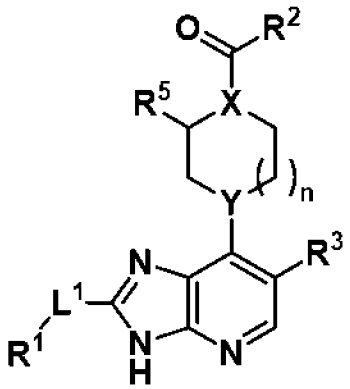
X 是CH或N；

Y 選自CH、CF和N（條件是當Y是N時，X也是N）；

E 選自$-C(O)-$、$-S(O)_2-$和-O-（條件是當E是-O-時，X和Y都是CH）；並且

n 是0、1或2。

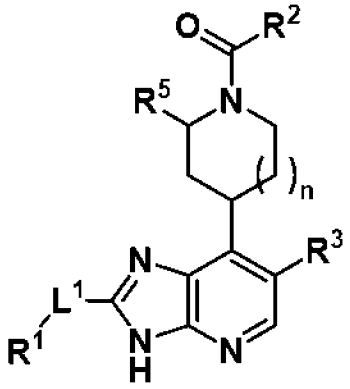
【0007】 在實施例中，所述化合物是式 (I-A) 的化合物



式 (I-A)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1、R^2、R^3、R^5、L^1、X、Y和n是如上文所定義的。

【0008】 在實施例中，所述化合物是式 (I-B) 的化合物



式 (I-B)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1、R^2、R^3、R^5、L^1和n是如上文所定義的。

【0009】 在實施例中，所述化合物是如上文所定義的，其中：

R^1 選自-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_7)環烷基、-(C_4-C_8)環烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至10員雜環烷基、5至8員雜環烯基和5至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個R^A取代，

其中每個**R^A**獨立地選自鹵基、-OH、-NHR'、-CN、側氧基、-SO_2CH_3、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-C(O)R"、-C(O)NHR'、-NHC(O)R"、-(C_3-C_6)環烷基、3至6員雜環烷基、苯基和吡啶基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯

基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH、-NH_2和-CN的基團取代，

和/或其中兩個**R^A**可以和它們所附接的一個或多個原子一起形成(C_3-C_6)環烷基或3至6員雜環烷基，

其中每個**R'**獨立地選自-H、甲基和苯基，並且

其中每個**R"**獨立地選自甲基、任選地被-OCF_3取代的苯基、和四氫呋喃基；

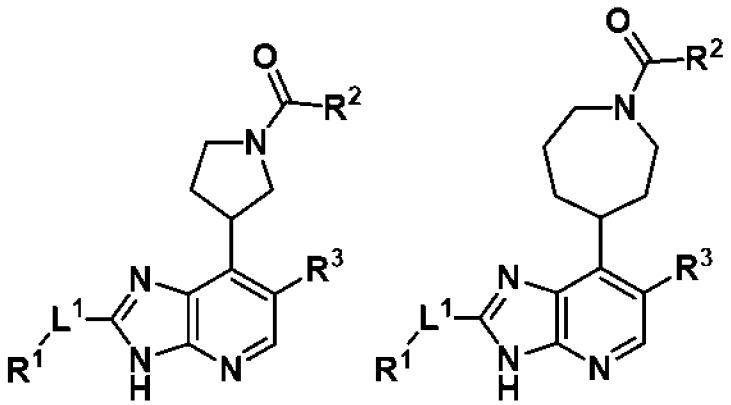
R^2 選自-(C_3-C_6)環烷基、5至10員雜環烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，

其中每個**R^B**選自鹵基、-OH、-NH_2、-NO_2、-CN、-SF_5、-$B(OH)_2$、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-SO_2CH_3、苯基、苄基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基和吡啶基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、苯基和苄基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH、-NH_2和-CF_3的基團取代，

並且進一步地其中，當R^2是-(C_3-C_6)環烷基時，R^2在一個環原子處任選地被螺環羥吲哚基取代；並且

X和**Y**各自獨立地選自CH和N（條件是當Y是N時，X也是N）。

【0010】 在實施例中，所述化合物是式 (I-C) 或式 (I-D) 的化合物

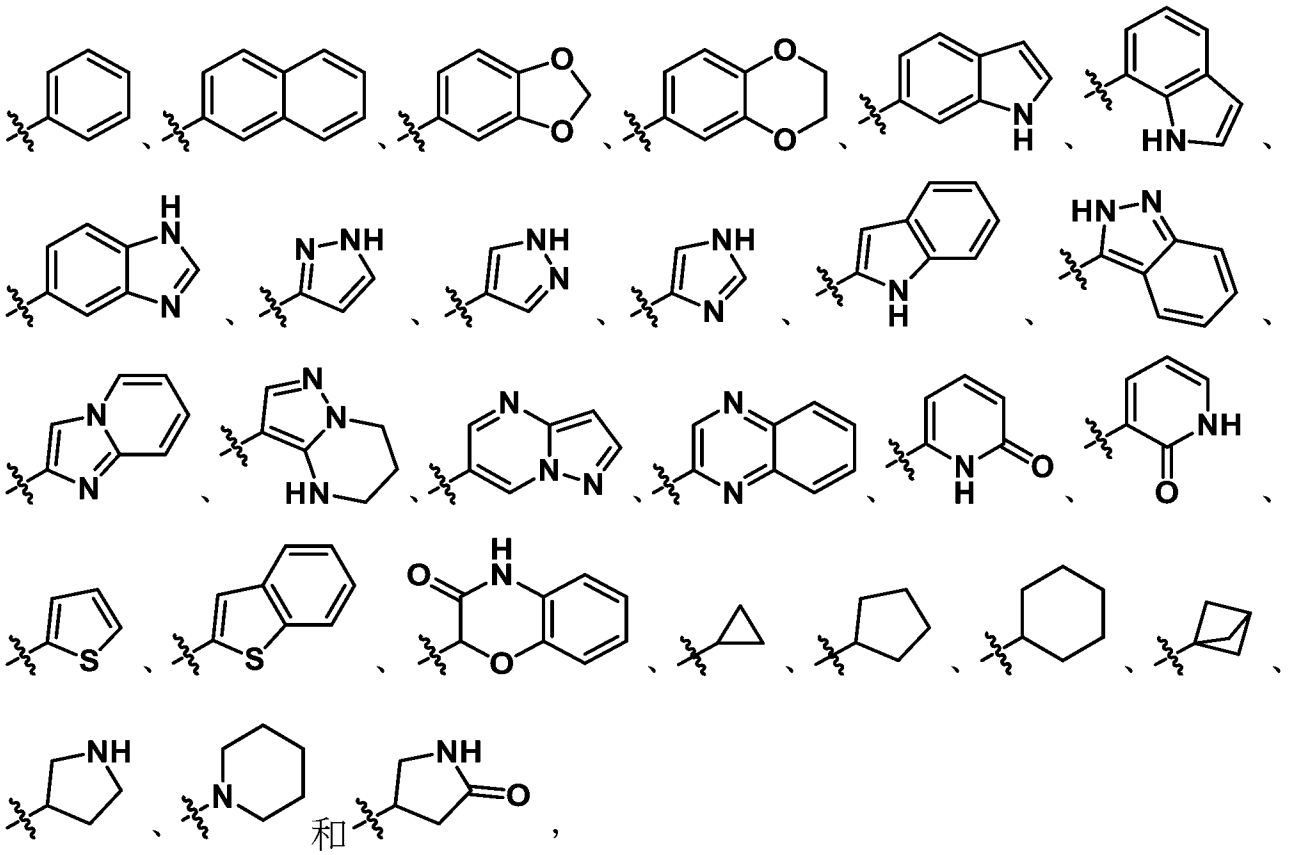


式 (I-C)　　式 (I-D)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1、R^2、R^3和L^1是如上文所定義的。

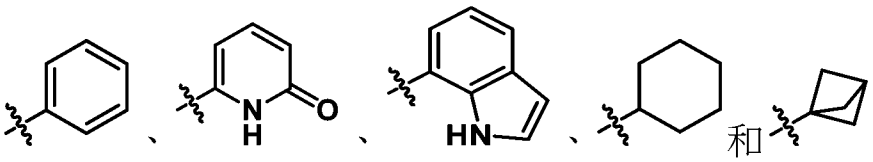
【0011】 在實施例中，R^2選自-(C_3-C_6)環烷基、5至6員雜環烷基、9至10員雜環烷基、-(C_6-C_{10})芳基、5至6員雜芳基和9至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個如上文所定義的R^B取代。

【0012】 在實施例中，R^2選自：



其中R^2任選地被一個或多個如上文所定義的R^B取代。

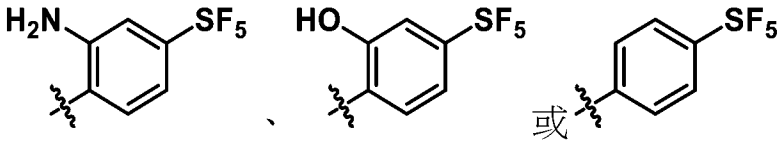
【0013】 在實施例中，R^2選自：



其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，其中每個R^B獨立地選自鹵基、$-NH_2$、$-O(C_1-C_3)$烷基、$-(C_1-C_3)$烷基、$-(C_3-C_6)$環烷基、$-SF_5$和$-NO_2$，並且其中$-O(C_1-C_3)$烷基、$-(C_1-C_3)$烷基和$-(C_3-C_6)$環烷基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基和$-CF_3$的基團取代。

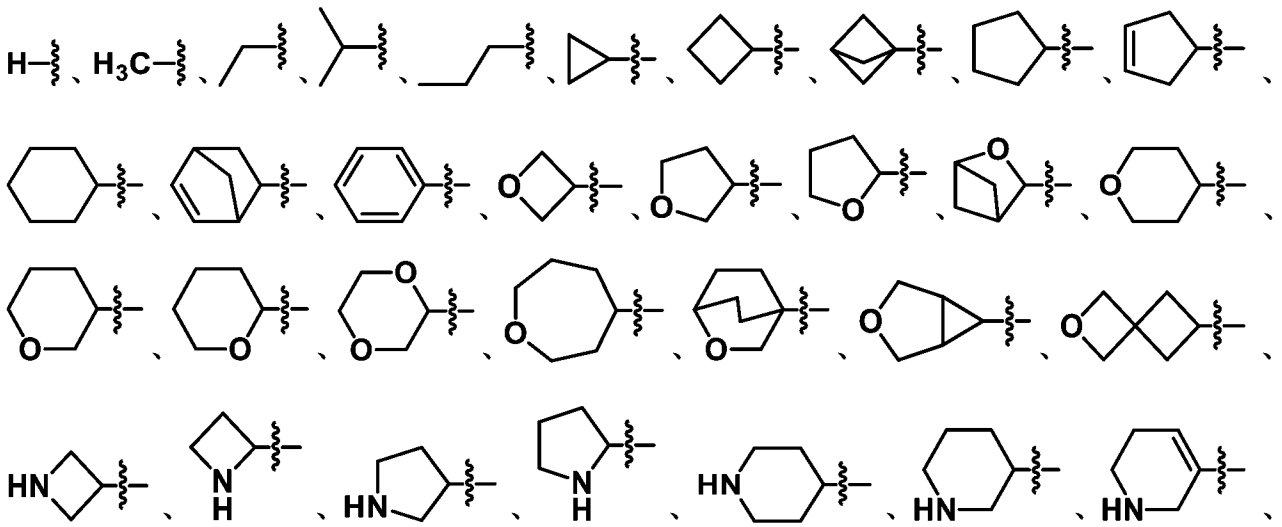
【0014】 在實施例中，至少一個R^B是$-SF_5$。

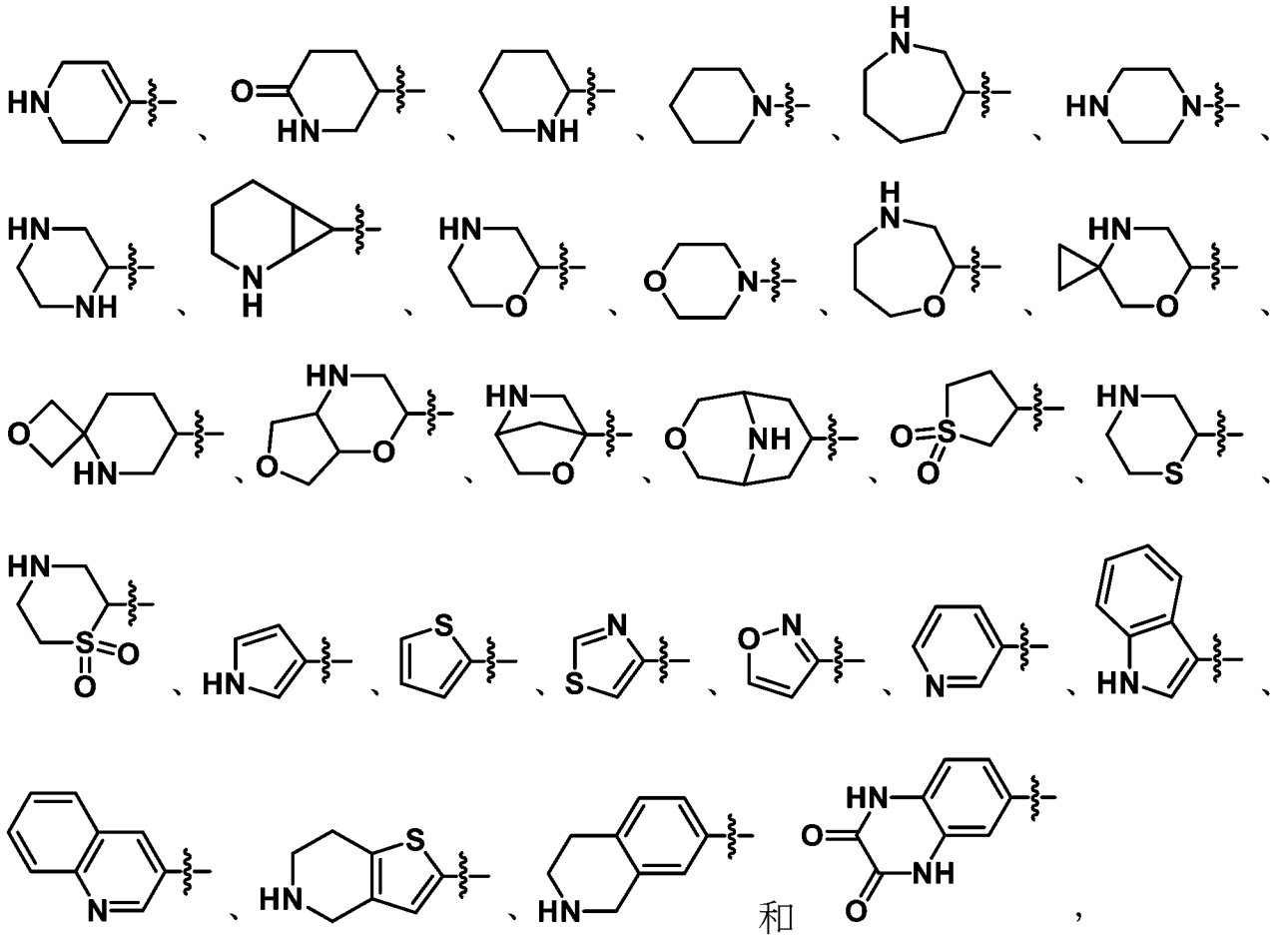
【0015】 在實施例中，R^2是：



【0016】 在實施例中，R^1選自-H、$-(C_1-C_3)$烷基、$-(C_3-C_6)$環烷基、$-(C_5-C_7)$環烯基、$-(C_6-C_{10})$芳基、4至9員雜環烷基、6員雜環烯基、5至6員雜芳基和9至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個如上文所定義的R^A取代。

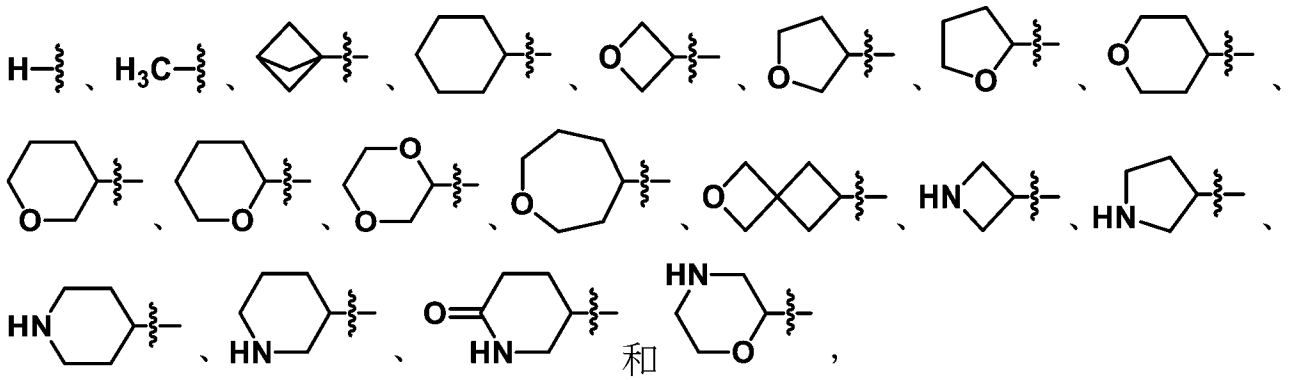
【0017】 在實施例中，R^1選自：





其中R^1任選地被一個或多個如上文所定義的R^A取代。

【0018】 在實施例中，R^1選自：

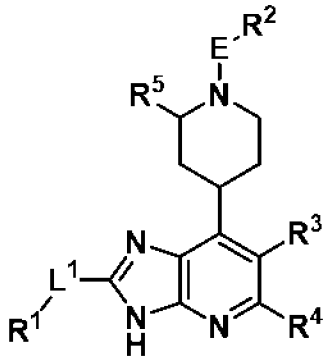


其中R^1任選地被一個或多個R^A取代，其中每個R^A獨立地選自-鹵基、-OH、$-NH_2$、側氧基、$-(C_1-C_3)$烷基、-C(O)R”和$-O(C_1-C_3)$烷基，其中每個(C_1-C_3)烷基可以任選地被一個或多個鹵基取代，並且其中每個R”獨立地選自甲基、任選地被$-OCF_3$取代的苯基、和四氫呋喃基。

【0019】 在實施例中，R^1選自-(C_4-C_8)環烯基、-(C_6-C_{10})芳基、7至10員多環（例如，雙環）雜環烷基、5至8員雜環烯基和7至10員多環（例如，雙環）雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個如上文所定義的R^A取代，或者R^1是被一個或多個選自-OH、-NH_2和-O(C_1-C_3)烷基的取代基取代的-(C_1-C_6)烷基。

【0020】 在實施例中，L^1是直接鍵或-CH_2-。

【0021】 另一態樣提供了式 (II) 的化合物



式 (II)

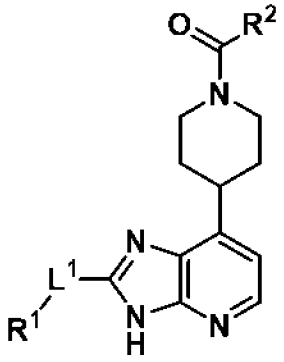
或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1、L^1、R^3、R^4和R^5是如上文所定義的，並且其中：

R^2 選自-(C_3-C_6)環烷基（例如，環丙基）、-(C_6-C_{10})芳基、5至10員雜環烷基和5至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，其中每個R^B獨立地選自鹵基，-OH，側氧基，-NO_2，-NH_2，-NHMe，-CN，-SF_5，-SO_2CH_3，-NHC(O)Me，-$SiMe_3$，任選地被一個或多個鹵基取代的-(C_1-C_3)烷基，任選地被一個或多個鹵基取代的-O(C_1-C_3)烷基，任選地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)環烷基，任選地被一個或多個鹵基、-OH或-CF_3取代的苯基，任選地被鹵基取代的苄基，和1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基，

並且進一步地其中，當R^2是環丙基時，R^2在一個環原子處任選地被螺環羥吲哚基取代；並且

E 是-C(O)-或-$S(O)_2$-。

【0022】 另一態樣提供了式 (III) 的化合物



式 (III)

或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 是-H、-(C_1-C_3)烷基、-(C_4-C_6)環烷基、-(C_5-C_7)環烯基、-(C_6-C_{10})芳基或4至9員雜環烷基、6員雜環烯基、5至6員雜芳基和9至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個R^A取代，其中每個R^A獨立地選自鹵基、-OH、側氧基、-NH_2、-NHMe、-C(O)OH、-C(O)Me、-SO_2CH_3、-NHC(O)R”、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、環丙基、氧雜環丁烷基、環丁碸基、苯基、苄基和吡啶基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH和-NH_2的基團取代，

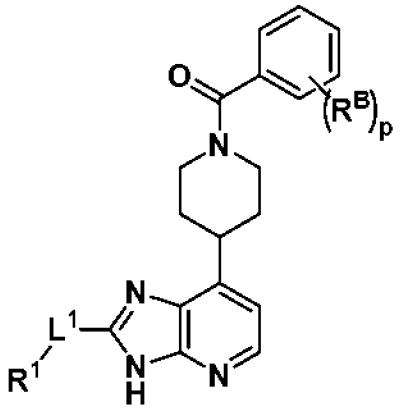
其中每個R”獨立地選自甲基和四氫呋喃基；

L^1 是直接鍵或-CH_2-；並且

R^2 選自-(C_3-C_6)環烷基、-(C_6-C_{10})芳基、5至6員雜環烷基和5至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，其中每個R^B獨立地選自鹵基、-NO_2、-NH_2、-NHMe、-NHAc、-O(C_1-C_3)烷基、-SF_5、-$SiMe_3$、-(C_1-C_3)烷基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基、苯基、苄基和任選地被-CF_3取代的(C_3-C_6)環烷基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、苯基和苄基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、

-NH_2和-CF_3的基團取代，並且進一步地其中，當R^2是環丙基時，R^2在一個環原子處任選地被螺環羥吲哚基取代。

【0023】 另一態樣提供了式 (IV) 的化合物



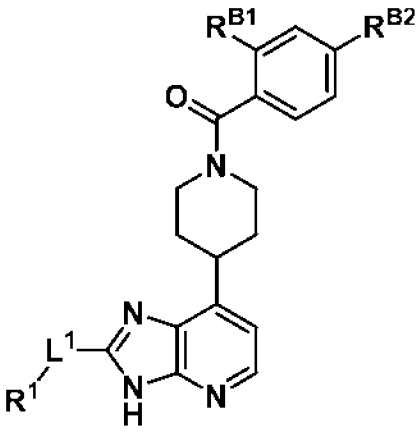
式 (IV)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1和L^1是如上文所定義的，並且其中：

p 是1、2、3、4或5；並且

每個$\mathbf{R^B}$獨立地選自鹵基、-NO_2、-NH_2、-NHMe、-NHAc、-OCH_3、-OCF_3、-SF_5、$SiMe_3$、(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基、苯基和任選地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)環烷基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-NH_2和-CF_3的基團取代。

【0024】 另一態樣提供了式 (V) 的化合物



式 (V)

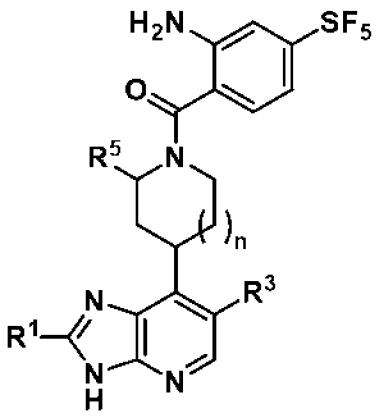
或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1和L^1是如上文所定義的，並且其中：

R^{B1} 是-H，或選自鹵基（例如-F或-Cl）、-OH、-NH_2、-NHMe、-NHAc和-NO_2；並且

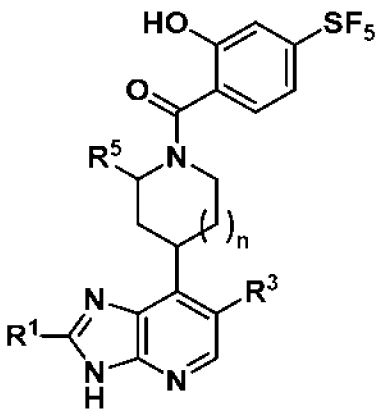
R^{B2} 選自鹵基（例如-Br）、-SF_5、-SO_2CH_3、-$SiMe_3$、任選地被一個或多個鹵基取代的-(C_1-C_3)烷基、任選地被一個或多個鹵基取代的-O(C_1-C_3)烷基、1-三氟甲基環丙-1-基、和任選地被一個或多個獨立地選自鹵基或-NH_2的基團取代的苯基。

【0025】 在實施例中，R^{B2}是-SF_5。

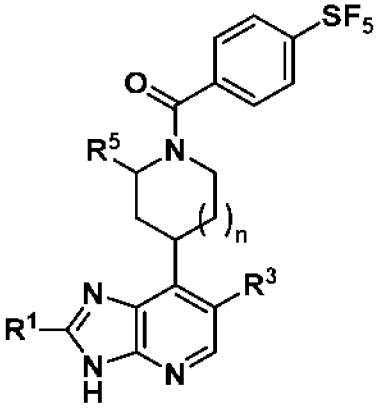
【0026】 另一態樣提供了式 (VIII)、(IX) 或 (X) 的化合物



式 (VIII)



式 (IX)



式 (X)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1、R^3、R^5和n是如上文所定義的。

【0027】 另一態樣提供了選自以下的化合物：

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶

-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 反式-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 順式-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 順式-[4-[2-(4-胺基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 1-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環丁烷-1-基]乙酮，

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-甲基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]

哌啶-2-酮，

- [4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(氧雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(氮雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(4-甲基味啉-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (4-氯-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [2-硝基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- (順式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)環己基]甲酮，

- (反式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)環己基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- (4-甲氧基-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- 6-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮，

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]甲酮，

- [4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(三氟甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- -[4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- -[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- (3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]甲酮，

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]甲酮，

- [4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，和

- [4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

及其醫藥上可接受的鹽。

【0028】 另一態樣提供了選自以下的化合物：

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[吡咯啶-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- 2-萘基-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- 1H-吲唑-3-基-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑並[1,5-a]嘧啶-3-基]甲酮；

- (1-甲基-5-苯基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (3-胺基-2-萘基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (2-胺基-3,4,5,6-四氟-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [1-異丙基-2-(三氟甲基)苯並咪唑-5-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (2-胺基-4-甲基磺醯基-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [3-(1,1-二側氧基-1,2-噻唑烷-2-基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-(3-羥基苯基)環丙基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- 2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]丙-1-酮；

- (3-苯基環戊基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-羥基-1-[2-(三氟甲基)苯基]吡唑-3-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [3-胺基-4-苯基-5-(三氟甲基)-2-噻吩基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (7-羥基-1H-吲哚-2-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- 1-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)環己基]甲酮；

- 1-[4-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-環己基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- 2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]苯並噻吩-5-甲腈；

- (5-胺基-1-苯基-吡唑-4-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- 2-[2-側氧基-2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]乙基]-4H-1,4-苯並噁呯-3-酮；

- 1-(3,4-二氟苯基)-4-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮；

- [4-(3-氯-4-氟-苯基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (7-胺基-2-甲基-吡唑並[1,5-a]嘧啶-6-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- 1-[(2-氯苯基)甲基]-4-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮；

- 1-(4-氟苯基)-4-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮；

- [1-[(2-氯苯基)甲基]吡唑-4-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-胺基苯基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (3,6-二氯咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (4-胺基-1-乙基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (3-胺基喹喔啉-2-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- 2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮；

- [1-(2-氯苯基)吡咯啶-3-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (2-胺基-4,5-二氯-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [1-(4-氟苯基)咪唑-4-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-環己基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基丙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)環己基]甲酮；

- [3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[2-(5-氯-2-羥基-苯基)噻唑-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(2-氟-5-羥基-苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- N-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]四氫呋喃-2-甲醯胺；

- [4-[2-[5-(羥基甲基)異噁唑-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- 1-乙基-3-羥基-6-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]喹喔啉-2-酮；

- [3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- (4-溴苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-二噁烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- 4-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己酮；

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-(4-三甲基甲矽烷基苯基)甲酮；

- (順式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (2,2-二氟-1,3-苯並二氧雜環戊-5-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (4-溴-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基]甲酮；

- [4-(環丙氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- 2-四氫吡喃-4-基-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-胺基四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-甲基味啉-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-(2-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-胺基四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (順式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)環己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)環己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-環戊-3-烯-1-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (2-胺基-4-溴-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- N-[2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺；

- (反式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-5-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-苯基吡咯啶-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-氟吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(2-胺 基-3,3,3-三 氟-丙 基)-3H-咪 唑 並[4,5-b]吡 啶-7-基]-1-哌 啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[6-(胺 基 甲 基)-3-吡 啶 基]-3H-咪 唑 並[4,5-b]吡 啶-7-基]-1-哌 啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[外消旋-(3R,4S)-4-(4-吡啶基)吡咯啶-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基-2-雙環[2.2.1]庚-5-烯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基-2-噻吩基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- 4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-4-甲腈；

- [4-[2-[2-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(4-胺 基 四 氫 吡 喃-4-基)-3H-咪 唑 並[4,5-b]吡 啶-7-基]-1-哌 啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺 基-4-甲 氧 基-苯 基)-3H-咪 唑 並[4,5-b]吡 啶-7-基]-1-哌 啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(2-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基-5-羥基-苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1H-吲哚-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(4,5,6,7-四氫噻吩並[3,2-c]吡啶-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(氮雜環丁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽

- [4-[2-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(4-胺基-3-吡啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[哌啡-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[3-(甲基胺基)苯基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(2-氮雜雙環[4.1.0]庚-7-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-羥基-6-(三氟甲基)-3-喹啉基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- N-[4-羥基-2-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]乙醯胺；

- 5,6-二甲基-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡啶-2-酮；

- 1-[3,5-二甲基-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡咯-2-基]乙酮；

- [4-[2-[1-(1,1-二側氧基硫雜環戊烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1-甲基磺醯基氮雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-羥基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(1,1,2,2,2-五氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-苯基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (2,2,3,3-四氟-1,4-苯並二噁英-6-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[外消旋-(1S,3S)-3-胺基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-(2-環戊基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(4-甲基哌呾-1-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-環戊-3-烯-1-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(氮雜環庚烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-環戊基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-羥基苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[外消旋-(1R,3S)-3-胺基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- [4-[2-(3-氟-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- 3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸；

- 3-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮；

- [4-(二氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,1-二側氧基硫雜環戊烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- (反式)-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己烷甲酸；

- (順式)-[4-[2-[3-胺基四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1,1-二側氧基硫雜環戊烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(4-羥基-4-甲基-環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-羥基-4-甲基-環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[氮雜環庚烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氮雜環庚烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-環戊基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-環戊基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽；

- [4-[2-[味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-N-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-(2-N-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-(甲基胺基)-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- [4-[2-[2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- 3-甲基-3-[7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環丁酮；

- [4-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [(順式)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [(反式)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-氟-4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(順式)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(反式)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-氟-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[6-甲基吡啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[3-甲氧基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-硫代味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[6-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- 5-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮；

- (反式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-環戊基-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[3-甲氧基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-環戊基-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-5-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (反式)-(4-(6-氟-2-(4-羥基-4-甲基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-基)(4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基)甲酮；

- (順式)-[4-[6-氟-2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- 4-(6-氟-2-N-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(3,4,4a,5,7,7a-六氫-2H-呋喃並[3,4-b][1,4]噁呯-2-基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- 2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氫呋喃並[3,4-b][1,4]噁𠯿-4-甲酸；

- [4-[2-(1,1-二側氧基-1,4-噻噁烷-2-基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；和

- 7-[6-氟-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-2-氧雜-5-氮雜螺[3.5]壬烷-5-甲酸，

及其醫藥上可接受的鹽。

【0029】 另一態樣提供了如上文所定義的化合物，其中所述化合物針對ERK5具有小於約2 μM（例如，小於約1 μM、0.5 μM、0.2 μM、100 nM或50 nM）的IC_{50}值。

【0030】 另一態樣提供了一種醫藥組成物，所述醫藥組成物包含上文所定義的化合物和至少一種醫藥上可接受的賦形劑或載劑。

【0031】 另一態樣提供了如上文所定義的用於治療的化合物或醫藥組成物。

【0032】 另一態樣提供了如上文所定義的用於在治療或預防癌症中使用的化合物或醫藥組成物。

【0033】 在實施例中，所述癌症的特徵在於*MAPK7*表現增加和/或ERK5活性增加。

【0034】 在實施例中，所述癌症選自白血病、乳腺癌、多發性骨髓瘤、結腸癌、腎細胞癌、間皮瘤、腺癌、神經母細胞瘤和肝細胞癌。

【實施方式】

【0035】 儘管現在將參考說明書和例子描述本公開文本的特定實施例，但是應當理解，此類實施例僅通過舉例的方式，並且僅對可以表示本公開文本的原理的應用的許多可能的特定實施例中的一小部分進行說明。鑒於本公開文本的益處，許多變化和修飾對於本領域具有通常知識者來說將是清楚的，並且如在所附申請專利範圍中進一步定義的，所述多種變化和修飾被認為是在本公開文本的精神和範圍內。

【0036】 定義

【0037】 除非另外定義，否則本文所用的全部技術和科學術語均具有與本公開文本所屬領域具有通常知識者通常所理解的相同的含義。儘管在本公開文本的實踐或測試中可以使用任何類似於或等效於本文所述的方法和材料的那些，

但是現在描述示例性方法、裝置和材料。本文所引用的全部技術和專利公開案均通過引用以其整體併入本文。

【0038】 除非另有指示，否則本公開文本的實踐將採用在本領域技術範圍之內的化學合成、組織培養、免疫學、分子生物學、微生物學、細胞生物學、重組DNA等的常規技術。參見例如，Michael R. Green和Joseph Sambrook, Molecular Cloning (第4版, Cold Spring Harbor Laboratory Press 2012)；系列Ausubel等人編輯(2007) Current Protocols in Molecular Biology；系列Methods in Enzymology (Academic Press, Inc., N.Y.)；MacPherson等人(1991) PCR 1: A Practical Approach (IRL Press at Oxford University Press)；MacPherson等人(1995) PCR 2: A Practical Approach；Harlow和Lane編輯(1999) Antibodies, A Laboratory Manual；Freshney (2005) Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique,第5版；Gait編輯 (1984) Oligonucleotide Synthesis；美國專利號4,683,195；Hames和Higgins編輯(1984) Nucleic Acid Hybridization；Anderson (1999) Nucleic Acid Hybridization；Hames和Higgins編輯(1984) Transcription and Translation；Immobilized Cells and Enzymes (IRL Press (1986))；Perbal (1984) A Practical Guide to Molecular Cloning；Miller和Calos編輯(1987) Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (Cold Spring Harbor Laboratory)；Makrides編輯 (2003) Gene Transfer and Expression in Mammalian Cells；Mayer和Walker編輯(1987) Immunochemical Methods in Cell and Molecular Biology (Academic Press, London)；Herzenberg等人編輯 (1996) Weir's Handbook of Experimental Immunology；Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual, 第3版 (Cold Spring Harbor Laboratory Press (2002))；Sohail (編輯) (2004) Gene Silencing by RNA Interference: Technology and Application (CRC

Press)。

【0039】 在適當的情況下，所有數位識別碼，例如pH、溫度、時間、濃度、分子量等（包括範圍），都是以例如0.1或1.0的增量變化（+）或（-）的近似值。應當理解，儘管不總是明確陳述，在所有數位識別碼前面加上術語「約」，所述術語「約」用於表示常規的可變性水準。例如，「約」給定值的數位識別碼可以變化所述值的 ± 10%；可替代地，所述變化可以是所述值的 ± 5%、± 2%或 ± 1%。儘管不總是明確陳述，但是還應當理解本文所述的藥劑僅僅是示例性的並且此類藥劑的等效物是本領域已知的。

【0040】 除非上下文另有明確指示，否則如說明書和申請專利範圍中所用，單數形式「一個/一種（a/an）」和「所述」包括複數指示物。例如，術語「一個細胞（a cell）」包括多個細胞，包括其混合物。除非上下文明確陳述或清楚的，否則如本文所用，術語「或」應理解為包含性的。術語「包括」在本文中用於意指短語「包括但不限於」並且可與其互換使用。

【0041】 如本文所用，術語「包含（comprising或comprises）」旨在意指組成物和方法包括列舉的元素，但不排除其他元素。當用於定義組成物和方法時，「基本上由……組成」應意指排除出於所述目的的具有任何重要意義的其他元素。因此，基本上由本文所定義的元素組成的組成物將不排除來自分離和純化方法的痕量污染物和醫藥上可接受的載劑，如磷酸鹽緩衝鹽水、防腐劑等。「由……組成」應意指排除比微量元素更多的其他成分以及用於投予本公開文本組成物的實質性方法步驟，或用以生產組成物或實現預期結果的工藝步驟。由這些過渡術語中的每一個定義的實施例均在本公開文本的範圍內。本文中術語「包含」的使用旨在涵蓋和公開其中術語「包含」被「基本上由……組成」

或「由……組成」替代的相應陳述。

【0042】 「受試者」、「個體」或「患者」在本文中可互換使用，並且是指脊椎動物，如哺乳動物。哺乳動物包括但不限於嚙齒動物、家畜、運動動物、寵物和靈長類動物；例如鼠、大鼠、兔、猿猴、牛、綿羊、豬、犬類、貓類、馬類和人類。在特定實施例中，哺乳動物是人類。

【0043】 「投予」在本文中被定義為以導致藥劑與受試者的身體接觸（例如，在其體內）的方式向受試者提供藥劑或包含藥劑的組成物的手段。這種投予可以是通過任何途徑，包括而不限於口服、經皮（例如，透過陰道、直腸或口腔黏膜）、透過注射（例如，皮下、靜脈內、腸胃外、腹膜內或進入中樞神經系統）或透過吸入（例如，口服或鼻腔）。投予也可以涉及向受試者身體表面的一部分提供物質或組成物，例如透過外用投予至皮膚。當然透過適合每種投予途徑的形式給予藥物製劑。

【0044】 疾病的「治療（treating或treatment）」包括：(1) 預防疾病，即使疾病的臨床症狀在可能易患該疾病但尚未經歷或展現出該疾病的症狀的患者中不出現；(2) 抑制疾病，即阻止或減少疾病或其臨床症狀的發展；和/或 (3) 緩解疾病，即引起疾病或其臨床症狀的消退。

【0045】 術語「患上」在其涉及術語「治療」時是指已經被診斷患有或易患疾病的患者或個體。患者也可能由於其家族譜系的病史或由於存在與疾病相關的基因突變而稱為「有風險患上」該疾病。有風險患上疾病的患者尚未出現該疾病的特徵性病理的全部或一部分。

【0046】 「有效量」或「治療有效量」是足以實現有益或所需結果的量。有效量可以在一次或多次投予、施加或劑量中投予。此類遞送取決於許多變數，

包括使用單個劑量單位的時間段、治療劑的生物利用度、投予的途徑等。然而，應當理解，對於任何特定的受試者，本公開文本的治療劑的特定劑量水準取決於多種因素，包括例如所採用的特定化合物的活性，受試者的年齡、體重、一般健康狀況、性別和飲食，投予時間，排泄速率，藥物組合，正在治療的特定障礙的嚴重程度和投予形式。通常，可以逐步調整治療劑量以優化安全性和功效。典型地，來自體外和/或體內測試的劑量-效應關係最初可以在為患者投予適當的劑量方面提供有用的指導。通常，人們將希望投予有效實現與在體外發現有效的濃度相當的血清水準的量的化合物。這些參數的確定完全在本領域的技術範圍內。這些注意事項以及有效的調配物和投予程序是本領域熟知的並且描述於標準教科書中。與此定義一致，如本文所用，術語「治療有效量」是足以治療（例如，改善）與病症相關的一種或多種症狀的量。每日總劑量可以以單次或分次劑量投予，並且根據醫生的判斷，可以在本文給出的典型範圍之外。

【0047】 如本文所用，術語「增加的」和「升高的」可互換使用，並且涵蓋在生物功能和/或生物活性和/或濃度方面的任何可測量的增加。例如，增加可以為至少約10%，例如至少約15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%，如至少約95%、96%、97%、98%、99%或100%。因此，相對於對照或基線量或功能或活性或濃度，增加可以為至少約2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍，如至少約20倍、25倍、50倍、100倍或更高。

【0048】 如本文所用，在樣品或癌症或患者中，術語物質（如ERK5）的「表現增加」和/或「活性增加」通常是指物質（例如，*MAPK7*基因產物或ERK5蛋白）的量的增加，儘管它也可以表示物質的生物活性（例如，磷酸化的組成

性啟動和/或減少的ERK5的磷酸化位點識別）的增加。例如，增加可以為約5%，例如約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%，如約96%、97%、98%、99%或100%的量。因此，相對於一個或多個對照樣品（如透過本領域已知的技術確定的患有疾病或障礙（例如癌症）的個體或個體組或者內部對照）中的物質（如ERK5）的量（或活性），增加可以為約2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍，如約20倍、25倍、50倍、100倍或更高。如果相對於在對照樣品組或基線樣品組或患者樣品的回顧性分析中ERK5的平均量（均量）或中值量，ERK5的表現和/或活性增加一個標準差、兩個標準差、三個標準差、四個標準差、五個標準差或更多，則也可以確定受試者的ERK5的「表現增加」或「活性增加」。如本領域所實踐的，此類對照或基線表現水準可以預先確定或在樣品或癌症或受試者中測量之前測量，或者可以從此類對照樣品的資料庫獲得。

【0049】 如本文所用，術語「醫藥上可接受的賦形劑」涵蓋任何標準藥物賦形劑，例如如Remington’s Pharmaceutical Sciences (第20版, Mack Publishing Co. 2000)中所述。此類賦形劑包括載劑（如磷酸鹽緩衝鹽水溶液）、水和乳液（如水包油或油包水乳液）和多種類型的潤濕劑。醫藥組成物也可包括穩定劑、防腐劑、佐劑、填充劑、黏合劑、潤滑劑等。

【0050】 如本文所用，術語「烷基」意指基本上由碳原子和相應數量的氫原子組成的飽和線性或分支基團。示例性烷基包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基等。鑒於本公開文本的益處，其他烷基對本領域具有通常知識者來說將是清楚的。術語「(C_1-C_3)烷基」、「(C_1-C_6)烷基」等具有等效意義，即基本上由1至3個（或1至6個）碳原子和相應數量的氫原子組成的飽和線

性或分支基團。「烷基」的定義在包含烷基的其他基團（如「O(C_1-C_3)烷基」）的背景下也適用。術語「鹵代烷基」意指被一個或多個鹵素取代的烷基。示例性鹵代烷基包括三氟甲基、三氟乙基、二氟乙基、五氟乙基、氯甲基等。在烷基主鏈中的一個或多個碳原子可以通過多重鍵（例如，雙鍵）被雜原子取代（或鍵合）；例如，烷基的碳原子可以經由雙鍵與氧鍵合（即，被側氧基取代以提供羰基官能團）。這樣一種取代基的存在不妨礙基團的碳主鏈被認為是烷基。

【0051】 如本文所用，術語「環狀基團」意指具有至少3至10個形成環的原子（即，環原子）的飽和的、部分或完全不飽和的、或芳族的基團。在將環狀基團定義為具有一定數量的成員的情況下，將術語「成員」、「員（membered）」等用於表示在所述環狀基團中的環原子的數量。例如，5員環狀基團（例如，5員雜環基團）含有5個環原子。應當理解，環狀基團可以是較大環狀系統的一部分；例如，雙環[4.3.0]壬烷包含兩個碳環基團（即環己烷基團和環戊烷基團），這兩個碳環基團稠合以形成構成分子的碳環系統。術語「環狀基團」旨在涵蓋碳環基團以及雜環基團。術語「碳環」是指具有至少3至9個形成環的碳原子的基團。術語「雜環」是指具有至少3至10個形成環的原子的基團，其中所述環原子中的至少1至9個是碳，並且剩餘的至少1至9個環原子（即雜環原子）獨立地選自氮、硫和氧。

【0052】 如本文所用，涉及環狀基團的術語「螺」或「螺環」表示在多環系統內的第一環狀基團與在所述多環系統內的第二環狀基團附接，其中所述第一環狀基團的環原子和所述第二環狀基團的環原子僅具有一個共同的原子，即，所述第一和第二環狀基團僅共用一個共同環原子。例如，螺[5.5]十一烷基包含兩個具有單個共同的碳環原子的環己烷環。

【0053】 如本文所用，涉及環狀基團的術語「稠合」表示在多環系統內的第一環狀基團與在所述多環系統內的第二環狀基團附接，其中所述第一環狀基團的環原子和所述第二環狀基團的環原子具有兩個相鄰的共同原子，即，所述第一和第二環狀基團共用兩個共同環原子。例如，雙環[4.4.0]葵基包含兩個具有兩個相鄰的共同碳環原子的環己烷環。

【0054】 如本文所用，涉及環狀基團的術語「橋接」表示在多環系統內的第一環狀基團與在所述多環系統內的第二環狀基團附接，其中所述第一環狀基團的環原子和所述第二環狀基團的環原子具有多於兩個的相鄰的共同原子，即，所述第一和第二環狀基團共用三個或更多個共同環原子。例如，雙環[3.3.1]壬基包含兩個具有三個相鄰的共同的碳環原子的環己烷環。

【0055】 在本文所述的結構式內，任何環系統（包括任何螺、稠合或橋接的環系統）可以透過任何具有合適化合價的原子與分子的其他部分連接。例如，雙環可以透過環原子（例如，仲碳原子或雜原子（如N））或橋頭原子（例如，叔碳原子）與分子的另一部分連接。螺環、稠環和橋環可以是完全不飽和的、部分不飽和的或完全飽和的，並且可以在一個或多個它們的組成環中具有芳族的特徵。

【0056】 如本文所用，術語「環烷基」意指具有至少3至9個形成環的碳原子（即，環原子）的飽和基團。示例性環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基和環己基。應當理解，環烷基可以是單環的或多環的（例如，稠合的、橋接的或螺環的）。在多環環烷基的情況下，存在其他環，例如1個或其它環，它們全部含有3至7個碳原子（即，環原子）。具有此類其他環的示例性環烷基包括雙環[1.1.1]戊基。術語「(C_3-C_7)環烷基」表示環烷基在可以是單環或多環（例如，稠

合、橋接或螺環）的基團的環部分中含有3至7個碳原子，例如環丙基（具有3個環碳原子）或雙環[1.1.1]戊基（具有5個環碳原子）。環烷基的一個或多個環原子可以通過雙鍵被雜原子取代（即，鍵合）（例如，環烷基被側氧基取代）。這樣一種取代基的存在不妨礙基團的碳主鏈被認為是環烷基。

【0057】 如本文所用，術語「環烯基」意指具有至少3至9個形成環的碳原子（即，環原子）的不飽和的（即，部分或完全不飽和的）基團。術語「環烯基」不旨在涵蓋具有芳族的特徵的環狀基團（這些基團被認為是如本文所定義的芳基）。示例性環烯基包括環己烯基。應當理解，環烯基可以是單環的或多環的（例如，橋接的）。在多環環烯基的情況下，存在其他環，例如1個或多個其他環，它們全部含有3至9個碳原子（即，環原子）。那些其他環可以是飽和的或不飽和的。具有此類其他環的示例性環烯基包括雙環[2.2.1]庚-5-烯基。術語「$(C_4$-$C_8)$環烯基」表示環烯基在基團的環部分中含有4至8個碳原子，例如環己烯基（具有6個環碳原子）或雙環[2.2.1]庚-5-烯基（具有7個環碳原子）。在環烯基內的一個雙鍵（或多個雙鍵）通常是在環碳原子之間（即，環內的），但是也可以在一個環碳原子與相鄰的非環碳原子之間（即，環外的）。

【0058】 如本文所用，術語「芳基」意指具有至少6個形成環的碳原子（即，環原子）的芳族基團。應當理解，芳基可以是單環的或多環的（例如，稠合的）。在多環芳基的情況下，存在其他環，例如1個或多個其他環，它們全部含有至少3個碳原子（即，環原子）。其他環也可以含有一個或多個雜原子並且它們可以是飽和的、不飽和的或芳族的。多環芳基通常經由芳族環（並且通常不經由含有雜原子的環）與分子的其餘部分附接。在實施例中，多環芳基不含有任何環雜原子。芳基的例子包括苯基和萘基，以及茚基和茚滿基。其他芳基包括例如

經由其苯環與分子的其餘部分鍵合的四氫異喹啉基。術語「(C_6-C_{10})芳基」表示芳基在基團的環部分（其可以是單環的或多環的（例如，稠合的））中含有6至10個碳原子，例如苯基（具有6個環碳原子）或茚滿基（具有9個環碳原子）。

【0059】 如本文所用，術語「雜環烷基」意指具有至少3至10個形成環的原子（即，環原子）的飽和基團，其中所述環原子中的至少1至9個是碳，並且剩餘的至少1至9個環原子（即，雜環原子）獨立地選自氮、硫和氧。例如，術語「4至10員雜環烷基」意指含有4至10個環原子（其中一個或多個是雜環原子）的飽和基團。雜環烷基環可以具有通常與雜原子相鄰的側氧基取代基（例如，2-側氧基吡咯啶基），但是氧原子不形成環的一部分並且從環原子數中排除。這樣一種取代基的存在不妨礙基團的一個環（或多個環）被認為是雜環烷基。示例性雜環烷基包括四氫呋喃基、哌啶基、味啉基和哌咔基。任何環硫原子可以任選地攜帶一個或多個懸垂（pendant）（即，非環）氧原子，如在例如，環丁碸基中所發現的。在多環雜環基團的情況下，存在其他環，例如1個或多個其他環，它們全部含有3至7個選自碳、氮、硫和氧的環原子。所述其他環可以是飽和的，或者部分或完全不飽和的（例如，具有芳族特徵）。多環雜環基團包括稠合系統、橋接系統和螺環系統。在多環雜環烷基含有不飽和稠合環的情況下，基團通常不經由該稠合環與分子的其餘部分鍵合。具有此類其他環的示例性雜環基團包括2-氧雜螺[3.3]庚烷基、四氫異喹啉基、1-氮雜螺[3.3]庚-2-酮基和2-氮雜雙環[4.1.0]庚烷基。在雜環烷基被描述為「X至Y員」（在X和Y是整數的情況下）的情況下，這意指雜環烷基含有X至Y的環原子總數。因此，例如，「4至7員雜環烷基」含有總共4、5、6或7個環原子，例如四氫吡喃基（6個環原子）。

【0060】 如本文所用，術語「雜環烯基」意指具有至少3至6個形成環的原

子（即，環原子）的不飽和的（即，部分或完全不飽和的）基團，其中所述環原子中的至少1至5個是碳，並且剩餘的至少1至5個環原子（即，雜環原子）獨立地選自氮、硫和氧。雜環烯基環可以具有通常與雜原子相鄰的側氧基取代基，但是氧原子不能形成環的一部分並且從環原子數中排除。示例性雜環烯基包括四氫吡啶基。任何環硫原子可以任選地攜帶一個或多個懸垂（即，非環）氧原子。應當理解，雜環烯基可以是單環的或多環的（例如，橋接的）。在多環雜環烯基的情況下，存在其他環，例如1個或多個其他環，它們全部含有3至6個選自碳、氮、硫和氧的環原子。所述其他環可以是飽和的，或者部分或完全不飽和的（例如，具有芳族特徵）。多環雜環烯基包括稠合系統、橋接系統和螺環系統。在多環雜環烯基含有不飽和的稠合環的情況下，所述基團通常不經由稠合環與分子的其餘部分鍵合。具有此類其他環的示例性雜環烯基包括四氫吲哚基。在雜環烯基被描述為「X至Y員」的情況下，這意指雜環烯基含有X至Y的環原子總數。因此，例如，「5至8員雜環烯基」含有總共5、6、7或8個環原子，例如二氫吡喃基（6個環原子）。

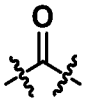
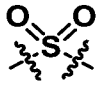
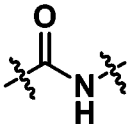
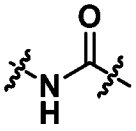
【0061】 如本文所用，術語「雜芳基」意指通常含有6至10個環原子的芳族的（即，具有芳族特徵）基團，其中所述環原子中的1至9個是碳，並且剩餘的1至9個環原子（即，雜環原子）獨立地選自氮、硫和氧。應當理解，雜芳基可以是單環的或多環的（例如，稠合的）。在多環雜芳基的情況下，存在其他環，例如1個或多個其他環，它們全部含有至少3個原子（即，環原子），所述其他環可以任選地是芳族的。雜芳基的例子包括單環基團（如吡啶基和2-側氧基吡啶基）以及多環基團（如吲哚基）。在雜芳基被描述為「X至Y員」的情況下，這意指雜芳基含有X至Y的環原子總數。因此，例如，「5至10員雜芳基」含有

總共5、6、7、8、9或10個環原子，例如吲哚基（9個環原子）。

【0062】 如本文所用，術語「鹵基」和「鹵素」意指氟、氯、溴或碘。這些術語可互換使用，並且可以指鹵素基團或鹵素原子本身。鑒於在本公開文本中使用此術語的上下文，本領域具有通常知識者將能夠容易地確定所述術語的身份。

【0063】 如本文所用，術語「CN」意指具有經由三鍵與氮原子連接的碳原子的基團。CN基團是經由它的碳原子附接的。

【0064】 如本文所用，術語「側氧基」意指其中氧原子經由雙鍵與承載此基團的原子連接的基團。例如，在碳原子攜帶側氧基團的情況下，其形成碳-氧雙鍵。應當理解，並非在給定結構內的所有原子都可以被側氧基取代，這將取決於待取代的原子的自由價。

【0065】 如本文所用，「-C(O)-」意指，「-$S(O)_2$-」意指，「-C(O)NH-」意指，並且「-NHC(O)-」意指。

【0066】 尤其透過結構式的方式描述本公開文本的化合物。應當理解，這些公式通常僅示出化合物的一種形式（例如，共振形式、互變異構形式等），而某些化合物可以以多於一種此類形式存在。這對熟練的讀者來說將是清楚的。本公開文本包括由上文和下文的結構式表徵的化合物的所有可能的互變異構體，包括作為單一互變異構體或作為互變異構體以任何比率的任何混合物。還應當理解，某些本發明的化合物可以以一種或多種同分異構（例如，立體異構）形式存在。本公開文本包括上文和下文所述的化合物的所有可能的立體異構體、

對映異構體、非對映異構體等，以及其順式形式和反式形式與構形異構體。異構體的純化和分離可以透過下文所述的方法以及透過本領域已知的技術來完成。例如，化合物的旋光異構體可以通過拆分其非對映異構體的鹽的外消旋混合物（例如，使用有旋光活性的酸或鹼，或通過形成共價非對映異構體）來獲得。用於分離旋光異構體的不同方法涉及使用對掌性層析法（例如，使用對掌性相的HPLC柱），有或沒有常規衍生化。有或沒有衍生化的酶促分離也可能有用的，並且本公開文本的有旋光活性的化合物同樣可以利用有旋光活性的起始材料通過對掌性合成來獲得。本公開文本包括本文所述的化合物的作為單一立體異構體或作為所述立體異構體（例如(R)-或(S)-異構體）以任何比率的任何混合物的所有可能的立體異構體。

【0067】 本公開文本的化合物可以以游離酸或游離鹼的形式存在，或者可以與合適的酸或鹼一起作為加成鹽存在。例如，式 (I) 的鹼性化合物可以作為與酸（如HCl、TFA或甲酸（例如，HCl））一起作為醫藥上可接受的酸加成鹽提供。以下描述了用於形成鹽的方法並且所述方法也是本領域已知的（參見例如，Berge等人，J Pharm Sci. (1977) 66:1-19）。

【0068】 如本文所用，當與鹽結合使用時，術語「醫藥上可接受的」意指本文公開的化合物的鹽，其可以被投予而不產生任何一種或多種實質性的不希望的生物效應，或者與醫藥組成物可能包含的任何其他組分不產生任何一種或多種有害的相互作用。

【0069】 在本文變數的任何定義中的化學基團清單的敘述包括將該變數定義為所列基團的任何單個基團或組合。在本文變數或態樣的實施例的敘述包括該實施例作為任何單個實施例或與任何其他實施例或其部分的組合。

【0070】 本文提供的組成物和方法可以與本文提供的任何其他組成物和方法中的一種或多種組合。

【0071】 本文使用以下縮寫和經驗式：

Ac	乙醯基
ADDP	1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶
ATP	腺苷三磷酸
BOC/Boc	三級丁氧基羰基
Bn	苄基
BuLi	丁基鋰
CDI	1,1’-羰基二咪唑
DAD	二極體陣列檢測
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DIEA/DIPEA	二異丙基乙胺
Diox	1,4-二噁烷
4-DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞碸
4EBP1	真核轉譯起始因子4E-結合蛋白1
EDC/EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺
ee	對映異構體過量
ERK	胞外訊號調節激酶

EtOAc/AcOEt 乙酸乙酯

ES 電噴霧電離

FRET 福斯特共振能量轉移

HATU 六氟磷酸鹽氮雜苯並三唑四甲基脲鎓

IPA 異丙醇

Ir[dF(CF3)ppy]2(dtbpy))PF6
[4,4F(雙(1,1-二甲基乙基)-2,2(C聯吡啶-N1,N1CF雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]銥(III)六氟磷酸鹽

LC/MS 液相層析法/質譜法

LED 發光二極體

MAPK/MEK 絲裂原活化蛋白激酶

Me 甲基

MeCN/ACN 乙腈

MeOH 甲醇

MeTHF 2-甲基四氫呋喃

MS 質譜法

MTBE 甲基三級丁基醚

Pd/C 鈀碳

PDA 光電二極體陣列

$Pd_2(dba)_3$ 三(二亞苄基丙酮)二鈀(0)

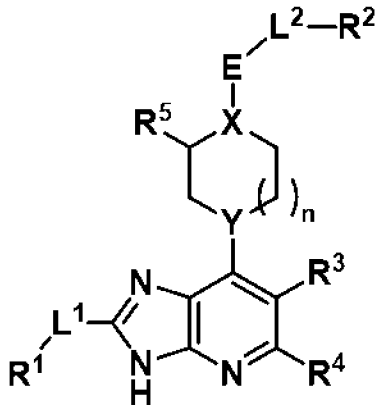
$Pd(dppf)Cl_2$ [1,1pf雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)

$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)

PhOK	苯酚鉀
PMB	對甲氧基苄基
PPh_3	三苯基膦
Py	吡啶
rac	外消旋混合物
RPMI	洛斯維派克紀念研究所培養基
RT	室溫
SCX	強陽離子交換
SFC	超臨界液相層析法
TAD	轉錄啟動結構域
TATU	O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸鹽
TBAF	四丁基氟化銨
TBTU	2-(1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基胺鎓四氟硼酸鹽
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析法
t_{RA}	保留時間
uma	統一的原子品質單位
UV	紫外線

【0072】 化合物

【0073】 在第一態樣，本公開文本提供了式 (I) 的化合物



式 (I)

或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 選自-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_7)環烷基、-(C_4-C_8)環烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至10員雜環烷基、5至8員雜環烯基和5至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個R^A取代，

其中每個**R^A**獨立地選自鹵基、-OH、-NHR'、-CN、側氧基、-SO_2CH_3、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-C(O)R"、-C(O)NHR'、-NHC(O)R"、-(C_3-C_6)環烷基、3至6員雜環烷基、苯基和吡啶基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH、-NH_2和-CN的基團取代，

和/或其中兩個**R^A**可以和它們所附接的一個或多個原子一起形成(C_3-C_6)環烷基或3至6員雜環烷基，

其中每個**R'**獨立地選自-H、甲基和苯基，並且

其中每個**R"**獨立地選自-OH、甲基、任選地被-OCF_3取代的苯基、和四氫呋喃基；

L^1 選自直接鍵、-O-、-CH_2-和-CH=；

R^2 選自-(C_3-C_6)環烷基、5至10員雜環烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10員雜芳基，

其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，

其中每個**R^B**選自鹵基、-OH、側氧基、$-NH_2$、-NHMe、$-NO_2$、-CN、$-SF_5$、$-SiMe_3$、$-B(OH)_2$、$-(C_1-C_3)$烷基、$-O(C_1-C_3)$烷基、$-(C_3-C_6)$環烷基、$-O(C_3-C_6)$環烷基、$-SO_2CH_3$、-NHC(O)Me、$-NHC(O)OC(CH_3)_3$、苯基、苄基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基和吡啶基，其中$-(C_1-C_3)$烷基、$-O(C_1-C_3)$烷基、$-(C_3-C_6)$環烷基、苯基和苄基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH、$-NH_2$和$-CF_3$的基團取代，

並且進一步地其中，當R^2是$-(C_3-C_6)$環烷基時，R^2在一個環原子處任選地被螺環羥吲哚基取代；

L^2 選自直接鍵、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$和$-CH_2O-$，其中L^2（當存在時）任選地被$-NH_2$或甲基取代；

R^3 選自-H、鹵基、-OH和任選地被-OH取代的甲基；

R^4 是-H或$-NH_2$；

R^5 是-H或甲基；

X 是CH或N；

Y 選自CH、CF和N（條件是當Y是N時，X也是N）；

E 選自$-C(O)-$、$-S(O)_2-$和-O-（條件是當E是-O-時，X和Y都是CH）；並且

n 是0、1或2。

【0074】 在實施例中，所述化合物是式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 選自-H、$-(C_1-C_6)$烷基、$-(C_3-C_7)$環烷基、$-(C_4-C_8)$環烯基、$-(C_6-C_{10})$芳基、4至10員雜環烷基、5至8員雜環烯基和5至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或

多個R^A取代，

其中每個**R^A**獨立地選自鹵基、-OH、-NHR’、-CN、側氧基、$-SO_2CH_3$、$-(C_1-C_3)$烷基、$-O(C_1-C_3)$烷基、-C(O)R”、-C(O)NHR’、-NHC(O)R”、$-(C_3-C_6)$環烷基、3至6員雜環烷基、苯基和吡啶基，其中$-(C_1-C_3)$烷基、$-O(C_1-C_3)$烷基和苯基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH、$-NH_2$和-CN的基團取代，

和/或其中兩個**R^A**可以和它們所附接的一個或多個原子一起形成(C_3-C_6)環烷基或3至6員雜環烷基，

其中每個**R’**獨立地選自-H、甲基和苯基，並且

其中每個**R”**獨立地選自甲基、任選地被$-OCF_3$取代的苯基、和四氫呋喃基；

L^1 選自直接鍵、-O-、$-CH_2-$和-CH=；

R^2 選自$-(C_3-C_6)$環烷基、5至10員雜環烷基、$-(C_6-C_{10})$芳基和5至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，

其中每個**R^B**選自鹵基、-OH、$-NH_2$、$-NO_2$、-CN、$-SF_5$、$-B(OH)_2$、$-(C_1-C_3)$烷基、$-O(C_1-C_3)$烷基、$-(C_3-C_6)$環烷基、$-SO_2CH_3$、苯基、苄基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基和吡啶基，其中$-(C_1-C_3)$烷基、$-O(C_1-C_3)$烷基、$-(C_3-C_6)$環烷基、苯基和苄基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH、$-NH_2$和$-CF_3$的基團取代，

並且進一步地其中，當R^2是$-(C_3-C_6)$環烷基時，R^2在一個環原子處任選地被螺環羥吲哚基取代；

L^2 選自直接鍵、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$和$-CH_2O-$，其中L^2（當存在時）任選地

被-NH_2或甲基取代；

R^3 選自-H、鹵基、-OH和任選地被-OH取代的甲基；

R^4 是-H或-NH_2；

R^5 是-H或甲基；

X和**Y**各自獨立地選自CH和N（條件是當Y是N時，X也是N）；

E 選自-C(O)-、-$S(O)_2$-和-O-（條件是當E是-O-時，X和Y都是CH）；並且

n 是0、1或2。

【0075】 在實施例中，所述化合物是式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 選自-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_7)環烷基、-(C_4-C_8)環烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至10員雜環烷基、5至8員雜環烯基和5至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個R^A取代，

其中每個**R^A**獨立地選自鹵基、-OH、-NHR’、-CN、側氧基、-SO_2CH_3、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-C(O)R”、-NHC(O)R”、-(C_3-C_6)環烷基、3至6員雜環烷基、苯基和吡啶基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH和-NH_2的基團取代，

和/或其中兩個**R^A**可以和它們所附接的一個或多個原子一起形成(C_3-C_6)環烷基或3至6員雜環烷基，

其中每個**R’**獨立地選自-H和甲基，並且

其中每個**R”**獨立地選自-OH、甲基和四氫呋喃基；

L^1 選自直接鍵和-CH_2-；

R^2 選自-(C_3-C_6)環烷基、5至10員雜環烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10員雜芳基，

其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，

其中每個**R^B**選自鹵基、-OH、側氧基、$-NH_2$、-NHMe、$-NO_2$、-CN、$-SF_5$、$-SiMe_3$、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-O(C_3-C_6)環烷基、$-SO_2CH_3$、-NHC(O)Me、-NHC(O)$OC(CH_3)_3$、苯基、苄基和1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、苯基和苄基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH、$-NH_2$和$-CF_3$的基團取代，

並且進一步地其中，當R^2是-(C_3-C_6)環烷基時，R^2在一個環原子處任選地被螺環羥吲哚基取代；

L^2 選自直接鍵、$-CH_2$-和$-CH_2O$-，其中L^2（當存在時）任選地被甲基取代；

R^3 選自-H和鹵基；

R^4 是-H；

R^5 是-H或甲基；

X 是CH或N；

Y 是CH或CF；

E 選自-C(O)-和$-S(O)_2$-；並且

n 是0、1或2。

【0076】 在實施例中，所述化合物是式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 選自-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_7)環烷基、-(C_4-C_8)環烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至10員雜環烷基、5至8員雜環烯基和5至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個R^A取代，

其中每個**R^A**獨立地選自鹵基、-OH、-NHR’、-CN、側氧基、$-SO_2CH_3$、

-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-C(O)R”、-NHC(O)R”、-(C_3-C_6)環烷基、3至6員雜環烷基、苯基和吡啶基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH和-NH_2的基團取代，

和/或其中兩個$\mathbf{R^A}$可以和它們所附接的一個或多個原子一起形成(C_3-C_6)環烷基或3至6員雜環烷基，

其中每個**R’**獨立地選自-H和甲基，並且

其中每個**R”**獨立地選自甲基和四氫呋喃基；

$\mathbf{L^1}$ 選自直接鍵和-CH_2-；

$\mathbf{R^2}$ 選自-(C_3-C_6)環烷基、5至10員雜環烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，

其中每個$\mathbf{R^B}$選自鹵基、-OH、-NH_2、-NO_2、-CN、-SF_5、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-SO_2CH_3、苯基、苄基和1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、苯基和苄基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH、-NH_2和-CF_3的基團取代，

並且進一步地其中，當R^2是-(C_3-C_6)環烷基時，R^2在一個環原子處任選地被螺環羥吲哚基取代；

$\mathbf{L^2}$ 選自直接鍵、-CH_2-和-CH_2O-，其中L^2（當存在時）任選地被甲基取代；

$\mathbf{R^3}$ 選自-H和鹵基；

$\mathbf{R^4}$ 是-H；

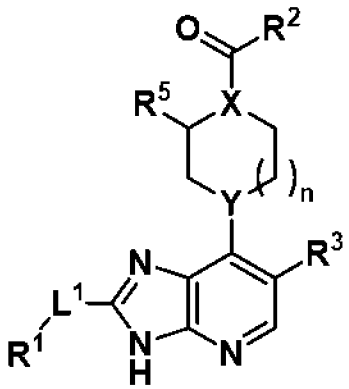
$\mathbf{R^5}$ 是-H或甲基；

X和**Y**各自獨立地選自CH和N（條件是Y不是N）；

E 選自-C(O)-和-$S(O)_2$-；並且

n 是0、1或2。

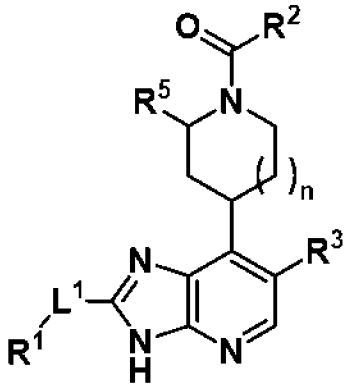
【0077】 在實施例中，所述化合物是式 (I-A) 的化合物



式 (I-A)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1、R^2、R^3、R^5、L^1、X、Y和n是如本文所定義的。

【0078】 在實施例中，所述化合物是式 (I-B) 的化合物



式 (I-B)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1、R^2、R^3、R^5、L^1和n是如本文所定義的。

【0079】 在實施例中，R^1選自-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_7)環烷基、-(C_4-C_8)環烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至10員雜環烷基、5至8員雜環烯基和5至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個R^A取代，其中每個R^A獨立地選自鹵基、-OH、-NHR’、-CN、側氧基、-SO_2CH_3、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-C(O)R”、-NHC(O)R”、-(C_3-C_6)環烷基、3至6員雜環烷基、苯基和吡啶基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)

烷基和苯基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH和-NH_2的基團取代，

和/或其中兩個R^A可以和它們所附接的一個或多個原子一起形成(C_3-C_6)環烷基或3至6員雜環烷基，其中每個R’獨立地選自-H和甲基，並且其中每個R”獨立地選自-OH、甲基和四氫呋喃基。

【0080】 在實施例中，R^1選自-H、-(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-(C_5-C_7)環烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至9員雜環烷基、6員雜環烯基、5至6員雜芳基和9至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個如本文所定義的R^A取代。

【0081】 在實施例中，R^1是6至10員多環（例如，雙環）雜環烷基或7至10員多環（例如，雙環）雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個如本文所定義的R^A取代。

【0082】 在實施例中，R^1是任選地被一個或多個如本文所定義的R^A取代的6至10員多環（例如，雙環）雜環烷基。在實施例中，R^1是任選地被一個或多個R^A取代的7至9員多環（例如，雙環）雜環烷基。在實施例中，R^1是包含一個或兩個（例如，兩個）選自氮、氧和硫的雜環原子的7至9員雙環雜環烷基，其中R^1任選地被一個或多個R^A取代。

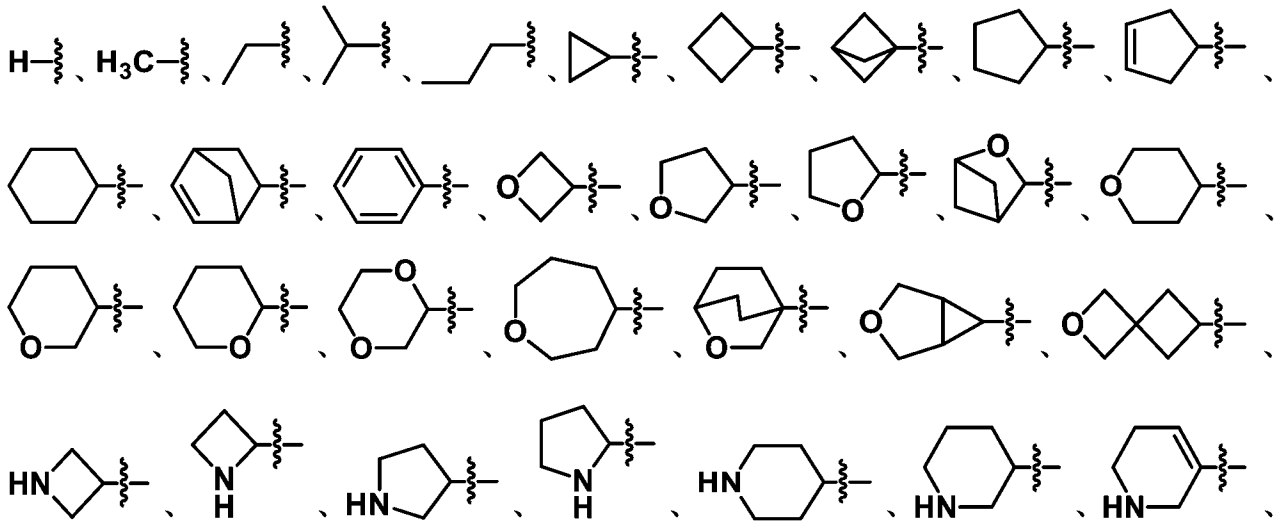
【0083】 在實施例中，R^1是任選地被一個或多個如本文所定義的R^A取代的7至10員多環（例如，雙環）雜芳基。在實施例中，R^1是包含一個或兩個（例如，兩個）選自氮、氧和硫的雜環原子的7至10員雙環雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個R^A取代。在實施例中，R^1是包含一個或兩個（例如，兩個）選自氮和硫的雜環原子的9員或10員雙環雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個R^A取代。在實施例中，R^1是任選地被一個或多個R^A取代的8至9員（例如，9員）多環（例

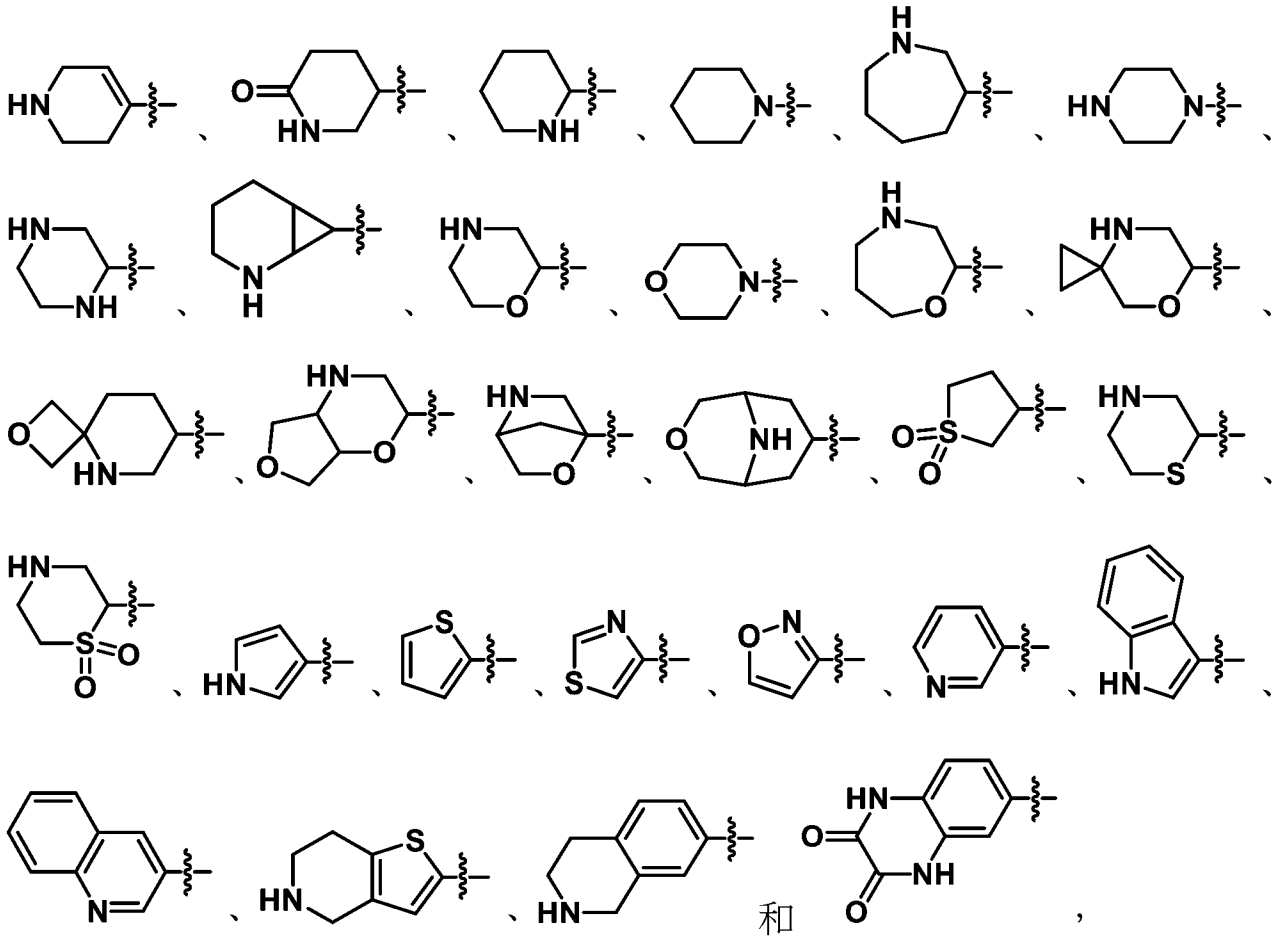
如，雙環）雜芳基。在實施例中，R^1是未經取代的9員雙環雜芳基。

【0084】 在實施例中，R^1是完全飽和的。在其他實施例中，R^1是部分或完全不飽和的（例如，部分或完全不飽和的環狀基團）。在實施例中，R^1選自-(C_4-C_8)環烯基、5至8員雜環烯基、-(C_6-C_{10})芳基和9至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個如本文所定義的R^A取代。在實施例中，R^1是-(C_4-C_8)環烯基或5至8員雜環烯基，其中R^1任選地被一個或多個R^A取代。在實施例中，R^1是-(C_6-C_{10})芳基或9至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個R^A取代。在實施例中，R^1是5至8員雜環烯基或9至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個R^A取代。在實施例中，R^1是-(C_4-C_8)環烯基或-(C_6-C_{10})芳基，其中R^1任選地被一個或多個R^A取代。

【0085】 在實施例中，R^1選自-(C_4-C_8)環烯基、-(C_6-C_{10})芳基、7至10員多環（例如，雙環）雜環烷基、5至8員雜環烯基和7至10員多環（例如，雙環）雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個如本文所定義的R^A取代，或R^1是被一個或多個選自-OH、-NH_2和-O(C_1-C_3)烷基的取代基取代的-(C_1-C_6)烷基。

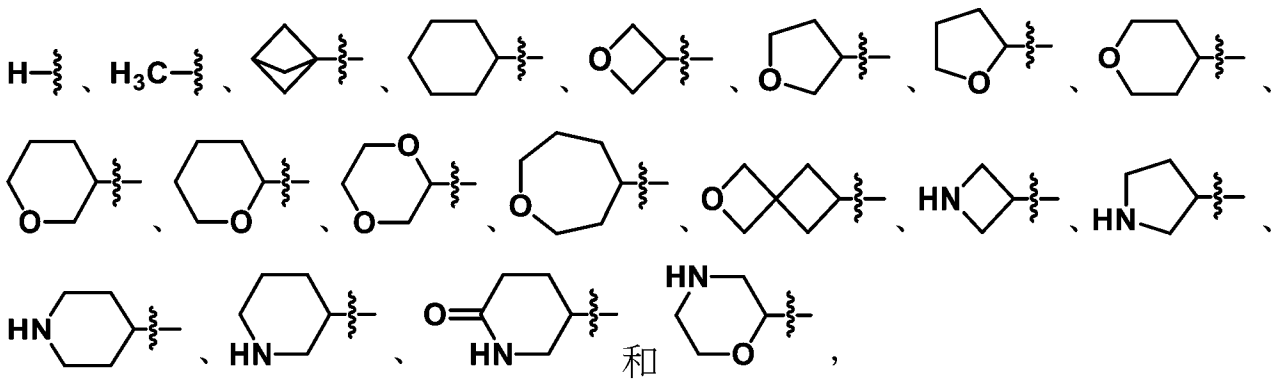
【0086】 在實施例中，R^1選自：





其中R^1任選地被一個或多個如本文所定義的R^A取代。

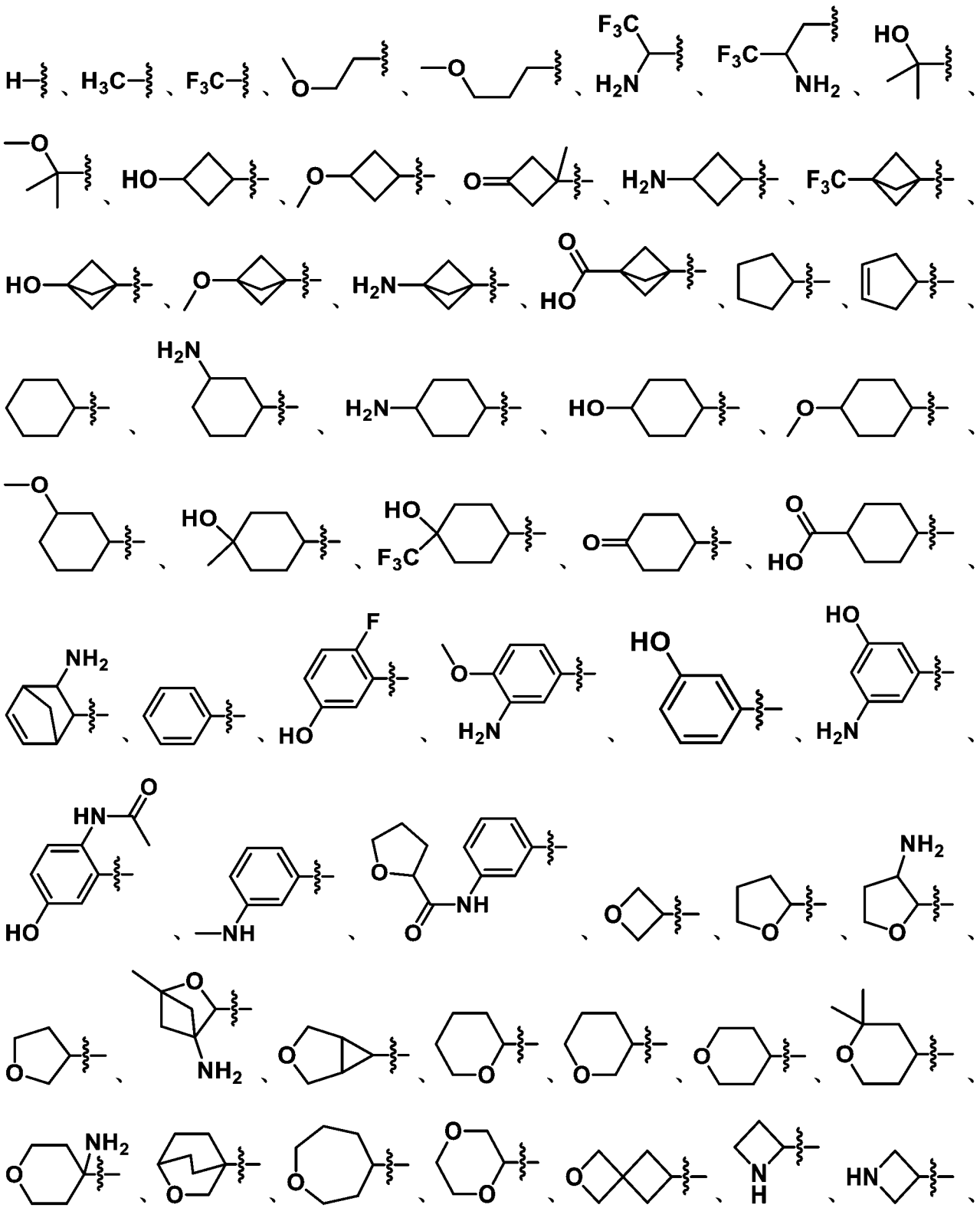
【0087】 在實施例中，R^1選自：

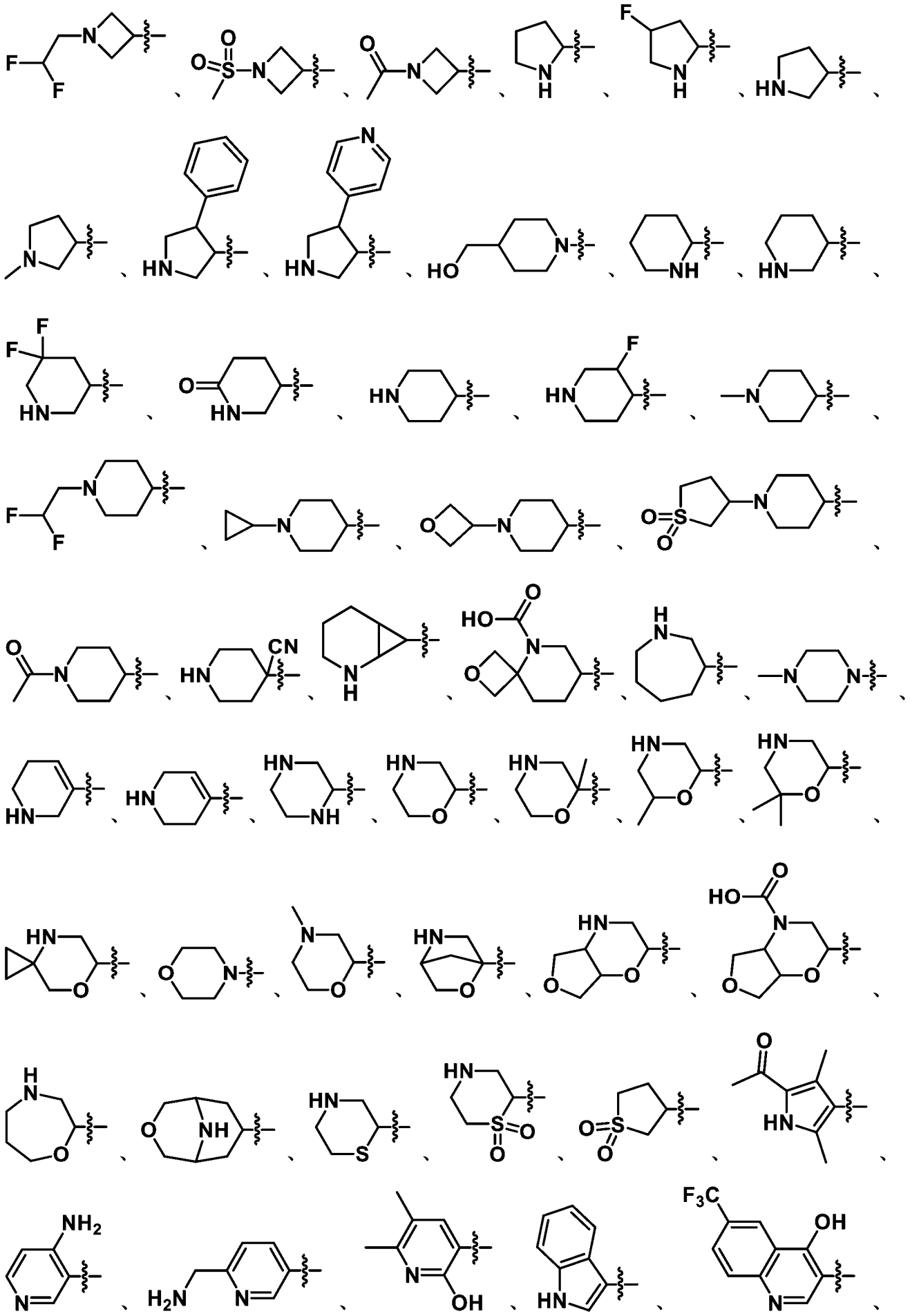


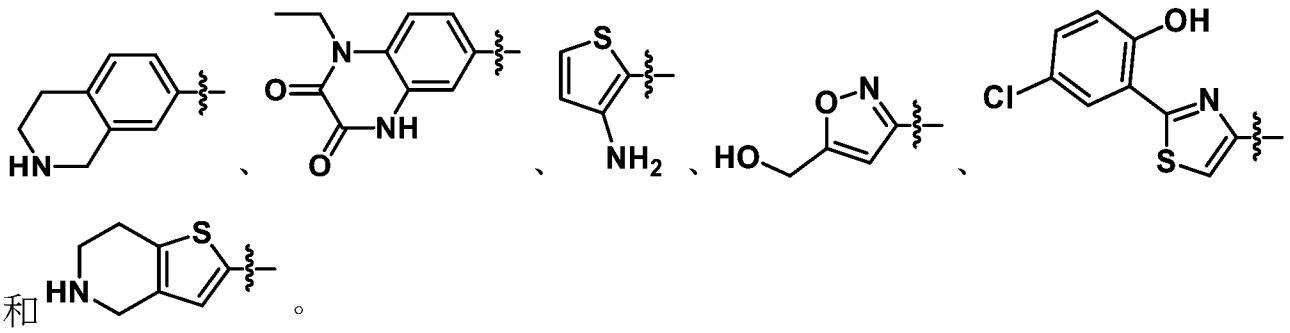
其中R^1任選地被一個或多個如上文所定義的R^A取代。在實施例中，每個R^A獨立地選自-鹵基、-OH、-NH_2、側氧基、-(C_1-C_3)烷基、-C(O)R”和-O(C_1-C_3)烷基，其中每個(C_1-C_3)烷基可以任選地被一個或多個鹵基取代，其中每個R”獨立地選自甲基、任選地被-OCF_3取代的苯基、和四氫呋喃基。在其他實施例（例如，

其中R^1是環烷基）中，R^1被兩個R^A取代，所述兩個R^A當與它們所附接的一個或多個原子一起時，形成3至6員雜環烷基。

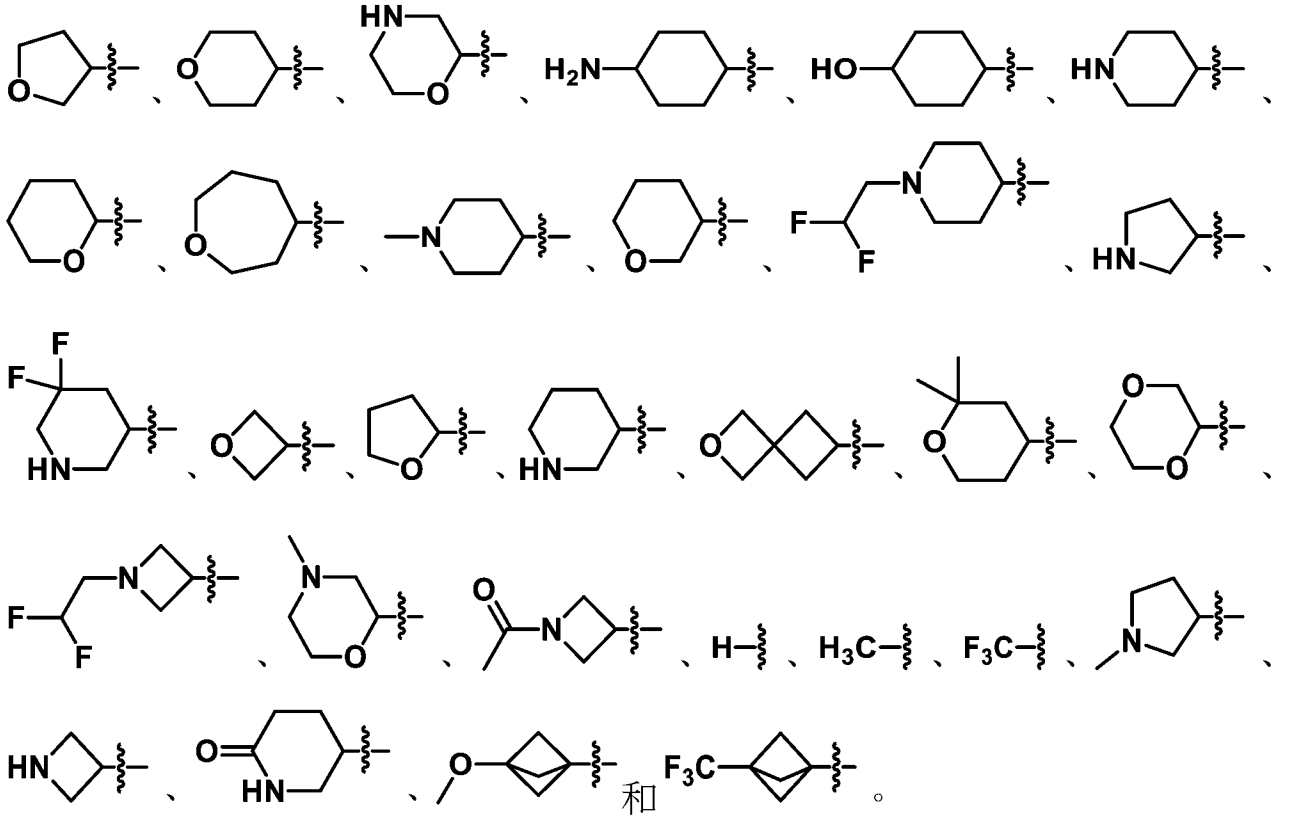
【0088】 在實施例中，R^1選自：





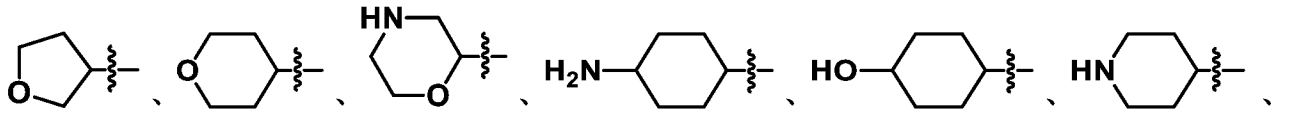


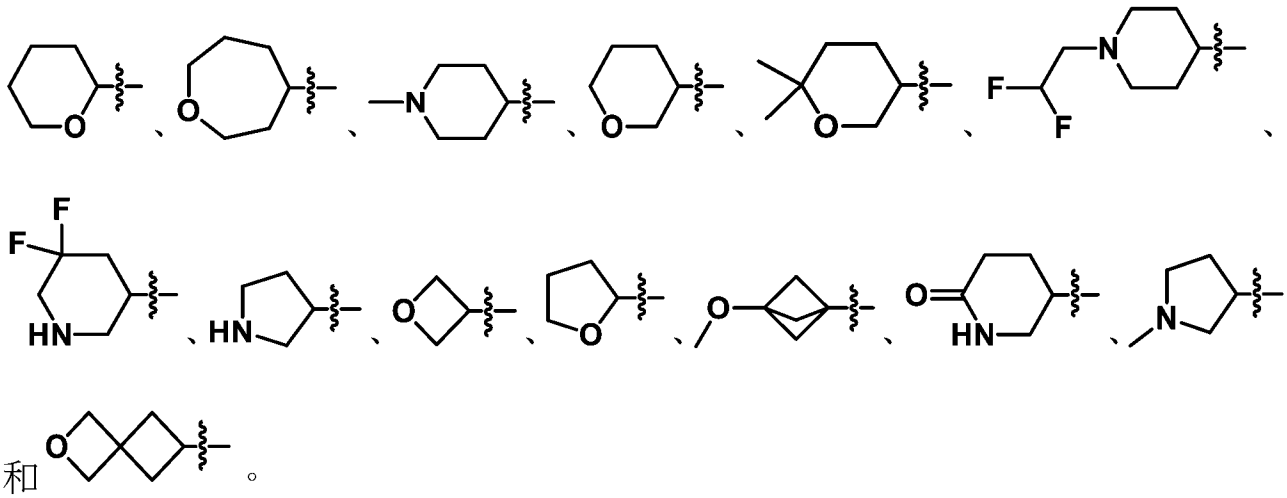
【0089】 在實施例中，R^1選自：



【0090】 在實施例中，R^1是-(C_4-C_6)環烷基或5至7員雜環烷基，其中雜環烷基包含一個或兩個獨立地選自O和N的原子，並且其中環烷基或雜環烷基任選地且獨立地被一個或多個如上文所定義的R^A取代。在實施例中，每個R^A獨立地選自-OH、-NH_2、-Me、二氟乙基和-OCH_3。

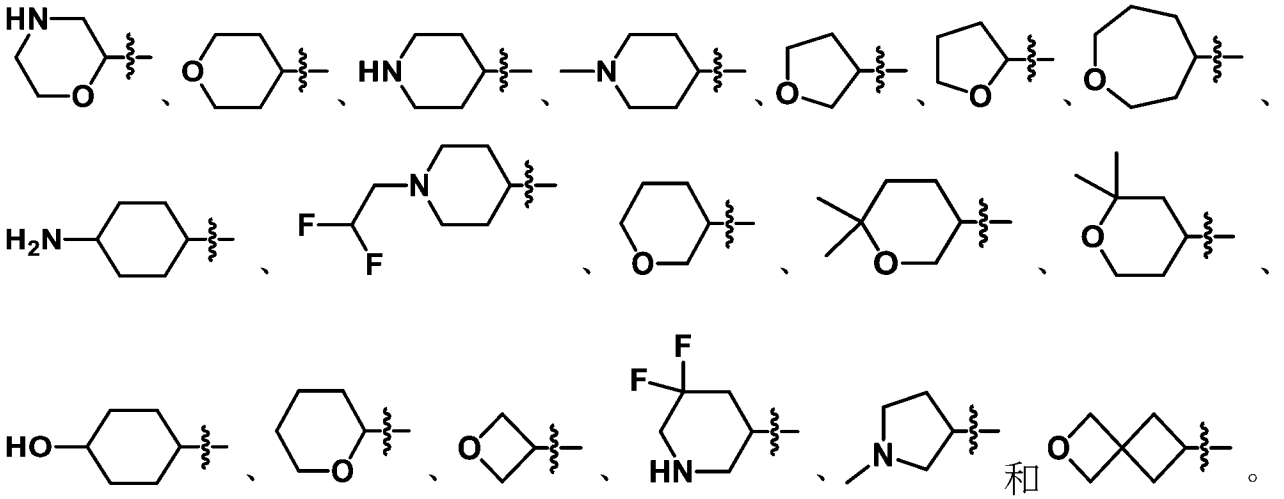
【0091】 在實施例中，R^1選自：





和 。

【0092】 在其他實施例中，R^1選自：



和 。

【0093】 在實施例中，L^1是直接鍵或-CH_2-。在實施例中，L^1是直接鍵。在其他實施例中，L^1是-CH_2-。

【0094】 在實施例中，L^1是直接鍵或CH_2-，並且R^1是-(C_4-C_6)環烷基或5至7員雜環烷基，其中雜環烷基包含一個或兩個獨立地選自O和N的原子，並且其中環烷基或雜環烷基任選地且獨立地被一個或多個如上文所定義的R^A取代。在實施例中，每個R^A獨立地選自-OH、-NH_2、-Me、二氟乙基和-OCH_3。

【0095】 在實施例中，L^1是-CH_2-，並且R^1是-(C_3-C_7)環烷基、4至10員雜環烷基或5至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個如本文所定義的R^A取代。

【0096】 在實施例中，當L^1是-O-時，R^1不是-H。

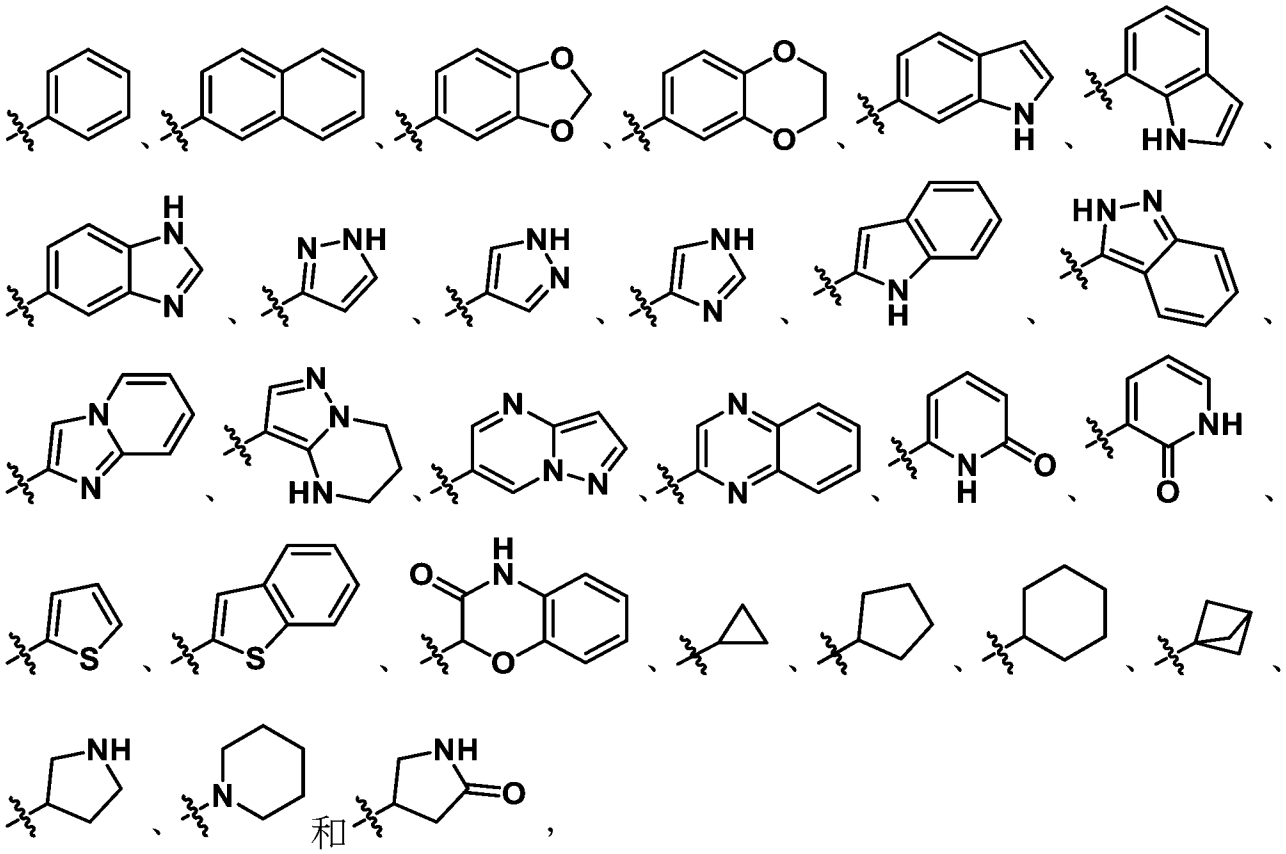
【0097】 在實施例中，R^2選自-(C_3-C_6)環烷基、5至10員雜環烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，其中每個R^B選自鹵基、-OH、側氧基、-NH_2、-NHMe、-NO_2、-CN、-SF_5、-$SiMe_3$、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-O(C_3-C_6)環烷基、-SO_2CH_3、-NHC(O)Me、-NHC(O)$OC(CH_3)_3$、苯基、苄基和1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、苯基和苄基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH、-NH_2和-CF_3的基團取代，並且進一步地其中，當R^2是-(C_3-C_6)環烷基時，R^2在一個環原子處任選地被螺環羥吲哚基取代。

【0098】 在實施例中，R^2選自-(C_3-C_6)環烷基、5至6員雜環烷基、9至10員雜環烷基、-(C_6-C_{10})芳基、5至6員雜芳基和9至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個如本文所定義的R^B取代。

【0099】 在實施例中，R^2選自-(C_4-C_6)環烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個如上文所定義的R^B取代。在實施例中，每個R^B獨立地選自鹵基、-NO_2、-NH_2、-OCH_3、-OCF_3、-SF_5、任選地被一個或多個鹵基取代的-(C_1-C_3)烷基和任選地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)環烷基。

【0100】 在實施例中，R^2選自-(C_5-C_6)環烷基、苯基和6至9員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，其中每個R^B獨立地選自鹵基、-NO_2、-NH_2、-OCH_3、-OCF_3、-SF_5、任選地被一個或多個氟取代的-(C_1-C_2)烷基和任選地被-CF_3取代的環丙基。

【0101】 在實施例中，R^2選自：



其中R^2任選地被一個或多個如本文所定義的R^B取代。

【0102】 在實施例中，R^2是任選地被一個或多個如本文所定義的R^B取代的-(C_3-C_6)環烷基，進一步地其中R^2在一個環原子處任選地被螺環羥吲哚基取代。

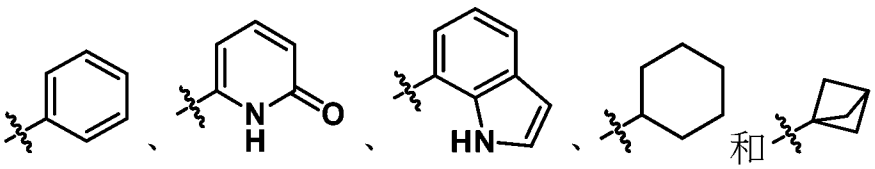
【0103】 在實施例中，R^B選自-NO_2、-SF_5、-$SiMe_3$、-$B(OH)_2$、-(C_3-C_6)環烷基、-O(C_3-C_6)環烷基、苯基和任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH、-NH_2和-CF_3的基團取代的苄基，其中-(C_3-C_6)環烷基和苯基中的每一個被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH、-NH_2和-CF_3的基團取代。在實施例中，R^B不是-O(C_3-C_6)環烷基。在實施例中，R^B不是-O-環丙基。在實施例中，R^B不是-NHC(O)O$C(CH_3)_3$。

【0104】 在實施例中，至少一個R^B是-SF_5。在實施例中，一個R^B是-SF_5。在實施例中，R^2被一個R^B取代，並且R^B是-SF_5。在實施例中，R^2被兩個R^B取代，

其中一個R^B是-SF_5，並且另一個R^B選自-F、-OH、-NH_2、-NHMe和-NO_2。在實施例中，R^2被兩個R^B取代，其中一個R^B是-SF_5，並且另一個R^B選自-OH和-NH_2。在實施例中，R^2被兩個R^B取代，其中一個R^B是-SF_5，並且另一個R^B是-NH_2。

【0105】 在實施例中，R^2是被一個或兩個R^B取代的苯基，並且至少一個R^B是-SF_5。在實施例中，R^2是被一個或兩個R^B取代的苯基，並且一個R^B是-SF_5。在實施例中，R^2是被一個或兩個R^B取代的苯基，其中一個R^B是-SF_5，並且另一個R^B（在存在時）選自-F、-OH、-NH_2、-NHMe和-NO_2。在實施例中，R^2是被一個或兩個R^B取代的苯基，其中一個R^B是-SF_5，並且另一個R^B（在存在時）選自-OH和-NH_2。在實施例中，R^2是被兩個R^B取代的苯基，其中一個R^B是-SF_5，並且另一個R^B選自-F、-OH、-NH_2、-NHMe和-NO_2。在實施例中，R^2是被兩個R^B取代的苯基，其中一個R^B是-SF_5，並且另一個R^B選自-OH和-NH_2。在實施例中，R^2是被兩個R^B取代的苯基，其中一個R^B是-SF_5，並且另一個R^B是-NH_2。在實施例中，R^2是被一個R^B取代的苯基，並且R^B是-SF_5。

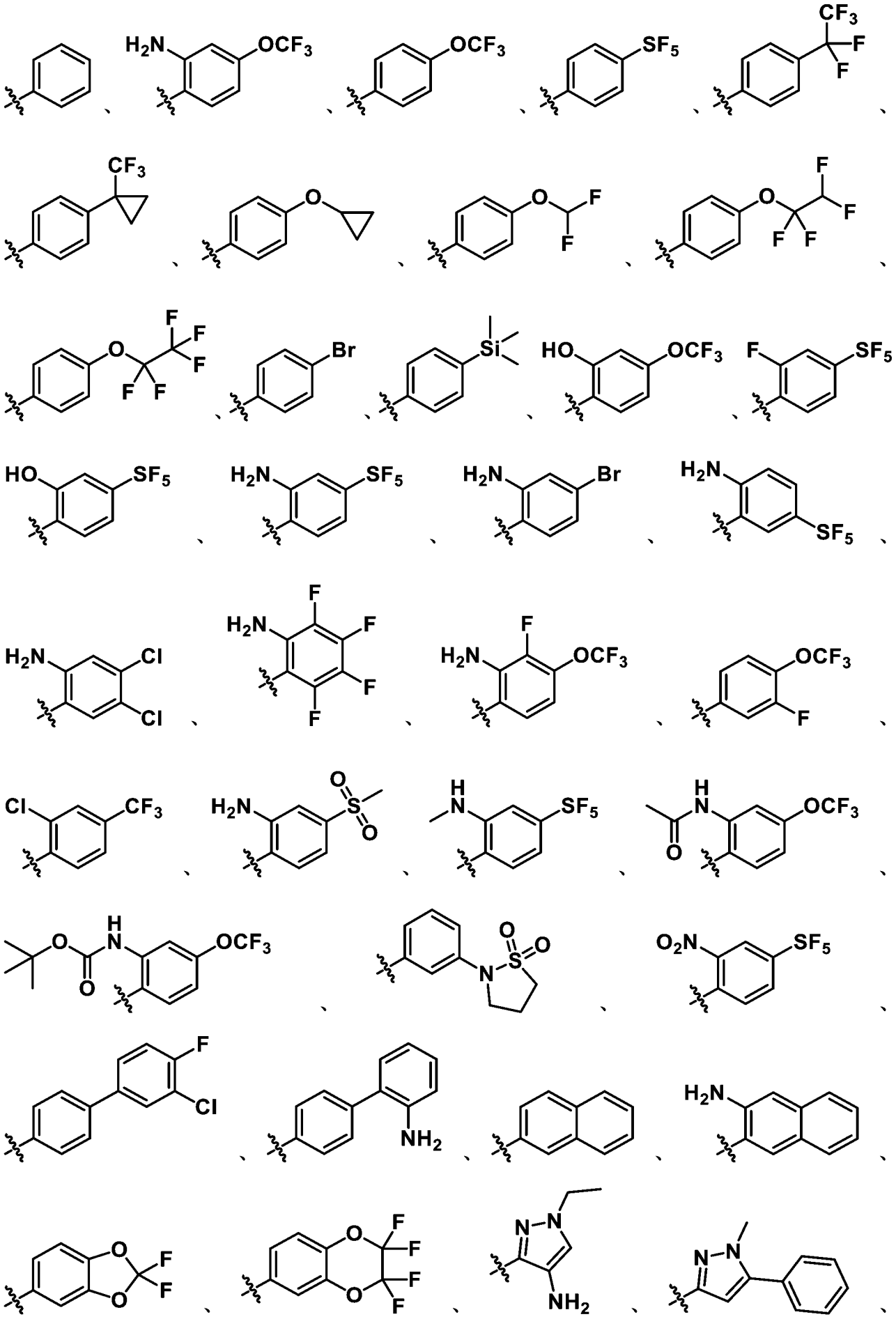
【0106】 在實施例中，R^2選自：

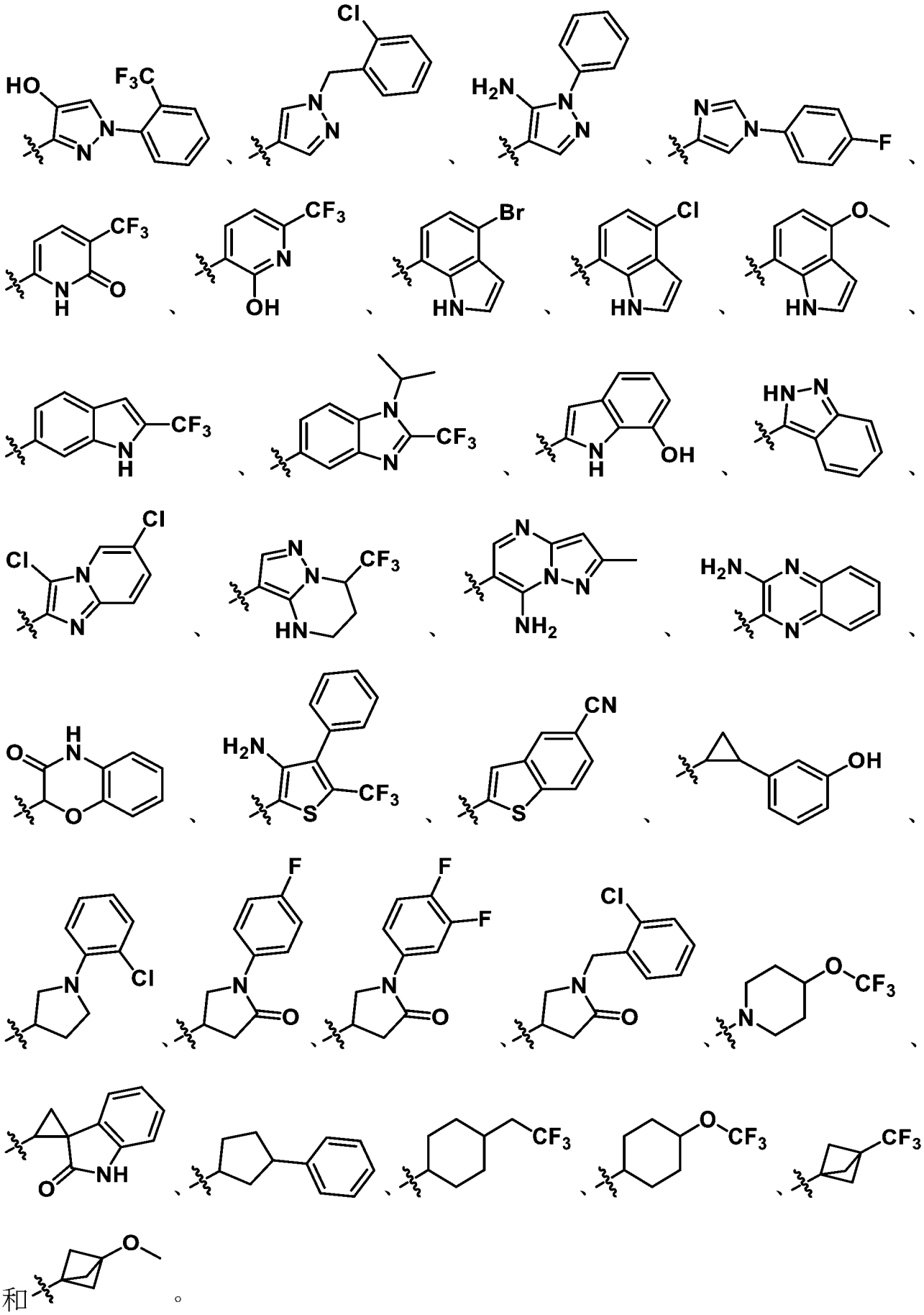


和 ，

其中R^2任選地被一個或多個如上文所定義的R^B取代。在實施例中，每個R^B獨立地選自鹵基、-NH_2、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-SF_5和-NO_2，其中-O(C_1-C_3)烷基、-(C_1-C_3)烷基和-(C_3-C_6)環烷基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基和-CF_3的基團取代。

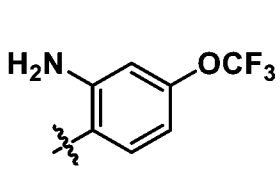
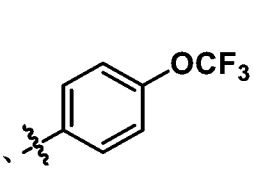
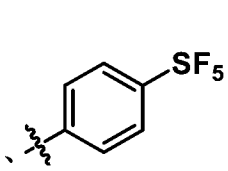
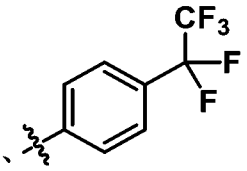
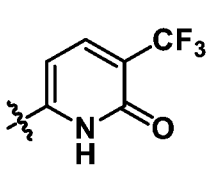
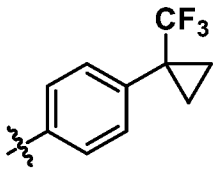
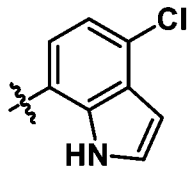
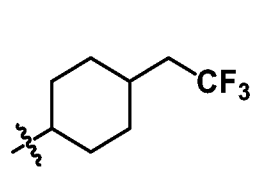
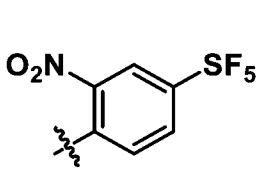
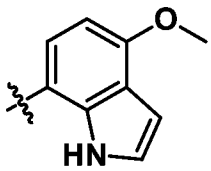
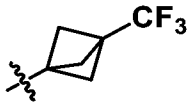
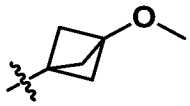
【0107】 在實施例中，R^2選自：



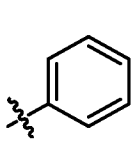
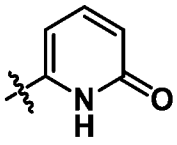


和 。

【0108】 在實施例中，R^2選自：

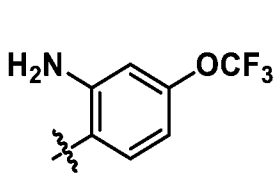
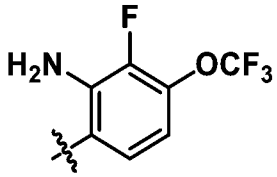
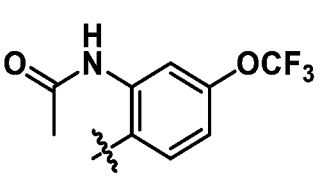
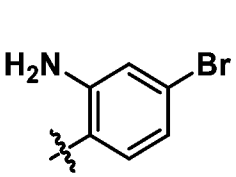
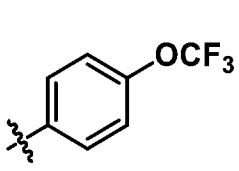
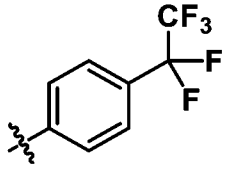
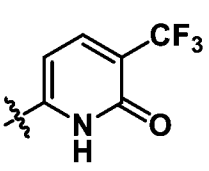
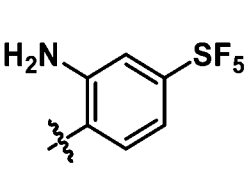
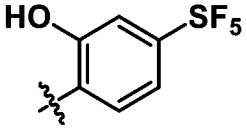

、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
和
。

【0109】 在實施例中，R^2選自：

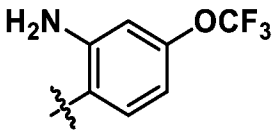
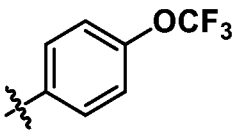
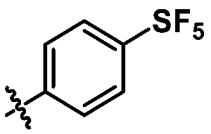
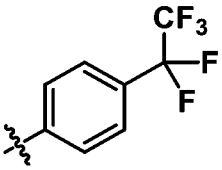
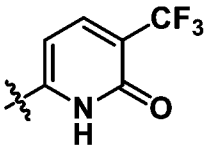

和
，

其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，其中每個R^B獨立地選自-NH_2、-OCF_3、-SF_5和任選地被一個或多個鹵基取代的(C_1-C_3)烷基。

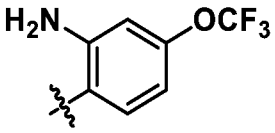
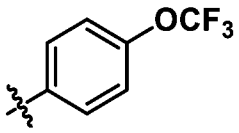
【0110】 在實施例中，R^2選自：

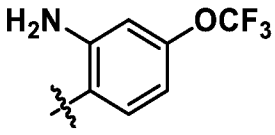

、
、
、
、
、
、
、
、
和
。

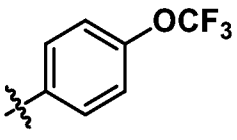
【0111】 在實施例中，R^2選自：


、
、
、
和
。

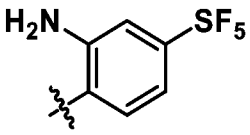
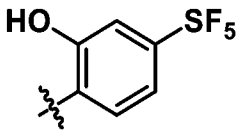
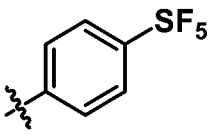
【0112】 在實施例中，R^2是：

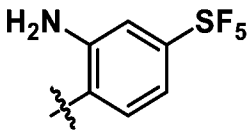

或
。

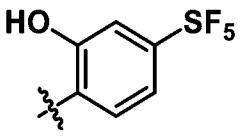
【0113】 在實施例中，R^2是
。

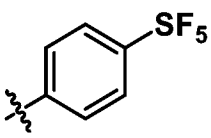
【0114】 在其他實施例中，R^2是
。

【0115】 在實施例中，R^2是：


、
或
。

【0116】 在實施例中，R^2是
。

【0117】 在其他實施例中，R^2是
。

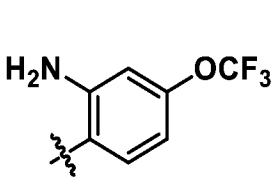
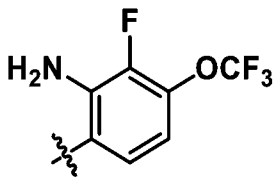
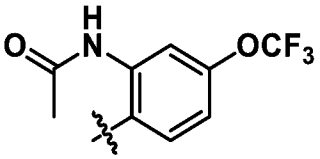
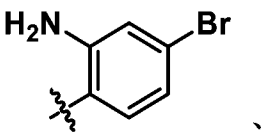
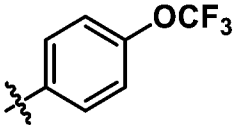
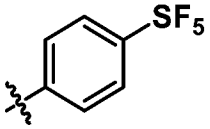
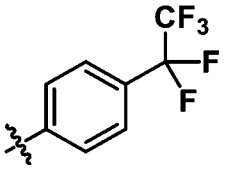
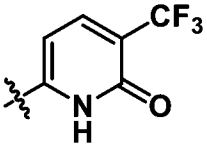
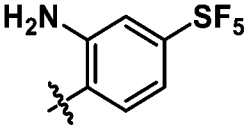
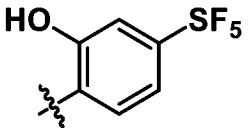
【0118】 在其他實施例中，R^2是
。

【0119】 在實施例中，L^2選自直接鍵、-CH_2-和-CH_2O-，其中L^2（當存在

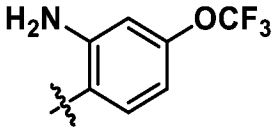
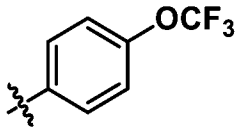
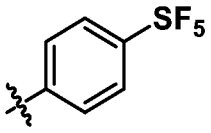
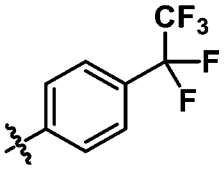
時）任選地被甲基取代。在實施例中，L^2選自直接鍵、未經取代的-CH_2-和被甲基取代的-CH_2O-。

【0120】 在實施例中，L^2是直接鍵。

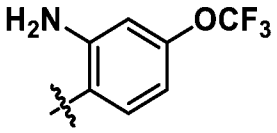
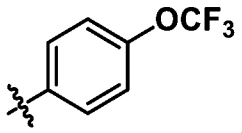
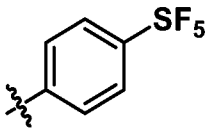
【0121】 在實施例中，L^2是直接鍵，並且R^2選自：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

和 。

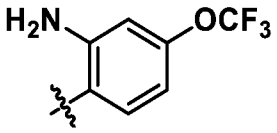
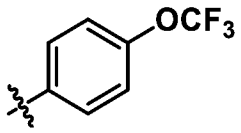
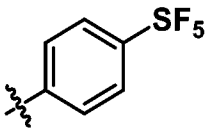
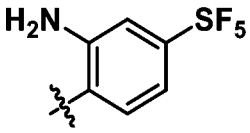
【0122】 在實施例中，L^2是直接鍵，並且R^2選自：

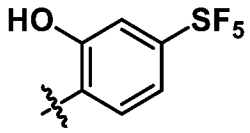

、

、

和

。

【0123】 在實施例中，L^2是直接鍵，並且R^2選自：


、

和

。

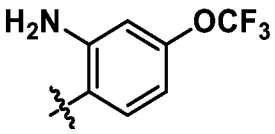
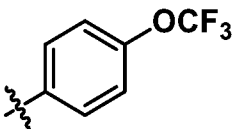
【0124】 在實施例中，L^2是直接鍵，並且R^2選自：

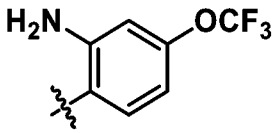

、

、

、

和

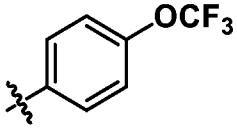


。

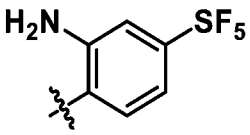
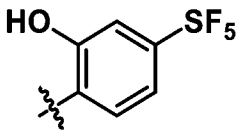
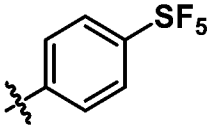
【0125】 在實施例中，L^2是直接鍵，並且R^2是：

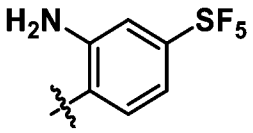

或
。

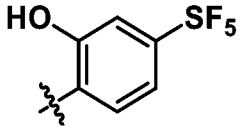
【0126】 在實施例中，L^2是直接鍵，並且R^2是。

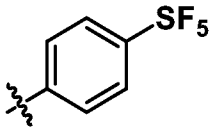
【0127】 在其他實施例中，L^2是直接鍵，並且R^2是。

【0128】 在實施例中，L^2是直接鍵，並且R^2是：

、或。

【0129】 在實施例中，L^2是直接鍵，並且R^2是。

【0130】 在其他實施例中，L^2是直接鍵，並且R^2是。

【0131】 在其他實施例中，L^2是直接鍵，並且R^2是。

【0132】 在實施例中，R^3是-H或鹵基（例如，-F）。在實施例中，R^3是鹵基（例如，-F）。在實施例中，R^3是-F。

【0133】 在實施例中，R^3是-H。在實施例中，R^4是-H。在實施例中，R^3和R^4兩者均是-H。

【0134】 在實施例中，R^3是-H或鹵基（例如，-F），並且R^4是-H。在實施例中，R^3是鹵基（例如，-F），並且R^4是-H。在實施例中，R^3是-F，並且R^4是-H。

【0135】 在實施例中，R^5是-H。在實施例中，R^3、R^4和R^5所有均是-H。

【0136】 在實施例中，R^5是甲基。

【0137】 在實施例中，R^3是鹵基（例如，-F）、R^4是-H，並且R^5是-H。在實施例中，R^3是鹵基（例如，-F）、R^4是-H，並且R^5是甲基。在實施例中，R^3是-F，R^4是-H，並且R^5是-H。在實施例中，R^3是-F，R^4是-H，並且R^5是甲基。

【0138】 在實施例中，X是N。

【0139】 在實施例中，Y是CH。

【0140】 在實施例中，Y是CF。在實施例中，X是N，並且Y是CF。

【0141】 在實施例中，E是-C(O)-或-$S(O)_2$-。在實施例中，E是-C(O)-。

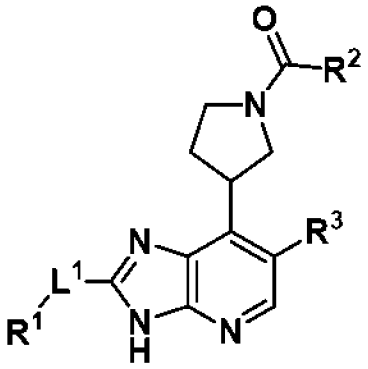
【0142】 在實施例中，n是1。在實施例中，n是0或2。在實施例中，n是0。在實施例中，n是2。

【0143】 在實施例中，X是N，並且Y是CH。在實施例中，X是N，Y是CH，並且n是1。在實施例中，X是N，Y是CH，n是1，並且R^5是-H。

【0144】 在實施例中，X是N，並且E是-C(O)-。在實施例中，X是N，Y是CH，並且E是-C(O)-。

【0145】 在實施例中，X是N，Y是CH，R^5是-H，n是1，並且E是-C(O)-。

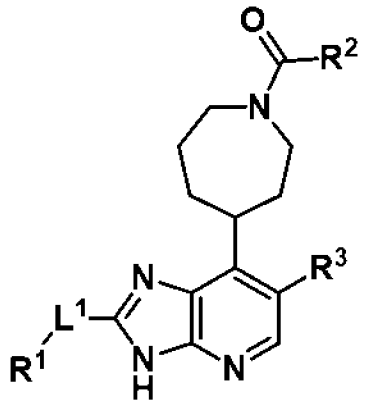
【0146】 在實施例中，X是N，Y是CH，並且n是0。在實施例中，X是N，Y是CH，n是0，並且R^5是-H。在實施例中，X是N，Y是CH，n是0，E是-C(O)-，L^2是直接鍵、R^4是-H，並且R^5是-H。從這個態樣看，本公開文本提供了式 (I-C) 的化合物



式 (I-C)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1、R^2、R^3和L^1是如本文所定義的。

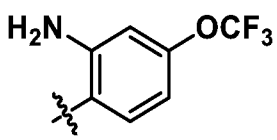
【0147】 在實施例中，X是N，Y是CH，並且n是2。在實施例中，X是N，Y是CH，n是2，並且R^5是-H。在實施例中，X是N，Y是CH，n是2，E是-C(O)-，L^2是直接鍵，R^4是-H，並且R^5是-H。從這個態樣看，本公開文本提供了式 (I-D) 的化合物



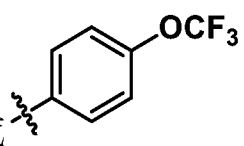
式 (I-D)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1、R^2、R^3和L^1是如本文所定義的。

【0148】 在實施例中，R^1是任選地被一個或多個R^A取代的環己基或4至7員雜環烷基，其中：每個R^A獨立地選自鹵基和任選地被一個或多個鹵基取代的(C_1-C_3)烷基；L^1是直接鍵或-CH_2-；R^2是



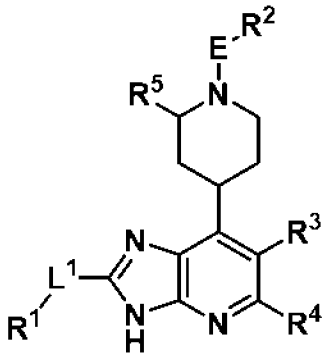
或



；L^2是直接鍵；X是N，Y是CH，R^3是-H，

R^4是-H，R^5是H，n是1，並且E是-C(O)-。

【0149】 在實施例中，所述化合物是式 (II) 的化合物



式 (II)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1、L^1、R^3、R^4和R^5是如上文所定義的，並且其中：

R^2 選自-(C_3-C_6)環烷基（例如，環丙基）、-(C_6-C_{10})芳基、5至10員雜環烷基和5至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，其中每個R^B獨立地選自鹵基、-OH、側氧基、-NO_2、-NH_2、-NHMe、-CN、-SF_5、-SO_2CH_3、-NHC(O)Me、-NHC(O)$OC(CH_3)_3$、-$SiMe_3$、任選地被一個或多個鹵基取代的-(C_1-C_3)烷基、任選地被一個或多個鹵基取代的-O(C_1-C_3)烷基、任選地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)環烷基、-O-環丙基、任選地被一個或多個鹵基、-OH或-CF_3取代的苯基、任選地被鹵基取代的苄基和1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基，

並且進一步地其中，當R^2是環丙基時，R^2在一個環原子處任選地被螺環羥吲哚基取代；並且

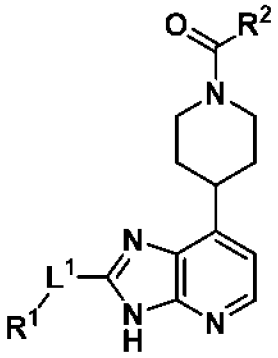
E 是-C(O)-或-$S(O)_2$-。

【0150】 在實施例中，R^2選自-(C_4-C_6)環烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，其中每個R^B獨立地選自鹵基、-NO_2、-NH_2、-OCH_3、-OCF_3、-SF_5、任選地被一個或多個鹵基取代的-(C_1-C_3)烷基和任

選地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)環烷基。

【0151】 在實施例中，E是-C(O)-。

【0152】 在實施例中，所述化合物是式 (III) 的化合物



式 (III)

或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 是-H、-(C_1-C_3)烷基、-(C_4-C_6)環烷基、-(C_5-C_7)環烯基、-(C_6-C_{10})芳基或4至9員雜環烷基、6員雜環烯基、5至6員雜芳基和9至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個R^A取代，其中每個R^A獨立地選自鹵基、-OH、側氧基、-NH_2、-NHMe、-C(O)OH、-C(O)Me、-SO_2CH_3、-NHC(O)R”、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、環丙基、氧雜環丁烷基、環丁碸基、苯基、苄基和吡啶基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基種的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH和-NH_2的基團取代，

其中每個R”獨立地選自甲基和四氫呋喃基；

L^1 是直接鍵或-CH_2-；並且

R^2 選自-(C_3-C_6)環烷基、-(C_6-C_{10})芳基、5至6員雜環烷基和5至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，其中每個R^B獨立地選自鹵基、-NO_2、-NH_2、-NHMe、-NHAc、-NHBoc、-O(C_1-C_3)烷基、-SF_5、-$SiMe_3$、-(C_1-C_3)烷基、-O-環丙基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基、苯基、苄基和任選地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)

環烷基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、苯基和苄基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-NH_2和-CF_3-的基團取代，並且進一步地其中，當R^2是環丙基時，R^2在一個環原子處任選地被螺環羥吲哚基取代。

【0153】 在實施例中，R^2選自-(C_4-C_6)環烷基、(C_6-C_{10})芳基和5至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，其中每個R^B獨立地選自鹵基、-NO_2、-NH_2、-OCH_3、-OCF_3、-SF_5、任選地被一個或多個鹵基取代的(C_1-C_3)烷基和任選地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)環烷基。

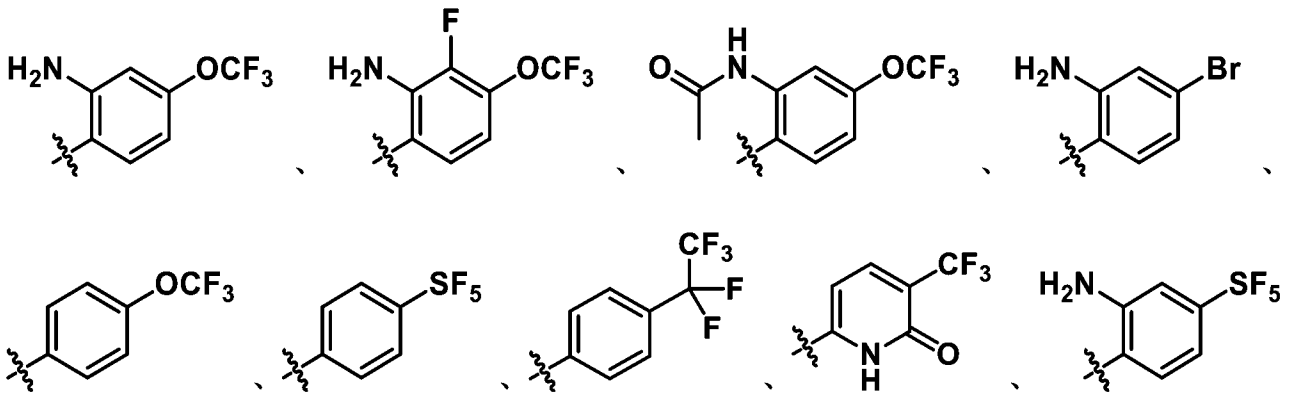
【0154】 在實施例中，所述化合物是式 (III) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中：

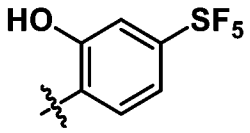
R^1 是任選地被一個或多個R^A取代的環己基或4至7員雜環烷基，其中每個R^A獨立地選自鹵基和任選地被一個或多個鹵基取代的(C_1-C_3)烷基；

L^1 是直接鍵或-CH_2-；並且

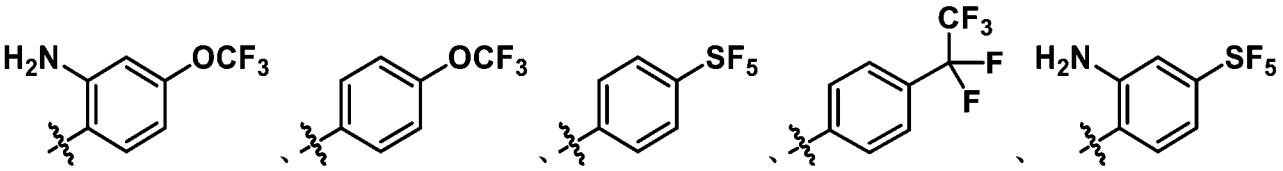
R^2 選自-(C_4-C_6)環烷基、(C_6-C_{10})芳基和5至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，其中每個R^B獨立地選自鹵基、-NO_2、-NH_2、-OCH_3、-OCF_3、-SF_5、任選地被一個或多個鹵基取代的(C_1-C_3)烷基和任選地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)環烷基。

【0155】 在實施例中，R^2選自：

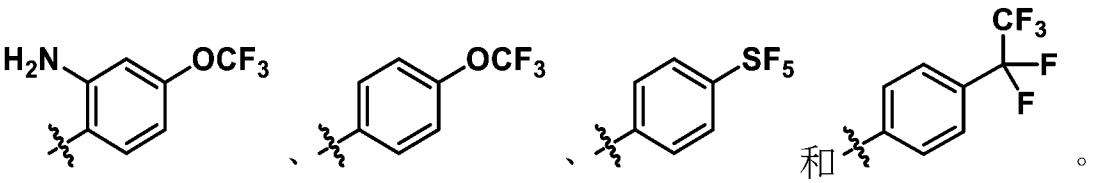



和 。

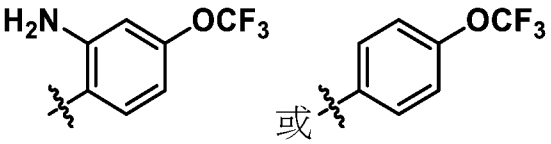
【0156】 在實施例中，L^2是直接鍵，並且R^2選自：

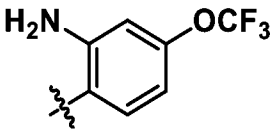

和 。

【0157】 在實施例中，L^2是直接鍵，並且R^2選自：

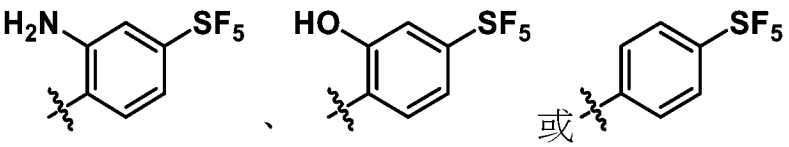

和 。

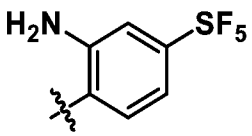
【0158】 在其他實施例中，L^2是直接鍵，並且R^2是：

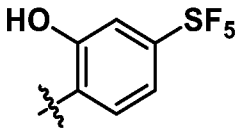

或 。

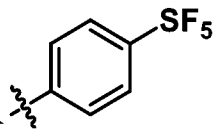
【0159】 在其他實施例中，L^2是直接鍵，並且R^2是  。

【0160】 在實施例中，R^2是：

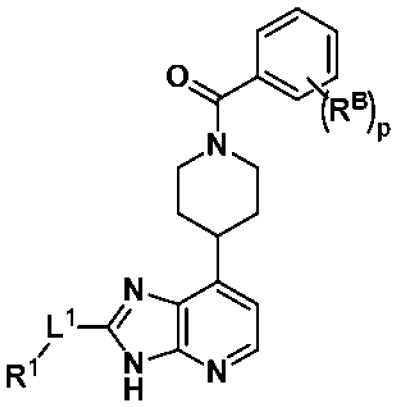

或 。

【0161】 在實施例中，R^2是  。

【0162】 在實施例中，R^2是。

【0163】 在其他實施例中，R^2是。

【0164】 在實施例中，所述化合物是式 (IV) 的化合物



式 (IV)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1和L^1是如上文所定義的，並且其中：

p 是1、2、3、4或5；並且

每個$\mathbf{R^B}$獨立地選自鹵基、$-NO_2$、$-NH_2$、-NHMe、-NHAc、-NHBoc、$-OCH_3$、$-OCF_3$、$-SF_5$、$SiMe_3$、(C_1-C_3)烷基、$-O(C_1-C_3)$烷基、-O-環丙基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基、苯基和任選地被$-CF_3$取代的$-(C_3-C_6)$環烷基，其中$-(C_1-C_3)$烷基、$-O(C_1-C_3)$烷基和苯基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、$-NH_2$和$-CF_3$的基團取代。

【0165】 在實施例中，p是1或2；並且每個R^B獨立地選自鹵基、$-NO_2$、$-NH_2$、$-OCH_3$、$-OCF_3$、$-SF_5$、任選地被一個或多個鹵基取代的(C_1-C_3)烷基和任選地被$-CF_3$取代的$-(C_3-C_6)$環烷基。

【0166】 在實施例中，p是1、2或3。在實施例中，p是1或2。在實施例中，

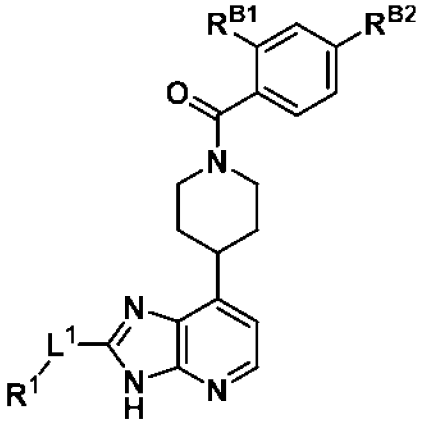
p是1。在其他實施例中，p是2。在其他實施例中，p是3。

【0167】 在實施例中，p是1或2，並且每個R^B獨立地選自鹵基、-OH、-OCF_3、-NH_2、-NHMe、-NHAc和-SF_5。在實施例中，p是1或2，並且每個R^B獨立地選自鹵基、-OH、-OCF_3、-NH_2和-SF_5。

【0168】 在實施例中，每個R^B獨立地選自-OCF_3、-NH_2和-SF_5，並且p是1或2。

【0169】 在實施例中，p是3、4或5。在實施例中，p是3、4或5，並且至少一個R^B是鹵基（例如，-F）。在實施例中，p是4或5，並且4個R^B是鹵基（例如，-F）。在實施例中，p是4或5，並且4個R^B是-F。

【0170】 在實施例中，所述化合物是式 (V) 的化合物



式 (V)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1和L^1是如上文所定義的，並且其中：

R^{B1} 是-H，或選自鹵基（例如-F或-Cl）、-OH、-NH_2、-NHMe、-NHAc、-NHBoc和-NO_2；並且

R^{B2} 選自鹵基（例如-Br）、-SF_5、-SO_2CH_3、-$SiMe_3$、任選地被一個或多個鹵基取代的-(C_1-C_3)烷基、任選地被一個或多個鹵基取代的-O(C_1-C_3)烷基、1-三氟甲基環丙-1-基、-O-環丙基和任選地被一個或多個獨立地選自鹵基或-NH_2

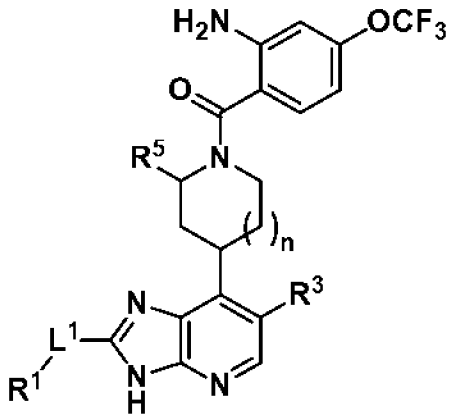
基團取代的苯基。

【0171】 在實施例中，R^{B1}是-H，或選自-NH_2和-NO_2；並且R^{B2}選自-OCF_3、-SF_5、-CF_2CF_3、-CH_2CF_3和1-三氟甲基環丙-1-基。

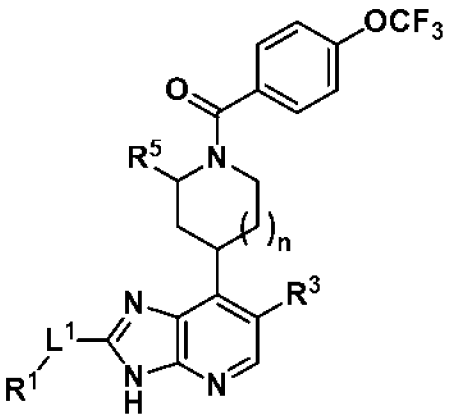
【0172】 在實施例中，R^{B1}是-H，或選自鹵基（例如，-F）、-NH_2、-NHMe、-NHAc和-OH；並且R^{B2}選自-OCF_3和-SF_5。

【0173】 在實施例中，R^{B2}是-SF_5。在實施例中，R^{B1}是-H，或選自鹵基（例如，-F）、-NH_2、-NHMe、-NO_2和-OH；並且R^{B2}是-SF_5。在實施例中，R^{B1}是-H，或選自鹵基（例如，-F）、-NH_2、-NHMe和-OH；並且R^{B2}是-SF_5。

【0174】 在實施例中，所述化合物是式 (VI) 或 (VII) 的化合物



式 (VI)

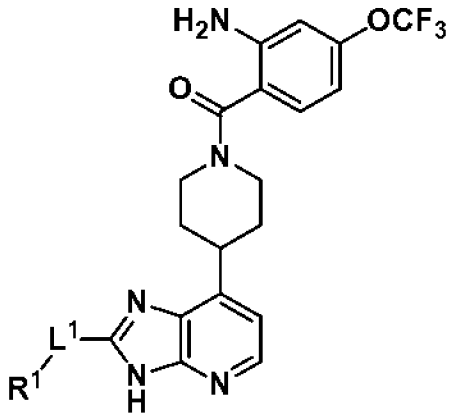


式 (VII)

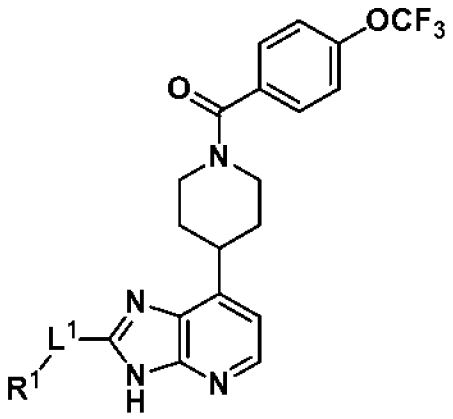
或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1、R^3、R^5、n和L^1是如上文所定義的。

【0175】 在實施例中，所述化合物是式 (VI) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在其他實施例中，所述化合物是式 (VII) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。

【0176】 在實施例中，所述化合物是式 (VI-A) 或 (VII-A) 的化合物



式 (VI-A)



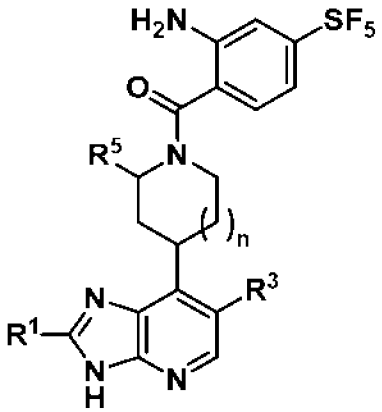
式 (VII-A)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1和L^1是如上文所定義的。

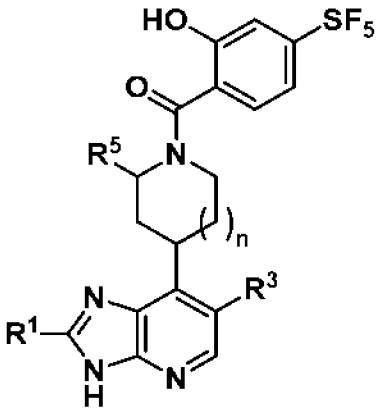
【0177】 在實施例中，L^1是-CH_2-。在其他實施例中，L^1是直接鍵。

【0178】 在實施例中，所述化合物是式 (VI-A) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在其他實施例中，所述化合物是式 (VII-A) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。

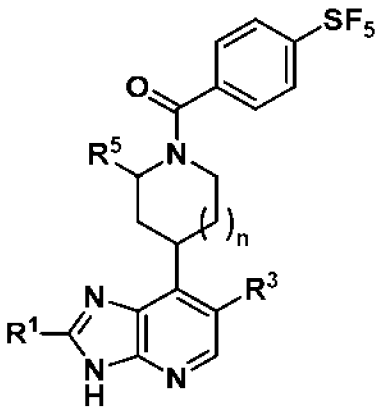
【0179】 在實施例中，所述化合物是式 (VIII)、(IX) 或 (X) 的化合物



式 (VIII)



式 (IX)



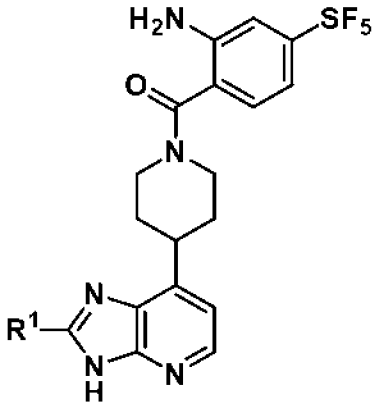
式 (X)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1、R^3、R^5和n是如上文所定義的。

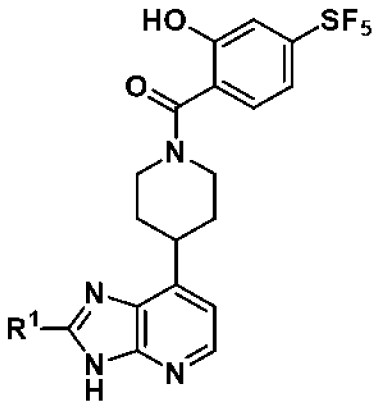
【0180】 在實施例中，所述化合物是式 (VIII) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在其他實施例中，所述化合物是式 (IX) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在其他實施例中，所述化合物是式 (X) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。

【0181】 在實施例中，所述化合物是式 (VIII-A)、(IX-A) 或 (X-A) 的化合

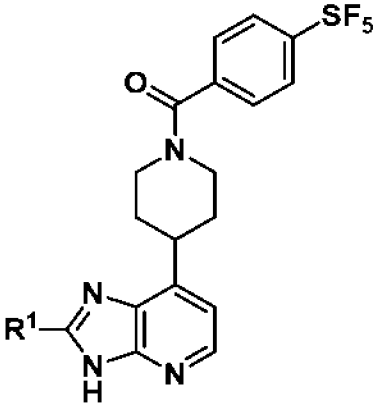
物



式 (VIII-A)



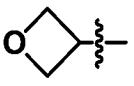
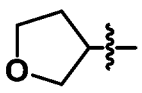
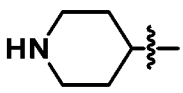
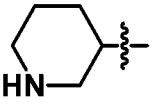
式 (IX-A)

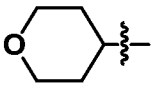


式 (X-A)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1是如上文所定義的。

【0182】 在實施例中，所述化合物是式 (VIII-A) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在其他實施例中，所述化合物是式 (IX-A) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在其他實施例中，所述化合物是式 (X-A) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。

【0183】 在實施例中，所述化合物是如本文所定義的（例如，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽），條件是如果R^B是-O(C_3-C_6)環烷基或-NHBoc，則R^1不是-(C_3-C_6)環烷基或4至6員單環雜環烷基。在實施例中，所述化合物是如本文所定義的（例如，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽），條件是如果R^B是-O-環丙基或-NHBoc，則R^1不是環丙基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基或哌啶基。在實施例中，所述化合物是如本文所定義的（例如，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽），條件是如果R^B是-O-環丙基，則R^1不是、、或。在實施例中，所述化合物是如本文所定義的（例如，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽），條件是如果R^B是-NHBoc，

則R^1不是或。

【0184】 在實施例中，所述化合物（例如，式 (I) 的化合物）不是如在WO 2022/187518 A1中所定義的。在實施例中，所述化合物（例如，式 (I) 的化合物）不是在WO 2022/187518 A1中所例示的化合物中的一種或多種（例如，任一種）。

【0185】 在實施例中，所述化合物（例如，式 (I) 的化合物）不是以下的一種或多種（例如，任一種）：

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，
- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，
- 5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮，
- [4-(3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，
- [4-(2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，
- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，
- [4-[2-[(2R)-味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；
- [4-[2-(3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- 5-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (2-胺基-4-三氟甲氧基苯基)[4-(3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (1-苯基-4-吡唑基)[4-(3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (2-胺基-4-三氟甲氧基苯基)[4-(2-環丙基-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- 5-{7-[1-(2-胺基-4-三氟甲氧基苯甲醯基)-4-哌啶基]-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基}-2-哌啶酮；

- (2-胺基-4-氯苯基){4-[2-(2-味啉基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- 5-{7-[1-(2-胺基-4-氯苯甲醯基)-4-哌啶基]-3H-1,3,4-三氮雜茚-2-基}-2-哌啶酮；

- (2-胺基-4-氯苯基){4-[2-(3-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- 6-{7-[1-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-4-哌啶基]-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基}-3-味啉酮；

- 6-{7-[1-(2-胺基-4-氯苯甲醯基)-4-哌啶基]-3H-1,3,4-三氮雜茚-2-基}-3-味

啉酮；

- 3-({4-[2-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}羰基)-6-(三氟甲基)-2(1H)-吡啶酮；

- (2-胺基-4-三氟甲氧基苯基){4-[2-(1-甲基-3-吡咯啶基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- 6-{7-[1-(2-胺基-4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-4-哌啶基]-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基}-3-味啉酮；

- (2-胺基-4-三氟甲氧基苯基){4-[6-氟-2-(1-甲基-4-吡唑基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- (2-胺基-4-氯苯基){4-[6-氟-2-(1-甲基-4-吡唑基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- 5-{7-[1-(2-胺基-4-氯苯甲醯基)-4-哌啶基]-6-氟-3H-1,3,4-三氮雜茚-2-基}-2-哌啶酮；

- 6-{7-[1-(2-胺基-4-三氟甲氧基苯甲醯基)-4-哌啶基]-6-氟-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基}-3-味啉酮；

- 3-{[4-(6-氟-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基)-1-哌啶基]羰基}-6-(三氟甲基)-2(1H)-吡啶酮；

- 3-({4-[6-氟-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}羰基)-6-(三氟甲基)-2(1H)-吡啶酮；

- 4-{[4-(6-氟-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基)-1-哌啶基]羰基}-1-(2,2,2-三氟乙基)-2(1H)-吡啶酮；

- 3-{[4-(6-氟-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基)-1-哌啶基]羰基}-1-甲基-6-(三氟甲

基)-2(1H)-吡啶酮；

- {4-[6-氟-2-(1-甲基-4-吡唑基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}(對三氟甲氧基苯基)甲酮；

- (2-胺基-4-三氟甲氧基苯基){4-[6-氟-2-(3-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- (2-胺基-4-氯苯基){4-[6-氟-2-(3-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- (2-胺基-4-三氟甲氧基苯基){4-[6-氟-2-(2-味啉基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- (2-胺基-4-氯苯基){4-[6-氟-2-(2-味啉基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- 6-{7-[1-(2-胺基-4-氯苯甲醯基)-4-哌啶基]-6-氟-3H-1,3,4-三氮雜茚-2-基}-3-味啉酮；

- (2-胺基-4-氯-5-氟苯基){4-[6-氟-2-(1-甲基-4-吡唑基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- 4-{7-[1-(2-胺基-4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-4-哌啶基]-6-氟-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基}-1λ^6-1,1-硫化環戊烷二酮（thianedione）；

- {4-[6-氟-2-(四氫-2H-吡喃-4-基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}(4-三氟甲氧基苯基)甲酮；

- (6-吲哚基)[4-(3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- {4-[6-氟-2-(3-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}(4-三氟甲氧基苯基)甲酮；

- 1-(4-{7-[1-(2-胺基-4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-4-哌啶基]-6-氟-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基}-1-哌啶基)-1-乙酮；

- (2-胺基-4-三氟甲氧基苯基){4-[6-氟-2-(4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- (2-胺基-4-氯-5-氟苯基){4-[6-氟-2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- (2-胺基-4-氯-5-氟苯基){4-[6-氟-2-(4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- (2-胺基-4-氯-5-氟苯基){4-[6-氟-2-(3-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- (2-胺基-4-三氟甲氧基苯基){4-[6-氟-2-(3-氟-1-甲基-4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- (2-胺基-4-三氟甲氧基苯基){4-[6-氟-2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- {4-[6-氟-2-(3-氧雜環丁烷基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}(對三氟甲氧基苯基)甲酮；

- {4-[6-氟-2-(2-味啉基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}(對三氟甲氧基苯基)甲酮；

- {4-[6-氟-2-(4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}(對三氟甲氧基苯基)甲酮；

- 7-[1-(2-胺基-4-氯苯甲醯基)-4-哌啶基]-1,3-二氫-1,3,4-三氮雜-2-茚酮；

- 7-[1-(4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-4-哌啶基]-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-酮；

- 7-[1-(2-胺基-4-三氟甲氧基-苯甲醯基)-4-哌啶基]-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-酮；
- (6-吲哚基)[4-(3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮；
- (1-甲基-1H-吲唑-5-基)[4-(3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮；
- (4-胺基-3-甲基-5-異噻唑基)[4-(3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮；
- (5-溴-2-嘧啶基)[4-(3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮；
- (4-羥基-7-甲基-1,8-二氮雜-3-萘基)[4-(3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮；
- [4-(3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基)-1-哌啶基][5-(三氟甲基)-3-吡唑基]甲酮；
- (3-胺基-4-溴-5-氟苯基)[4-(3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮；
- [1-(三級丁基)-3-吡咯基][4-(3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮；
- (1-甲基-4-咪唑基)[4-(3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮；
- 7-[1-(2-萘基磺醯基)-4-哌啶基]-3H-1,3,4-三氮雜茚；
- 7-[1-(4-甲氧基苯基磺醯基)-4-哌啶基]-3H-1,3,4-三氮雜茚；
- 7-[1-(5-甲基-2-噻吩基磺醯基)-4-哌啶基]-3H-1,3,4-三氮雜茚；
- 7-{1-[間(三氟甲基)苯基磺醯基]-4-哌啶基}-3H-1,3,4-三氮雜茚；
- (6-甲基-2-萘基)[4-(3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮；
- (3-胺基-2-萘基){4-[2-(三氟甲基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；
- (5-環戊基-2-噻吩基)[4-(3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基)-1-哌啶基]甲酮；
- 7-{1-[(3-喹啉基)羰基]-4-哌啶基}-1,3-二氫-1,3,4-三氮雜-2-茚酮；

- 7-{1-[(6-異喹啉基)羰基]-4-哌啶基}-1,3-二氫-1,3,4-三氮雜-2-茚酮；
- 7-{1-[(2-喹啉基)羰基]-4-哌啶基}-1,3-二氫-1,3,4-三氮雜-2-茚酮；
- 7-{1-[(1,3-苯並噻唑-6-基)羰基]-4-哌啶基}-1,3-二氫-1,3,4-三氮雜-2-茚酮；
- 7-[1-(5-乙基-2-噻吩甲醯基)-4-哌啶基]-1,3-二氫-1,3,4-三氮雜-2-茚酮；
- 7-[3-羥基-1-(5-異丙基-3-噻吩甲醯基)-4-哌啶基]-1,3-二氫-1,3,4-三氮雜-2-茚酮；
- 7-[1-(2,4-二氟-3-茴香醯基)-4-哌啶基]-1,3-二氫-1,3,4-三氮雜-2-茚酮；
- 7-{1-[(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)羰基]-4-哌啶基}-1,3-二氫-1,3,4-三氮雜-2-茚酮；
- 7-{1-[(3-甲氧基-5-異噁唑基)羰基]-4-哌啶基}-1,3-二氫-1,3,4-三氮雜-2-茚酮；
- 7-[1-(2-羥基-4,6-二甲基-菸鹼醯基)-4-哌啶基]-1,3-二氫-1,3,4-三氮雜-2-茚酮；
- 6-氟-7-{1-[(2-甲基-1H-1,3-苯並咪唑-6-基)羰基]-4-哌啶基}-1,3-二氫-1,3,4-三氮雜-2-茚酮；
- 2-[4-(2-側氧基-1,3-二氫-1,3,4-三氮雜-7-茚基)-1-哌啶基磺醯基]苯甲腈；
- 7-[1-(苯基磺醯基)-4-哌啶基]-1,3-二氫-1,3,4-三氮雜-2-茚酮；
- 7-{1-[(4-側氧基-3-1H-喹啉基)羰基]-4-哌啶基}-1,3-二氫-1,3,4-三氮雜-2-茚酮；
- 7-[1-(5-環丙基-2-噻吩甲醯基)-4-哌啶基]-1,3-二氫-1,3,4-三氮雜-2-茚酮；和

- 7-(1-{[1-(4-吡啶基)-3-吡唑基]羰基}-4-哌啶基)-1,3-二氫-1,3,4-三氮雜-2-茚酮。

【0186】 在實施例中，所述化合物（例如，式 (I) 的化合物）不是以下的一種或多種（例如，任一種）：

- (2-胺基-4-環丙氧基苯基){4-[6-氟-2-(1-甲基-3-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- (2-胺基-4-環丙氧基苯基){4-[6-氟-2-(3-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- (4-環丙氧基苯基){4-[6-氟-2-(4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- (4-環丙氧基苯基){4-[6-氟-2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- (2-胺基-4-環丙氧基苯基){4-[6-氟-2-(4-哌啶基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- (4-環丙氧基苯基){4-[6-氟-2-(四氫-3-呋喃基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- (4-環丙氧基苯基){4-[6-氟-2-(3-氧雜環丁烷基)-3H-1,3,4-三氮雜茚-7-基]-1-哌啶基}甲酮；

- N-(2-[4-[2-(噁烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-l-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基)胺基甲酸三級丁酯；和

- N-[2-(4-[2-環丙基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-l-羰基)-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯。

【0187】 在實施例中，所述化合物選自：

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 反式-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 順式-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 順式-[4-[2-(4-胺基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 1-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環丁烷-1-基]乙酮，

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟

甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-甲基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮，

- [4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(氧雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(氮雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(4-甲基味啉-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (4-氯-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [2-硝基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- (順式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)環己基]甲酮，

- (反式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)環己基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- (4-甲氧基-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- 6-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮，

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]甲酮，

- [4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(三氟甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- (3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]甲酮，

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]甲酮，

- [4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，和

- [4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

及其醫藥上可接受的鹽。

【0188】 在實施例中，所述化合物選自：

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 反式-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 順式-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 順式-[4-[2-(4-胺基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 1-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環丁烷-1-基]乙酮，

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-甲基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(氧雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(氮雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(4-甲基味啉-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (4-氯-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [2-硝基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- (順式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)環己基]甲酮，

- (反式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)環己基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- (4-甲氧基-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- 6-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮，

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]甲酮，

- [4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(三氟甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- (3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]甲酮，

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]甲酮，

- [4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，和

- [4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

及其醫藥上可接受的鹽。

【0189】 在實施例中，所述化合物選自：

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[吡咯啶-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- 2-萘基-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- 1H-吲唑-3-基-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑並[1,5-a]嘧啶-3-基]甲酮；

- (1-甲基-5-苯基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (3-胺基-2-萘基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (2-胺基-3,4,5,6-四氟-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [1-異丙基-2-(三氟甲基)苯並咪唑-5-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (2-胺基-4-甲基磺醯基-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [3-(1,1-二側氧基-1,2-噻唑烷-2-基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-(3-羥基苯基)環丙基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- 2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]丙-1-酮；

- (3-苯基環戊基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-羥基-1-[2-(三氟甲基)苯基]吡唑-3-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [3-胺基-4-苯基-5-(三氟甲基)-2-噻吩基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (7-羥基-1H-吲哚-2-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- 1-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)環己基]甲酮；

- 1-[4-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-環己基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- 2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]苯並噻吩-5-甲腈；

- (5-胺基-1-苯基-吡唑-4-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- 2-[2-側氧基-2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]乙基]-4H-1,4-苯並噁呯-3-酮；

- 1-(3,4-二氟苯基)-4-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮；

- [4-(3-氯-4-氟-苯基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (7-胺基-2-甲基-吡唑並[1,5-a]嘧啶-6-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- 1-[(2-氯苯基)甲基]-4-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮；

- 1-(4-氟苯基)-4-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮；

- [1-[(2-氯苯基)甲基]吡唑-4-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-胺基苯基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (3,6-二氯咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (4-胺基-1-乙基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (3-胺基喹喔啉-2-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- 2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮；

- [1-(2-氯苯基)吡咯啶-3-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (2-胺基-4,5-二氯-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [1-(4-氟苯基)咪唑-4-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-環己基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基丙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)環己基]甲酮；

- [3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[2-(5-氯-2-羥基-苯基)噻唑-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(2-氟-5-羥基-苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- N-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]四氫呋喃-2-甲醯胺；

- [4-[2-[5-(羥基甲基)異噁唑-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- 1-乙基-3-羥基-6-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]喹喔啉-2-酮；

- [3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- (4-溴苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-二噁烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- 4-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己酮；

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-(4-三甲基甲矽烷基苯基)甲酮；

- (順式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (2,2-二氟-1,3-苯並二氧雜環戊-5-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (4-溴-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基]甲酮；

- [4-(環丙氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- 2-四氫吡喃-4-基-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-胺基四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-甲基味啉-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-(2-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-胺基四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (順式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)環己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)環己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-環戊-3-烯-1-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (2-胺基-4-溴-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- N-[2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺；

- (反式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-5-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-苯基吡咯啶-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-氟吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(2-胺基-3,3,3-三氟-丙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[6-(胺基甲基)-3-吡啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[外消旋-(3R,4S)-4-(4-吡啶基)吡咯啶-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基-2-雙環[2.2.1]庚-5-烯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基-2-噻吩基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- 4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-4-甲腈；

- [4-[2-[2-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(4-胺基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基-4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(2-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基-5-羥基-苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1H-吲哚-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(4,5,6,7-四氫噻吩並[3,2-c]吡啶-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(氮雜環丁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽

- [4-[2-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(4-胺基-3-吡啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[哌呾-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[3-(甲基胺基)苯基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(2-氮雜雙環[4.1.0]庚-7-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-羥基-6-(三氟甲基)-3-喹啉基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- N-[4-羥基-2-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]乙醯胺；

- 5,6-二甲基-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡啶-2-酮；

- 1-[3,5-二甲基-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡咯-2-基]乙酮；

- [4-[2-[1-(1,1-二側氧基硫雜環戊烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1-甲基磺醯基氮雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-羥基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(1,1,2,2,2-五氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-苯基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (2,2,3,3-四氟-1,4-苯並二噁英-6-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[外消旋-(1S,3S)-3-胺基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-(2-環戊基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(4-甲基哌呾-1-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-環戊-3-烯-1-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(氮雜環庚烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-環戊基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-羥基苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[外消旋-(1R,3S)-3-胺基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- [4-[2-(3-氟-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- 3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸；

- 3-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮；

- [4-(二氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,1-二側氧基硫雜環戊烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- (反式)-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己烷甲酸；

- (順式)-[4-[2-[3-胺基四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1,1-二側氧基硫雜環戊烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(4-羥 基-4-甲 基-環 己 基)-3H-咪 唑 並[4,5-b]吡 啶-7-基]-1-哌 啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-羥基-4-甲基-環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[氮雜環庚烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氮雜環庚烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-環戊基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-環戊基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽；

- [4-[2-[味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-N-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-(2-N-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-(甲基胺基)-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- [4-[2-[2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- 3-甲基-3-[7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環丁酮；

- [4-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [(順式)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [(反式)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-氟-4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(順式)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(反式)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-氟-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[6-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[3-甲氧基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-硫代味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[6-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- 5-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮；

- (反式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-環戊基-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[3-甲氧基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-環戊基-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-5-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (反式)-(4-(6-氟-2-(4-羥基-4-甲基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-基)(4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基)甲酮；

- (順式)-[4-[6-氟-2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- 4-(6-氟-2-N-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(3,4,4a,5,7,7a-六氫-2H-呋喃並[3,4-b][1,4]噁呫-2-基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- 2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氫呋喃並[3,4-b][1,4]噁呫-4-甲酸；

- [4-[2-(1,1-二側氧基-1,4-噻噁烷-2-基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；和

- 7-[6-氟-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-2-氧雜-5-氮雜螺[3.5]壬烷-5-甲酸，

及其醫藥上可接受的鹽。

【0190】 在其中所述化合物具有對映異構體形式（例如，在所述化合物具有對掌性中心（如對掌性碳原子）的情況下）的實施例中，所述化合物作為對映異構體的外消旋混合物存在。在其中所述化合物具有對掌性中心（例如，對掌性碳原子）的實施例中，所述化合物作為 (R) 異構體存在。在其中所述化合物具有對掌性中心（例如，對掌性碳原子）的其他實施例中，所述化合物作為 (S) 異構體存在。因此，在實施例中，所述化合物選自：

- (R)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- (S)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- (R)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- (S)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- (外消旋)-5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]

吡啶-2-基]哌啶-2-酮，

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- (R)-[4-(2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (S)-[4-(2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (R)-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (S)-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (R)-[4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (S)-[4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- (外消旋)-[4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-

基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (R)-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (S)-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[4-(2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[4-[2-(4-甲基味啉-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- (外消旋)-[4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- (外消旋)-[4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- (外消旋)-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶

基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，和

- (外消旋)-[4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

及其醫藥上可接受的鹽。

【0191】 在實施例中，所述化合物選自：

- (R)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- (S)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- (R)-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (S)-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (R)-[4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (S)-[4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟

甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- (外消旋)-[4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (R)-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (S)-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[4-(2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[4-[2-(4-甲基味啉-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- (外消旋)-[4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑

並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- (外消旋)-[4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- (外消旋)-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，和

- (外消旋)-[4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

及其醫藥上可接受的鹽。

【0192】 在實施例中，所述化合物選自：

- [4-[2-[(2R)-四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(2S)-四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(3R)-吡咯啶-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(3S)-吡咯啶-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟

甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2R)-四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2S)-四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[(3R)-5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(3S)-5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (外消旋)-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(3R)-5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(3S)-5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑並

[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[(3R)-3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[(3S)-3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(4R)-氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(4S)-氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [(3S)-3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [(3R)-3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-甲基味啉-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[(2S)-6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(2R)-6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2R)-四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2S)-四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並

[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (外消旋)-[4-[2-(7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2S)-6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2R)-6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(3R)-四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(3S)-四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (外消旋)-[4-[2-(4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (外消旋)-[4-[2-(4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(3R,4S)-4-苯基吡咯啶-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(2R,4S)-4-氟吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[4-[2-(2-胺基-3,3,3-三氟-丙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-

哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(2S)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(2R)-2-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[4-[2-(2-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(2R)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[4-[2-(氮雜環丁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[4-[2-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(2R)-哌咁-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[4-[2-(2-氮雜雙環[4.1.0]庚-7-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[4-[2-(3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

- (外消旋)-[4-[2-(1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(6S)-7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-

基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(6R)-7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[(6R)-7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(6S)-7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[4-[2-(氮雜環庚烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

- [4-[2-[(3S)-4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(3R)-4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- (外消旋)-[4-[2-(3-氟-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(3S)-1,1-二側氧基硫雜環戊烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(3R)-1,1-二側氧基硫雜環戊烷-3-

基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[(2R)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(2S)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2R)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2S)-1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [(4R)-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [(4S)-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[(4R)-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[(4S)-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- [4-[2-[(2R,3S)-3-胺基四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(2S,3R)-3-胺基四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[4-[2-(1,1-二側氧基硫雜環戊烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-

基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(3S)-氮雜環庚烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(3R)-氮雜環庚烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(3S)-氮雜環庚烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(3R)-氮雜環庚烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- [4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(2S)-四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(2R)-四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(3R)-四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(3S)-四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[(2R)-味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟

-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(3R)-四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(3S)-四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[(2S)-味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(2S)-味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[(2S)-4-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(2R)-味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[(2R)-4-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[(4S)-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- [4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[(4R)-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- [4-[2-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [(2R,4R)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶

基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [(2S,4S)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [(2R,4S)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [(2S,4R)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- (外消旋)-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(2S,4S)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(2R,4R)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(2S,4R)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(2R,4S)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(4S)-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並

[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(4R)-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(3R)-3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(3S)-3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(3R)-3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(3S)-3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- (外消旋)-[4-(6-氟-2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (外消旋)-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (外消旋)-[4-[6-氟-2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌

啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[(2R,6R)-6-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (外消旋)-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (外消旋)-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(1R,3R)-3-甲氧基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(1S,3S)-3-甲氧基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(1S,3R)-3-甲氧基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[(1R,3S)-(3-甲氧基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶

基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[4-(6-氟-2-硫代味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[(3S)-四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[(3R)-四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[(2R,6R)-6-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(3S)-四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(3R)-四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[(2R)-味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[(2S)-味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-5-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(1R,3S)-3-甲氧基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(1S,3R)-3-甲氧基環己基]-3H-咪

唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(1R,3R)-3-甲氧基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(1S,3S)-3-甲氧基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[(4S)-氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[(4R)-氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(4S)-氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(4R)-氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(2R)-四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(2S)-四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[(2R)-四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[(2S)-四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(2R)-四氫吡喃-2-基]-3H-咪

唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(2S)-四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (外消旋)-[4-(6-氟-2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[(2R)-四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[(2S)-四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-[4-[2-(3,4,4a,5,7,7a-六氫-2H-呋喃並[3,4-b][1,4]噁𠯿-2-基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (外消旋)-2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氫呋喃並[3,4-b][1,4]噁𠯿-4-甲酸；

- (外消旋)-[4-[2-(1,1-二側氧基-1,4-噻噻烷-2-基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；和

- (外消旋)-7-[6-氟-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-2-氧雜-5-氮雜螺[3.5]壬烷-5-甲酸，

及其醫藥上可接受的鹽。

【0193】 在實施例中，所述化合物選自在實例1至461中產生的化合物（即，選自化合物1-461）及其醫藥上可接受的鹽。在其他實施例中，所述化合物選自可通過在實例1至461中任一項所述的合成方法（即，用於合成化合物1-461的方法）獲得的化合物及其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述化合物選自在實

例1至68中產生的化合物（即，選自化合物1-68）及其醫藥上可接受的鹽。在其他實施例中，所述化合物選自可通過在實例1至68中任一項所述的合成方法(即，用於合成化合物1-68的方法）獲得的化合物及其醫藥上可接受的鹽。

【0194】 在實施例中，所述化合物選自實例70、75、97、98、101、121、131、133、150、151、156、170、173、174、178、184、185、188、189、197、198、199、204、222、257、297、302、305、308、311、314、316、318、319、328、331、334、335、343、344、346、349、350、356、357、364、365、366、372、379、381、382、385、392、398、399、403、404、405、409、416、418、420、423、426、427、428、429、432、433、435、436、437、443、444、447、451、453、458、459和460的化合物。在實施例中，所述化合物選自實例97、98、121、133、150、156、173、178、199、204、257、349、350、356、364、365、366、372、381、382、392、398、405、426、427、428、432、436、437、443、447、451和460的化合物。在實施例中，所述化合物選自實例70、75、101、131、151、170、174、184、185、188、189、197、198、222、297、302、305、308、311、314、316、318、319、328、331、334、335、343、344、346、357、379、385、399、403、404、409、416、418、420、423、429、433、435、444、453、458和459的化合物。

【0195】 在實施例中，本公開文本的化合物是根據它對ERK5的抑制活性（例如，如根據在以下實例中所述的基於細胞的測定或無細胞測定所測量的）來表徵的。在實施例中，所述化合物對ERK5的IC_{50}值小於約5 μM（例如，當根據以下所述的無細胞測定測量時）。在實施例中，所述化合物對ERK5的IC_{50}值小於約2 μM、（例如，小於約1 μM、0.5 μM、0.2 μM、100 nM或50 nM）（例

如，當根據以下所述的無細胞測定測量時）。

【0196】 在實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、59、60、61、62、63、64、65、66、67和68的化合物。在實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、53、54、55、56、57、60、61、62、63、64、65、66、67和68的化合物。在其他實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、17、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、36、37、38、39、42、43、44、45、46、47、50、51、53、54、56、57、61、62、63、65、67和68的化合物。在其他實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、17、19、20、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、36、37、39、42、43、44、46、47、50、51、53、56、57、61、62、63、65、67和68的化合物。在其他實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、22、23、24、25、26、27、28、29、34、36、37、43、44、47、50、51、57、63、65、67和68的化合物。在其他實施例中，所述化合物選自化合物3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、22、29、37、44、51、57、63和65。在其他實施例中，所述化合物選自化合物3、4、5、9、12、13、22、29、37、44和65。

【0197】 在實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、80、81、82、83、84、86、88、90、91、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、108、112、113、114、116、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、136、137、138、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、154、155、156、157、158、159、160、161、163、164、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、

339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、385、387、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、446、447、448、449、450、451、452、453、454、455、456、457、458、459、460和461的化合物。在實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、53、54、55、56、57、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、81、82、83、90、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、103、104、108、119、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、136、137、138、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、154、155、156、157、158、159、160、161、163、164、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、188、189、191、192、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、231、232、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、

264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、342、343、344、345、346、347、349、350、351、353、354、355、356、357、358、361、364、365、366、367、368、369、370、371、372、374、375、376、377、378、379、381、382、383、384、385、386、387、388、390、391、392、393、395、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、431、432、433、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、446、447、448、449、451、453、454、456、457、458、459、460和461的化合物。在其他實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、17、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、36、37、38、39、42、43、44、45、46、47、50、51、53、54、56、57、61、62、63、65、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、81、82、90、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、103、108、119、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、137、138、140、142、143、144、145、146、148、149、150、151、152、154、155、156、157、159、160、161、163、164、166、167、168、169、170、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、188、189、191、192、194、

195、196、197、198、199、200、202、203、204、205、208、209、210、212、213、215、216、219、220、222、224、225、226、227、228、229、231、234、235、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、326、327、328、329、331、332、334、335、336、338、339、340、343、344、345、346、349、350、351、353、354、355、356、357、364、366、368、370、371、372、374、375、376、377、381、382、383、384、385、387、390、392、397、398、399、400、401、403、404、405、406、408、414、416、418、420、422、423、424、426、427、428、429、431、435、437、440、441、442、443、444、446、447、448、449、451、457、458、459、460和461的化合物。在其他實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、17、19、20、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、36、37、39、42、43、44、46、47、50、51、53、56、57、61、62、63、65、67、68、69、70、72、73、74、75、76、81、82、93、94、95、96、97、98、100、101、102、103、119、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、140、143、144、145、146、148、149、150、151、152、154、155、156、157、159、160、161、164、166、167、168、169、170、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、

188、189、191、194、195、196、197、198、199、200、202、203、204、205、208、210、213、216、219、220、222、224、225、227、229、231、234、235、237、238、239、241、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、256、257、258、260、261、262、264、265、266、267、268、269、270、271、272、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、294、295、296、297、298、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、311、312、313、314、315、316、318、319、320、322、323、324、326、327、328、329、331、332、334、335、338、340、343、344、345、346、349、350、351、354、356、357、364、370、372、374、375、377、381、382、383、384、385、387、390、392、397、398、405、406、408、418、420、422、423、424、426、427、428、429、435、440、441、443、444、446、447、448、449、451、457、458、459、460和461的化合物。在其他實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、22、23、24、25、26、27、28、29、34、36、37、43、44、47、50、51、57、63、65、67、68、70、72、73、74、75、76、93、94、96、97、98、100、101、102、103、119、121、123、124、125、126、127、128、130、131、132、133、140、144、145、146、148、149、150、151、152、154、155、156、159、160、161、166、167、169、170、173、174、175、178、179、181、182、183、184、185、188、189、191、195、196、197、198、199、200、202、204、205、208、219、220、222、227、231、237、238、239、244、245、247、248、249、251、252、253、256、257、258、261、262、264、265、266、267、268、269、270、271、274、275、276、277、280、281、282、283、284、

285、286、287、288、289、292、294、296、297、298、302、303、305、306、307、308、309、311、312、313、314、316、318、319、320、326、327、328、329、331、334、335、343、344、345、346、349、350、357、364、385、390、392、398、405、422、423、424、426、427、428、429、435、440、443、444、447、448、451、458和460的化合物。在其他實施例中，所述化合物選自實例3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、22、29、37、44、51、57、63、65、70、72、73、74、75、94、96、97、98、100、101、121、123、125、127、128、131、133、140、146、148、149、150、151、152、154、155、156、159、169、170、173、174、175、178、181、184、185、188、189、191、195、197、198、200、202、204、208、219、220、222、227、231、237、238、239、244、247、248、249、251、252、253、256、258、262、264、265、266、268、269、270、271、277、280、281、282、283、284、285、287、288、289、297、302、305、307、308、311、314、316、318、319、320、328、329、331、334、335、343、346、349、350、385、392、398、405、426、428、429、435、443、447、451和460的化合物。在其他實施例中，所述化合物選自實例3、4、5、9、12、13、22、29、37、44、65、72、97、101、123、127、128、133、140、146、149、150、151、152、154、156、169、170、173、174、175、178、184、185、188、189、191、197、202、204、208、219、222、237、249、251、253、256、262、268、270、271、281、282、283、284、285、287、288、289、307、318、343、428、435和460的化合物。

【0198】 在實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、

30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67和68的化合物。在實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、54、55、56、57、60、61、62、63、64、65、66、67和68的化合物。在其他實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、18、19、20、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、50、51、54、56、57、60、61、62、63、64、65、66、67和68的化合物。在其他實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、19、20、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、36、37、38、39、42、43、44、45、46、47、50、51、56、57、60、61、63、65、67和68的化合物。在其他實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、7、8、9、11、12、13、19、20、22、24、25、26、27、28、29、34、36、37、42、43、44、46、47、50、51、57、65、67和68的化合物。在實施例中，所述化合物選自實例1、3、4、5、7、8、9、11、12、13、22、26、27、28、29、34、37、44、57和65的化合物。在其他實施例中，所述化合物選自實例3、4、5、9、11、12、22、29和37的化合物。

【0199】 在實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、

44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、

362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、400、432和436的化合物。在實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、54、55、56、57、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、81、82、83、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、108、114、119、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、

324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、341、342、343、344、345、346、347、348、349、350、351、352、353、354、355、356、357、358、359、360、361、362、363、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、384、385、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、447、451、452、453、454、456、457、458、459和460的化合物。在其他實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、17、18、19、20、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、50、51、54、56、57、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、81、82、90、91、94、95、96、97、98、100、101、102、103、119、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、136、137、138、140、142、143、144、145、146、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、166、167、168、169、170、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、208、210、211、212、213、214、215、216、217、219、220、221、222、224、225、227、228、229、231、232、233、234、235、237、238、239、240、

241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、256、257、258、259、260、261、262、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、338、339、340、342、343、344、345、346、347、349、350、351、353、354、355、356、357、358、359、361、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、379、380、381、382、384、385、386、388、389、390、391、392、393、394、395、396、397、398、399、400、401、402、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、447、451、453、454、456、457、458、459和460的化合物。在其他實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、15、16、17、19、20、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、36、37、38、39、42、43、44、45、46、47、50、51、56、57、60、61、63、65、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、81、82、90、91、94、95、96、97、98、100、101、102、103、119、121、122、123、125、126、127、128、129、130、131、132、133、136、137、138、140、142、143、144、145、146、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、159、160、161、162、164、166、167、168、169、170、173、174、

175、176、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、191、194、195、196、197、198、199、200、202、203、204、205、208、210、212、213、215、216、219、222、225、227、228、231、234、235、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、256、257、258、259、260、261、262、265、266、268、269、270、271、272、273、274、275、277、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、300、301、302、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、338、339、340、342、343、344、345、346、349、350、351、353、354、355、356、357、358、364、365、366、367、368、369、370、371、372、373、374、375、376、377、379、380、381、382、384、385、386、388、389、390、391、392、393、394、395、397、398、399、400、401、403、404、405、406、407、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、447、451、453、454、457、458、459和460的化合物。在其他實施例中，所述化合物選自實例1、2、3、4、5、7、8、9、11、12、13、15、17、19、20、22、24、25、26、27、28、29、34、36、37、42、43、44、46、47、50、51、57、65、67、68、69、70、72、75、76、77、94、96、97、98、100、101、102、103、119、121、122、125、126、127、128、130、131、132、133、140、143、144、145、146、148、149、150、153、154、155、156、159、160、161、166、167、169、170、173、174、

175、178、179、181、184、185、186、187、188、189、191、195、196、197、198、199、200、202、204、208、212、216、219、222、228、231、234、237、238、239、241、242、244、245、248、249、251、252、253、256、257、258、262、265、268、269、270、271、281、282、283、284、285、287、288、289、290、291、292、294、296、297、298、302、304、305、306、308、309、311、312、313、316、318、320、323、327、328、331、332、333、334、335、336、340、343、344、349、350、351、353、354、355、356、357、364、365、366、367、370、371、372、374、375、376、377、379、381、382、384、385、386、390、391、392、397、398、399、400、401、403、404、405、409、414、415、416、417、418、419、420、422、423、425、426、427、428、429、432、433、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、447、451、453、454、457、458、459和460的化合物。在實施例中，所述化合物選自實例1、3、4、5、7、8、9、11、12、13、15、17、22、26、27、28、29、34、37、44、57、65、70、72、75、76、96、97、98、101、102、121、122、125、126、127、128、131、132、133、140、144、146、149、150、154、155、156、166、167、170、173、174、178、184、185、186、187、189、195、197、198、199、200、204、212、219、222、231、237、238、244、245、248、249、251、253、256、262、268、270、271、282、283、284、285、289、290、294、297、302、305、308、311、344、349、350、351、356、357、364、365、366、367、370、371、372、375、377、381、382、384、385、398、399、403、404、405、409、416、417、418、420、422、423、426、427、428、429、432、433、435、436、440、441、443、444、447、451、453、458、459和460的化合物。在其他實施例中，所述

化合物選自實例3、4、5、9、11、12、15、17、22、29、37、75、97、101、121、125、127、128、131、133、146、150、154、156、166、170、173、174、178、186、187、189、197、198、199、200、204、222、237、251、253、256、270、283、284、305、350、356、357、365、366、372、381、382、385、398、405、418、426、427、428、429、432、435、436、443、447、451和460的化合物。

【0200】 醫藥組成物

【0201】 本公開文本提供了一種醫藥組成物，所述醫藥組成物包含本文所述的化合物（例如，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽）和至少一種醫藥上可接受的賦形劑或載劑。

【0202】 在實施例中，所述醫藥組成物包含式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述醫藥組成物包含式 (I-A) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述醫藥組成物包含式 (I-B) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述醫藥組成物包含式 (I-C) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述醫藥組成物包含式 (I-D) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述醫藥組成物包含式 (II) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述醫藥組成物包含式 (III) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述醫藥組成物包含式 (IV) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述醫藥組成物包含式 (V) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述醫藥組成物包含式 (VI) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述醫藥組成物包含式 (VI-A) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述醫藥組成物包含式 (VII) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述醫藥組成物包含式 (VII-A) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述

醫藥組成物包含式(VIII)的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述醫藥組成物包含式 (VIII-A) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述醫藥組成物包含式 (IX) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述醫藥組成物包含式 (IX-A) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述醫藥組成物包含式(X)的化合物或其醫藥上可接受的鹽。在實施例中，所述醫藥組成物包含式 (X-A) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽。

【0203】 例如使用常規載劑或賦形劑，本公開文本的醫藥組成物可以被配製用於以固體或液體形式投予。使用本領域已知的技術，組成物可以適於例如，口服投予（例如，作為溶液、混懸劑、片劑或膠囊）、腸胃外投予（例如，作為溶液、分散劑、混懸劑或乳劑，或作為用於回溶的乾粉）或外用施加（例如，作為乳膏、軟膏、貼劑或噴霧劑來應用於皮膚）。

【0204】 醫療用途

【0205】 本公開文本的化合物作為ERK5的抑制劑起作用，這使得它們在ERK5相關障礙和病症的治療中具有實用性。特別地，本公開文本的化合物可用於進行癌症的治療。

【0206】 從這一態樣來看，本公開文本提供了一種治療方法，所述治療方法包括向有需要的受試者投予治療有效量的本公開文本的化合物(例如，式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽）。在一個相關態樣，本公開文本了提供了本公開文本的化合物（例如，式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽）在藥劑製造中的用途。在另一個相關態樣，本公開文本提供了本公開文本的用於治療的化合物（例如，式(I)的化合物或其醫藥上可接受的鹽）。

【0207】 本公開文本的化合物可用於治療或預防：其中已知ERK5或其變

體或突變體起作用的疾病或有害病症；與*MAPK7*（即，ERK5基因）表現增加和/或ERK5活性增加相關的疾病或障礙；以及其中ERK5活性的抑制或拮抗作用是有益的疾病或障礙。

【0208】 在一個態樣，本公開文本提供了治療或預防有需要的受試者的由ERK5介導的疾病或障礙或者涉及ERK5的疾病或障礙的方法，所述方法包括向所述受試者投予有效量的本公開文本的化合物（例如，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽）。在一個相關態樣，本公開文本提供了本公開文本的化合物（例如，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽）在製造用於治療或預防由ERK5介導的疾病或障礙或者涉及ERK5的疾病或障礙的藥劑中的用途。在另一個相關態樣，本公開文本提供了本公開文本的用於治療或預防由ERK5介導的疾病或障礙或涉及ERK5的疾病或障礙的化合物（例如，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽）。

【0209】 在另一個態樣，本公開文本提供了治療或預防有需要的受試者的與ERK5相關的疾病或障礙（例如，癌症）的方法，所述方法包括向所述受試者投予有效量的本公開文本的化合物（例如，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽）。在一個相關態樣，本公開文本提供了本公開文本的化合物（例如，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽）在製造用於治療或預防與ERK5相關的疾病或障礙（例如，癌症）的藥劑中的用途。在另一個相關態樣，本公開文本提供了本公開文本的用於治療或預防與ERK5相關的疾病或障礙（例如，癌症）的化合物（例如，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽）。

【0210】 在另一個態樣，本公開文本提供了治療或預防有需要的受試者的癌症的方法，所述方法包括向所述受試者投予有效量的本公開文本的化合物（例

如，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽）。在一個相關態樣，本公開文本提供了本公開文本的化合物（例如，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽）在製造用於治療或預防癌症的藥劑中的用途。在另一個相關態樣，本公開文本提供了本公開文本的用於治療或預防癌症的化合物（例如，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽）。

【0211】 在實施例中，所述化合物減少血管生成、減少或預防轉移、減少炎症、阻斷腫瘤發生（例如，部分地或完全地）、減少生長抑制逃避、減少或抑制癌性細胞或癌前細胞的生長、抑制癌性細胞或癌前細胞的增殖、和/或減少癌性細胞或癌前細胞的存活。

【0212】 在實施例中，癌症的特徵在於*MAPK7*（即，ERK5基因）表現增加和/或ERK5活性增加。在實施例中，癌症具有升高的ERK5活性。在實施例中，癌症過度表現ERK5。在實施例中，癌症的特徵在於*MAPK7*基因組擴增和/或組成性啟動的ERK5訊號傳導。在實施例中，癌症具有基因組擴增的ERK5。在實施例中，癌症具有組成性啟動的ERK5訊號傳導。

【0213】 在實施例中，癌症是實體瘤（例如，黑色素瘤、癌或母細胞瘤）。在其他實施例中，癌症是白血病（例如，慢性淋巴細胞白血病，CLL；急性髓細胞性白血病，AML；或慢性髓細胞性白血病，CML）。

【0214】 在實施例中，癌症是原發性腫瘤。在其他實施例中，癌症是繼發性腫瘤（例如，轉移性腫瘤）。

【0215】 在實施例中，癌症選自乳腺癌（例如，導管乳腺癌或乳腺腺癌）、肝癌、腎癌（例如，肝細胞癌）、攝護腺癌、結直腸癌（CRC）、肺癌（例如，非小細胞肺癌，NSCLC；肺腺癌；或肺鱗狀細胞癌）、胰腺癌（例如，腺癌）、

卵巢癌、腦癌（例如，膠質母細胞瘤）、子宮頸癌（例如，腺癌）、胃癌、皮膚癌、膽管癌症（例如，膽管癌）、神經系統癌症（例如，神經母細胞瘤）和黑色素瘤。

【0216】 在實施例中，癌症選自白血病（例如，急性白血病、急性淋巴細胞白血病、急性顆粒球白血病、急性成髓細胞白血病、急性早幼顆粒球白血病、急性骨髓單核球白血病、急性單核球白血病、急性紅血球性白血病、慢性白血病、慢性顆粒球白血病或慢性淋巴細胞白血病）、真性紅細胞增多症、淋巴瘤（例如，霍奇金病或非霍奇金病）、瓦登斯特隆巨球蛋白血症和多發性骨髓瘤。

【0217】 在實施例中，癌症選自白血病（例如，慢性髓性白血病）、乳腺癌、多發性骨髓瘤、結腸癌、腎細胞癌、間皮瘤、腺癌、神經母細胞瘤和肝細胞癌。

【0218】 在另一個態樣，本公開文本提供了抑制ERK5活性的方法，所述方法包括使ERK5（例如，包含ERK5的細胞）與本公開文本的化合物（例如，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽）接觸。在實施例中，所述方法是體外或離體方法。在其他實施例中，所述方法是體內方法。在一個相關態樣，本公開文本提供了抑制細胞中ERK5活性的體外方法，所述方法包括使所述細胞與本公開文本的化合物（例如，式 (I) 的化合物或其醫藥上可接受的鹽）接觸。

【0219】 本公開文本的化合物（例如，式 (I) 的化合物）及其醫藥上可接受的鹽可以作為醫藥組成物投予，所述醫藥組成物可以任選地包含一種或多種醫藥上可接受的賦形劑。

【0220】 應當理解，本公開文本的多個態樣的方法和治療可以透過以醫藥組成物的形式向受試者投予有效量的本公開文本的化合物（例如，式 (I) 的化合

物或其醫藥上可接受的鹽）來實現，所述醫藥組成物可以任選地包含一種或多種醫藥上可接受的賦形劑，如本文所述。

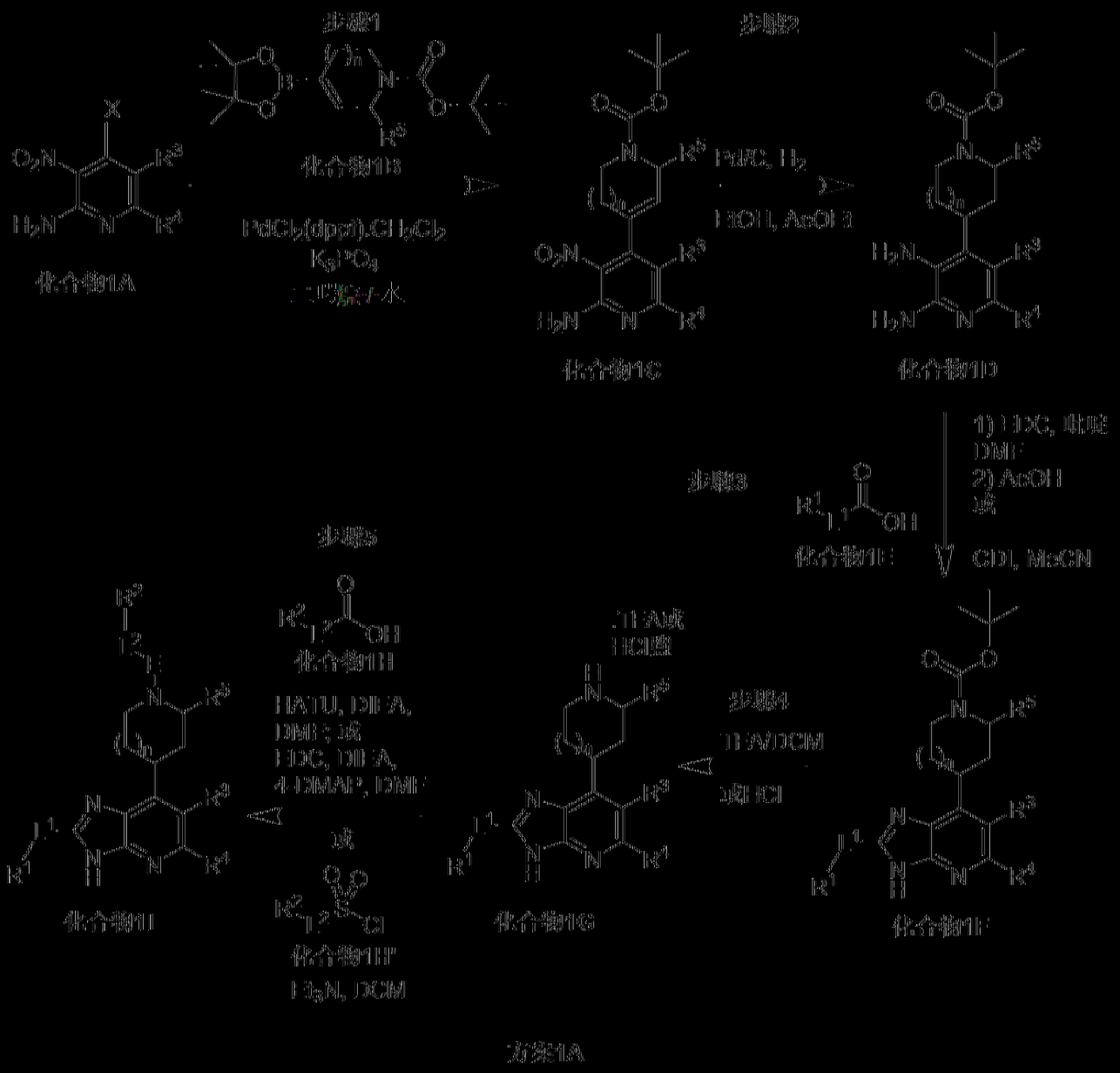
【0221】 本公開文本的化合物可以單獨（例如，作為單一療法）或與一種或多種癌症療法組合使用。

【0222】 在本文中已經總體上進行了描述，提供以下非限制性實例以一步說明本公開文本。

【0223】 **實例**

【0224】 通用合成方案

【0225】 以下方案即方案1A說明了根據本公開文本和實例製備化合物的示例性方式：

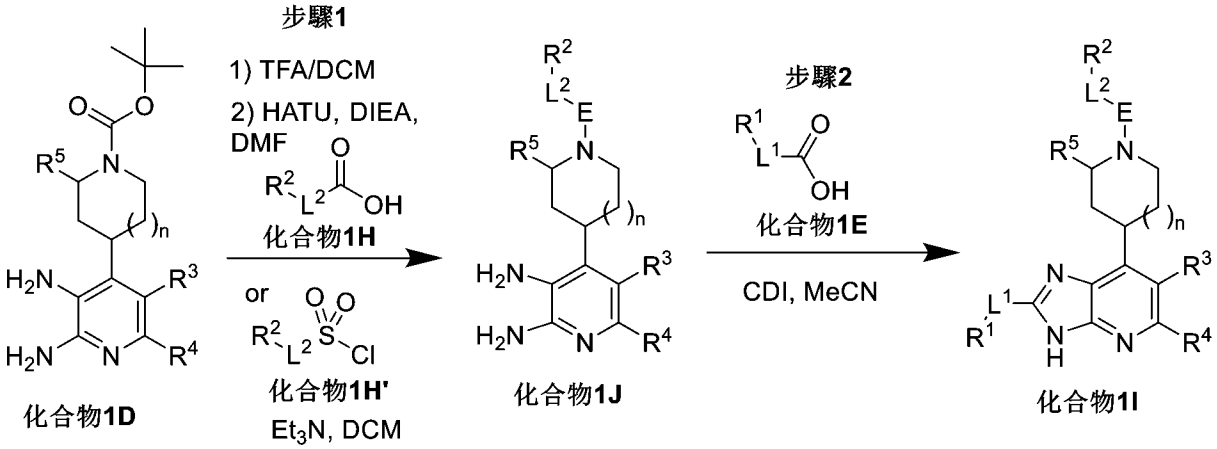


方案1A

[0226] 根據方案1A（其中R^1、L^1、R^2、L^2、R^3、R^4、R^5和n可以例如如上所述），在步驟1中，化合物1C可以透過以下方式來獲得：在二噁烷和水的混合物中於鹼（如碳酸鉀）的存在下使用例如催化劑（如與DCM絡合的[1,1鈀）雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)）透過將溶劑加熱至回流而在化合物1A（其中X可以為I、Br或Cl）與化合物1B之間發生鈴木偶聯。在步驟2中，例如，化合物1C可以透過以下方式而還原為化合物1D：在40°C下在5巴以下的氫氣（H_2）壓力下在催化劑（如Pd/C）的情況下進行氫化。然後，在步驟3中，例如，化合物1D可以透過以下方式而轉化為化合物1F：將其添加到羧酸（化合物1E）和CDI

在乙腈中的預混溶液中，隨後加熱至回流。可替代地，可以使用本領域具有通常知識者已知的條件（如在鹼（如吡啶）的存在下在溶劑（像DMF）中的EDC，隨後與AcOH一起加熱至高達80°C）使化合物1D與化合物1E偶聯，以提供化合物1F。在步驟4中，化合物1F可以透過以下方式而轉化為化合物1G：在溶劑（如MeOH）中用酸（如純TFA或在二噁烷中的HCl溶液）進行處理。在步驟5中，化合物1I（其中E是-C(O)-）可以透過以下方式來獲得：使用本領域具有通常知識者已知的條件（如在4-DMAP和DIEA的存在下在溶劑（像DMF）中的EDC或在DIEA的存在下在溶劑（像DMF）中的HATU）而在化合物1G與化合物1H之間發生肽偶聯。化合物1I（其中E是-$S(O)_2$-）可以透過以下方式來獲得：使用本領域具有通常知識者已知的條件（例如，在溶劑（像DCM）中用鹼（如三乙胺）處理）用化合物1H'處理化合物1G。

【0227】 將化合物1D轉化為化合物1I的替代方式在以下方案即方案1B中進行說明：

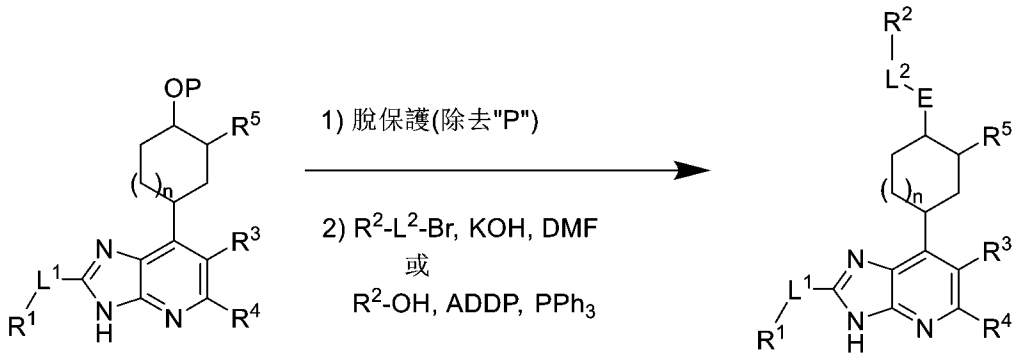


方案1B

【0228】 根據方案1B（其中R^1、L^1、R^2、L^2、R^3、R^4、R^5和n可以如上所述），在步驟1中，例如，化合物1J可以透過以下方式來獲得：在溶劑（如DCM）

中用酸（如TFA）處理化合物1D，隨後使用本領域具有通常知識者已知的條件（如在鹼（如DIEA）的存在下在溶劑（像DMF）中的HATU）而與化合物1H進行肽偶聯，或者與化合物1H'和鹼（如三乙胺）在溶劑（像DCM）中進行反應。然後，在步驟2中，化合物1J可以透過以下方式而轉化為化合物1I（其中E是-C(O)-或-$S(O)_2$-）：使用條件（例如像在乙腈中的CDI）與化合物1E進行偶聯，隨後加熱至回流。

【0229】 化合物（其中E是-O-）可以透過與以上所示的方法進行類比（例如，使用方案1A的修改版本）來合成。例如，可以使化合物1G的類似物（以碳原子代替哌啶氮並且攜帶受保護的羥基）（以下化合物1G'）脫保護，並且透過烷基化（例如，使用威廉姆遜反應以得到烷基醚）或光延反應（例如，以得到芳基或雜芳基醚）使其偶聯至含有R^2的基團。這在以下方案1C中進行說明：



化合物1G'　　化合物1I'

方案1C

【0230】 實驗技術

【0231】 在400和500 MHz下的^{1}H NMR光譜分別在Bruker Avance DRX-400和Bruker Avance DPX-500光譜儀上進行，其中在溶劑二甲基亞碸-d_6（DMSO-d_6）中的化學位移（δ，以ppm計）參考在引證溫度下的2.5 ppm。耦合常數（J）以赫茲給出。

【0232】 對於在以下合成程序中的中間體，在UPLC Acquity Waters儀器、光散射檢測器Sedere和SQD Waters質譜儀上獲得液相層析/質譜（LC/MS），使用UV檢測DAD 210 < l < 400 nm和柱Acquity UPLC CSH C18 1.7 μm，尺寸2.1 x 30 mm，移動相H_2O + 0.0% HCO_2H/CH_3CN + 0.0% HCO_2H。

【0233】 對於作為以下合成方法的最終產物製備的化合物（即，對於實例1-461的化合物），如按方法1、方法2或方法3指定的獲得LC/MS。

【0234】 *方法1*

【0235】 在以下條件下使用正負電噴霧電離（ES+/-）在帶有Waters SQD2的Waters ACQUITY UPLC儀器上獲得液相層析/質譜（LC/MS）：

柱	ACQUITY CORTECS C18+，1.7 μm，2.1 x 50 mm
溶劑	A：H_2O + 0.1%甲酸 B：CH_3CN + 0.1%甲酸
柱溫	40°C
流速	1 mL/min
梯度	線性梯度（3 min）：從0至2 min：2%至100% B；從2至2.6 min：100% B；從2.6至2.7 min：100%至2% B；從2.7至3 min：2% B
UV檢測	PDA：191-499 nm或210-400 nm
MS檢測	掃描：85-1500 uma

【0236】 *方法2*

【0237】 在以下條件下使用正負電噴霧電離（ES+/-）在帶有Waters SQD2的Waters ACQUITY UPLC儀器上獲得液相層析/質譜（LC/MS）：

柱	ACQUITY CSH C18+，1.7 μm，2.1 x 50 mm
溶劑	A：H_2O + 0.1%甲酸 B：CH_3CN + 0.1%甲酸
柱溫	60°C
流速	1 mL/min

梯度	線性梯度（2.5 min）：從0至2.1 min：3%至100% B；從2.1至2.45 min：100% B；從2.45至2.5 min：100%至3% B；或 線性梯度（3 min）：從0至0.1 min，3% B；從0.1至2.1 min：3%至97% B；從2.1至2.45 min：97% B；從2.5至3 min：97% B
UV檢測	PDA：195-380 nm
MS檢測	掃描：85-1500 uma

【0238】 *方法3*

【0239】 在以下條件下使用正負電噴霧電離（ES+/-）在帶有Waters SQD2的Waters ACQUITY UPLC儀器上獲得液相層析/質譜（LC/MS）：

柱	ACQUITY CSH C18+，1.7 µm，2.1 x 50 mm
溶劑	A：H_2O + 0.1%甲酸 B：CH_3CN + 0.1%甲酸
柱溫	60°C
流速	1 mL/min
梯度	線性梯度（10 min）：從0至8.6 min：3%至97% B；從8.6至9.6 min：97% B；從9.6至9.8 min：97%至3% B；從9.8至10 min：3% B
UV檢測	PDA：195-380 nm
MS檢測	掃描：85-1500 uma

【0240】 除非另有說明，否則所有合成反應都在惰性蒙氣下進行。在以下實例中，當起始產品的來源未指定時，應當理解所述產品是已知的化合物（例如，來自供應商（如Sigma-Aldrich）的可商購的化合物）。

【0241】 透過如以下合成方法中指定的以下方法之一進行化合物的異構體分離（例如，對掌性分離）。

【0242】 *方法CS1*

【0243】 使用chiralpak IC柱（20 µm，100 x 230 mm）對相應的混合物（例

如，其0.19 mmol）進行分離，用（正庚烷30%，EtOH 70%）+ 0.1% TEA洗脫（流速400 mL/min，在265 nm處UV檢測）。

【0244】 *方法CS2*

【0245】 使用chiralpak AD柱（20 μm，350 x 76.5 mm）對相應的混合物（例如，其0.30 mmol）進行分離，用（正庚烷80%，EtOH 20%）+ 0.1% TEA洗脫（流速400 mL/min，在265 nm處UV檢測）。

【0246】 *方法CS3*

【0247】 使用I Cellulose 5柱（5 μm，250 x 30 mm）對相應的混合物（例如，其0.08 mmol）進行分離，用（正庚烷40%，EtOH 60%）+ 0.1% TEA洗脫（流速1 mL/min，在265 nm處UV檢測）。

【0248】 *方法CS4*

【0249】 使用Chiralcel OD-H柱（5 μm，250 x 30 mm）對相應的混合物（例如，其0.1 mmol）進行分離，用（正庚烷85%，EtOH 15%）+ 0.1% TEA洗脫（流速40 mL/min，在265 nm處UV檢測）。

【0250】 *方法CS5*

【0251】 使用Phenomenex Cellulose-4柱（20 μm，350 x 76.5 mm）對相應的混合物（例如，其0.35 mmol）進行分離，用（正庚烷50% TEA 0.1%，EtOH 50% TEA 0.1%）洗脫（流速24 L/h，在265 nm處UV檢測）。

【0252】 *方法CS6*

【0253】 使用i-amylose-3柱（5 μm，250 x 30 mm）對相應的混合物（例如，其0.08 mmol）進行分離，用（正庚烷80%，EtOH 20%）+ TEA 0.1%洗脫（流速40 mL/min，在265 nm處UV檢測）。

【0254】 *方法CS7*

【0255】 使用Chiralpak AS柱（10 μm，250 x 4.6 mm）對相應的混合物（例如，其0.26 mmol）進行分離，用（MeOH 40%，CO2 60%）+ TEA 0.1%洗脫（流速120 mL/min，在254 nm處UV檢測）。

【0256】 *方法CS8*

【0257】 使用Whelk 01 SS柱（10 μm，250 x 4.6 mm）對相應的混合物（例如，其0.09 mmol）進行分離，用（正庚烷80% TEA 0.1%，EtOH 20% TEA 0.1%）洗脫（流速1 mL/min，在265 nm處UV檢測）。

【0258】 *方法CS9*

【0259】 使用Chiralpak IJ柱（5 μm，250 x 30 mm）對相應的混合物（例如，其0.18 mmol）進行分離，用（MeOH 20%，CO_2 80%）洗脫（流速200 mL/min，在265 nm處UV檢測）。

【0260】 *方法CS10*

【0261】 使用Cellulose 4柱（5 μm，250 x 4.6 mm）對相應的混合物（例如，其0.11 mmol）進行分離，用（正庚烷40%，EtOH 60%）+ 0.1% TEA洗脫（流速1 mL/min，在265 nm處UV檢測）。

【0262】 *方法CS11*

【0263】 使用Chiralpak OZ-H柱（5 μm，250 x 30 mm）對相應的混合物（例如，其0.07 mmol）進行分離，用（正庚烷80%，EtOH 20%）+ 0.1% TEA洗脫（流速40 mL/min，在265 nm處UV檢測）。

【0264】 *方法CS12*

【0265】 使用Chiralpak AY柱（20 μm，230 x 100 mm）對相應的混合物（例

如，其0.18 mmol）進行分離，用（正庚烷80%，EtOH 20%）+ 0.1% TEA洗脫（流速400 mL/min，在265 nm處UV檢測）。

【0266】 *方法CS13*

【0267】 使用Chiralpak OZ柱（20 μm，250 x 4.6 mm）對相應的混合物（例如，其0.28 mmol）進行分離，用（正庚烷20%，EtOH 80%）+ 0.1% TEA洗脫（流速1 mL/min，在265 nm處UV檢測）。

【0268】 *方法CS14*

【0269】 使用Chiralpak IG柱（5 μm，250 x 30 mm）對相應的混合物（例如，其0.075 mmol）進行分離，用（正庚烷85%，乙醇15%）+ 0.1% TEA洗脫（流速40 mL/min，在265 nm處UV檢測）。

【0270】 *方法CS15*

【0271】 使用chiralpak AD柱（20 μm，50 x 300 mm）對相應的混合物（例如，其0.10 mmol）進行分離，用（CO_2（SFC）85%，MeOH 15%）+ 0.1% TEA洗脫（流速200 mL/min，在265 nm處UV檢測）。

【0272】 *方法CS16*

【0273】 使用XSELECT CSH prep C18柱（5 μm，50 x 250 mm）對相應的混合物（例如，其0.16 mmol）進行分離，用（H_2O + 0.1% HCOOH，MeCN，梯度）洗脫（流速80 mL/min，在265 nm處UV檢測）。

【0274】 *方法CS17*

【0275】 使用Chiracel OD-I柱（20 μm，76.5 x 350 mm）對相應的混合物（例如，其0.25 mmol）進行分離，用（正庚烷70/EtOH 30）+ 0.1% TEA洗脫（流速400 mL/min，在280 nm處UV檢測）。

【0276】 *方法CS18*

【0277】 使用Chiralpak IH柱（5 μm，250 x 30 mm）對相應的混合物（例如，其0.18 mmol）進行分離，用（正庚烷82%，乙醇18%）+ 0.1% TEA洗脫（流速40 mL/min，在265 nm處UV檢測）。

【0278】 *方法CS19*

【0279】 使用Phenomenex lux amylose-1柱（5 μm，250 x 30 mm）對相應的混合物（例如，其0.36 mmol）進行分離，用（正庚烷80%，EtOH 20%）+ TEA 0.1%洗脫（流速45 mL/min，在265 nm處UV檢測）。

【0280】 *方法CS20*

【0281】 使用Chiralpak IF柱（5 μm，250 x 30 mm）對相應的混合物（例如，其0.18 mmol）進行分離，用（正庚烷80%，乙醇20%）+ 0.1% TEA洗脫（流速1 mL/min，在265 nm處UV檢測）。

【0282】 *方法CS21*

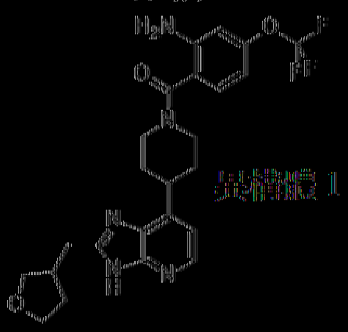
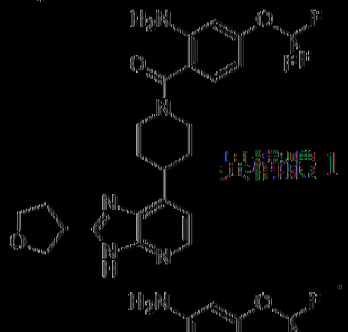
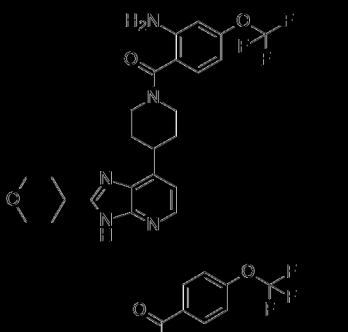
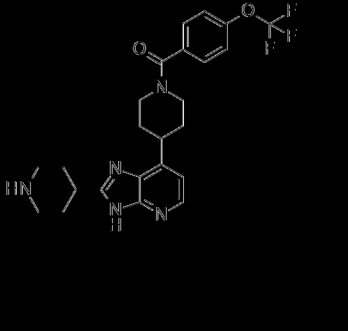
【0283】 使用Chiralpak AS-H柱（5 μm，20 x 250 mm）對相應的混合物進行分離，用CO_2/30%（MeOH + 0.1% TEA）洗脫，流速50 mL/min，在254 nm處UV檢測，背壓調節器100巴，T = 40°C。

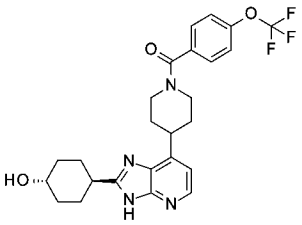
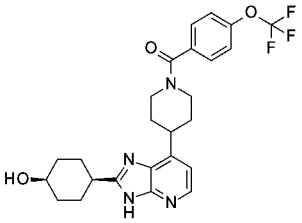
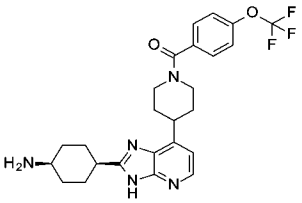
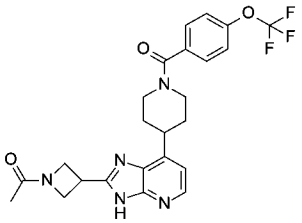
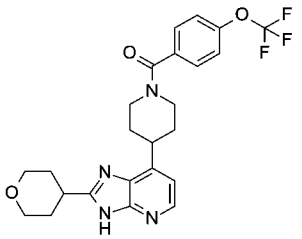
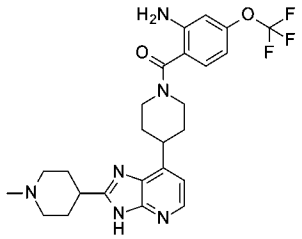
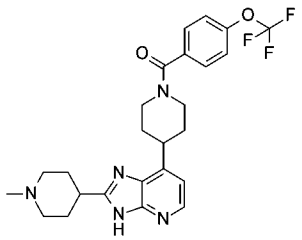
【0284】 實例1至461 - 化合物

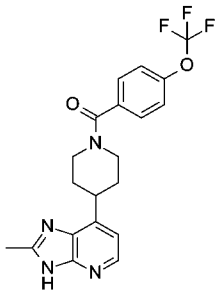
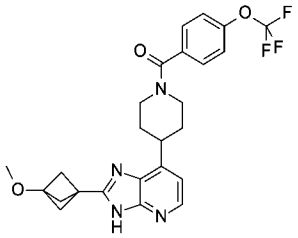
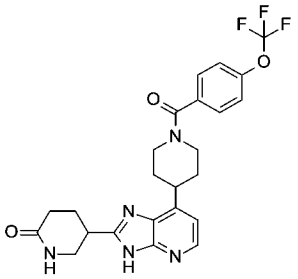
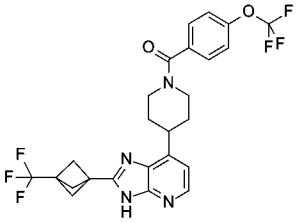
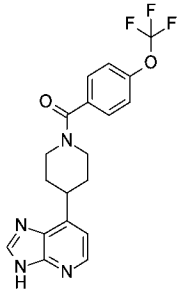
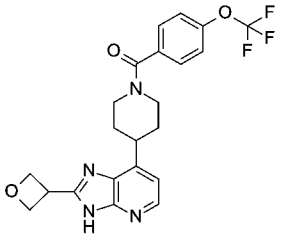
【0285】 下表1列出了在以下合成實例中合成的化合物。

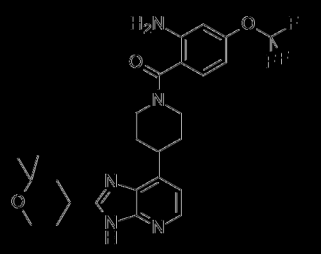
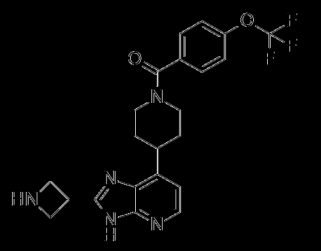
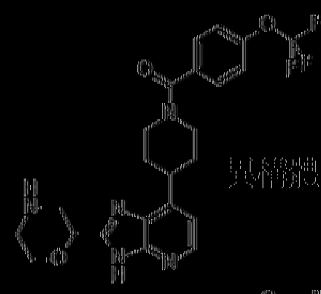
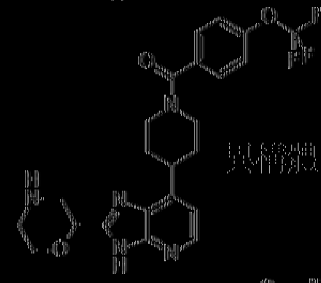
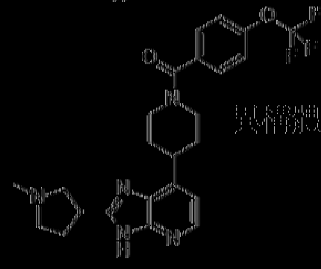
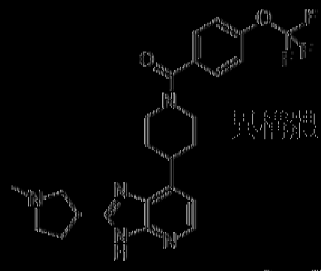
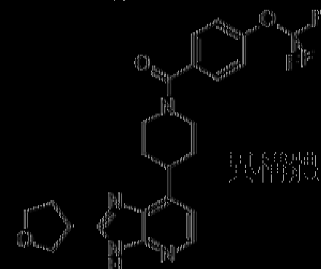
【0286】 **表1：**

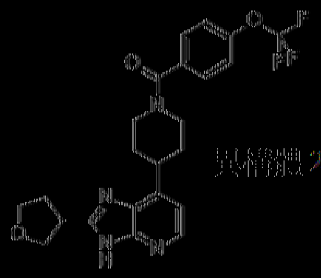
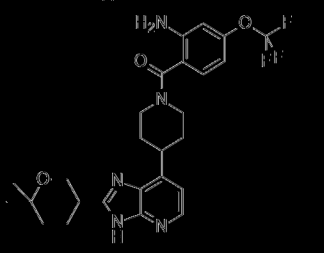
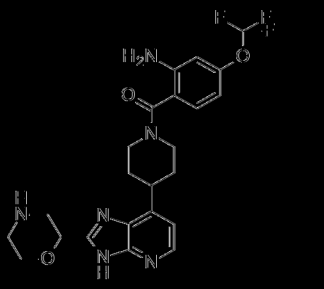
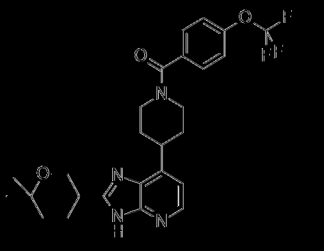
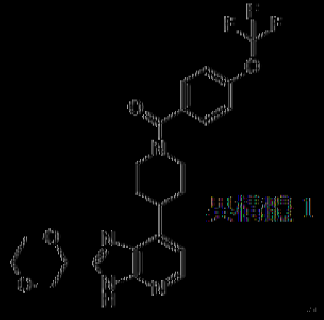
實例編號	結構	名稱

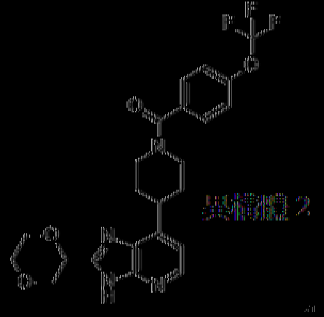
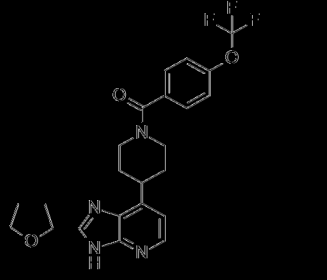
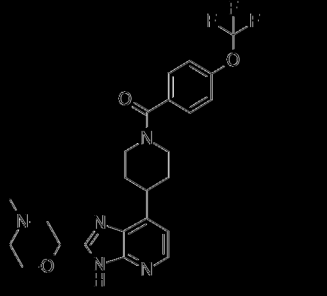
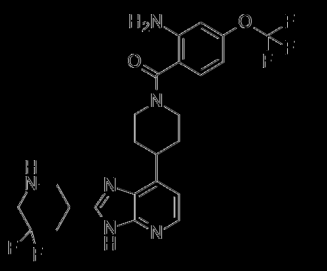
實例編號	結構	名稱
1	 異構體 1	(2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基)(4-(2-(四氫呋喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基)甲酮異構體1
2	 異構體 2	(2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基)(4-(2-(四氫呋喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基)甲酮異構體2
3	 異構體 1	(2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基)(4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基)甲酮異構體1
4	 異構體 2	(2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基)(4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基)甲酮異構體2
5		(2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基)(4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基)甲酮
6		(4-(2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲酮

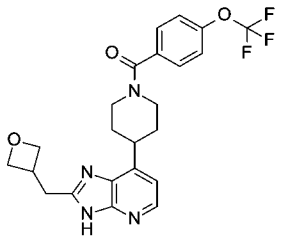
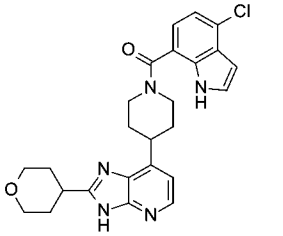
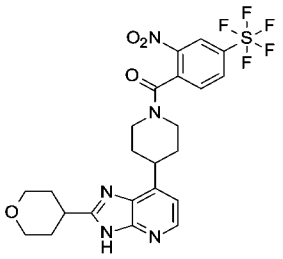
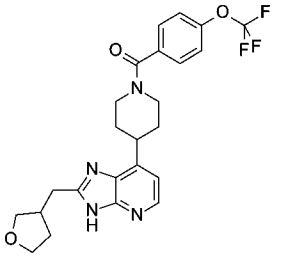
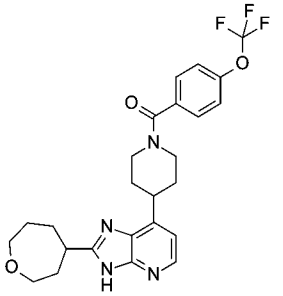
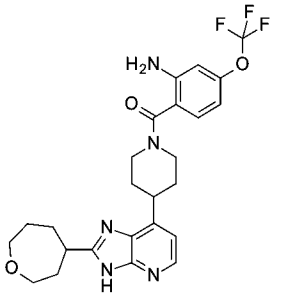
實例編號	結構	名稱
7		反式-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
8		順式-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
9		順式-[4-[2-(4-胺基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
10		1-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環丁烷-1-基]乙酮
11		[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
12		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
13		[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

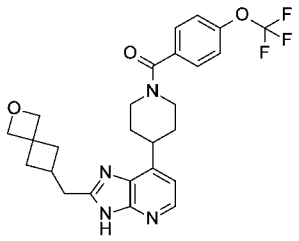
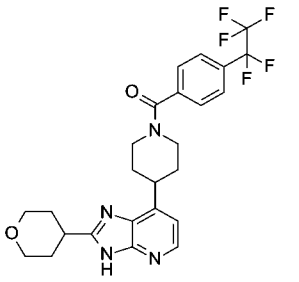
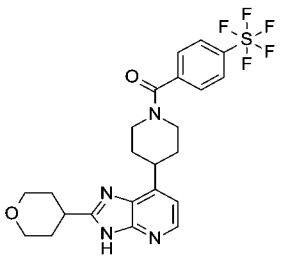
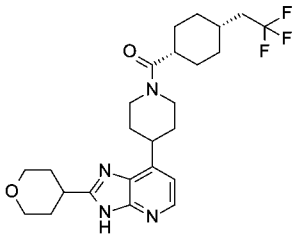
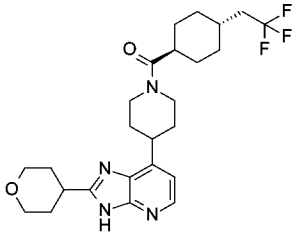
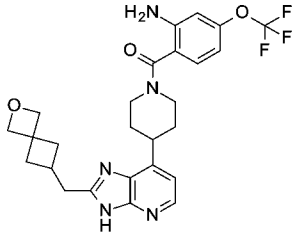
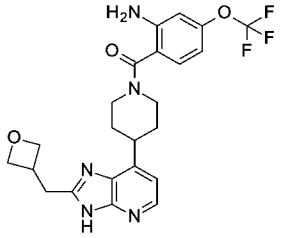
實例編號	結構	名稱
14		[4-(2-甲基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
15		[4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
16		(外消旋)-5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮
17		[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
18		[4-(3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
19		[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

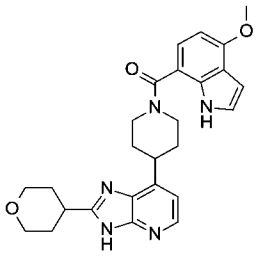
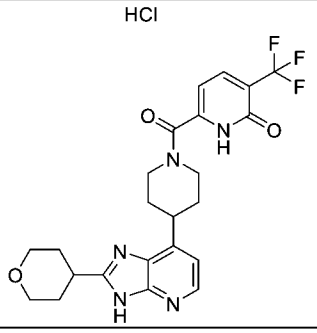
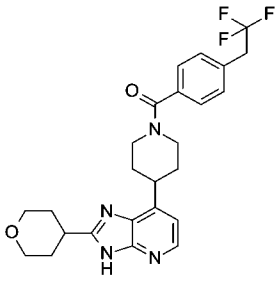
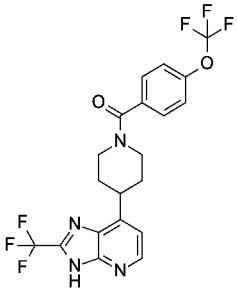
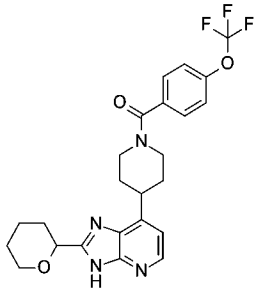
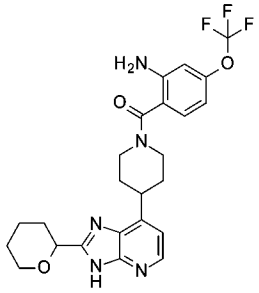
實例編號	結構	名稱
20		(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基甲酮
21		[4-[2-(氮雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
22	 異構體1	[4-(2-吡咯啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1
23	 異構體2	[4-(2-吡咯啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體2
24	 異構體1	[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1
25	 異構體2	[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體2
26	 異構體1	[4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1

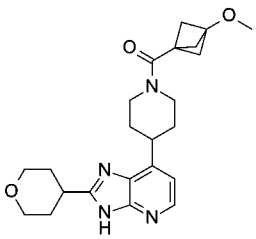
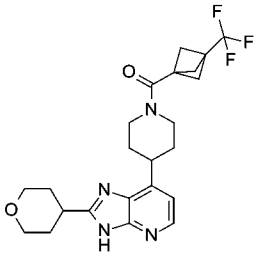
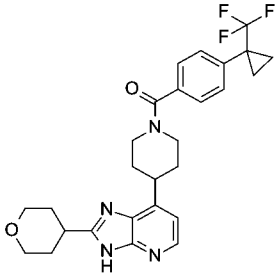
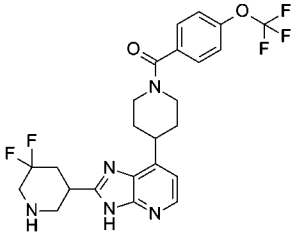
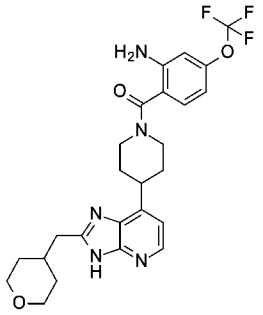
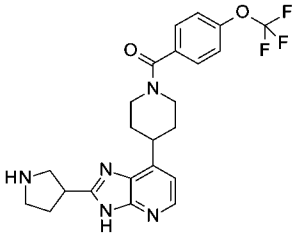
實例編號	結構	名稱
27	 異構體2	4-(2,4-二氟苯甲醯基)-3-[(3S)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮異構體2
28		(外消旋)-[2-胺基-4-(二氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
29		(外消旋)-[2-胺基-4-(二氟甲氧基)苯基]-[4-(2-甲基-2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
30		(外消旋)-[4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮
31		(外消旋)-[4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮
32	 異構體1	[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1

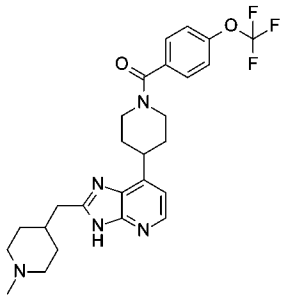
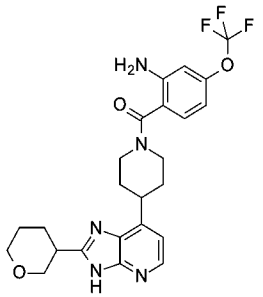
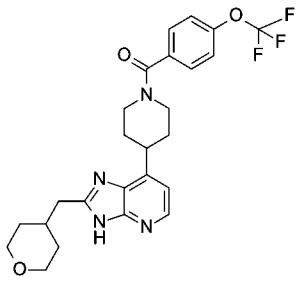
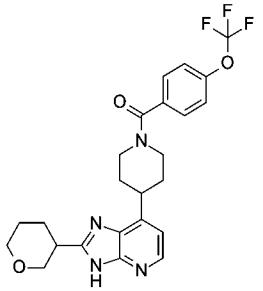
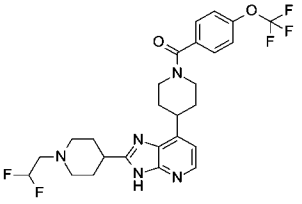
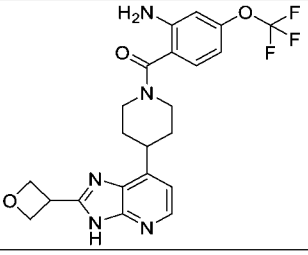
實例編號	結構	名稱
33		[4-[2-(1,4-二㗁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體2
34		(外消旋)-[4-(2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
35		(外消旋)-[4-[2-(4-甲基哌啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
36		(外消旋)-2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
37		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
38		[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

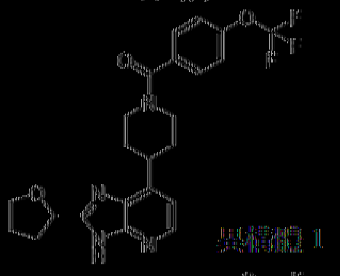
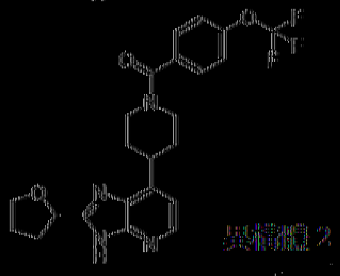
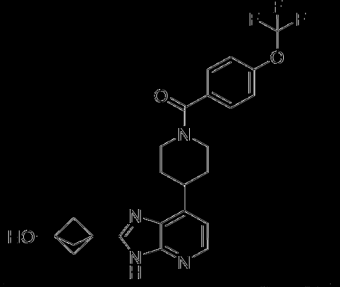
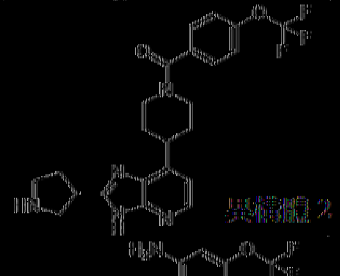
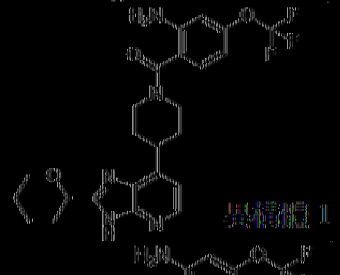
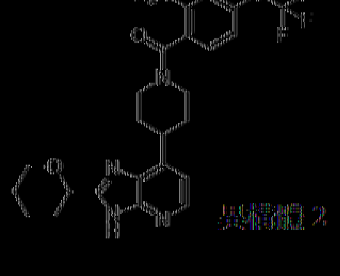
實例編號	結構	名稱
39		[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
40		(4-氯-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
41		[2-硝基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
42		(外消旋)-[4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
43		(外消旋)-[4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
44		(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

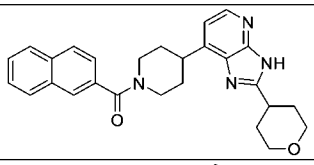
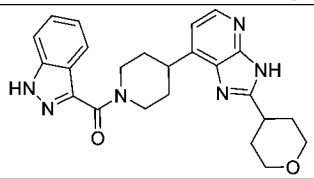
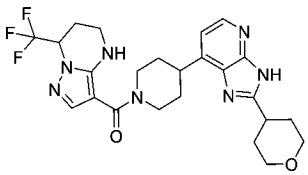
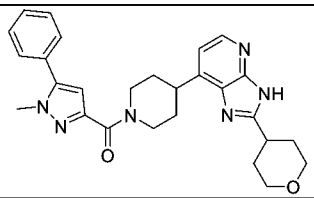
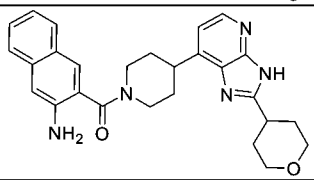
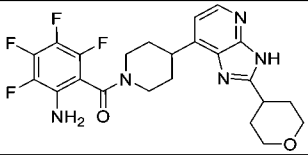
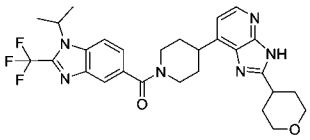
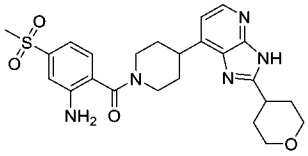
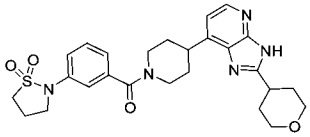
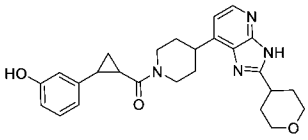
實例編號	結構	名稱
45		[4-[2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
46		[4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
47		[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
48		(順式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)環己基]甲酮
49		(反式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)環己基]甲酮
50		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
51		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

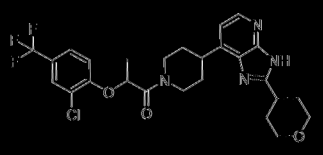
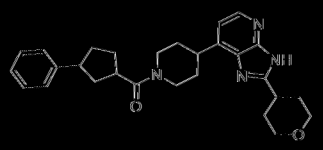
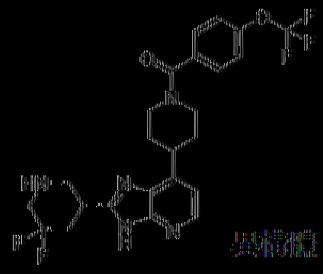
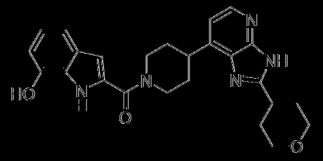
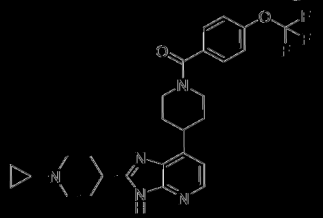
實例編號	結構	名稱
52		(4-甲氧基-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
53		6-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮鹽酸鹽
54		[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]甲酮
55		[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(三氟甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
56		(外消旋)-[4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
57		(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

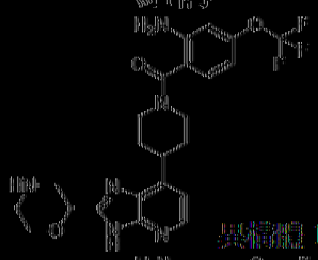
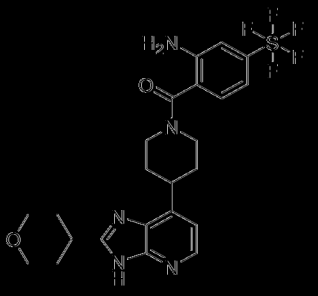
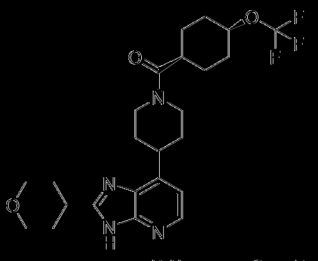
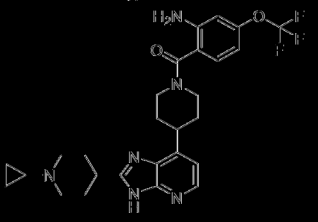
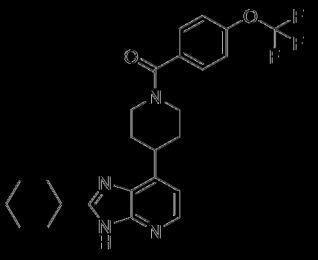
實例編號	結構	名稱
58		(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
59		[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]甲酮
60		[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]甲酮
61		(外消旋)-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
62		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
63		(外消旋)-[4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

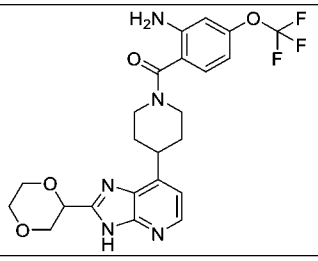
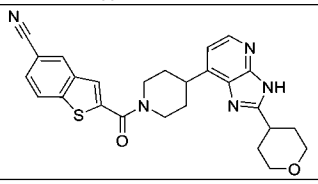
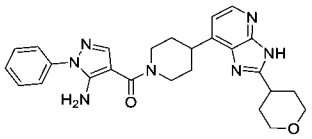
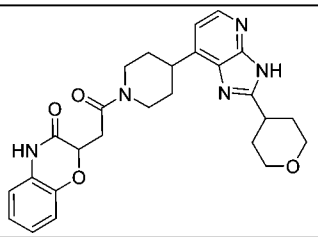
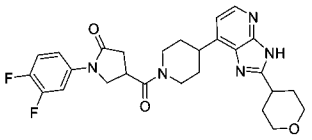
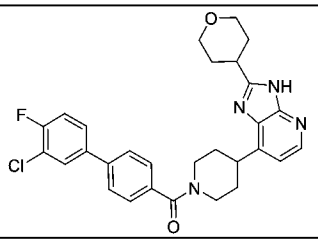
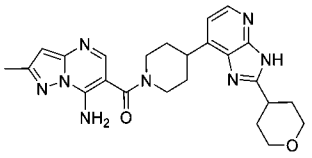
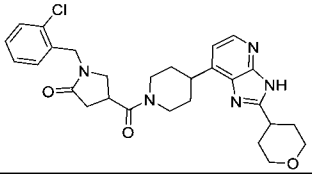
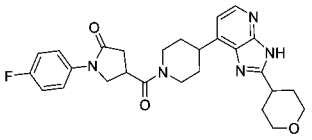
實例編號	結構	名稱
64		[4-[2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
65		(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
66		[4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
67		(外消旋)-[4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
68		[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
69		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

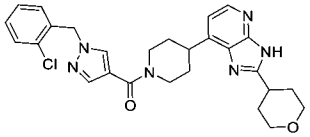
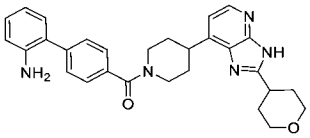
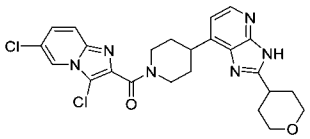
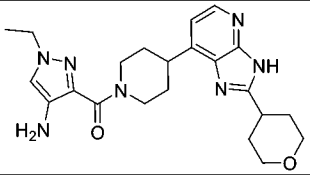
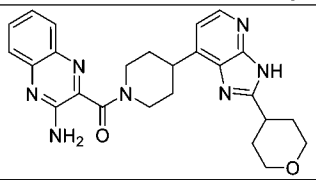
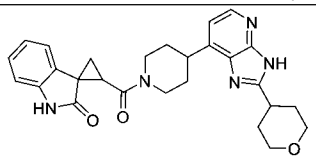
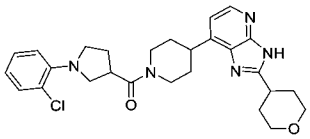
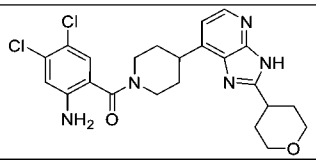
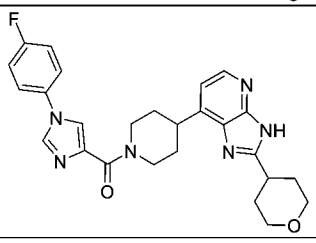
實例編號	結構	名稱
10	 異構體 1	4-[2-(四氫吡喃-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1
11	 異構體 2	4-[2-(四氫吡喃-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體2
12		4-[2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
13	 異構體 1	4-[2-(吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1
14	 異構體 2	4-[2-(吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體2
15	 異構體 1	2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫吡喃-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1
16	 異構體 2	2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫吡喃-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體2

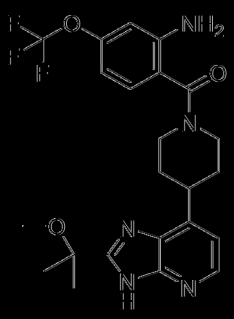
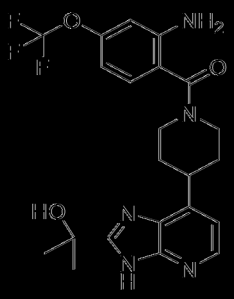
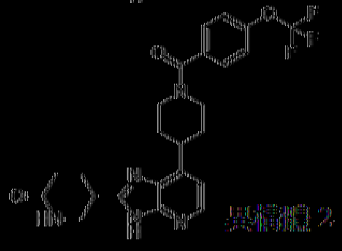
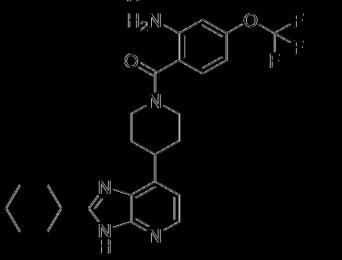
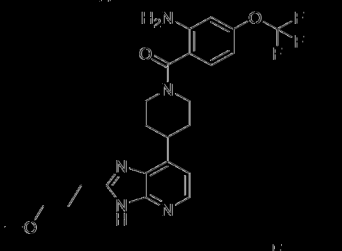
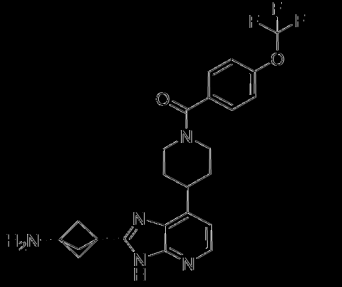
實例編號	結構	名稱
77		2-萘基-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
78		1H-吲唑-3-基-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
79		[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑並[1,5-a]嘧啶-3-基]甲酮
80		(1-甲基-5-苯基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
81		(3-胺基-2-萘基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
82		(2-胺基-3,4,5,6-四氟-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
83		[1-異丙基-2-(三氟甲基)苯並咪唑-5-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
84		(2-胺基-4-甲基磺醯基-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
85		[3-(1,1-二側氧基-1,2-噻唑烷-2-基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
86		[2-(3-羥基苯基)環丙基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

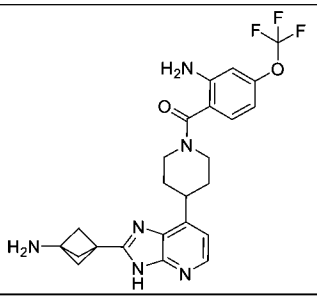
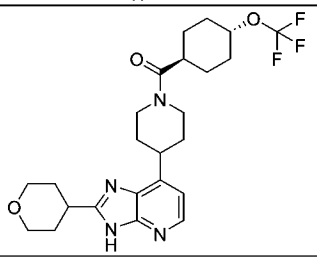
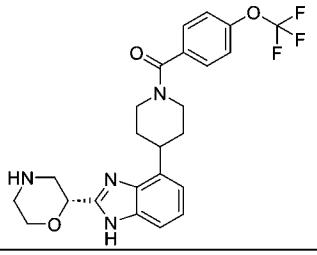
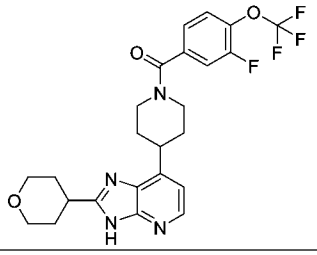
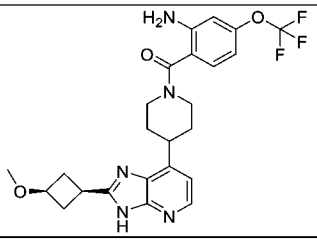
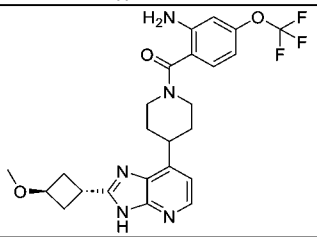
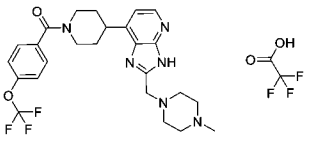
實例編號	結構	名稱
87		2-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯氧基]-1-[4-(2-吡啶氧基)-4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]丙-1-酮
88		(3-苯基環戊基)-[4-(2-吡啶氧基)-4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
89		[4-羥基-1-[2-(三氟甲氧基)苯基]吡唑-3-基]-[4-(2-吡啶氧基)-4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
90	 異構體1	[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1
91	 異構體2	[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體2
92		[3-胺基-4-苯基-5-(三氟甲基)-2-噻吩基]-[4-(2-吡啶氧基)-4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
93		(7-羥基-1H-吲哚-2-基)-[4-(2-吡啶氧基)-4-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
94		[4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
95		1-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮

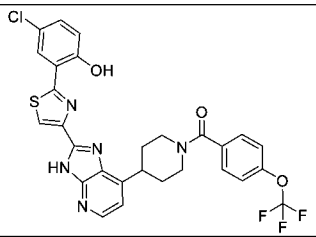
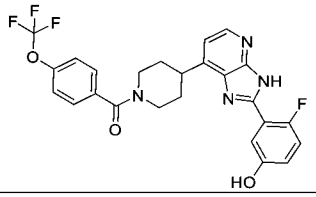
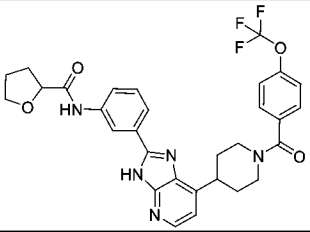
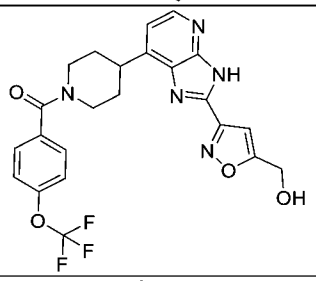
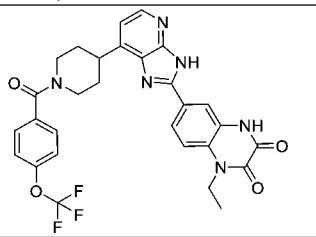
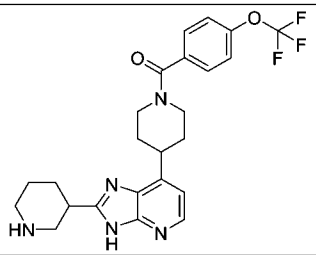
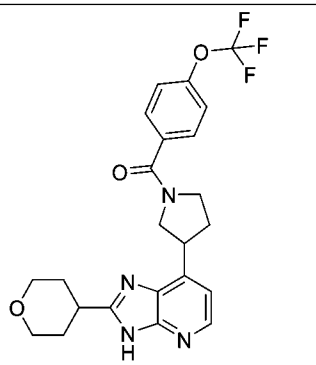
實例編號	結構	名稱
96	 異構體 1	2-胺基-4-(二氟甲氧基)苯基-[4-[2-(吡咯-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1
97	 異構體 2	2-胺基-4-(二氟甲氧基)苯基-[4-[2-(吡咯-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體2
98		2-胺基-4-(二氟-λ⁶-硫烷基)苯基-[4-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
99		(順式)-[4-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(二氟甲氧基)環己基]甲酮
100		1-[4-[7-[1-[2-胺基-4-(二氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮
101		[2-胺基-4-(二氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
102		[4-(2-環己基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮

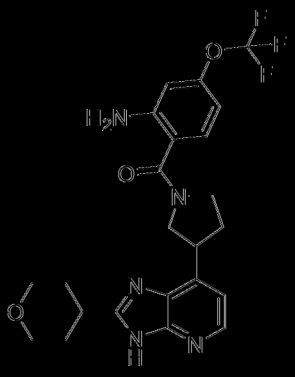
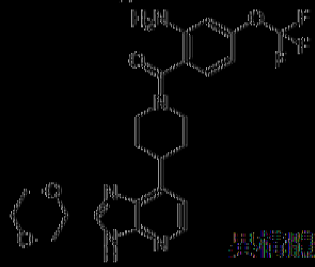
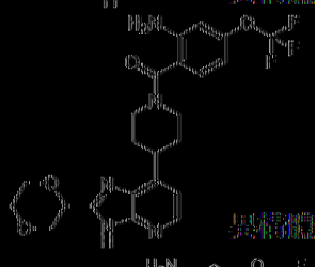
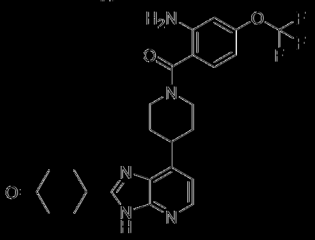
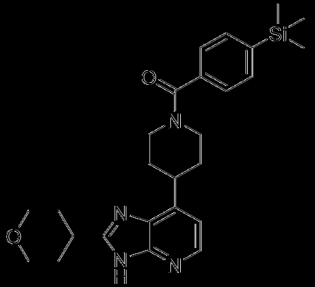
實例編號	結構	名稱
103		(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
104		2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]苯並噻吩-5-甲腈
105		(5-胺基-1-苯基-吡唑-4-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
106		2-[2-側氧基-2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]乙基]-4H-1,4-苯並噁呯-3-酮
107		1-(3,4-二氟苯基)-4-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮
108		[4-(3-氯-4-氟-苯基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
109		(7-胺基-2-甲基-吡唑並[1,5-a]嘧啶-6-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
110		1-[(2-氯苯基)甲基]-4-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮
111		1-(4-氟苯基)-4-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮

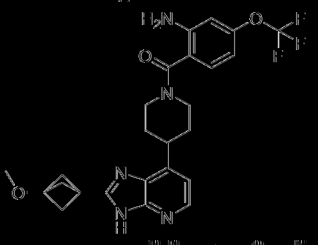
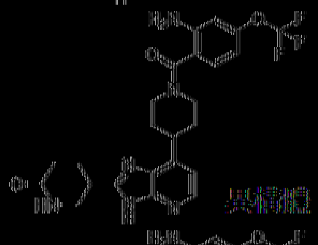
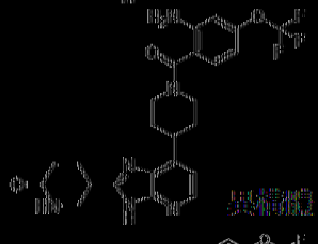
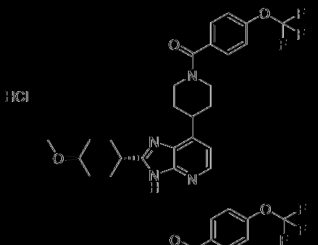
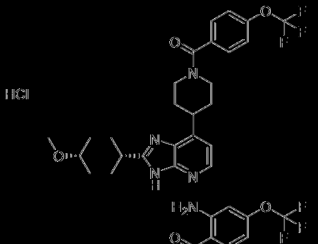
實例編號	結構	名稱
112		[1-[(2-氯苯基)甲基]吡唑-4-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
113		[4-(2-胺基苯基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
114		(3,6-二氯咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
115		(4-胺基-1-乙基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
116		(3-胺基喹喔啉-2-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
117		2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮
118		[1-(2-氯苯基)吡咯啶-3-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
119		(2-胺基-4,5-二氯-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
120		[1-(4-氟苯基)咪唑-4-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

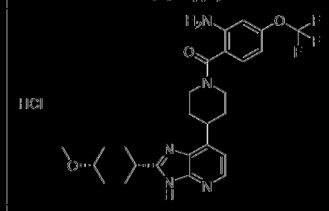
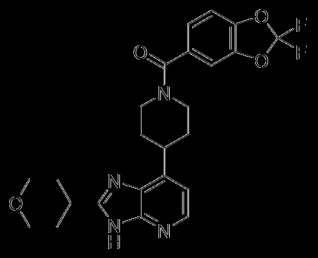
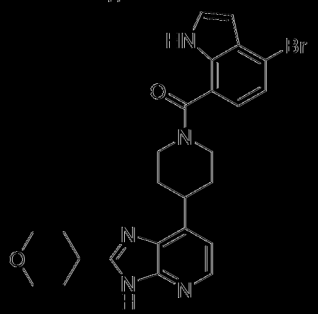
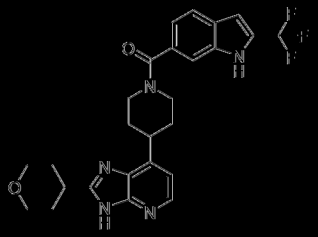
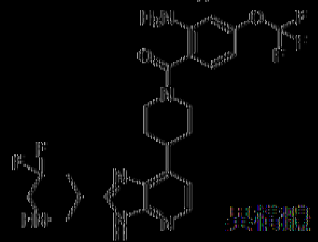
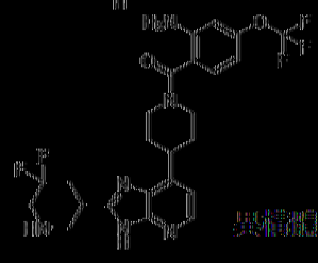
實例編號	結構	名稱
121		2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基-4-[2-(1-甲氧基-1-甲基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基甲酮
122		2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基-4-[2-(1-羥基-1-甲基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基甲酮
123		5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮異構體1
124		5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮異構體2
125		2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基-4-(2-環丙基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基甲酮
126		2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基-4-[2-(3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基甲酮
127		[4-[2-(3-胺基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

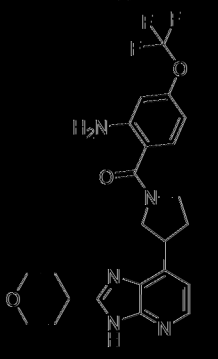
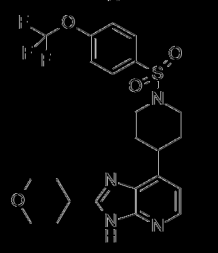
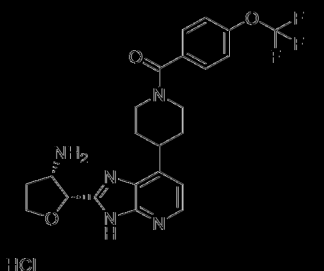
實例編號	結構	名稱
128		[4-[2-(3-胺基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
129		(反式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)環己基]甲酮
130		[4-[2-[(2R)-味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
131		[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
132		(順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
133		(反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
134		[4-[2-[(4-甲基哌呾-1-基)甲基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽

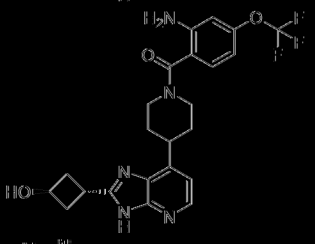
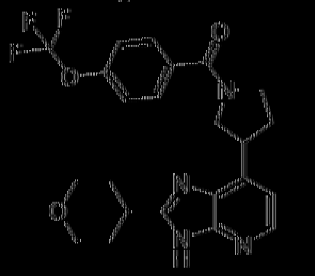
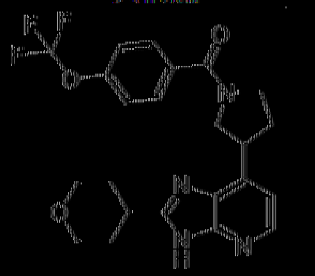
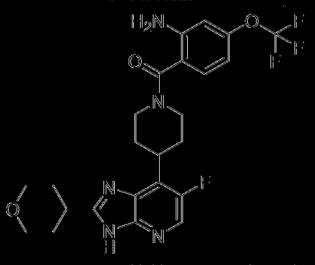
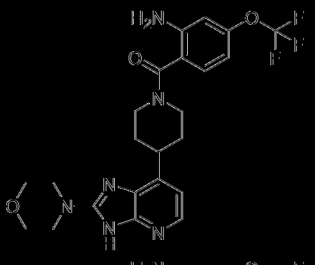
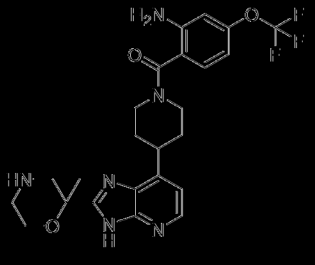
實例編號	結構	名稱
135		[4-[2-[2-(5-氯-2-羥基-苯基)噻唑-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
136		[4-[2-(2-氟-5-羥基-苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
137		N-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]四氫呋喃-2-甲醯胺
138		[4-[2-[5-(羥基甲基)異噁唑-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
139		1-乙基-3-羥基-6-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]喹喔啉-2-酮
140		(外消旋)-[4-[2-(3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
141		(外消旋)-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

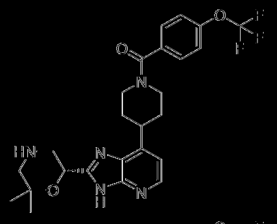
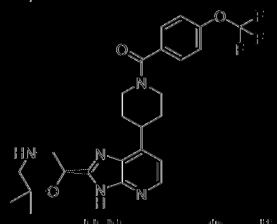
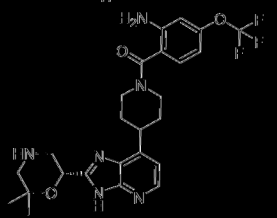
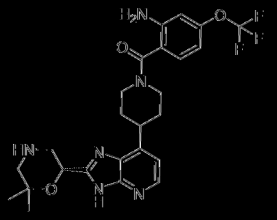
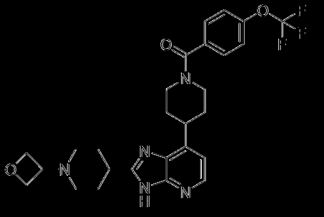
實例編號	結構	名稱
142		(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮
143		(4-溴苯基)-[4-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
144		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4]二噁烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1
145		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4]二噁烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體2
146		4-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]環丁酮
147		[4-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-(4-三甲基矽烷基苯基)甲酮

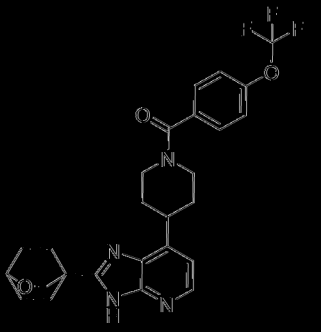
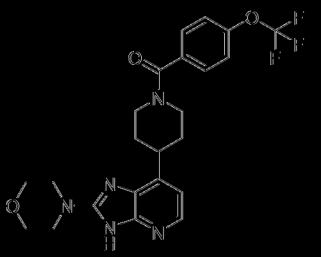
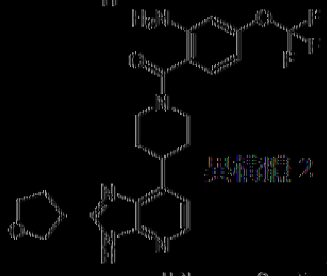
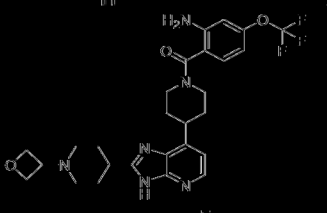
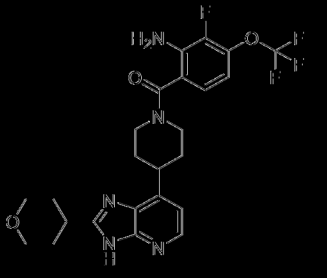
實例編號	結構	名稱
148		(順式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
149		(反式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
150		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
151		5-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-哌啶-2-酮異構體1
152		5-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-哌啶-2-酮異構體2
153		(反式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽
154		(順式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽
155		(反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽

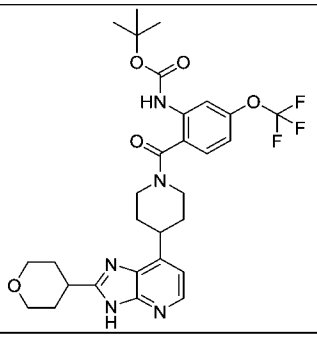
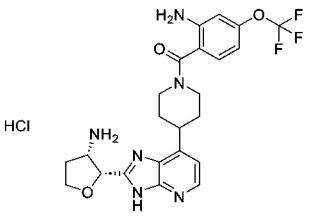
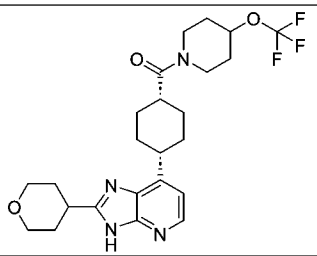
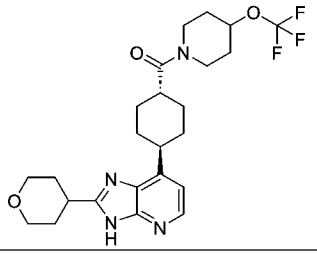
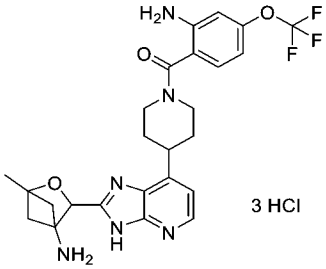
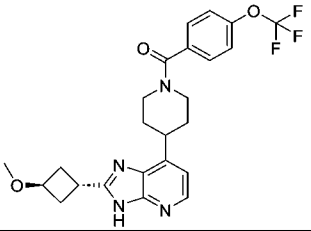
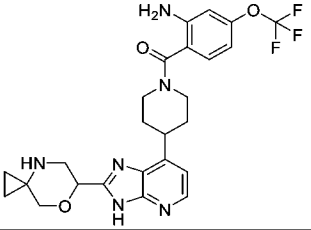
實例編號	結構	名稱
156		(順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽
157		(2,2-二氟-1,3-苯并二氧雜環戊-5-基)-[4-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
158		(4-溴-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
159		[4-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基]甲酮
160		[4-(環丙氧基)苯基]-[4-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
161		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1
162		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體2

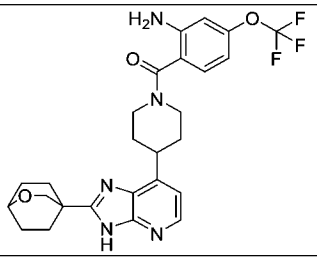
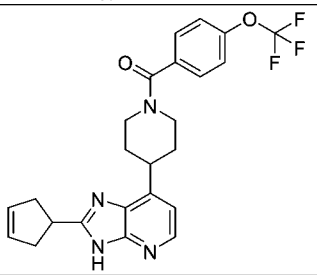
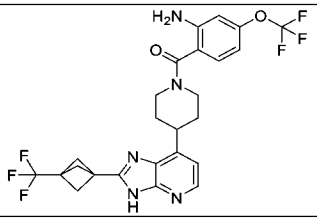
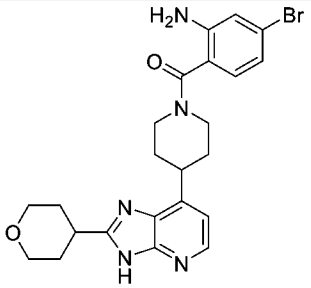
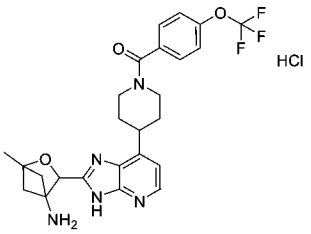
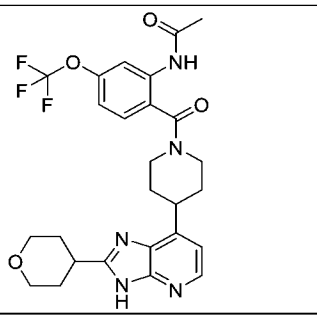
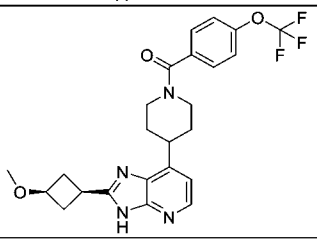
實例編號	結構	名稱
163		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基][3-(2-吡𠯿基)-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮異構體1
164		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基][3-(2-吡𠯿基)-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮異構體2
165		2-吡𠯿基-4-基-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
166		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基][4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1
167		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基][4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體2
168		[4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-胺基吡𠯿-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽

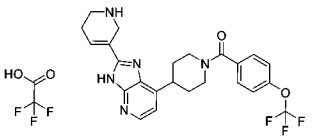
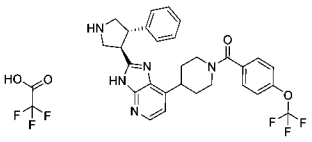
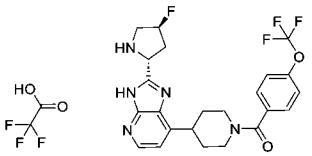
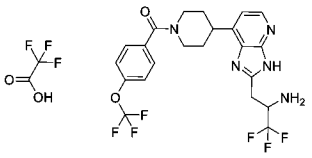
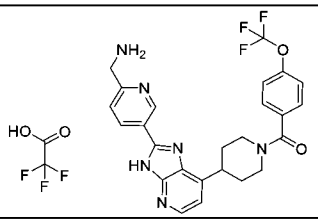
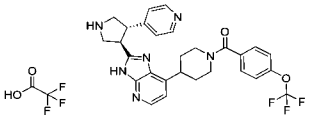
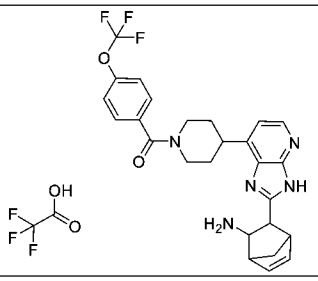
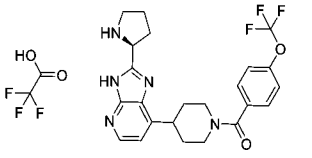
實例編號	結構	名稱
169		(順式)-2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
170		(反式)-2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
171		[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1
異構體 1		
172		[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體2
異構體 2		
173		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
174		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-N-味啉基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
175		(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-甲基味啉-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

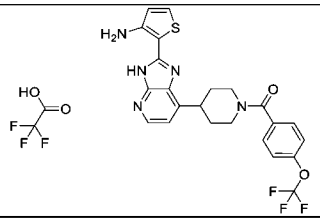
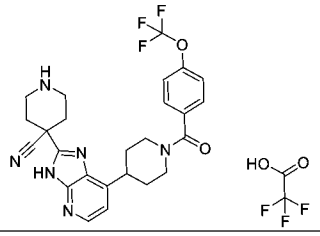
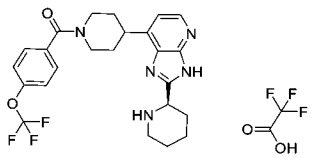
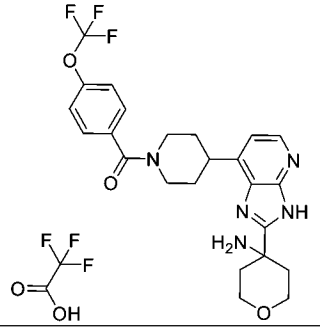
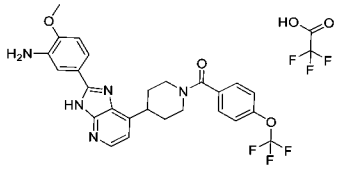
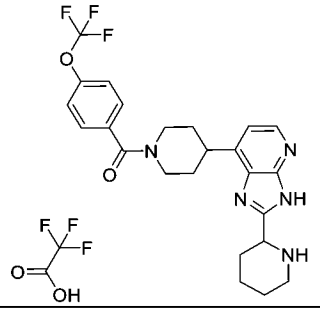
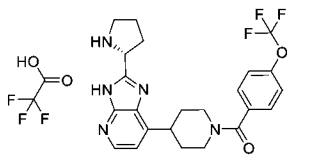
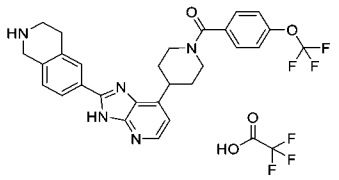
實例編號	結構	名稱
176		[4-[2-[(2S)-6,6-二甲基嗎啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽
177		[4-[2-[(2R)-6,6-二甲基嗎啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽
178		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1
179		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體2
180		(外消旋)-[4-[2-(7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽
181		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2S)-6,6-二甲基嗎啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽
182		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2R)-6,6-二甲基嗎啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽
183		[4-[2-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

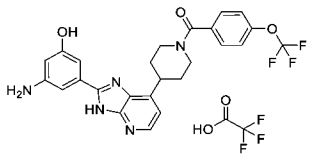
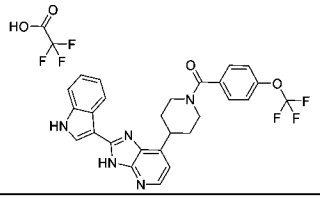
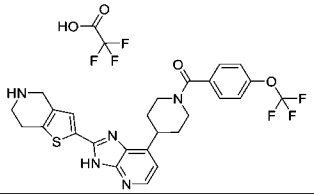
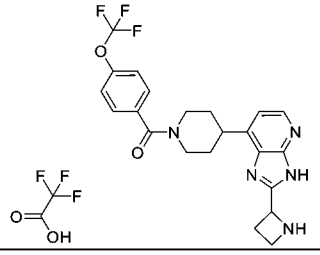
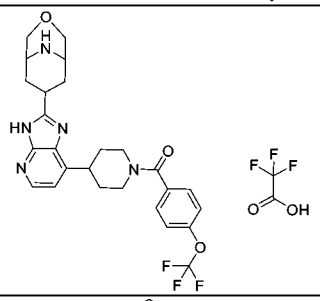
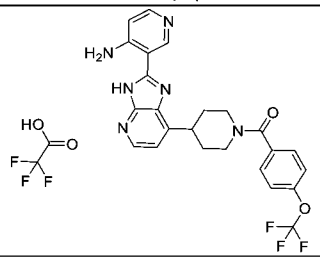
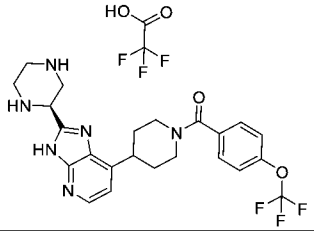
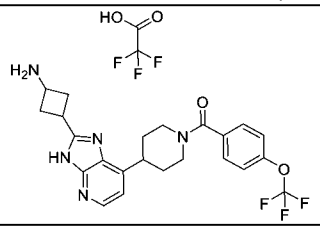
實例編號	結構	名稱
184		4-[2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
185		[4-(2-N-吡咯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
186		2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1
187		2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體2
188		2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
189		2-胺基-3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

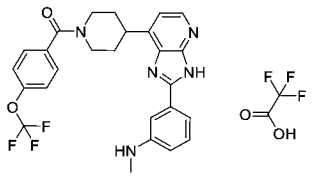
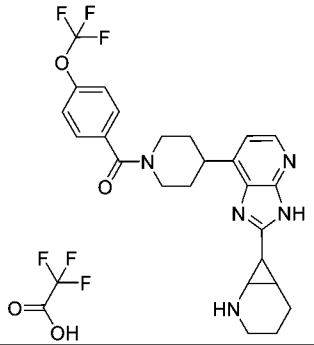
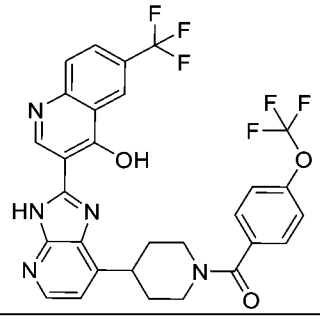
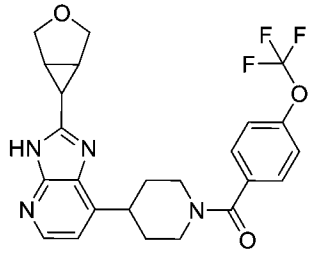
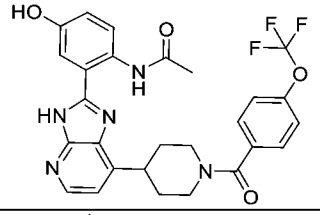
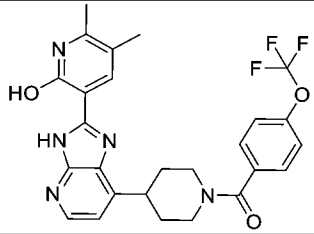
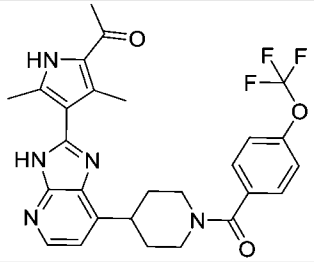
實例編號	結構	名稱
190		N-[2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯
191		[4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-胺基四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽
192		(順式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)環己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮
193		(反式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)環己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮
194		(外消旋)-[4-[2-(4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽
195		(反式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
196		(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

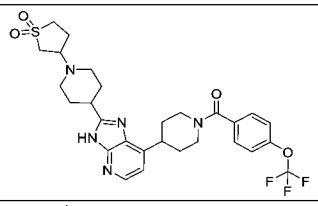
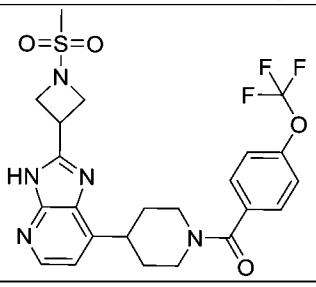
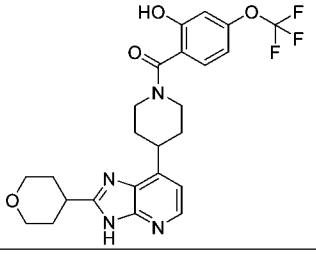
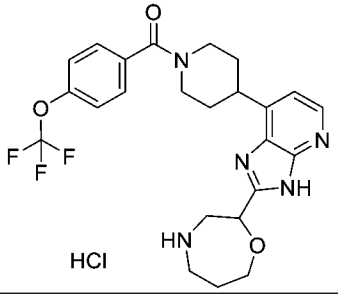
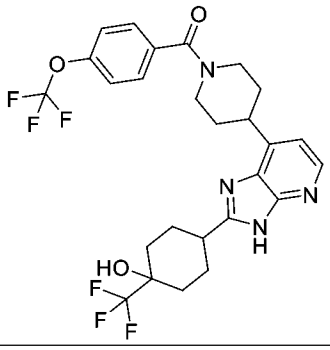
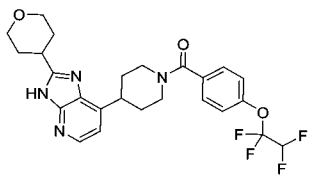
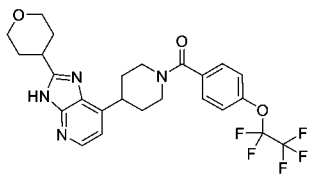
實例編號	結構	名稱
197		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
198		[4-(2-環戊-3-烯-1-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
199		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
200		(2-胺基-4-溴-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
201		(外消旋)-[4-[2-(4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽
202		N-[2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺
203		(反式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

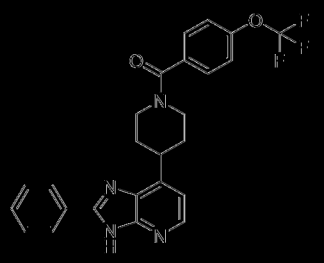
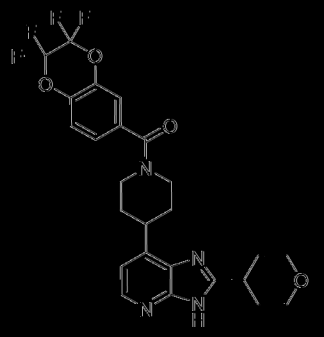
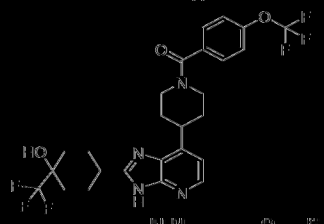
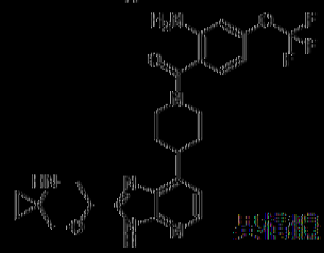
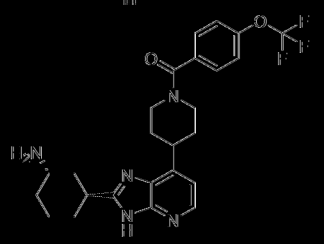
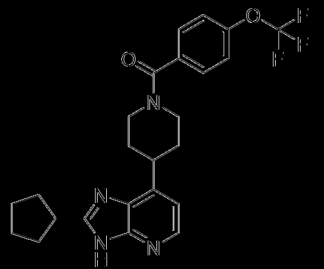
實例編號	結構	名稱
204		[4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-5-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
205		[4-[2-[(3R,4S)-4-苯基吡咯啶-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
206		[4-[2-[(2R,4S)-4-氟吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
207		(外消旋)-[4-[2-(2-胺基-3,3,3-三氟-丙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
208		[4-[2-[6-(胺基甲基)-3-吡啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
209		[4-[2-[外消旋-(3R,4S)-4-(4-吡啶基)吡咯啶-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
210		[4-[2-(3-胺基-2-雙環[2.2.1]庚-5-烯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
211		[4-[2-[(2S)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽

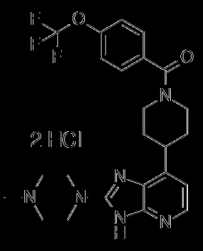
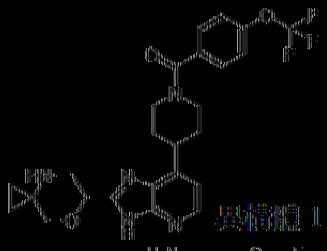
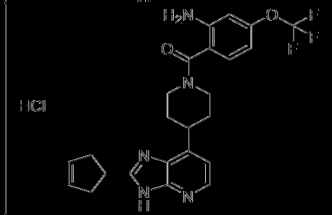
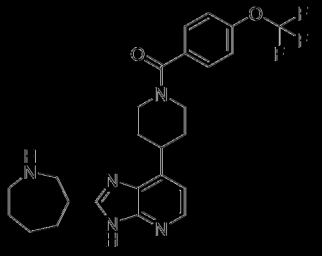
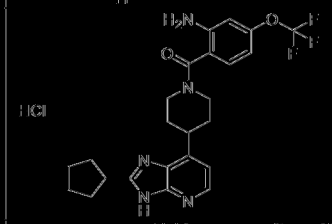
實例編號	結構	名稱
212		[4-[2-(3-胺基-2-噻吩基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
213		4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-4-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽
214		[4-[2-[(2R)-2-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
215		[4-[2-(4-胺基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
216		[4-[2-(3-胺基-4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
217		(外消旋)-[4-[2-(2-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
218		[4-[2-[(2R)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
219		[4-[2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽

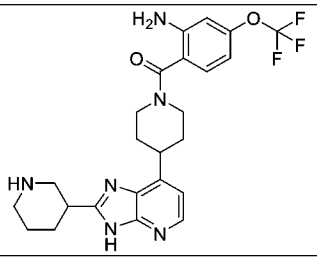
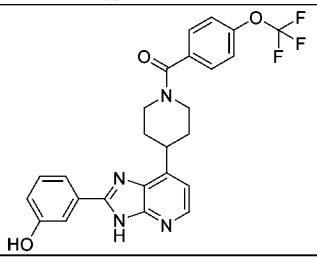
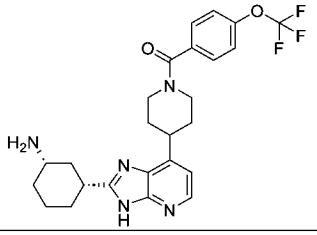
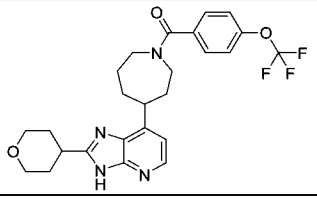
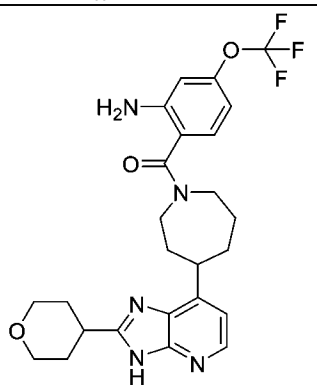
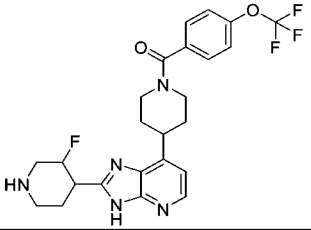
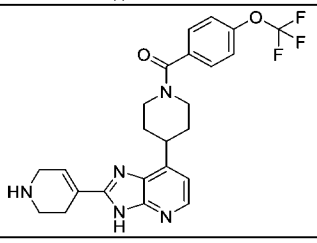
實例編號	結構	名稱
220		[4-[2-(3-胺基-5-羥基-苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
221		[4-[2-(1H-吲哚-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
222		[4-[2-(4,5,6,7-四氫噻吩並[3,2-c]吡啶-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
223		(外消旋)-[4-[2-(氮雜環丁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
224		(外消旋)-[4-[2-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
225		[4-[2-(4-胺基-3-吡啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
226		[4-[2-[(2R)-哌咔-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
227		[4-[2-(3-胺基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽

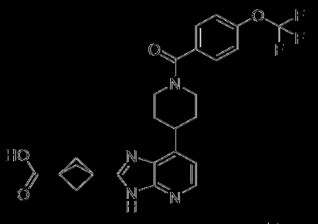
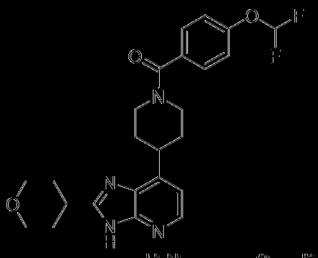
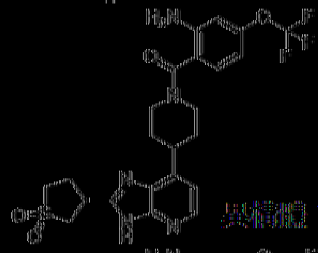
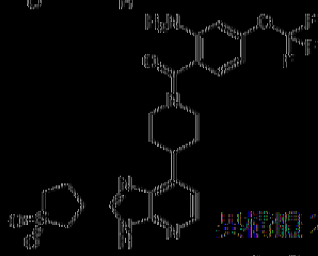
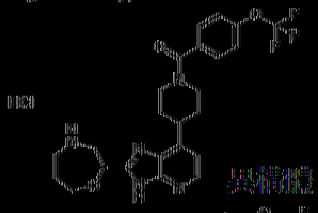
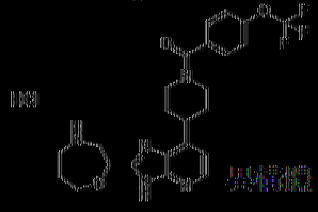
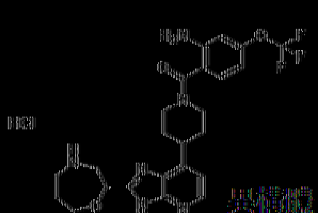
實例編號	結構	名稱
228		[4-[2-[3-(甲基胺基)苯基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
229		(外消旋)-[4-[2-(2-氮雜雙環[4.1.0]庚-7-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽
230		[4-[2-[4-羥基-6-(三氟甲基)-3-喹啉基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
231		(外消旋)-[4-[2-(3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
232		N-[4-羥基-2-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]乙醯胺
233		5,6-二甲基-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡啶-2-酮
234		1-[3,5-二甲基-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡咯-2-基]乙酮

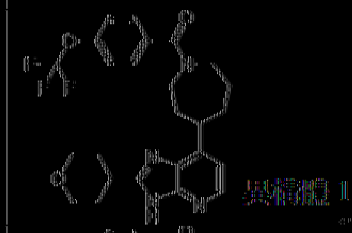
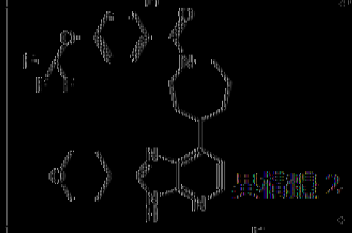
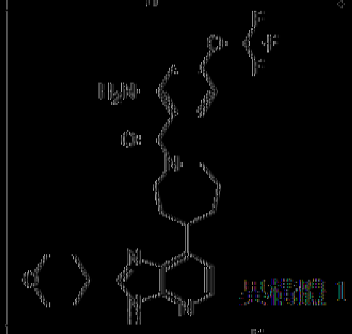
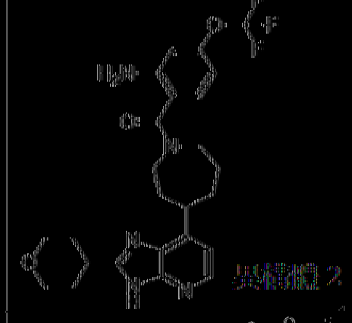
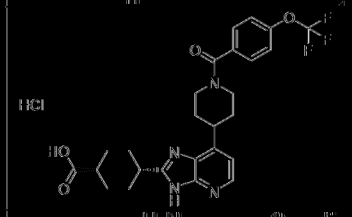
實例編號	結構	名稱
235		[4-[2-[1-(1,1-二側氧基硫雜環戊烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
236		[4-[2-(1-甲基磺醯基氮雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
237		[2-羥基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
238		(外消旋)-[4-[2-(1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽
239		[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
240		[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
241		[4-(1,1,2,2,2-五氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

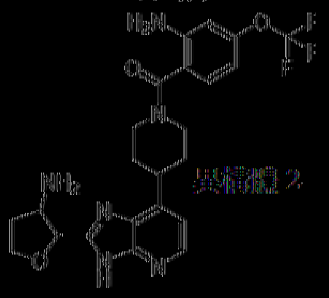
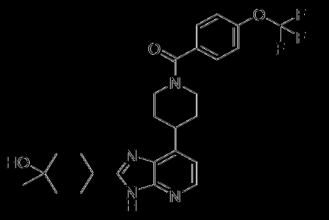
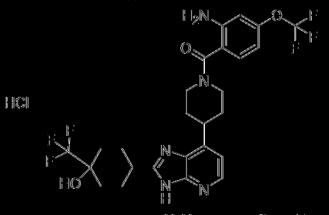
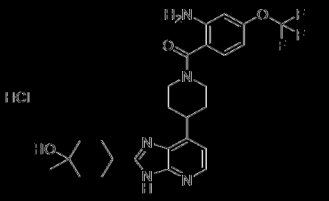
實例編號	結構	名稱
242		[4-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
243		(2,2,3,3-四氟-1,4-苯并二噁英-6-基)-[4-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
244		[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
245		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1
246		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體2
247		[4-[2-[外消旋-(1S,3S)-3-胺基環己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
248		[4-(2-環戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

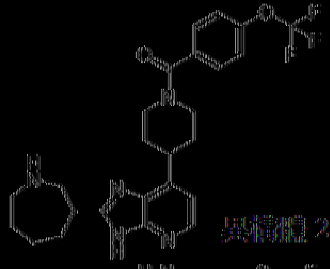
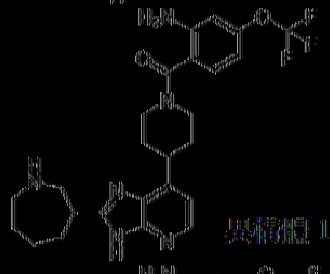
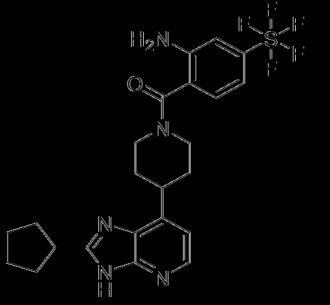
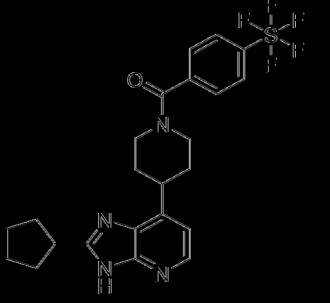
實例編號	結構	名稱
249		4-[2-(4-甲基哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽
250		4-[2-(7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1
251		(2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基)-[4-(2-環戊-3-烯-1-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽
252		(外消旋)-[4-[2-(氮雜環庚烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
253		(2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基)-[4-(2-環戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽
254		[4-[2-[4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1
255		[4-[2-[4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體2

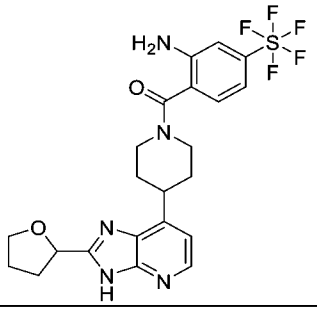
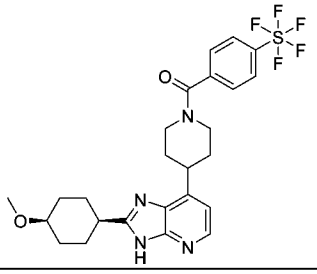
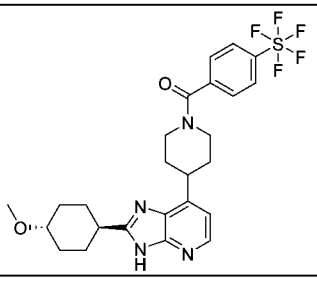
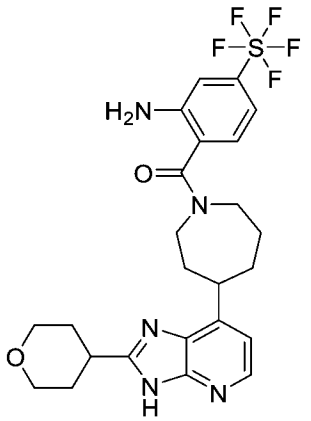
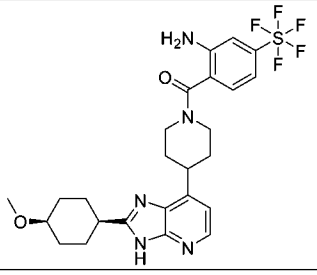
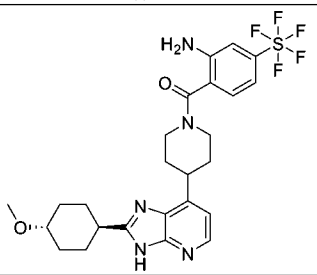
實例編號	結構	名稱
256		(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
257		[4-[2-(3-羥基苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
258		[4-[2-[外消旋-(1R,3S)-3-胺基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
259		(外消旋)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
260		(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮
261		(外消旋)-[4-[2-(3-氟-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
262		[4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

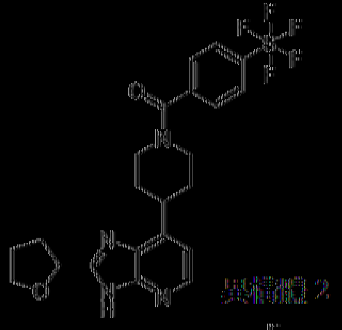
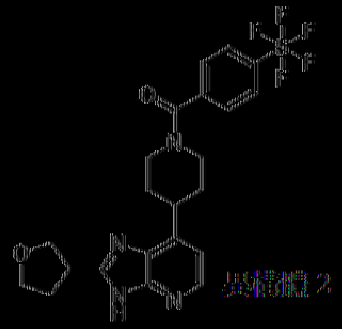
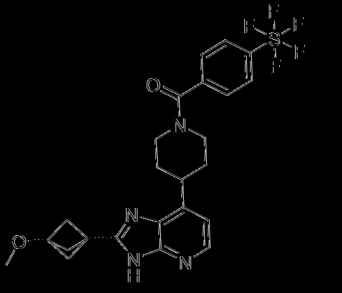
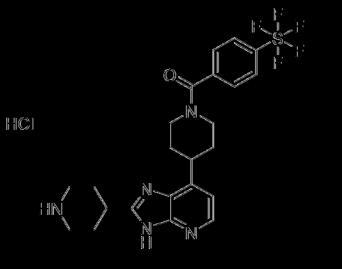
實例編號	結構	名稱
263		3-[7-[1-[4-(二氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸
264		3-[4-(2-吡啶酮-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-6-(二氟甲基)-1H-吡啶-2-酮
265		[4-(二氟甲氧基)苯基]-[4-(2-吡啶酮-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
266	 異構體1	[2-胺基-4-(二氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,1-二側氧基硫雜環]戊烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1
267	 異構體2	[2-胺基-4-(二氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,1-二側氧基硫雜環]戊烷-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體2
268	 異構體1	[4-[2-[1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽異構體1
269	 異構體2	[4-[2-[1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽異構體2
270	 異構體1	[2-胺基-4-(二氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽異構體1

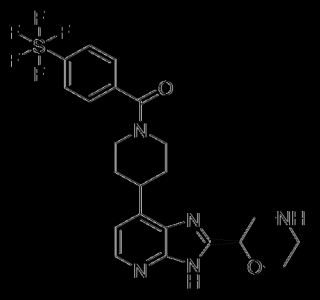
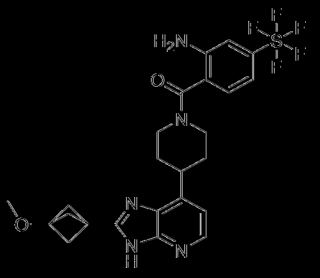
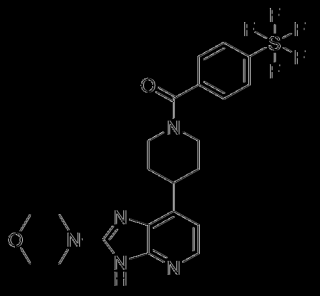
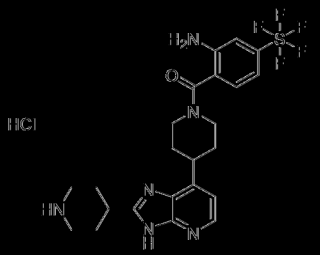
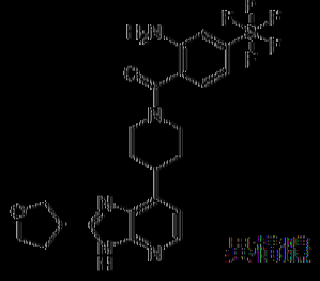
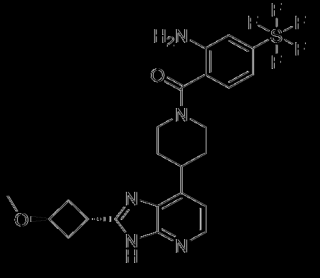
實例編號	結構	名稱
2'1	 異構體 2	(2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基)(4-(2-(1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基)甲酮鹽酸鹽異構體2
2'2	 異構體 1	(4-(2-(四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲酮異構體1
2'3	 異構體 2	(4-(2-(四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基)(4-(三氟甲氧基)苯基)甲酮異構體2
2'4	 異構體 1	(2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基)(4-(2-(四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基)甲酮異構體1
2'5	 異構體 2	(2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基)(4-(2-(四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基)甲酮異構體2
2'6		(反式)-4-(7-(1-(4-(三氟甲氧基)苯甲醯基)-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)環己烷甲酸鹽酸鹽
2'7	 異構體 1	(順式)-4-(2-(3-胺基四氫呋喃-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基)-2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基)甲酮異構體1

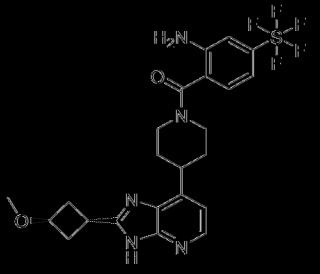
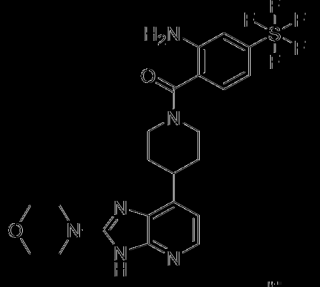
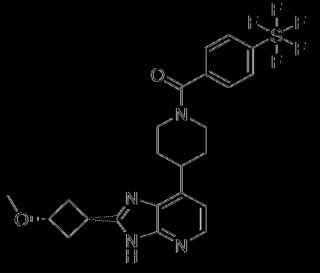
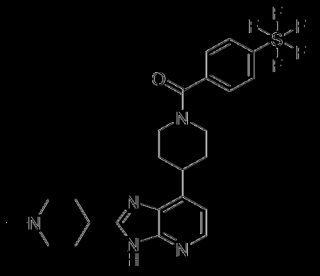
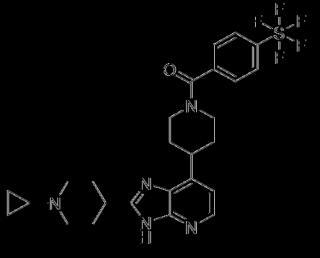
實例編號	結構	名稱
278	 異構體 2	(順式)-4-[2-[3-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體2
279		(外消旋)-[4-[2-(1,1-二側氧基硫雜環戊烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
280		[4-[2-(4-羥基-4-甲基環己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
281		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽
282		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-羥基-4-甲基環己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽
283	 異構體 1	[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽異構體1
284	 異構體 2	[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽異構體2
285		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

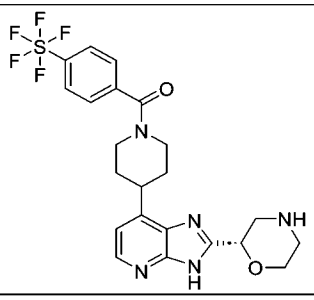
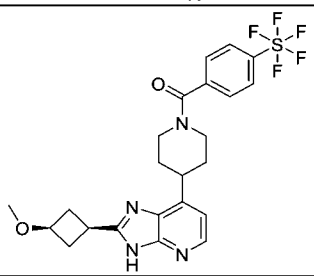
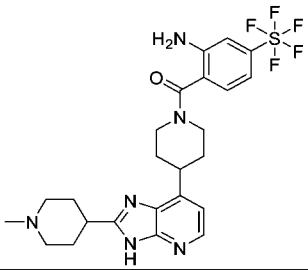
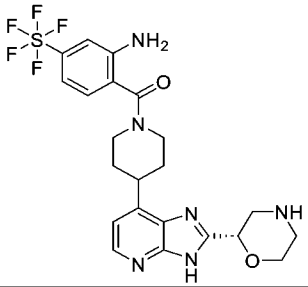
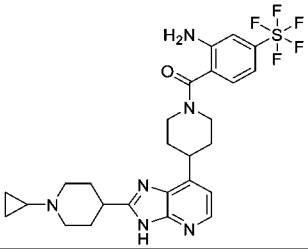
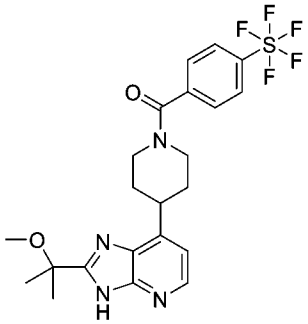
實例編號	結構	名稱
286	 異構體 1	4-[2-(氮雜環庚烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1
287	 異構體 2	4-[2-(氮雜環庚烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體2
288	 異構體 1	(2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基)-[4-(2-(氮雜環庚烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮異構體1
289	 異構體 2	(2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基)-[4-(2-(氮雜環庚烷-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮異構體2
290		(2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基)-[4-(2-環戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
291		[4-(2-環戊基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

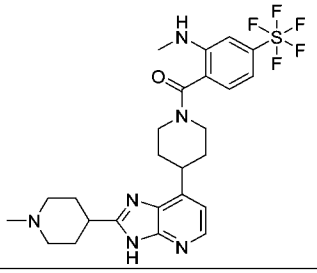
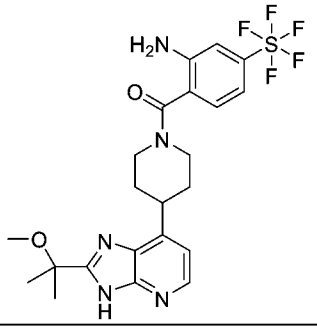
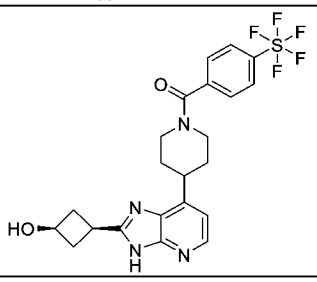
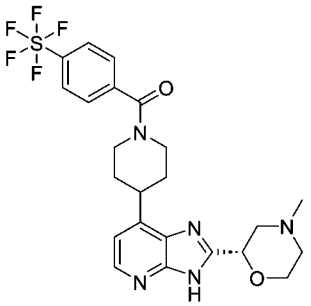
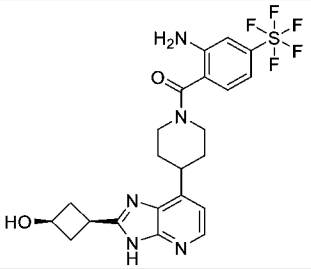
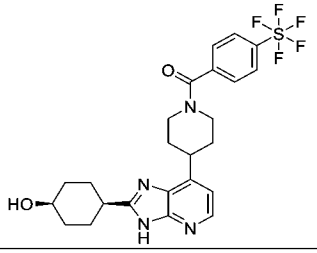
實例編號	結構	名稱
292		(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
293		(順式)-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
294		(反式)-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
295		(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮
296		(順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
297		(反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

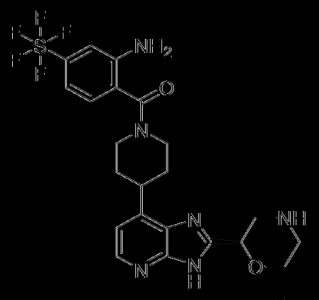
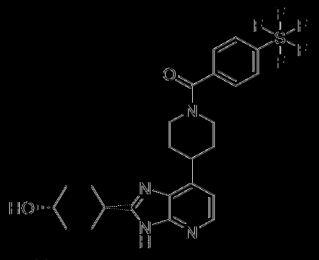
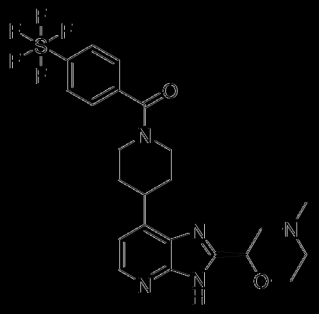
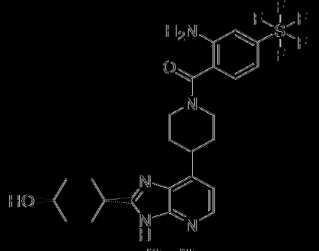
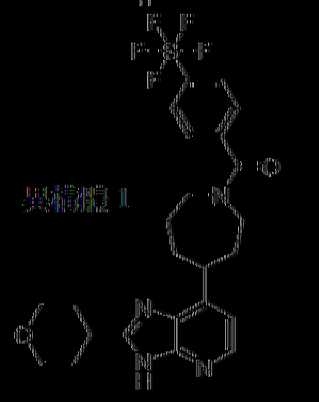
實例編號	結構	名稱
298	 異構體 1	[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基][4-[2-[四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1
299	 異構體 2	[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基][4-[2-[四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體2
300	 異構體 1	[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基][4-[2-[四氫吡喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1
301	 異構體 2	[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基][4-[2-[四氫吡喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體2
302		[4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基][4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
303		[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基][4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽

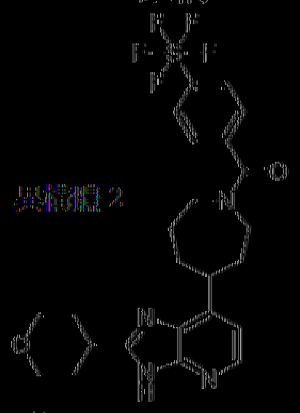
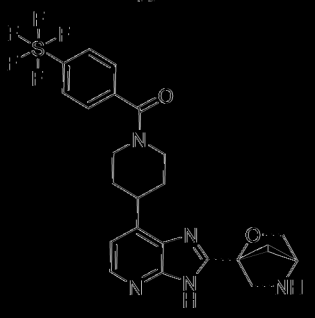
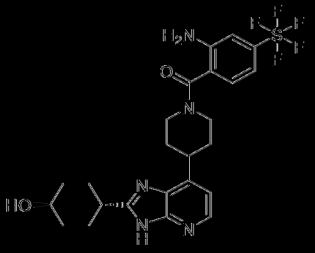
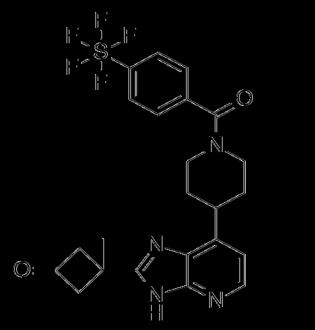
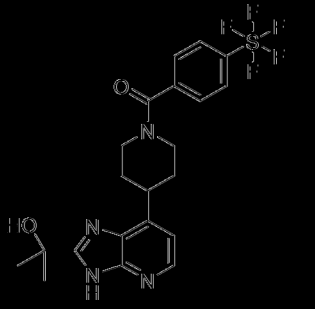
實例編號	結構	名稱
304		4-[2-[(2R)-4-甲基-2-氧雜-3H-吡唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-4-(二氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
305		2-胺基-4-(二氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-吡唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
306		4-(2-N-N-甲基-3H-吡唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-4-(二氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
307		2-胺基-4-(二氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-吡唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽
308		2-胺基-4-(二氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(4氟吡啶-3-基]-3H-吡唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮(異構體1)
309		(順式)-[2-胺基-4-(二氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-吡唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

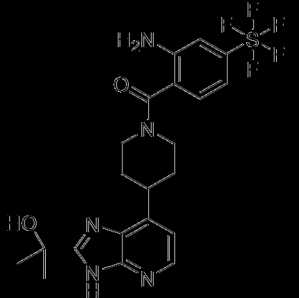
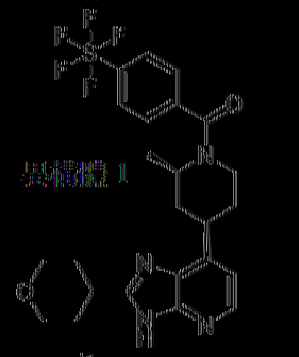
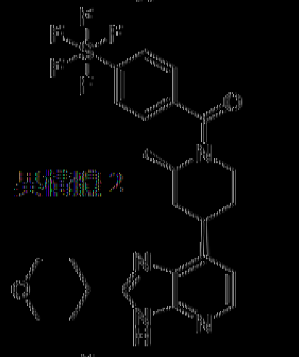
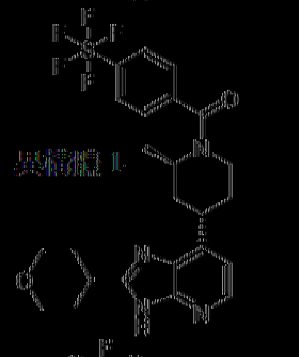
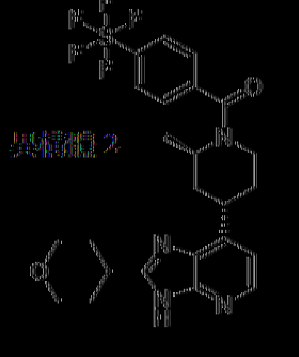
實例編號	結構	名稱
310		(反式)-[2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
311		[2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-N,N-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
312	 異構體 2	[2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(四氫呋喃-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體2
313		(反式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
314		[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
315		[4-[2-(1-環內基-4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

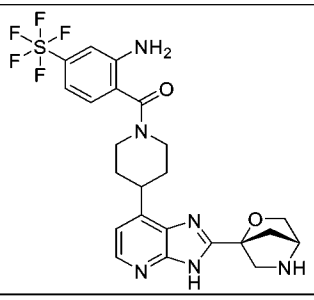
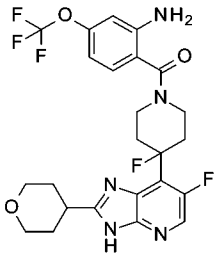
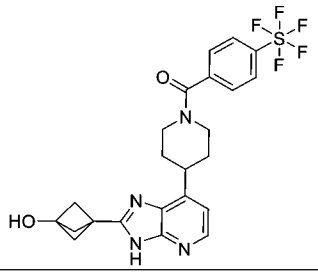
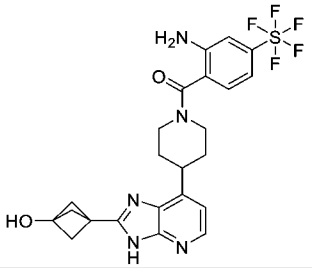
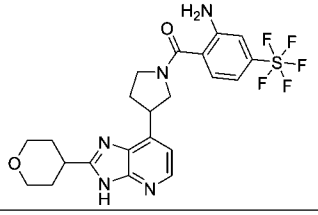
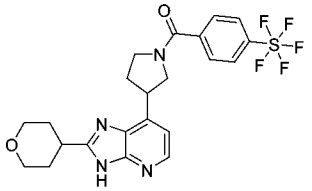
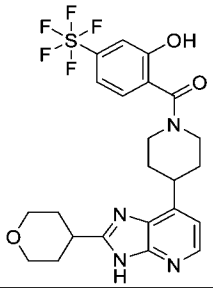
實例編號	結構	名稱
316		[4-[2-[(2S)-味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
317		(順式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
318		[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
319		[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(2S)-味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
320		[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
321		[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

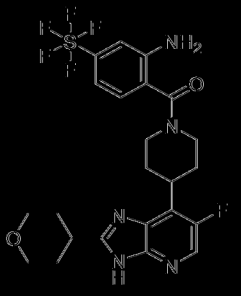
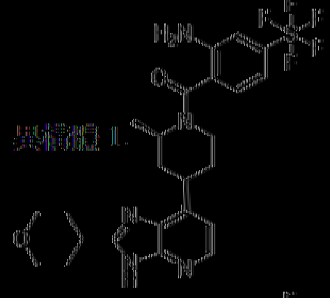
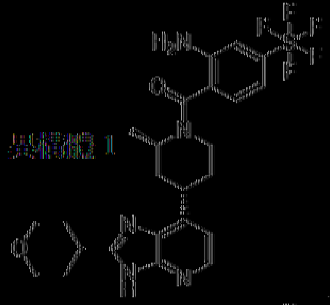
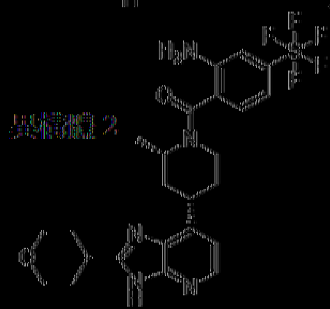
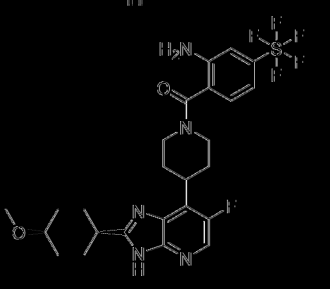
實例編號	結構	名稱
322		[2-(甲基胺基)-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
323		[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
324		(順式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
325		[4-[2-[(2S)-4-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
326		(順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
327		(順式)-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

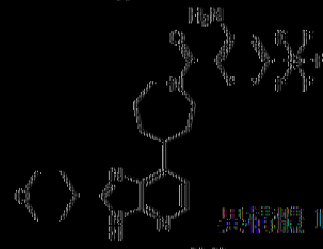
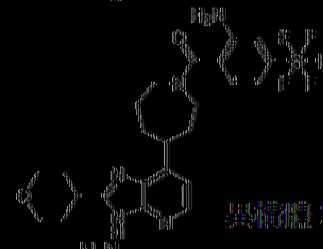
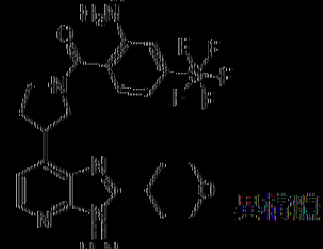
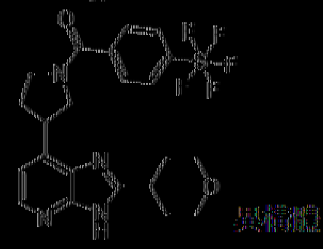
實例編號	結構	名稱
328		2-胺基-4-(二氟-λ⁶-硫烷基)苯基-[4-[2-[(2R)-味啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
329		(反式)-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(二氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
330		[4-[2-[(2R)-4-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(二氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
331		(順式)-2-胺基-4-(二氟-λ⁶-硫烷基)苯基-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
332		[4-(二氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)螺[雜環庚烷-1-基]甲酮異構體1

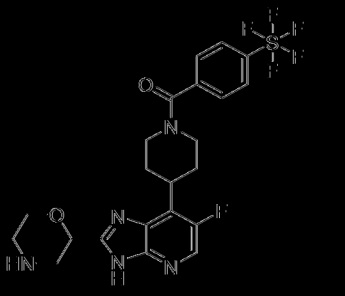
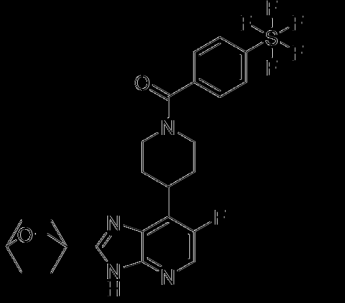
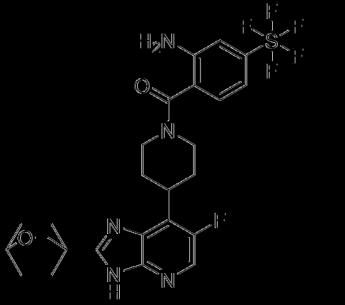
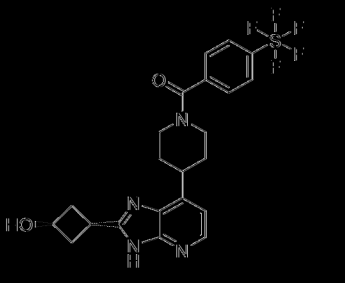
實例編號	結構	名稱
333	 異構體 2	[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-甲氧吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮異構體2
334		[4-[2-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
335		(反式)-2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
336		3-甲基-3-[7-[1-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]環丁酮
337		[4-[2-(1-羥基-1-甲基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

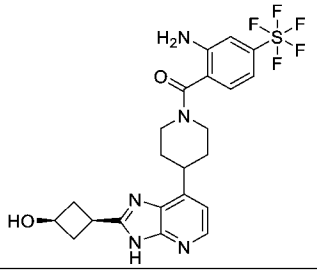
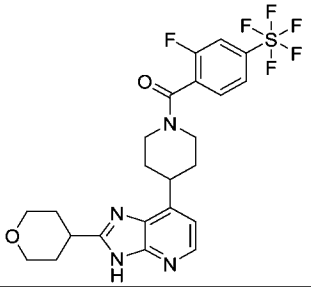
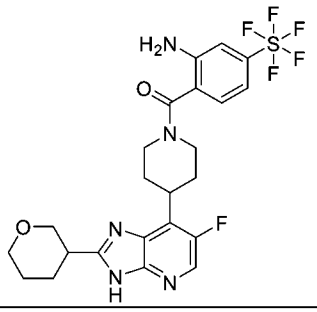
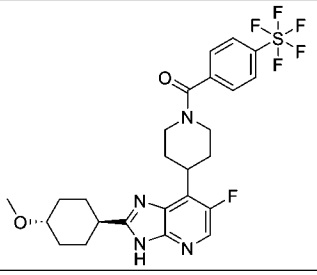
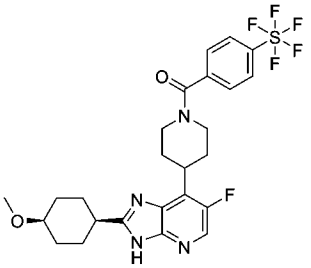
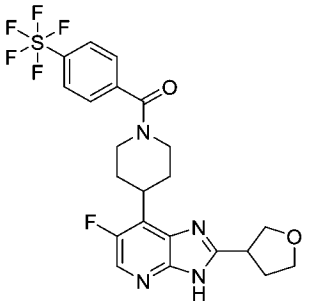
實例編號	結構	名稱
338		[2-胺基-4-(1λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-羥基-1-甲基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
339	 異構體 1	[(順式)-2-甲基-4-(2-丙氧基吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(1λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體1
340	 異構體 2	[(順式)-2-甲基-4-(2-丙氧基吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(1λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體2
341	 異構體 1	[(反式)-2-甲基-4-(2-丙氧基吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(1λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體1
342	 異構體 2	[(反式)-2-甲基-4-(2-丙氧基吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(1λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體2

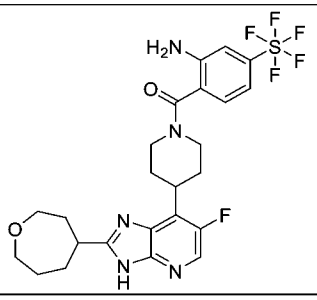
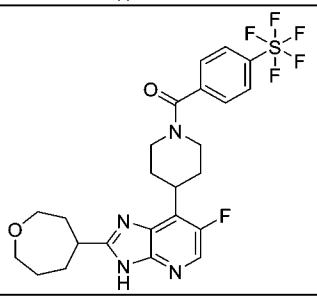
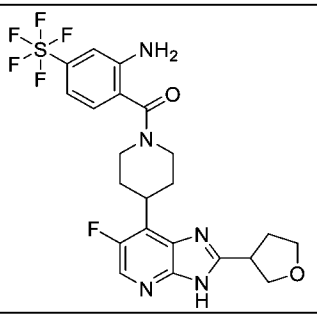
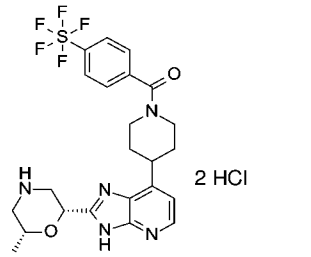
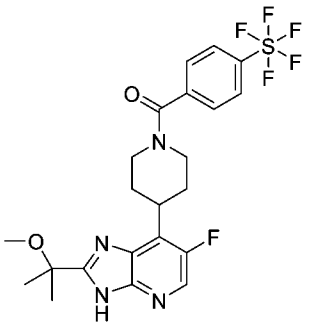
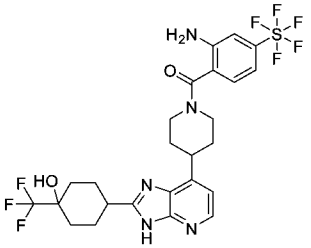
實例編號	結構	名稱
343		[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
344		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-氟-4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
345		[4-[2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
346		[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
347		(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮
348		(外消旋)-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮
349		[2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

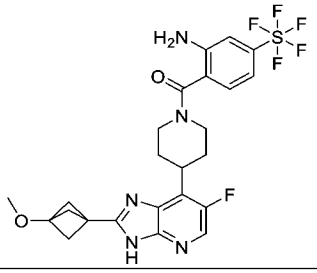
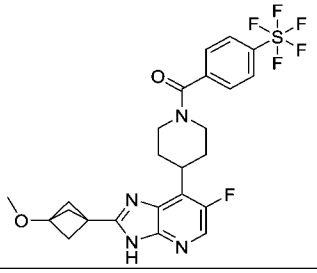
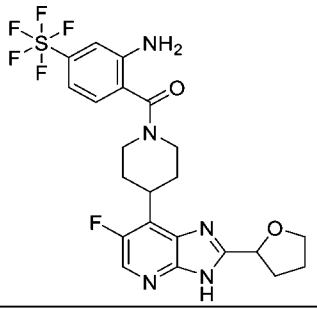
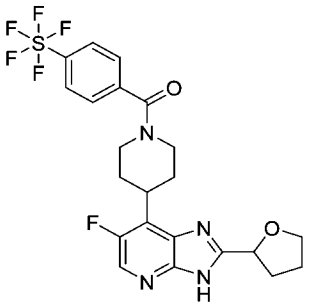
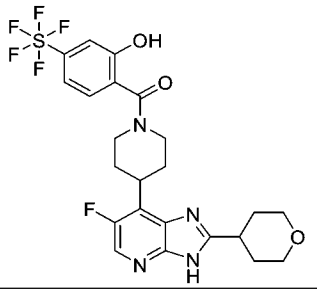
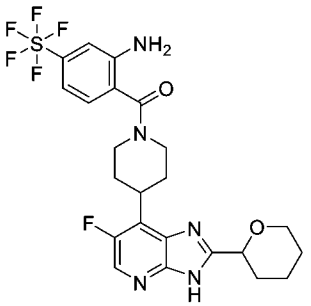
實例編號	結構	名稱
350		2-胺基-4-(二氟(氧代-λ⁶-硫烷基)苯基)-1-[4-(6-氟-2-甲氧基吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]丁-1-酮
351		2-胺基-4-(二氟(氧代-λ⁶-硫烷基)苯基)-1-[(順式)-2-甲基-4-(2-甲氧基吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]丁-1-酮異構體1
352		2-胺基-4-(二氟(氧代-λ⁶-硫烷基)苯基)-1-[(反式)-2-甲基-4-(2-甲氧基吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]丁-1-酮異構體1
353		2-胺基-4-(二氟(氧代-λ⁶-硫烷基)苯基)-1-[(反式)-2-甲基-4-(2-甲氧基吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]丁-1-酮異構體2
354		2-胺基-4-(二氟(氧代-λ⁶-硫烷基)苯基)-1-[(順式)-2-甲基-4-(2-甲氧基吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]丁-1-酮異構體2
355		(順式)-2-胺基-4-(二氟(氧代-λ⁶-硫烷基)苯基)-1-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基哌嗪-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]丁-1-酮

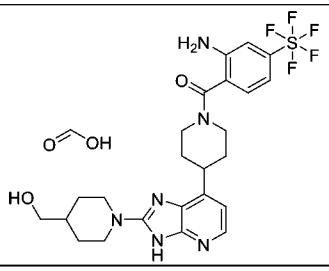
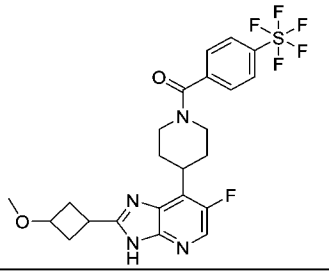
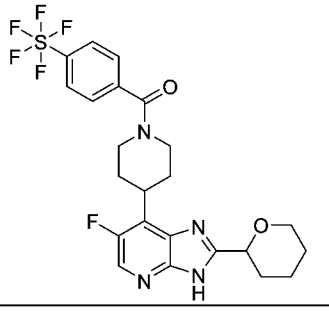
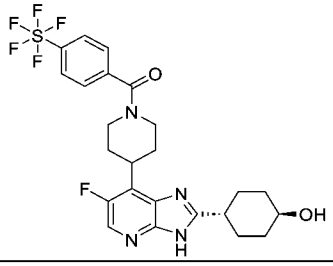
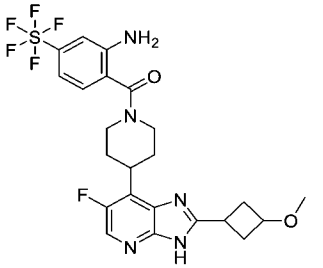
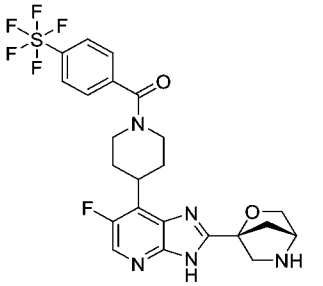
實例編號	結構	名稱
356		(反式)-[2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
357		[4-(6-氟-2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
358	 異構體1	[2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮異構體1
359	 異構體2	[2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮異構體2
360	 異構體1	[2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮異構體1
361	 異構體2	[2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮異構體2
362	 異構體1	[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮異構體1

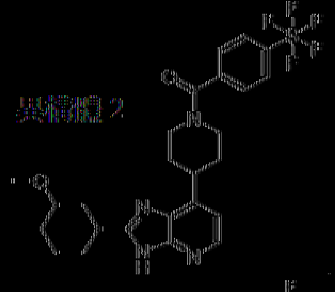
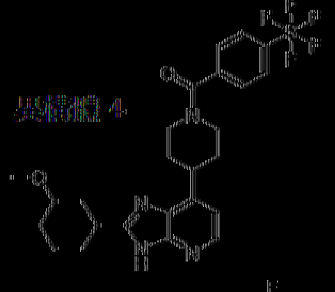
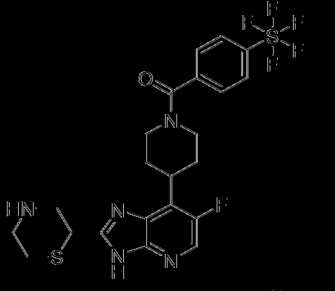
實例編號	結構	名稱
363	 異構體 2	[4-(六氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-吡咯烷酮-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮異構體2
364		(外消旋)-[4-(6-氟-2-吡啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(六氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
365		[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(六氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
366		[2-胺基-4-(六氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
367		(外消旋)-[4-(6-氟-2-吡咯烷酮-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(六氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
368		(順式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(六氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

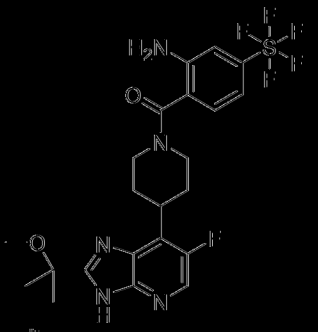
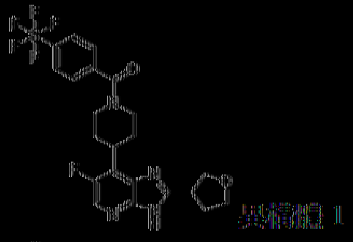
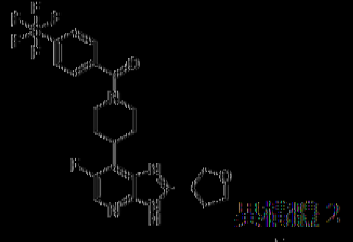
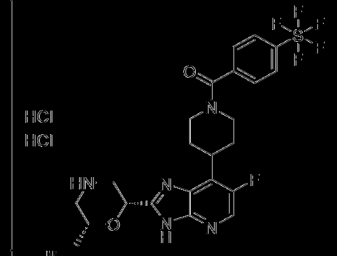
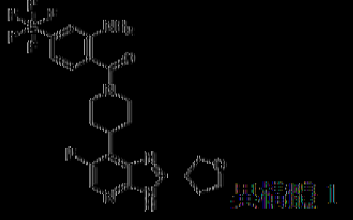
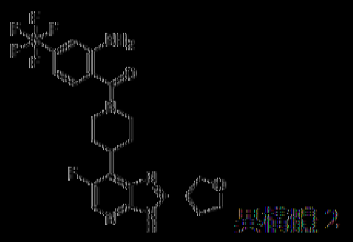
實例編號	結構	名稱
369		(順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
370		[2-氟-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
371		(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
372		(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
373		(順式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
374		(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

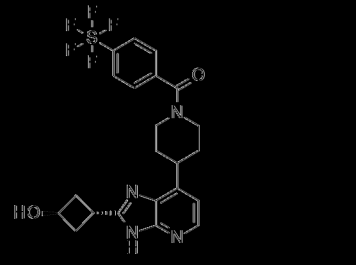
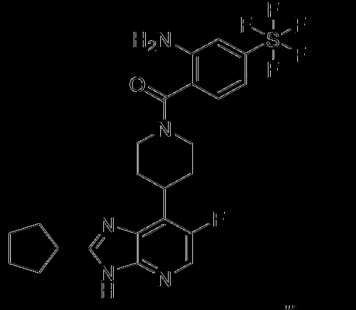
實例編號	結構	名稱
375		(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
376		(外消旋)-[4-[6-氟-2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
377		(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
378		[4-[2-[(2R,6R)-6-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮二鹽酸鹽
379		[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
380		[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

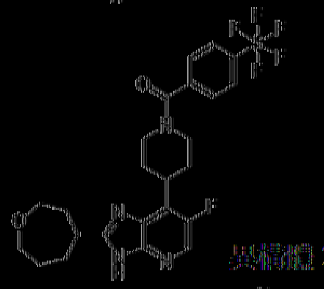
實例編號	結構	名稱
381		[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
382		[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
383		(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
384		(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
385		[4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
386		(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

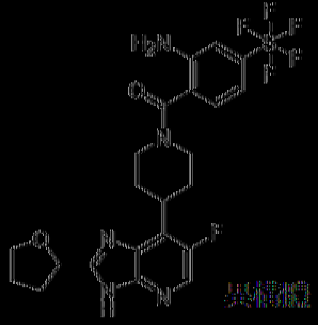
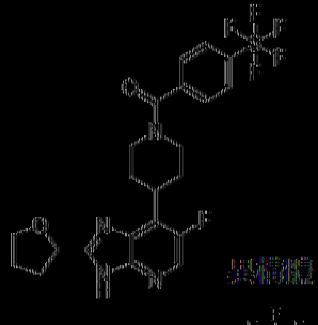
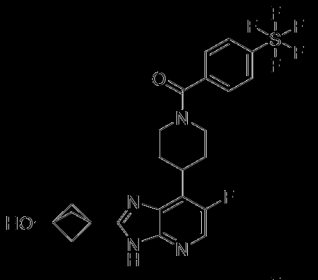
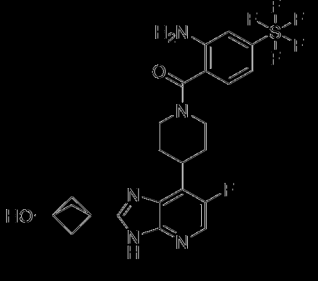
實例編號	結構	名稱
387		[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮甲酸鹽
388		[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
389		(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
390		(反式)-[4-[6-氟-2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
391		[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
392		[4-[6-氟-2-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

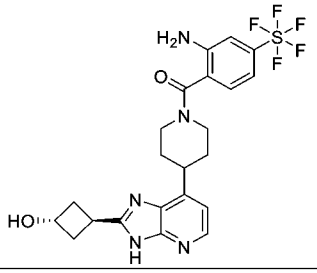
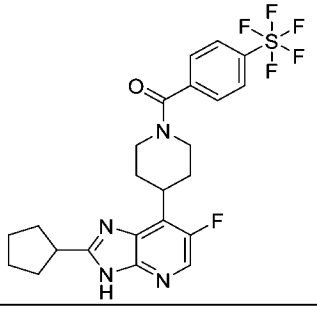
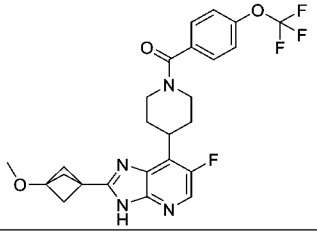
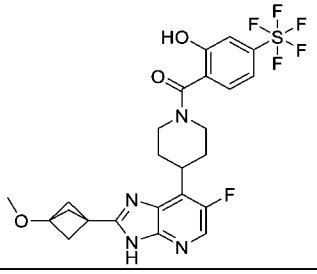
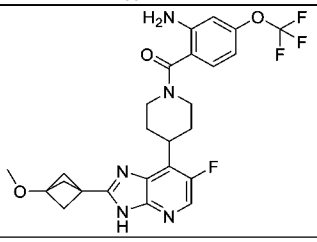
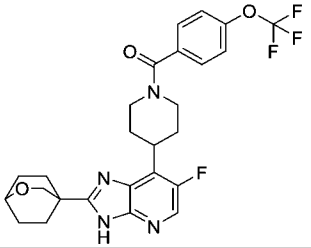
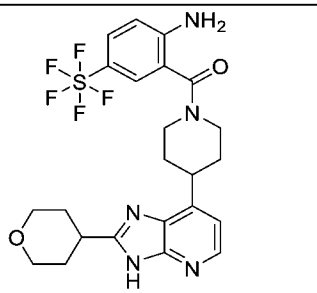
實例編號	結構	名稱
393		(4-{2-[3-(甲氧基環丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基}-4-(氟-λ⁶-硫烷基)苯基)甲酮 異構體1
394		(4-{2-[3-(甲氧基環丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基}-4-(氟-λ⁶-硫烷基)苯基)甲酮 異構體2
395		(4-{2-[3-(甲氧基環丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基}-4-(氟-λ⁶-硫烷基)苯基)甲酮 異構體3
396		(4-{2-[(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基}-4-(氟-λ⁶-硫烷基)苯基)甲酮 異構體4
397		(外消旋)-(4-(6-氟-2-硫代吗啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基)(4-(氟-λ⁶-硫烷基)苯基)甲酮
398		(反式)-(4-(6-氟-2-(4-甲氧基环己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基)(2-羟基-4-(氟-λ⁶-硫烷基)苯基)甲酮

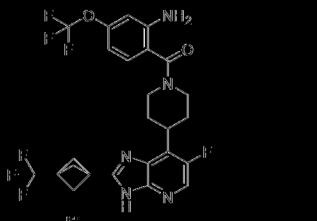
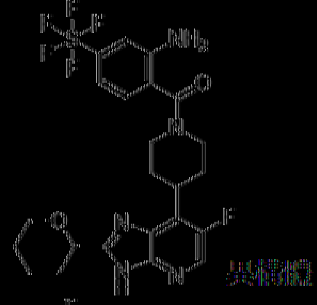
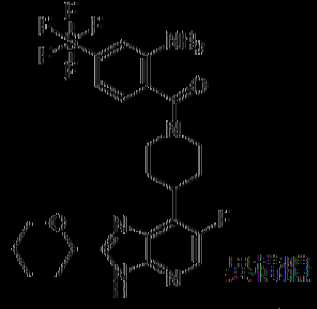
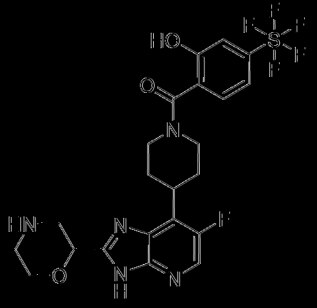
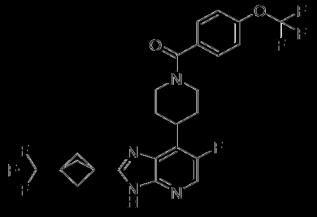
實例編號	結構	名稱
399		[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基丙-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
400	 異構體 1	[4-[6-氟-2-[四氫吡喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體1
401	 異構體 2	[4-[6-氟-2-[四氫吡喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體2
402		[4-[6-氟-2-[(2R,6R)-6-甲基嗎啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮 二鹽酸鹽
403	 異構體 1	[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氫吡喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1
404	 異構體 2	[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氫吡喃-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體2
405	 異構體 1	[4-[6-氟-2-[嗎啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體1

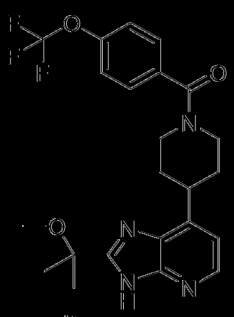
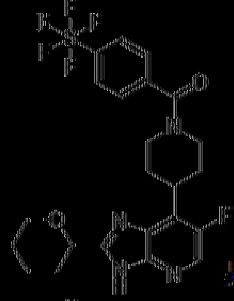
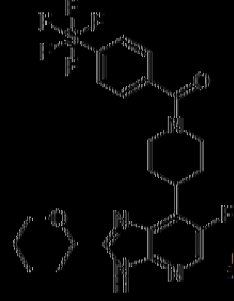
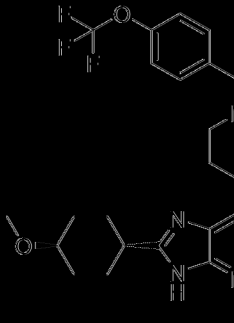
實例編號	結構	名稱
406	 異構體 2	[4-[6-氟-2-[味啉-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體2
407		(外消旋)-5-[6-氟-7-[1-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮
408		(反式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
409		[2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-環戊基-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮
410	 異構體 1	[2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[3-甲氧基環丁基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1
411	 異構體 2	[2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[3-甲氧基環丁基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體2

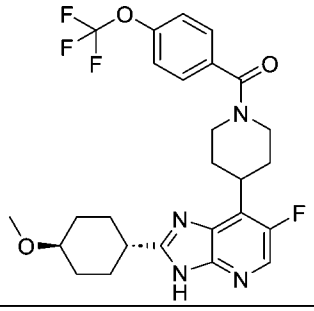
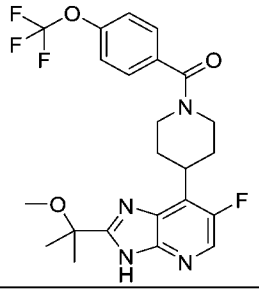
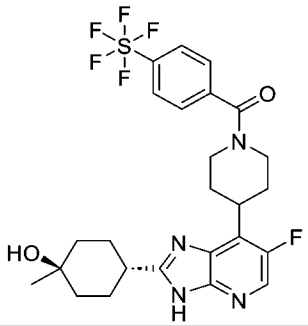
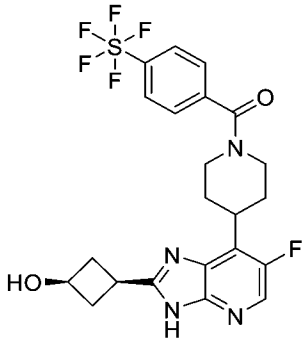
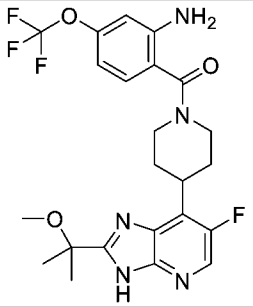
實例編號	結構	名稱
412	 異構體 3	2-胺基-4-(7-氟-λ⁶-硫烷基)苯基-[4-[2-[3-甲氧基環丁基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體3
413	 異構體 4	2-胺基-4-(7-氟-λ⁶-硫烷基)苯基-[4-[2-[3-甲氧基環丁基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體4
414	 異構體 1	[4-[6-氟-2-氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(7-氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體1
415	 異構體 2	[4-[6-氟-2-氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(7-氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體2
416	 異構體 1	2-胺基-4-(7-氟-λ⁶-硫烷基)苯基-[4-[6-氟-2-氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1
417	 異構體 2	2-胺基-4-(7-氟-λ⁶-硫烷基)苯基-[4-[6-氟-2-氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體2

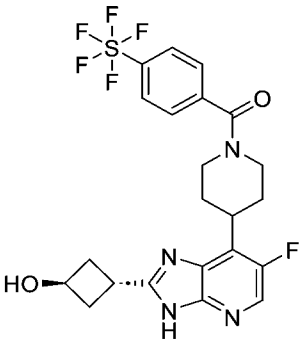
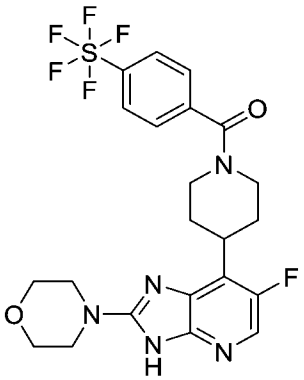
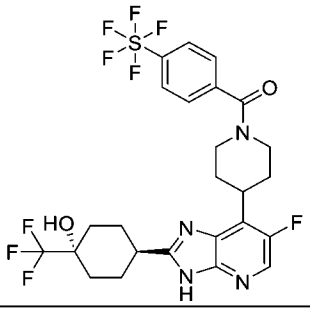
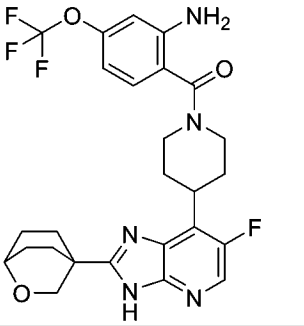
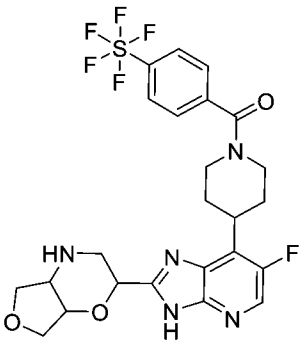
實例編號	結構	名稱
418	 異構體 1	2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基-[4-[6-氟-2-[(4-氧雜-2-氮雜螺[2.5]辛-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1
419	 異構體 2	2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基-[4-[6-氟-2-[(4-氧雜-2-氮雜螺[2.5]辛-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體2
420	 異構體 1	[4-[6-氟-2-[(4-氧雜-2-氮雜螺[2.5]辛-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體1
421	 異構體 2	[4-[6-氟-2-[(4-氧雜-2-氮雜螺[2.5]辛-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體2
422		[4-[6-氟-2-(3-氧雜-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
423		2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基-[4-[6-氟-2-(3-氧雜-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

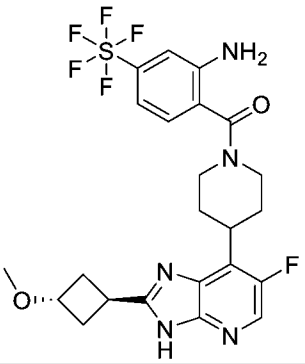
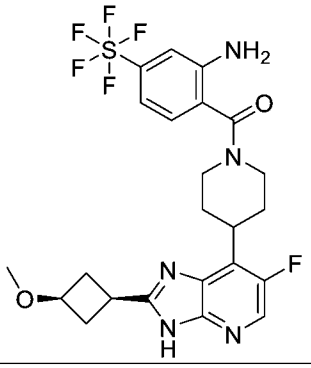
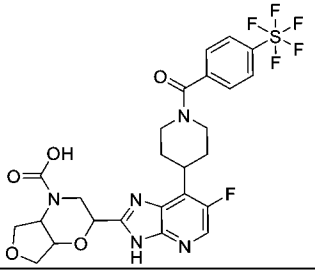
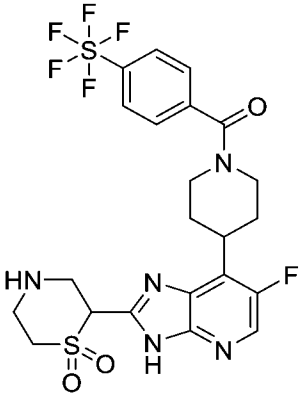
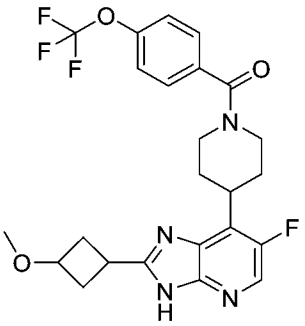
實例編號	結構	名稱
424		(反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
425		[4-(2-環戊基-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
426		[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
427		[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
428		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
429		[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
430		[2-胺基-5-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

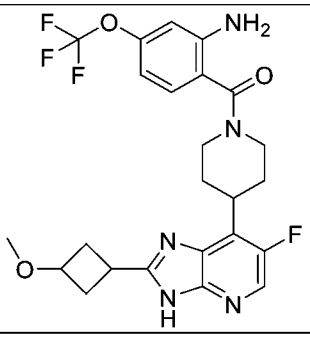
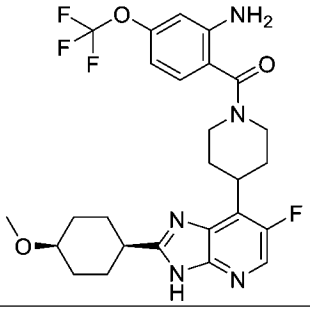
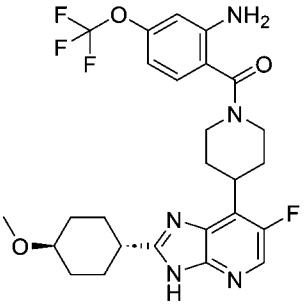
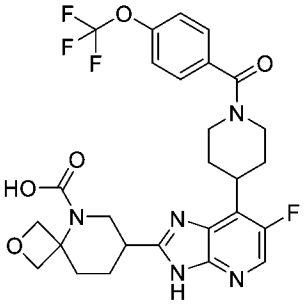
實例編號	結構	名稱
431		[4-[2-(1-環內基-4-哌啶基)-6-氟-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
432		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
433	 異構體 1	[2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(4-氟四氫吡喃-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1
434	 異構體 2	[2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[(4-氟四氫吡喃-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體2
435		(外消旋)-[4-(6-氟-2-味啉-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
436		[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

實例編號	結構	名稱
437		[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
438	 異構體 1	[4-[6-氟-2-[四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體1
439	 異構體 2	[4-[6-氟-2-[四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體2
440		(反式)-2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
441		(順式)-2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
442		(順式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

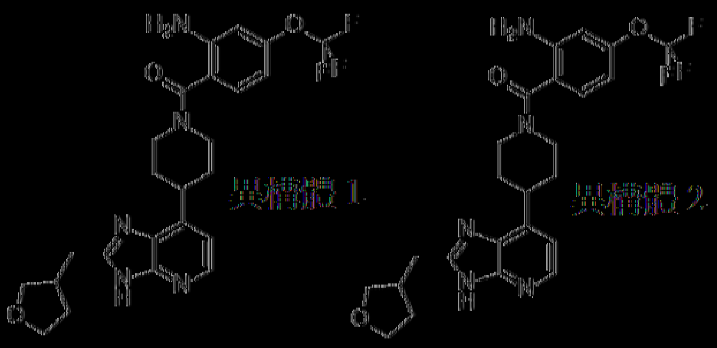
實例編號	結構	名稱
443		(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
444		[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮
445		(反式)-(4-(6-氟-2-(4-羥基-4-甲基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-基)(4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基)甲酮
446		(順式)-[4-[6-氟-2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
447		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

實例編號	結構	名稱
448		(反式)-[4-[6-氟-2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
449		4-(6-氟-2-N-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
450		(反式)-[4-[6-氟-2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
451		[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
452		(外消旋)-[4-[2-(3,4,4a,5,7,7a-六氫-2H-呋喃並[3,4-b][1,4]噁呯-2-基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

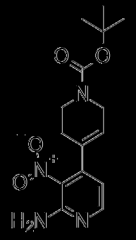
實例編號	結構	名稱
453		(反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
454		(順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
455		(外消旋)-2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氫呋喃並[3,4-b][1,4]噁𠯿-4-甲酸
456		(外消旋)-[4-[2-(1,1-二側氧基-1,4-噻噻烷-2-基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮
457		[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

實例編號	結構	名稱
458		(2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
459		(順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
460		(反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮
461		(外消旋)-7-[6-氟-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-2-氧雜-5-氮雜螺[3.5]壬烷-5-甲酸

【0287】 **實例1和2：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

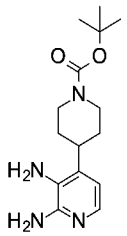


[0288] 步驟1：4-(2-胺基-3-硝基-4-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯



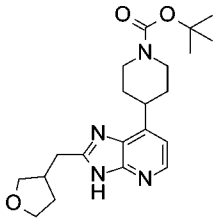
[0289] 在配備有回流冷凝器、溫度計和鼓泡器的2升三頸燒瓶中，將4-氯-3-硝基-吡啶-2-胺（20 g，115.2 mmol）、K_3PO_4（73.38 g，345.7 mmol）、N-BOC-1,2,5,6-四氫吡啶-4-硼酸頻哪醇酯（42.76 g，138.3 mmol）在1,4-二㗁烷（1000 mL）和水（112 mL）的混合物中的溶液用氮氣鼓泡15分鐘。然後，添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯化鈀(II)二氯甲烷錯合物（4.71 g，5.76 mmol），並且將所得反應混合物在氮氣環境下在90°C下攪拌12小時。將反應混合物冷卻至室溫，並且添加350 mL的AcOEt、350 mL的水。將有機相分離，並且將水相用AcOEt萃取三次(3 x 350 mL)。然後將合併的有機相用水洗滌兩次(2 x 350 mL)、然後用鹽水（350 mL）洗滌，經硫酸鎂乾燥並且在真空中濃縮。將所得粗殘餘物（85 g的棕色油狀物）透過快速層析法（SiO_2 600 g，用庚烷/AcOEt 25以100 mL/min洗脫）純化，以得到16.02 g（43%）的呈黃色固體的4-(2-胺基-3-硝基-4-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 321

【0290】 **步驟2**：4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0291】 將在MeOH（637 mL）中的4-(2-胺基-3-硝基-4-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯（16 g，49.95 mmol）和10% Pd/C（2.66 g，2.5 mmol）放置在高壓反應器中。然後將此混合物在40ºC下用5巴的氫氣氫化48小時。然後將反應混合物冷卻至室溫，在Clarcel®上過濾，用MeOH洗滌三次（3 x 50 mL）。將所得濾液在真空中濃縮，以得到14.92 g的棕色蠟狀物，將其隨後用10 mL的Et_2O + 3 mL的iPr_2O研磨。將所得固體過濾，以得到10.95 g（75%）的呈棕色固體的4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 293

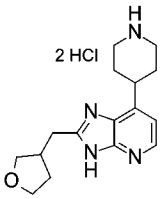
【0292】 **步驟3**：(外消旋)-4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0293】 在氬氣環境下，在室溫下，向2-四氫呋喃-3-基乙酸（111 mg，0.85 mmol）在乙腈（9 mL）中的溶液中添加CDI（166 mg，1.02 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌20分鐘，並且添加4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（250 mg，0.85 mmol）。然後將所得混合物在氬氣環境下回流36小時。然後將反應混合物在真空中濃縮，用AcOEt（50 mL）稀釋，轉移至分液漏斗中，用水（50 mL）洗滌並且用飽和氯化鈉水溶液（50 mL）洗滌。將有機層經硫酸鈉

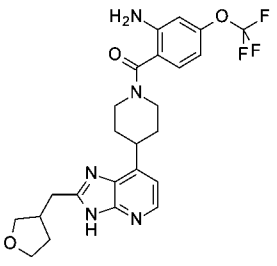
乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物（黑色油狀物）透過快速層析法（SiO_2 12 g，用DCM 93/MeOH 7/NH_4OH 0.7洗脫）純化，以得到棕色固體，將其隨後在iPr_2O中研磨，過濾並且在真空下乾燥，以得到143 mg（43%）的呈淡棕色固體的4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 387

【0294】 **步驟4：**(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶二鹽酸鹽



【0295】 在室溫下，向4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（140 mg，0.36 mmol）在MeOH（2 mL）中的溶液中添加在二噁烷中的4N HCl溶液（0.91 mL，3.62 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。然後將反應混合物在真空下濃縮並乾燥，以得到137 mg（100%）的呈淡棕色固體的(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶二鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H): 360（游離鹼）

【0296】 **步驟5：**(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



【0297】 在氬氣環境下，在室溫下，向(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-(四氫呋喃

-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶二鹽酸鹽(130 mg，0.36 mmol)在DMF(2.4 mL)中的溶液中添加DIPEA（0.32 mL，1.81 mmol）。在起始材料溶解後，添加2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸（88 mg，0.4 mmol），隨後添加HATU（165 mg，0.43 mmol)。然後將所得混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物用AcOEt(40 mL)稀釋，轉移至分液漏斗中，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，然後用水洗滌。然後將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物（棕色油狀物）透過快速層析法（SiO_2 12 g，用DCM 93/MeOH 7/NH_4OH 0.7洗脫）純化，以得到106 mg（59%）的呈淡黃色固體的(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。

LC/MS (m/z, M+H): 490

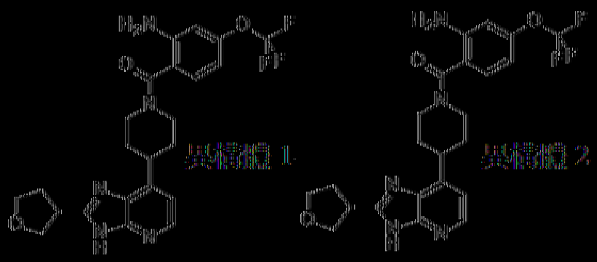
【0298】 使用chiralpak AY柱（20 μm，100 x 230 mm）對(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮(83 mg，0.17 mmol)進行對掌性分離(用(正庚烷80%，EtOH 15%，MeOH 5%）+ 0.1% TEA洗脫（流速40 mL/min，在280 nm處UV檢測））得到呈白色固體的37 mg（44%）的第一洗脫異構體1（實例1）和40 mg（48%）的異構體2（實例2）。

【0299】 異構體1（實例1）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值490, 實測值490.3；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C, 構形異構體的混合物70/30) δ ppm 1.54 - 1.70 (m, 1 H), 1.70 - 1.95 (m, 4 H), 1.95 - 2.09 (m, 1 H), 2.69 - 2.81 (m, 1 H), 2.84 - 3.22 (m, 2 H), 2.89 (br d, J=7 Hz, 2 H), 3.18 - 3.40 (m部分隱藏, 1 H), 3.39 - 3.53 (m, 2 H), 3.66 (q, J=8 Hz, 1 H), 3.74 - 3.85 (m, 2 H), 3.89 - 4.65 (m, 1 H), 5.58 (br s, 2 H), 6.49 (br d, J=8 Hz, 1 H), 6.66 (br d, J=1 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.15 (br d,

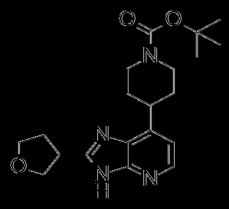
J = 8 Hz, 1 H), 8.14 (br d, J = 5 Hz, 0.7 H), 8.18 – 8.35 (m, 0.3 H), 12.49 (br s, 0.3 H), 12.80 (br s, 0.7 H)

[0300] 異構體2（實例2）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值490, 實測值490.3；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C, 精形異構體的混合物/0/30) δ ppm 1.57 – 1.69 (m, 1 H), 1.70 – 1.94 (m, 4 H), 1.95 – 2.09 (m, 1 H), 2.69 – 2.81 (m, 1 H), 2.85 – 2.96 (m, 2 H), 2.95 – 3.40 (m部分隱藏, 3 H), 3.39 – 3.52 (m, 2 H), 3.58 – 3.71 (m, 1 H), 3.73 – 3.87 (m, 2 H), 5.58 (s, 1.4 H), 5.61 (s, 0.6 H), 6.49 (br d, J = 8 Hz, 1 H), 6.66 (br s, 1 H), 7.02 – 7.08 (m, 1 H), 7.12 – 7.22 (m, 1 H), 8.14 (d, J = 5 Hz, 0.7 H), 8.23 (d, J = 5 Hz, 0.3 H), 12.47 (s, 0.3 H), 12.78 (br s, 0.7 H)

[0301] 實例3和4：|2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基|-|4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑并|4,5-b|吡啶-7-基)-1-哌啶基|甲酮異構體1和2



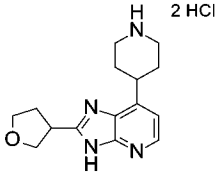
[0302] 步驟1：(外消旋)-4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑并|4,5-b|吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



[0303] 按照與實例1和2的步驟3的程序類似的程序從在乙腈（8.6 mL）中的4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（250 mg，0.86 mmol）和四氫呋喃-3-甲酸（99 mg，0.85 mmol）製備實例3和4的步驟1，以得到144 mg（45%）

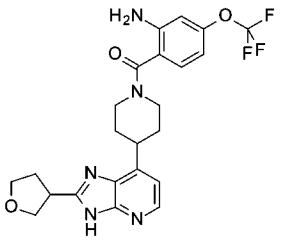
的呈淡棕色固體的(外消旋)-4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 373

【0304】 **步驟2：**(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶二鹽酸鹽



【0305】 按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序從(外消旋)-4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（141 mg，0.38 mmol）製備實例3和4的步驟2，以得到130 mg（100%）的呈淡棕色固體的(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶二鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H): 273

【0306】 **步驟3：**(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



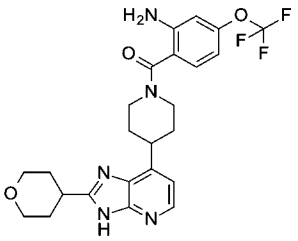
【0307】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶二鹽酸鹽（130 mg，0.38 mmol）製備實例3和4的步驟3，以得到118 mg（64%）的呈淡黃色固體的(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H): 476

【0308】 使用chiralpak AY柱（20 μm，100 x 230 mm）對(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮（93 mg，0.19 mmol）進行對掌性分離（用（正庚烷70%，EtOH 25%，MeOH 5%）+ 0.1% TEA洗脫（流速40 mL/min，在265 nm處UV檢測））得到呈白色固體的42 mg（45%）的第一洗脫異構體1（實例3）和48 mg（52%）的異構體2（實例4）。

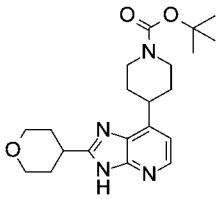
【0309】 異構體1（實例3）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值476, 實測值476.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.82 - 1.99 (m, 4 H), 2.34 (q, J=7 Hz, 2 H), 3.04 - 3.17 (m, 2 H), 3.35 - 3.49 (m, 1 H), 3.67 (quin, J=8 Hz, 1 H), 3.83 (q, J=7 Hz, 1 H), 3.89 - 4.01 (m, 2 H), 4.07 - 4.12 (m, 1 H), 4.16 (br d, J=13 Hz, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 6.48 (br dd, J=8, 1 Hz, 1 H), 6.68 (br d, J=1 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=9 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=5 Hz, 1 H), 11.88 - 12.82 (m, 1 H)

【0310】 異構體2（實例4）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值476, 實測值476.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.82 - 1.99 (m, 4 H), 2.34 (q, J=7 Hz, 2 H), 3.04 - 3.17 (m, 2 H), 3.35 - 3.49 (m, 1 H), 3.67 (quin, J=8 Hz, 1 H), 3.83 (q, J=7 Hz, 1 H), 3.89 - 4.01 (m, 2 H), 4.07 - 4.12 (m, 1 H), 4.16 (br d, J=13 Hz, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 6.48 (br dd, J=8, 1 Hz, 1 H), 6.68 (br d, J=1 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=9 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=5 Hz, 1 H), 11.88 - 12.82 (m, 1 H)

【0311】 **實例5：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

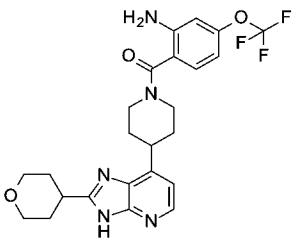


【0312】 **步驟1**：4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0313】 在室溫下向四氫吡喃-4-甲酸（44 mg，0.34 mmol）在乙腈（3.4 mL）中的溶液中添加CDI（66 mg，0.41 mmol），並且將反應混合物在室溫下攪拌一小時。然後添加4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（100 mg，0.34 mmol），並且將所得反應混合物回流36小時。將反應混合物冷卻至室溫。將所形成的沉澱物過濾，用乙腈洗滌並且在真空下乾燥，以得到76 mg（57%）的呈淡棕色固體的4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 387

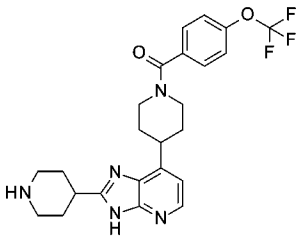
【0314】 **步驟2**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



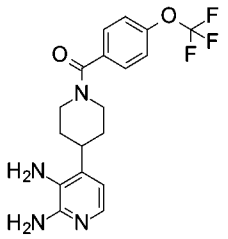
【0315】 在氬氣環境下，在室溫下向4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（69 mg，0.18 mmol）在DCM（1.7 mL）中的溶

液中添加TFA（0.23 mL，2.87 mmol），並且將反應混合物在室溫下攪拌3小時。然後將反應混合物在真空中濃縮至乾。然後將所得殘餘物用DMF（1.2 mL）稀釋，並且在氬氣環境下，添加DIEA（0.37 mL，2.14 mmol），5分鐘後隨後分批添加HATU（68 mg，0.18 mmol）。然後將所得混合物在室溫下攪拌3.5小時。然後將反應混合物用水（15 mL）和1N NaOH水溶液（15 mL）稀釋，轉移至分液漏斗中，用AcOEt萃取三次。將有機層合併，用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並且在真空中濃縮。將所得殘餘物懸浮在最少的DCM中，添加3滴MeOH以溶解，然後逐步地添加戊烷直到出現白色沉澱物，將其過濾，用戊烷洗滌並且在真空下乾燥，以得到65 mg（74%）的呈淡黃色固體的[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值490, 實測值490.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 101°C) δ ppm 1.75 - 2.02 (m, 8 H), 3.00 - 3.23 (m, 3 H), 3.31 - 3.47 (m, 1 H), 3.44 - 3.56 (m, 2 H), 3.95 (dt, J=11, 3 Hz, 2 H), 4.17 (br d, J=13 Hz, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 6.48 (dd, J=8, 1 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=1 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.14 (br d, J=5 Hz, 1 H), 12 - 12,6 (m, 1 H)

【0316】 **實例6：**[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

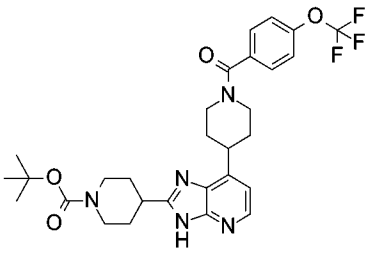


【0317】 **步驟1：**[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



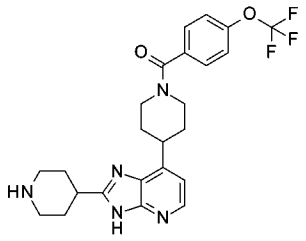
【0318】 在氬氣環境下，在0℃下，向4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（1.8 g，6.2 mmol）在DCM（10 mL）中的溶液中逐滴添加TFA（4.7 mL，62 mmol）。然後將反應混合物在室溫下攪拌3.5小時。然後將反應混合物濃縮至乾，並且在氬氣環境下將所得殘餘物用DMF（20 mL）稀釋，並且在0℃下，添加DIEA（11 mL，62 mmol）。將所得混合物攪拌10分鐘，並且添加4-(三氟甲氧基)苯甲酸（1.3 g，62 mmol），隨後分批添加HATU（2.3 g，6.2 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌12小時，然後用80 mL的水稀釋，轉移至分液漏斗中，用AcOEt萃取三次（3 x 30 mL）。將合併的有機層用1N NaOH溶液洗滌，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 120 g，用DCM 90/MeOH 10洗脫）純化，以得到棕色固體，將其然後棕色固體懸浮在最少的DCM中。添加三滴MeOH以溶解，並且逐步地添加戊烷直到出現沉澱物。將此固體過濾，用戊烷洗滌並且在真空下乾燥，以得到1.33 g（57%）的呈淡棕色固體的[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H): 381

【0319】 **步驟2：**4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0320】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序從[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（150 mg，0.39 mmol）和1-三級丁氧基羰基哌啶-4-甲酸（92 mg，0.39 mmol）製備實例6的步驟2，以得到145 mg（64%）的呈白色固體的4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 574

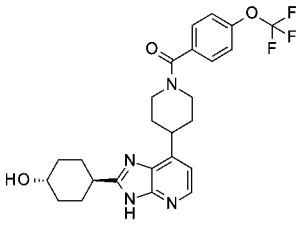
【0321】 **步驟3：**[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



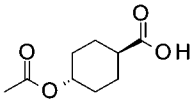
【0322】 在氬氣環境下，在室溫下向4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（139 mg，0.24 mmol）在DCM（0.5 mL）中的溶液中添加TFA（0.22 mL，2.87 mmol），並且將所得反應混合物在室溫下攪拌12小時。然後將反應混合物在真空中濃縮，用AcOEt稀釋，用1N NaOH溶液洗滌。將水相用AcOEt萃取兩次。然後將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮。然後將所得殘餘物用5 µm CSH柱（250 x 50 mm）透過反相HPLC純化（在t = 0至5分鐘用94%的A（H_2O + 0.1%甲酸）和6%的B（乙腈 + 0.1%甲酸）洗脫，然後在t = 25分鐘逐漸洗脫至26%的B（流速：150

mL/min；室溫））,以得到12 mg的呈白色固體的[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值474, 實測值474.2；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.68 - 2.04 (m, 8 H), 2.58 - 2.74 (m, 2 H), 2.85 - 3.03 (m部分隱藏, 1 H), 3.03 - 3.21 (m, 4 H), 3.36 - 3.50 (m, 1 H), 4.16 (br d, J=12 Hz, 2 H), 6.99 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (br d, J=9 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=9 Hz, 2 H), 8.14 (d, J=5 Hz, 1 H)

【0323】 **實例7：**(反式)-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

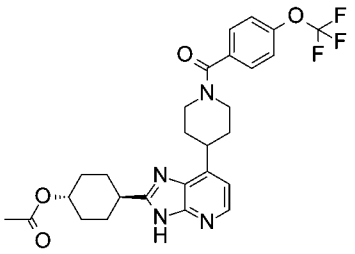


【0324】 **步驟1：**(反式)-4-乙醯氧基環己烷甲酸



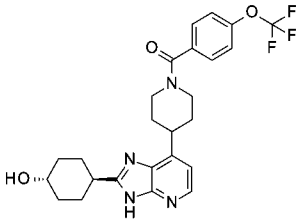
【0325】 在5°C下，在氬氣環境下，向(反式)-4-羥基環己烷甲酸（500 mg，3.29 mmol）在吡啶（5 mL）中的溶液中逐滴添加乙酸酐（2.5 mL，26 mmol）。10分鐘後，允許將反應混合物溫熱至室溫。一小時後，將反應混合物傾倒在碎冰上並且用HCl酸化至pH = 1。將整個混合物轉移至分液漏斗中，用AcOEt萃取兩次。然後將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮，以得到613 mg（100%）的呈白色固體的(反式)-4-乙醯氧基環己烷甲酸。

【0326】 **步驟2：**乙酸(反式)-[4-[[3-胺基-4-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]胺基甲醯基]環己基]酯



【0327】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序從(反式)-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（100 mg，0.26 mmol）和4-乙醯氧基環己烷甲酸（52 mg，0.28 mmol）製備實例7的步驟2，以得到65 mg（47%）的呈白色固體的乙酸(反式)-[4-[[3-胺基-4-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]胺基甲醯基]環己基]酯。LC/MS (m/z, M+H): 531

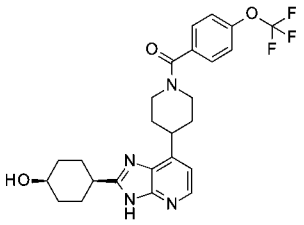
【0328】 **步驟3：**(反式)-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



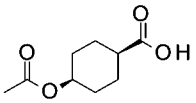
【0329】 將乙酸(反式)-4-[[3-胺基-4-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]胺基甲醯基]環己基]酯（62 mg，0.12 mmol）在THF 0.5 mL/MeOH 0.5 mL/（1N NaOH水溶液）0.5 mL的混合物中的溶液在室溫下攪拌12小時。12小時後，將反應混合物在真空中濃縮，用水稀釋，轉移至分液漏斗中並且用AcOEt萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。然後將所得殘餘物在Et_2O中研磨，過濾並且在真空下乾燥，以得到46 mg（81%）的呈白色固體的(反式)-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值489, 實測值

489.2；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.22 - 1.50 (m, 2 H), 1.63 - 1.81 (m, 2 H), 1.83 - 2.16 (m, 8 H), 2.68 - 2.98 (m部分隱藏, 1 H), 3.08 - 3.24 (m, 2 H), 3.35 - 3.70 (m, 2 H), 4.10 (br d, J=3 Hz, 1 H), 4.19 (br d, J=12 Hz, 2 H), 7.02 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.40 (br d, J=8 Hz, 2 H), 7.59 (br d, J=9 Hz, 2 H), 8.16 (br d, J=5 Hz, 1 H), 11.85 - 12.65 (m, 1 H)

【0330】 **實例8：**(順式)-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

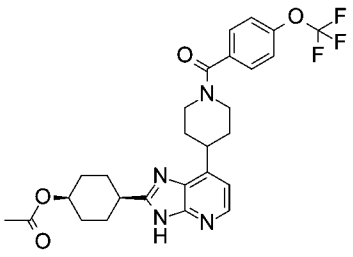


【0331】 **步驟1：**(順式)-4-乙醯氧基環己烷甲酸



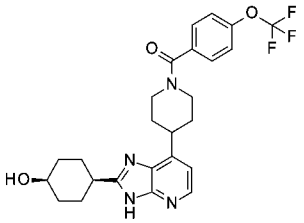
【0332】 按照與實例7的步驟1的程序類似的程序從(順式)-4-羥基環己烷甲酸（500 mg，3.29 mmol）和乙酸酐（2.5 mL，26 mmol）製備實例8的步驟1，以得到613 mg（100%）的呈無色結晶固體的(順式)-4-乙醯氧基環己烷甲酸。LC/MS (m/z, M+H):

【0333】 **步驟2：**乙酸(順式)-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己基]酯



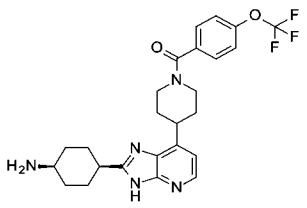
【0334】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序從[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（100 mg，0.26 mmol）和(順式)-4-乙醯氧基環己烷甲酸（52 mg，0.28 mmol）製備實例8的步驟2，以得到70 mg（50%）的呈白色固體的乙酸(順式)-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己基]酯。LC/MS (m/z, M+H): 531

【0335】 **步驟3：**(順式)-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

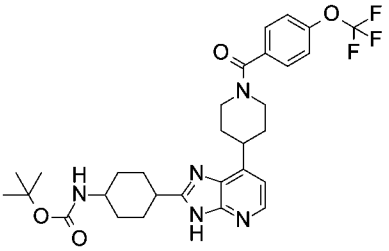


【0336】 按照與實例7的步驟3的程序類似的程序從乙酸(順式)-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己基]酯（70 mg，0.13 mmol）製備實例8的步驟3，以得到30 mg（46%）的呈白色固體的(順式)-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮 (6)。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值489, 實測值489.2；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.52 - 1.71 (m, 2 H), 1.71 - 1.86 (m, 4 H), 1.88 - 2.05 (m, 4 H), 2.09 - 2.27 (m, 2 H), 2.85 - 3.01 (m部分隱藏, 1 H), 3.08 - 3.25 (m, 2 H), 3.36 - 3.57 (m, 1 H), 3.80 - 3.98 (m, 2 H), 4.20 (br d, J=12 Hz, 2 H), 7.02 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.40 (br d, J=9 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=9 Hz, 2 H), 8.16 (br d, J=4 Hz, 1 H), 11.86 - 12.62 (m, 1 H)

【0337】 **實例9：**(順式)-[4-[2-(4-胺基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

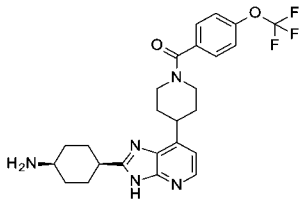


【0338】 **步驟1**：N-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己基]胺基甲酸三級丁酯



【0339】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序從[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（150 mg，0.39 mmol）和4-(三級丁氧基羰基胺基)環己烷甲酸（98 mg，0.39 mmol）製備實例9的步驟1，以得到164 mg（71%）的呈白色固體的N-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己基]胺基甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 588

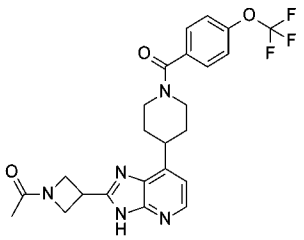
【0340】 **步驟2**：(順式)-[4-[2-(4-胺基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



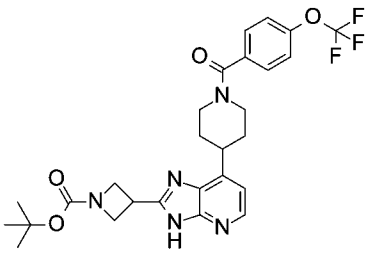
【0341】 在氬氣環境下，在室溫下，向N-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己基]胺基甲酸三級丁酯（158 mg，0.27 mmol）在DCM（0.5 mL）中的溶液中添加TFA（0.12 mL，1.61 mmol）。6小時後，再添加0.1 mL的TFA，然後將反應混合物在室溫下攪拌12小時。然後，

將反應混合物在真空中濃縮，用水和AcOEt稀釋，用1N NaOH鹼化至pH > 10。將有機層分離，並且將水層用AcOEt萃取兩次。然後將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮，以得到148 mg的棕色蠟狀物。將此殘餘物溶解在最少的DCM中，並且逐步地添加戊烷直到出現白色沉澱物。將後者過濾，用戊烷洗滌並且在真空下乾燥，以得到106 mg（81%）的呈白色固體的(順式)-[4-[2-(4-胺基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值488, 實測值488.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.45 - 1.56 (m, 2 H), 1.57 - 1.66 (m, 2 H), 1.66 - 1.74 (m, 2 H), 1.76 - 2.07 (m, 4 H), 2.10 - 2.22 (m, 2 H), 2.82 - 3.23 (m, 4 H), 3.35 - 3.55 ((m 部分隱藏, 1 H), 3.55 - 3.79 (m, 1 H), 4.56 - 4.77 (m, 1 H), 7.06 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.45 (br d, J=9 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=9 Hz, 2 H), 8.16 (br s, 1 H), 11.85 - 12.75 (m, 1 H)

【0342】 **實例10.** 1-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環丁烷-1-基]乙酮

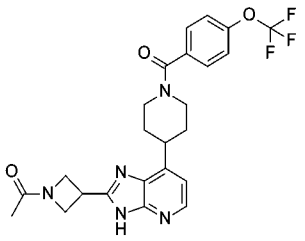


【0343】 **步驟1：**3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯



【0344】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序從[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（150 mg，0.39 mmol）和1-三級丁氧基羰基氮雜環丁烷-3-甲酸（79 mg，0.39 mmol）製備實例10的步驟1，以得到120 mg（56%）的呈白色固體的3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 546

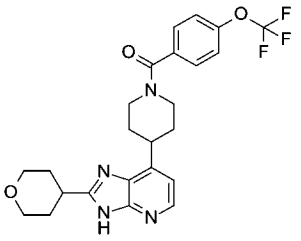
【0345】 **步驟2：**1-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環丁烷-1-基]乙酮



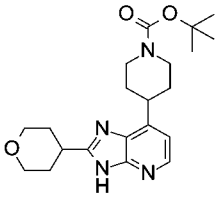
【0346】 在氬氣環境下，在室溫下向3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯（116 mg，0.21 mmol）在DCM（0.4 mL）中的溶液中添加TFA（0.1 mL，1.31 mmol），並且將所得混合物在室溫下攪拌6小時。6小時後，再添加0.1 mL的TFA，並且將所得混合物在室溫下再攪拌12小時，然後在真空中濃縮，用AcOEt稀釋並且用1N NaOH溶液鹼化至pH > 10，轉移至分液漏斗中。將有機層分離，並且將水層用AcOEt萃取三次。然後將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物在真空下乾燥，以得到95 mg（92%）的呈白色固體的1-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環丁烷-1-基]乙烯酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值488, 實測值488.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.79 (s, 3 H), 1.85 - 2.05 (m, 4 H), 3.02 - 3.23 (m, 2 H), 3.36 - 3.58 (m, 1 H), 4,00- 4.12 (m, 1 H), 4.17 (br d, J=11 Hz, 2 H), 4.30

- 4.55 (m, 4 H), 7.04 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (br d, J=9 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=9 Hz, 2 H), 8.10 - 8.30 (m, 1 H), 11.70 - 12.80 (m, 1 H)

【0347】 **實例11.** [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

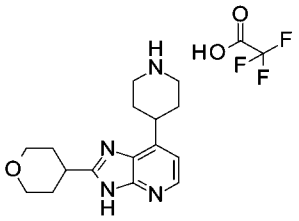


【0348】 **步驟1：**4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



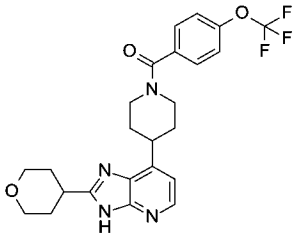
【0349】 在氬氣環境下，在室溫下，向四氫吡喃-4-甲酸（67 mg，0.51 mmol）在乙腈（5.1 mL）中的溶液中添加CDI（100 mg，0.62 mmol）。然後將所得混合物在室溫下攪拌一小時。然後，添加4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（150 mg，0.51 mmol），並且將所得混合物在回流下攪拌20小時。將混合物冷卻至室溫，並且將所形成的沉澱物濾出，用乙腈洗滌並且在真空下乾燥，以得到142 mg（72%）的呈白色固體的4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 387

【0350】 **步驟2：**7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸鹽



【0351】 在氬氣環境下，在室溫下向4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（140 mg，0.36 mmol）在DCM（1.7 mL）中的溶液中添加TFA（0.4 mL，5.19 mmol），並且將所得反應混合物在室溫下攪拌12小時。將反應混合物在真空中濃縮，以得到186 mg（100%）的呈黃色油狀物的7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸鹽，將其在下一步驟中不經進一步純化而使用。LC/MS (m/z, M+H): 287（游離鹼）

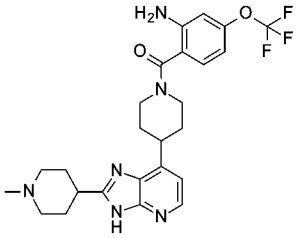
【0352】 **步驟3：**[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



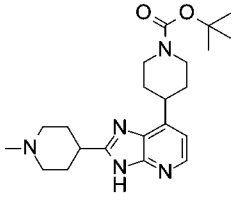
【0353】 在氬氣環境下，在室溫下，向7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸鹽（227 mg，0.36 mmol）在DMF（4 mL）中的溶液中添加DIEA（0.63 mL，3.62 mmol），並且五分鐘後，分批添加HATU（131 mg，0.34 mmol）。然後將反應混合物在室溫下攪拌2小時。然後將反應混合物用20 mL的水稀釋，用AcOEt萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮。將所得殘餘物溶解在最少的DCM中，並且逐步地添加戊烷直到出現白色沉澱物，將其過濾，用戊烷洗滌並且在真空下乾燥，以得到158 mg的灰色固體。將此灰色固體然後用AcOEt稀釋，用1N NaOH溶液洗滌。將有

機層分離，並且將水層用AcOEt萃取兩次。然後將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。然後將所得殘餘物在Et_2O中研磨，過濾並且在真空下乾燥，以得到105 mg（61%）的呈淡黃色固體的[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值475, 實測值475.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 101°C) δ ppm 1.80 - 2.02 (m, 8 H), 3.05 - 3.24 (m, 3 H), 3.34 - 3.46 (m, 1 H), 3.44 - 3.54 (m, 2 H), 3.95 (dt, J=11, 3 Hz, 2 H), 4.05 - 4.30 (m, 2 H), 7.02 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=8 Hz, 2 H), 8.15 (d, J=5 Hz, 1 H), 11.80 - 12.80 (m, 1 H)

【0354】 **實例12：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



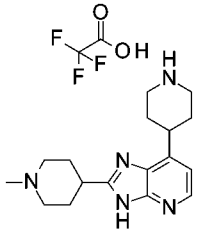
【0355】 **步驟1：**4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0356】 按照與實例11的步驟1的程序類似的程序從4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（120 mg，0.41 mmol）和1-甲基哌啶-4-甲酸（59 mg，0.41 mmol）製備實例12的步驟1，以得到94 mg（57%）的呈淡黃色固體的4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z,

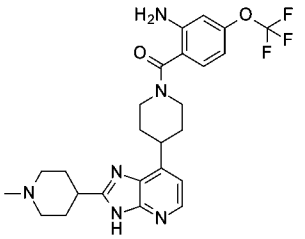
M+H): 400

【0357】 **步驟2**：2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸鹽



【0358】 按照與實例11的步驟2的程序類似的程序從4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（93 mg，0.23 mmol）和TFA（0.2 mL，2.61 mmol）製備實例12的步驟2，以得到149 mg（100%）的呈黃色蠟狀物的2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸鹽，將其不經進一步純化而用於下一步驟。LC/MS (m/z, M+H): 300（游離鹼）

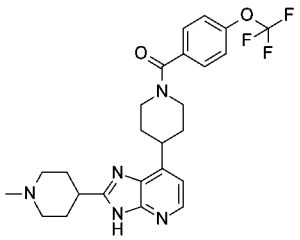
【0359】 **步驟3**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



【0360】 按照與實例11的步驟3的程序類似的程序從2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸鹽（96 mg，0.23 mmol）和2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸（52 mg，0.2 mmol）製備實例12的步驟3，以得到57 mg（49%）的呈白色固體的[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值503, 實測值503.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C, 構形異構體的混合物

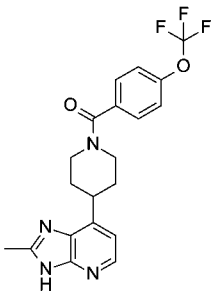
70/30) δ ppm 1.68 - 2.08 (m, 10 H), 2.19 (s, 2.1 H), 2.21 (br s, 0.9 H), 2.73 - 2.93 (m, 3 H), 2.98 - 3.18 (m, 2 H), 3.46 (m, 1 H), 3.55 - 5.00 (m, 2 H), 5.58 (s, 1.4 H), 5.61 (br s, 0.6 H), 6.49 (br d, J=9 Hz, 1 H), 6.66 (br s, 1 H), 7.01 - 7.09 (m, 1 H), 7.11 - 7.20 (m, 1 H), 8.14 (d, J=5 Hz, 0.7 H), 8.23 (d, J=5 Hz, 0.3 H), 12.33 (s, 0.3 H), 12.71 (br s, 0.7 H)

【0361】 **實例13：**[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

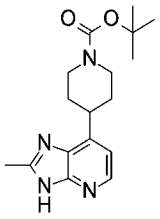


【0362】 按照與實例11的步驟3的程序類似的程序從2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸鹽（231 mg，0.44 mmol）和4-(三氟甲氧基)苯甲酸（135 mg，0.66 mmol）製備實例13，以得到46 mg（21%）的呈淡黃色固體的[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值488, 實測值488.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C, 構形異構體的混合物70/30) δ ppm 1.70 - 2.12 (m, 10 H), 2.22 (s, 2.1 H), 2.24 (br s, 0.9 H), 2.73 - 3.08 (m, 4 H), 3.18 - 3.40 (m 隱藏, 1 H), 3.43 - 3.56 (m, 1 H), 3.59 - 3.79 (m, 1 H), 4.52 - 4.81 (m, 1 H), 7.05 - 7.11 (m, 1 H), 7.46 (br d, J=9 Hz, 2 H), 7.58 - 7.66 (m, 2 H), 8.15 (d, J=5 Hz, 0.7 H), 8.24 (d, J=5 Hz, 0.3 H), 12.36 (s, 03 H), 12.73 (s, 0.7 H)

【0363】 **實例14：**[4-(2-甲基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

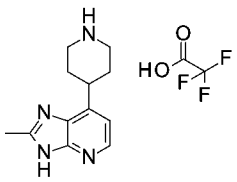


【0364】 **步驟1：**4-(2-甲基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0365】 在氬氣環境下，在室溫下，向4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(200 mg，0.68 mmol)中添加1,1,1-三乙氧基乙烷(0.5 mL，2.93 mmol)和三氟甲磺酸鐿(III)（21 mg，0.034 mmol）。將所得混合物在90ºC下攪拌1.5小時。然後將反應混合物冷卻至室溫，溶解在AcOEt中，轉移至分液漏斗中，用水和鹽水洗滌。將有機層分離，並且將水相用AcOEt萃取。將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 12 g，用DCM 90/MeOH 10洗脫）純化，以得到101 mg（46%）的呈淡棕色固體的4-(2-甲基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 317

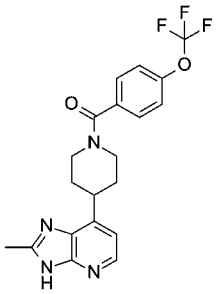
【0366】 **步驟2：**2-甲基-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸鹽



【0367】 按照與實例11的步驟2的程序類似的程序從4-(2-甲基-3H-咪唑並

[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸酯（95 mg，0.30 mmol）和TFA（0.15 mL，1.95 mmol）製備實例14的步驟2，以得到100 mg（100%）的呈黃色蠟狀物的2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸鹽，將其不經進一步純化而用於下一步驟。LC/MS (m/z, M+H): 217（游離鹼）

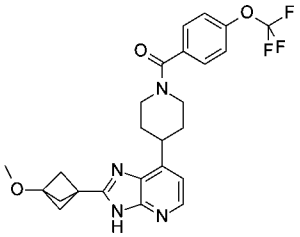
【0368】 **步驟3：**[4-(2-甲基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【0369】 在氬氣環境下，在室溫下向2-(1-甲基-4-哌啶基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶2,2,2-三氟乙酸鹽（100 mg，0.3 mmol）在DMF（2.8 mL）中的溶液中依次添加DIEA（0.2 mL，1 mmol）、4-(三氟甲氧基)苯甲酸（60 mg，0.3 mmol）、EDC（70 mg，0.4 mmol）和4-DMAP（7 mg，0.06 mmol），並且將所得混合物在室溫下攪拌3小時。然後將反應混合物用20 mL的水稀釋，轉移至分液漏斗中並且用AcOEt萃取兩次。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 12 g，用DCM 90/MeOH 10洗脫）純化。然後將獲得的所需化合物溶解在最少的DCM中，並且逐步地添加戊烷直到出現白色沉澱物，將其濾出，用戊烷洗滌並且在真空下乾燥，以得到29 mg（20%）的呈白色固體的[4-(2-甲基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值405, 實測值405.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C, 構形異構體的混合物70/30) δ

ppm 1.63 - 2.06 (m, 4 H), 2.43 - 2.59 (m部分隱藏, 3 H), 2.82 - 3.04 (m, 1 H), 3.11 - 3.24 (m部分隱藏, 1 H), 3.40 - 3.51 (m, 1 H), 3.59 - 3.80 (m, 1 H), 4.53 - 4.81 (m, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 1 H), 7.45 (br d, J=9 Hz, 2 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 8.12 (d, J=5 Hz, 0.7 H), 8.21 (d, J=5 Hz, 0.3 H), 12.48 (s, 0.3 H), 12.69 (br s, 0.7 H)

【0370】 **實例15：**[4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

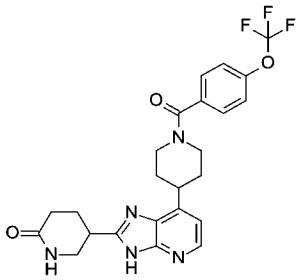


【0371】 **步驟1：**[4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0372】 在室溫下向3-甲氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸（54 mg，0.38 mmol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加CDI（72 mg，0.44 mmol），並且將反應混合物在45℃下攪拌30分鐘。然後添加[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（120 mg，0.32 mmol），並且將所得反應混合物在80℃下攪拌46小時。然後，將3-甲氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸（18 mg，0.12 mmol）、CDI（24 mg，0.14 mmol）在DMF（0.5 mL）中的混合物（透過在室溫下攪拌30分鐘在旁邊製備）添加到反應混合物中，並且將所得混合物在80℃下再攪拌6小時。將反應混合物冷卻至室溫，添加AcOEt和飽和$NaHCO_3$水溶液，並且將整個混合物轉移至分液漏斗中。將有機層分離，用水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮至乾。然後將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 12 g，用DCM 90/MeOH 10洗脫）純化，以得到136 mg（89%）的呈橙色固體的[4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊

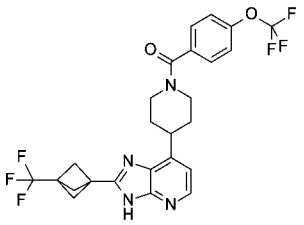
基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值487, 實測值487.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C, 構形異構體的混合物80/20) δ ppm 1.67 - 2.06 (m, 4 H), 2.31 (s, 4.8 H), 2.33 (s, 1.2 H), 2.87 - 3.09 (m, 1 H), 3.28 (s, 2.4 H), 3.27 - 3.44 (m部分隱藏, 1 H), 3.30 (s, 0.6 H), 3.47 - 3.59 (m, 1 H), 3.59 - 3.90 (m, 1 H), 4.48 - 4.84 (m, 1 H), 7.12 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.56 - 7.68 (m, 2 H), 8.19 (d, J=5 Hz, 0.8 H), 8.27 (d, J=5 Hz, 0.2 H), 12.50 (s, 0.2 H), 12.99 (s, 0.8 H)

【0373】 **實例16：**5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮



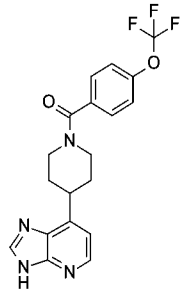
【0374】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序從在乙腈（5 mL）中的[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（252 mg，0.66 mmol）和6-側氧基哌啶-3-甲酸（100 mg，0.70 mmol）與CDI（119 mg，0.73 mmol）在回流下經16小時製備實例16，以得到165 mg（48%）的呈白色固體的5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值488, 實測值488.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 101°C) δ ppm 1.81 - 2.01 (m, 4 H), 2.07 - 2.29 (m, 2 H), 2.29 - 2.43 (m, 2 H), 3.06 - 3.19 (m, 2 H), 3.28 - 3.49 (m, 2 H), 3.55 - 3.63 (m, 2 H), 4.05 - 4,25 (m, 2 H), 7.04 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.17 (br s, 1 H), 7.38 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=8 Hz, 2 H), 8.17 (d, J=5 Hz, 1 H), 12,0 - 12.85 (m, 1 H)

【0375】 **實例17：**[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



【0376】 按照與實例15的步驟1的程序類似的程序從在DMF（2 mL）中的[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（150 mg，0.39 mmol）和3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸（85 mg，0.47 mmol）與CDI（89 mg，0.55 mmol）在80℃下經20小時製備實例17，以得到179 mg（86%）的呈橙色固體的[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值525, 實測值525.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30℃) δ ppm 1.65 - 2.03 (m, 4 H), 2.46 (s, 6 H), 2.85 - 3.09 (m, 1 H), 3.15 - 3.41 (m隱藏, 1 H), 3.45 - 3.90 (m, 2 H), 4.50 - 4.85 (m, 1 H), 7.15 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=8 Hz, 2 H), 8.23 (br s, 1 H), 12.4 - 13.5 (m, 1 H)

【0377】 **實例18：**[4-(3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

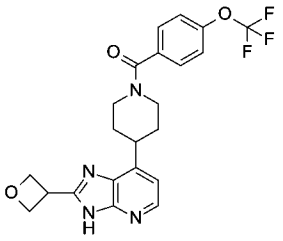


【0378】 在室溫下向4-胺基-4-(三氟甲基)環己烷-1-甲酸鹽酸鹽（40 mg，

0.16 mmol）在DMF（0.5 mL）和吡啶（0.5 mL）中的溶液中添加CDI（31 mg，0.18 mmol），並且將反應混合物在45℃下攪拌30分鐘。然後添加[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（50 mg，0.13 mmol），並且將所得反應混合物在80℃下攪拌16小時。然後，將混合物轉移至微波小瓶中，並且添加吡啶（0.2 mL）、DMF（0.4 mL）和CDI（15 mg，0.09 mmol）。將小瓶密封，然後在120℃下在攪拌下輻照15分鐘，然後在150℃下在攪拌下輻照20分鐘。將CDI（20 mg，0.12 mmol）添加到混合物中，將小瓶密封並且在170℃下在攪拌下輻照1小時。然後，將DIPEA（67 µL，0.39 mmol）添加到混合物中，然後將它在室溫下攪拌30分鐘並且在170℃下在微波下輻照1小時。一小時後，添加CDI（30 mg，0.18 mmol），並且將混合物在170℃下輻照1小時。向混合物中添加4-胺基-4-(三氟甲基)環己烷-1-甲酸鹽酸鹽（21 mg，0.08 mmol）、DIPEA（37 µL，0.20 mmol），並且在攪拌10分鐘後，添加CDI（18 mg，0.11 mmol）。然後將小瓶在170℃下輻照4小時。添加CDI（30 mg，0.18 mmol），並且將小瓶在170℃下輻照2小時。最後，添加CDI（30 mg，0.18 mmol），並且將小瓶在170℃下輻照1小時。然後將整個混合物轉移至裝有AcOEt（50 mL）和水（50 mL）的分液漏斗中。將有機層分離，然後將水層用AcOEt萃取兩次（2 x 20 mL）。然後將有機層收集，經硫酸鎂乾燥，過濾並且在真空下濃縮。然後將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 20 g，用DCM 90/MeOH 10/NH_4OH 1洗脫）純化，以得到12 mg（23%產率）的呈固體的[4-(3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值391, 實測值391.2；^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6, 30℃) δ ppm 1.76 - 2.09 (m, 4 H), 2.84 - 3.05 (m, 1 H), 3.20 - 3.40 (m隱藏, 1 H), 3.40 - 3.52 (m, 1 H), 3.62 - 3.80 (m, 1 H), 4.59 - 4.77 (m, 1

H), 7.15 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.61 (d, J=8 Hz, 2 H), 8.28 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 11.70 - 13.65 (m, 1 H)

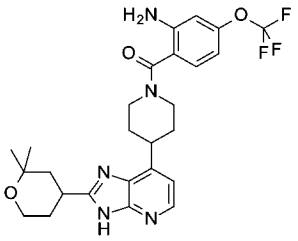
【0379】 **實例19**：[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



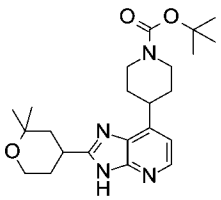
【0380】 向氧雜環丁烷-3-甲酸（57 mg，0.44 mmol）在DMF（1.2 mL）中的溶液中添加CDI（83 mg，0.51 mmol），並且將所得混合物在室溫下攪拌1小時。然後，添加[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（135 mg，0.35 mmol），隨後添加0.8 mL的吡啶。然後將所得混合物在80°C下攪拌24小時。然後，向反應混合物中添加含有氧雜環丁烷-3-甲酸（72 mg，0.70 mmol）、DMF（1 mL）和CDI（135 mg，0.83 mmol）（在室溫下混合在一起一小時）的預混溶液。然後將所得反應混合物在80°C下攪拌48小時，然後冷卻至室溫，轉移至含有AcOEt和飽和$NaHCO_3$水溶液的分液漏斗中。然後將有機層分離，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。然後將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 25 g，用DCM 93.5/MeOH 6.5/NH_4OH 0.65洗脫）純化，以得到20 mg（13%）的呈淡棕色固體的[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值447, 實測值447.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.65 - 2.11 (m, 4 H), 2.85 - 3.09 (m, 1 H), 3.15 - 3,55 (m部分隱藏, 2 H), 3.57 - 3.82 (m, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 4.59 - 4.80 (m, 1 H), 4.89 - 5.01 (m, 4 H), 7.13 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8 Hz,

2 H), 7.61 (d, J=8 Hz, 2 H), 8.23 (br d, J=5 Hz, 1 H), 12.3 - 13.6 (m, 1 H)

【0381】 **實例20：**(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

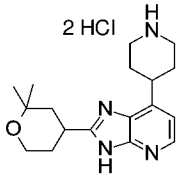


【0382】 **步驟1**：(外消旋)-4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



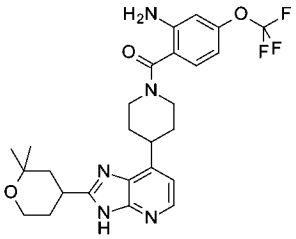
【0383】 向(外消旋)-2,2-二甲基四氫吡喃-4-甲酸（162 mg，1.03 mmol）在DMF/吡啶(1.5 mL/1.5 mL)的混合物中的溶液中添加CDI(194 mg，1.20 mmol)。將所得混合物在45℃下攪拌15分鐘。然後，添加4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（250 mg，0.86 mmol），並且將反應混合物在80℃下攪拌12小時。將反應混合物濃縮至乾，用AcOEt稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌並且用鹽水洗滌。然後將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並且濃縮。將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 15 g，用DCM 95/MeOH 5/NH_4OH 0.5洗脫）純化。將純級分收集，濃縮，以得到273 mg（77%）的呈橙色粉末的(外消旋)-4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 415

【0384】 **步驟2**：(外消旋)-2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶二鹽酸鹽



【0385】 按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序使用在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液（2.44 mL，9.77 mmol）從在DCM/MeOH（3 mL/3 mL）中的(外消旋)-4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（270 mg，0.65 mmol）製備實例20的步驟2，以得到252 mg（100%）的呈淡棕色固體的(外消旋)-2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶二鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H): 315（游離鹼）

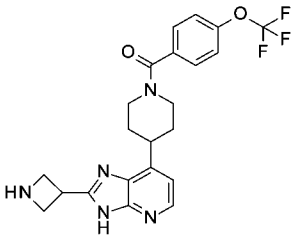
【0386】 **步驟3：**(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



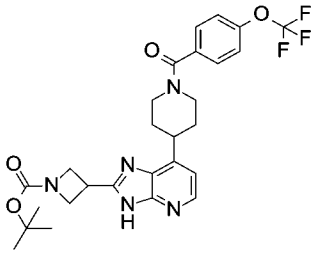
【0387】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（4.3 mL）中的(外消旋)-2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶二鹽酸鹽（252 mg，0.65 mmol）與2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸（151 mg，0.68 mmol）、HATU（272 mg，0.71 mmol）、DIPEA（0.57 mL，3.25 mmol）製備實例20的步驟3，以得到237 mg（70%）的呈淡棕色固體的(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值518, 實測值518.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C, 構形異構體的混合物70/30) δ ppm 1.19 (s, 3 H), 1.27 (s, 3

H), 1.55 - 1.98 (m, 8 H), 2.9(- 3.19 (m, 2 H), 3.19 - 3.36 (m部分隱藏, 1 H), 3.40 - 3.56 (m, 1 H), 3.65 - 3.80 (m, 2 H), 3.83 - 4.70 (m, 1 H), 5.58 (br s, 2 H), 6.49 (dd, J=8, 1 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=1 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.12 - 8.21 (m, 0.7 H), 8.19 - 8.28 (m, 0.3 H), 12.35 (br s, 0.3 H), 12.72 (br s, 0.7 H)

【0388】 **實例21**：[4-[2-(氮雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



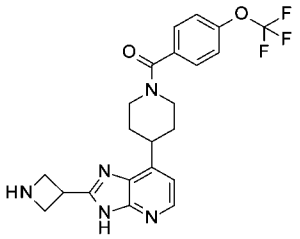
【0389】 **步驟1**：3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯



【0390】 向1-BOC-氮雜環丁烯-3-甲酸（130 mg，0.65 mmol）在吡啶（1 mL）和DMF（1 mL）中的溶液中添加CDI（105 mg，0.65 mmol），並且將所得混合物在40℃下攪拌一小時。然後，添加[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（200 mg，0.52 mmol），並且將反應混合物在80℃下攪拌12小時。12小時後，將反應混合物冷卻至室溫，濃縮至乾，並且將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 12 g，用DCM/MeOH線性梯度洗脫）純化，以得到295 mg（98%）的呈橙色固體的3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並

[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯，將其直接用於下一步驟。

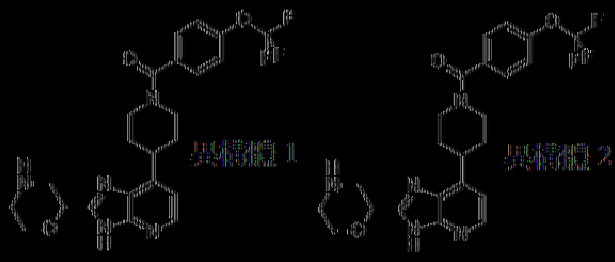
【0391】 **步驟2：**[4-[2-(氮雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



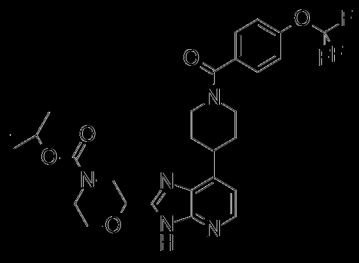
【0392】 在5℃下，向3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯（295 mg，0.5407 mmol）在MeOH（6 mL）中的溶液中逐滴添加在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液（1.5 mL，6.0 mmol）。然後將所得混合物在室溫下攪拌12小時。然後將所得混合物濃縮至乾。然後將所得殘餘物透過製備型LC/MS（反相，製備型LC/MS WATERS，柱C-18 SunFire（5 μm-30 x 100 mm），用在水（+0.1%的甲酸）中的乙腈梯度（+0.1%的甲酸）洗脫）純化。將純級分收集，濃縮，並且將所得水層用固體Na_2CO_3鹼化至pH = 9。添加DCM，並且將整個混合物透過疏水柱筒（70 mL）過濾。將所得有機濾液在減壓下濃縮，以得到23 mg（9%）的呈淡黃色固體的[4-[2-(氮雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值446, 實測值446.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.67 - 2.05 (m, 4 H), 2.81 - 3.06 (m, 1 H), 3.22 - 3.70 (m部分隱藏, 3 H), 3.74 (t, J=8 Hz, 2 H), 3.95 (t, J=7 Hz, 2 H), 4.03 - 4.16 (m, 1 H), 4.56 - 4.85 (m, 1 H), 7.10 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.61 (d, J=8 Hz, 2 H), 8.20 (d, J=5 Hz, 1 H)

【0393】 **實例22和23：**[4-(2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶

基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1和2

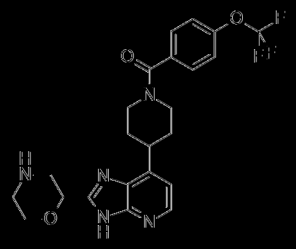


[0394] 步驟1：(外消旋)-2-[7-[1-[4-(二氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]乙烯基-4-甲酸-三級」酯



[0395] 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序從在DMF/吡啶（1.5 mL/1.5 mL）中的(外消旋)-4-三級」氧基羰基乙烯基-2-甲酸（109 mg，0.47 mmol）與[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮（150 mg，0.39 mmol）、CDI（89 mg，0.55 mmol）製備實例22和23的步驟1，以得到194 mg（85%）的呈淡棕色固體的(外消旋)-2-[7-[1-[4-(二氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]乙烯基-4-甲酸-三級」酯。LC/MS (m/z, M+H): 576

[0396] 步驟2：(外消旋)-[4-(2-乙烯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮



[0397] 按照與實例21的步驟2的程序類似的程序使用在1,4-二㗁烷中的

4N HCl溶液（1.24 mL，4.95 mmol）從在MeOH（4 mL）中的(外消旋)-2-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉-4-甲酸三級丁酯（190 mg，0.33 mmol）製備實例22和23的步驟2，以得到143 mg（91%）的呈淡棕色固體的(外消旋)-[4-(2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H): 476

【0398】 使用cellulose柱（4-20 μm，350 x 76.5 mm）對(外消旋)-[4-(2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（118 mg，0.25 mmol）進行對掌性分離（用庚烷35%，EtOH 65% + 0.1% TEA洗脫，隨後在洗脫的9分鐘用100%的EtOH洗脫（流速40 mL/min，在265 nm處UV檢測））得到呈白色固體的47 mg（40%）的第一洗脫異構體1（實例22）和54 mg（46%）的異構體2（實例23）。

【0399】 異構體1（實例22）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值476, 實測值476.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.70 - 2.07 (m, 4 H), 2.74 - 2.81 (m, 2 H), 2.80 - 3.10 (m, 2 H), 3.13 (br d, J=12 Hz, 1 H), 3.20 - 3.57 (m部分隱藏, 2 H), 3.60 - 3.81 (m, 2 H), 3.90 (br d, J=11 Hz, 1 H), 4.55 - 4.84 (m, 2 H), 7.12 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.61 (d, J=8 Hz, 2 H), 8.24 (d, J=5 Hz, 1 H), 12.39 - 13.49 (m, 1 H)

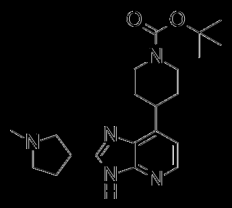
【0400】 異構體2（實例23）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值476, 實測值476.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.70 - 2.07 (m, 4 H), 2.74 - 2.81 (m, 2 H), 2.80 - 3.10 (m, 2 H), 3.13 (br d, J=12 Hz, 1 H), 3.20 - 3.57 (m部分隱藏, 2 H), 3.60 - 3.81 (m, 2 H), 3.90 (br d, J=11 Hz, 1 H), 4.55 - 4.84 (m, 2 H), 7.12 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.61 (d, J=8 Hz, 2 H), 8.24 (d, J=5 Hz, 1 H), 12.39 -

13.49 (m, 1 H)

[0401] 實例24和25：4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1和2



[0402] 步驟1：(外消旋)-4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



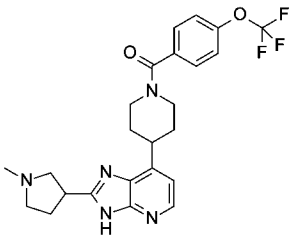
[0403] 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序從在DMF/吡啶（1.5 mL/1.5 mL）中的4-(2,3-二氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（250 mg，0.85 mmol）和1-甲基吡咯啶-3-甲酸（132 mg，1.03 mmol）與CDI（194 mg，1.20 mmol）在80°C下經12小時製備實例24和25的步驟1，以得到232 mg（70%）的呈淡棕色固體的(外消旋)-4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 386

[0404] 步驟2：(外消旋)-2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶三鹽酸鹽



【0405】 按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序使用在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液（1.48 mL，5.91 mmol）從在MeOH（4 mL）中的(外消旋)-4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（228 mg，0.59 mmol）製備實例24和25的步驟2，以得到233 mg（100%）的呈淡棕色蠟狀物的(外消旋)-2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H): 286（游離鹼）

【0406】 **步驟3：**(外消旋)-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【0407】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（3.9 mL）中的(外消旋)-2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（233 mg，0.59 mmol）和4-(三氟甲氧基)苯甲酸（134 mg，0.65 mmol）與HATU（269 mg，0.71 mmol）和DIPEA（0.51 mL，2.95 mmol）製備實例24和25的步驟3，以得到197 mg（70%）的呈淡棕色固體的(外消旋)-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H): 474

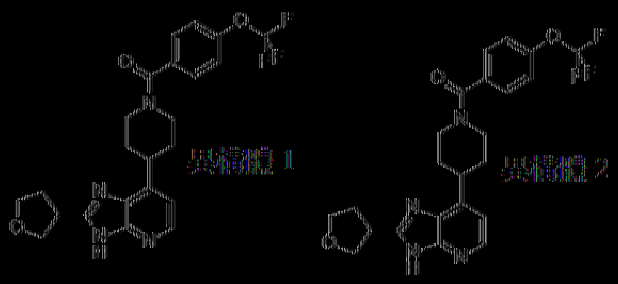
【0408】 使用chiralpak AY柱（20 μm，100 x 250 mm）對(外消旋)-[4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（160 mg，0.34 mmol）進行對掌性分離（用（庚烷80%，EtOH 15%，MeOH 5%）+ 0.1% TEA洗脫（流速40 mL/min並且在280 nm處UV檢測））得到呈白色

回體的69 mg（43%）的第一洗脫異構體1（實例24）和72 mg（45%）的異構體2（實例25）。

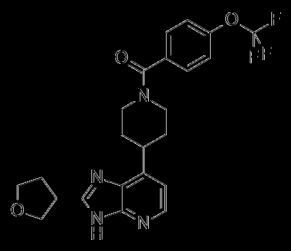
[0409] 異構體1（實例24）：LC/MS (m/z, MH+, 方法2): 計算值474, 實測值474.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.71 - 2.04 (m, 4 H), 2.18 - 2.28 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.41 - 2.60 (m部分隱藏, 1 H), 2.60 - 2.75 (m, 2 H), 2.80 - 3.08 (m, 2 H), 3.26 - 3.51 (m部分隱藏, 2 H), 3.59 (quin, J = 8 Hz, 1 H), 3.55 - 3.80 (m, 1 H), 4.58 - 4.79 (m, 1 H), 7.08 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.17 (d, J = 5 Hz, 1 H), 12.1 - 13.2 (m, 1 H)

[0410] 異構體2（實例25）：LC/MS (m/z, MH+, 方法2): 計算值474, 實測值474.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.71 - 2.04 (m, 4 H), 2.18 - 2.28 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.41 - 2.60 (m部分隱藏, 1 H), 2.60 - 2.75 (m, 2 H), 2.80 - 3.08 (m, 2 H), 3.26 - 3.51 (m部分隱藏, 2 H), 3.59 (quin, J = 8 Hz, 1 H), 3.55 - 3.80 (m, 1 H), 4.58 - 4.79 (m, 1 H), 7.08 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.17 (d, J = 5 Hz, 1 H), 12.1 - 13.2 (m, 1 H)

[0411] 實例26和27：[4-(2-吡啶基-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1和2



[0412] 步驟1：(外消旋)-[4-(2-吡啶基-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



[0413] 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序從在DMF/吡啶（1.5 mL/1.5 mL）中的(外消旋)-四氫呋喃-3-甲酸（55 mg，0.47 mmol）與[4-(2,3-二氫-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（150 mg，0.39 mmol）、CDI（89 mg，0.55 mmol）製備實例26和27的步驟1，以得到143 mg（79%）的米淡棕色固體的(外消旋)-[4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H): 461

[0414] 步驟2：[4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1和2



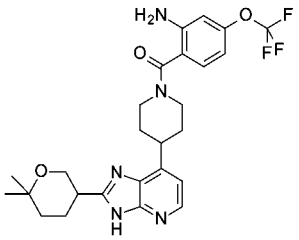
[0415] 實例26和27的步驟2可替代使用chiralpak AY柱（20 μm，100 x 250 mm）對(外消旋)-[4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（110 mg，0.24 mmol）進行對掌性分離，用（庚烷/0%，EtOH 30%）+0.1% TEA洗脫（流速40 mL/min，在265 nm處UV檢測）。將有利於異構體的純級分分別收集並且濃縮，以得到呈白色固體的44 mg(40%)的第一洗脫異構體1（實例26）和47 mg（43%）的異構體2（實例27）。

[0416] 異構體1（實例26）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值461, 實

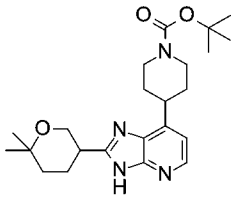
測值461.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.70 - 2.05 (m, 4 H), 2.26 - 2.39 (m, 2 H), 2.86 - 3.13 (m, 1 H), 3.15 - 3.55 (m部分隱藏, 2 H), 3.57 - 3.75 (m, 2 H), 3.82 (q, J=7 Hz, 1 H), 3.89 - 3.97 (m, 2 H), 4.06 - 4.15 (m, 1 H), 4.52 - 4.80 (m, 1 H), 7.09 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.45 (br d, J=9 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=9 Hz, 2 H), 8.11 - 8.28 (m, 1 H), 12.2 - 13.5 (m, 1 H)

【0417】 異構體2（實例27）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值461, 實測值461.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C, 構形異構體的混合物70/30) δ ppm 1.69 - 2.05 (m, 4 H), 2.26 - 2.39 (m, 2 H), 2.82 - 3.06 (m, 1 H), 3.11 - 3.34 (m隱藏, 1 H), 3.42 - 3.55 (m, 1 H), 3.59 - 3.76 (m, 2 H), 3.77 - 3.88 (m, 1 H), 3.89 - 3.98 (m, 2 H), 4.09 (br t, J=8 Hz, 1 H), 4.52 - 4.88 (m, 2 H), 7.09 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.60 (br d, J=9 Hz, 2 H), 8.16 (d, J=5 Hz, 0.7 H), 8.22 - 8.31 (m, 0.3 H), 12.23 - 12.67 (m, 0.3 H), 12.73 - 13.06 (m, 0.7 H)

【0418】 **實例28：**(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



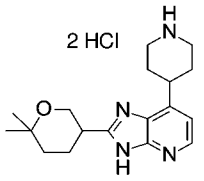
【0419】 **步驟1**：(外消旋)-3-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0420】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序從在DMF/吡啶（1.5

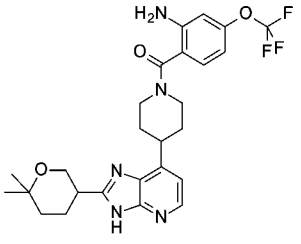
mL/1.5 mL）中的(外消旋)-6,6-二甲基四氫吡喃-3-甲酸（162 mg，1.03 mmol）與4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（250 mg，0.85 mmol）、CDI（194 mg，1.20 mmol）製備實例28的步驟1，以得到274 mg（77%）的呈淡棕色固體的(外消旋)-4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 415

【0421】 **步驟2：**(外消旋)-2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶二鹽酸鹽



【0422】 按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序使用在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液（2.44 mL，9.77 mmol）從在DCM/MeOH（3 mL/3 mL）中的(外消旋)-4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（271 mg，0.65 mmol）製備實例28的步驟2，以得到253 mg（100%）的呈淡棕色固體的(外消旋)-2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶二鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H): 315（游離鹼）

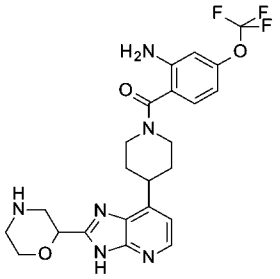
【0423】 **步驟3：**(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



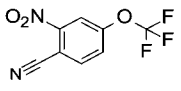
【0424】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（4.4 mL）

中的(外消旋)-2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶二鹽酸鹽（253 mg，0.65 mmol）與2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸（152 mg，0.68 mmol）、HATU（273 mg，0.72 mmol）、DIPEA（0.57 mL，3.25 mmol）製備實例28的步驟3，以得到262 mg（77%）的呈淡棕色固體的(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值518, 實測值518.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C, 構形異構體的混合物70/30) δ ppm 1.20 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.47 - 1.59 (m, 1 H), 1.66 (br d, J=14 Hz, 1 H), 1.70 - 1.94 (m, 4 H), 1.94 - 2.19 (m, 2 H), 2.87 - 3.22 (m, 3 H), 3.38 - 3.55 (m, 1 H), 3.64 - 4.84 (m, 4 H), 5.59 (br s, 2 H), 6.49 (br d, J=8 Hz, 1 H), 6.67 (br d, J=1 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.07 - 8.34 (m, 1 H), 12.41 (br s, 0.3 H), 12.82 (br s, 0.7 H)

【0425】 **實例29：**(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



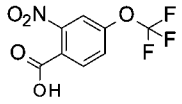
【0426】 **步驟1：**2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲腈



【0427】 在25°C下，向2-溴-4-(三氟甲氧基)苯甲腈（90.0 g，314 mmol）在DMF（540 mL）中的溶液中添加CuCN（31.0 g，346 mmol，75.6 mL）。將混合物加熱至150°C並且在150°C下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至30°C並且用

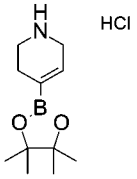
EtOAc（500 mL）稀釋，過濾，並且將濾液用鹽水洗滌（450 mL x 3），經$MgSO_4$乾燥，過濾並且濃縮，以得到100 g的呈黃色油狀物的2-硝基-4-三氟甲氧基苯甲腈（100 g，粗品）。

【0428】 **步驟2**：2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸



【0429】 在20℃下，向H_2O（200 mL）、H_2SO_4（343 g，3.50 mol，186 mL）和AcOH（225 g，3.75 mol，214 mL）的溶液中添加2-硝基-4-三氟甲氧基苯甲腈（100 g，430 mmol）。將溶液在120℃下攪拌16小時。然後將反應溶液冷卻至25℃。將殘餘物傾倒到冰水（600 mL）中並且攪拌30分鐘。將固體過濾並且溶解在EtOAc（400 mL）中。將有機相用鹽水（250 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。將產物透過矽膠柱層析法（THF/石油醚 = 0~10%）純化，以得到46 g（43%）的呈黃色固體的2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸。

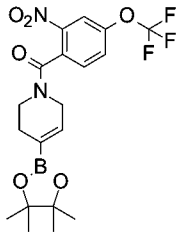
【0430】 **步驟3**：4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽



【0431】 在10℃下，向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯（75.0 g，242 mmol）在EtOAc（75 mL）中的溶液中添加在EtOAc中的4N HCl溶液（4.00 M，303 mL），然後允許溫熱至25℃。將混合物在25℃下攪拌4小時。然後，將懸浮液用乙酸乙酯（500 mL）稀釋，過濾，並且將濾餅在真空下濃縮。在25℃下，將粗產物用EtOAc（500 mL）研磨30

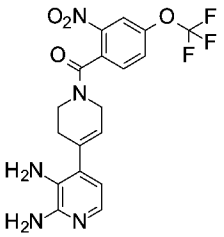
分鐘，以得到化合物45 g（75%）的呈白色固體的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽。

【0432】 **步驟4：**[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]甲酮



【0433】 在20℃下，向2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸（35.0 g，139 mmol）、二異丙基乙胺（72.0 g，557 mmol，97.1 m）和HATU（63.5 g，167 mmol）在DMF（245 mL）中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氫吡啶鹽酸鹽（34.9 g，142 mmol）。將溶液在20℃下攪拌1.5小時。向反應混合物中添加飽和$NaHCO_3$水溶液（750 mL）和AcOEt（1000 mL）。將有機相用鹽水洗滌（500 mL x 2），然後在真空中濃縮，以得到粗產物。在15℃下，將粗品用石油醚（300 mL）研磨4小時，以得到26.5 g（43%）的呈白色固體的[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]甲酮。

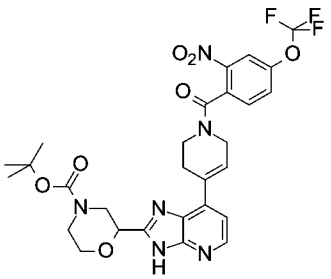
【0434】 **步驟5：**[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【0435】 在500 mL密封管中，將4-氯吡啶-2,3-二胺（2.17 g，15.1 mmol）、

[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]甲酮（7.22 g，16.3 mmol）和K_3PO_4（9.62 g，45.3 mmol）在1,4-二噁烷/水（180 mL/20 mL）中的溶液用氬氣鼓泡5分鐘。然後，添加SPhos Pd G2催化劑（1.42 g，1.96 mmol），將管密封並且在90℃下攪拌12小時。然後，將反應混合物冷卻至室溫，在真空下濃縮至乾。將所得殘餘物用AcOEt和1N NaOH水溶液稀釋，轉移至分液漏斗中。將有機層分離，用鹽水洗滌，用1N HCl溶液洗滌兩次（2 x 100 mL），用鹽水洗滌。出現沉澱物，將其過濾，用AcOEt洗滌，隨後用MeCN洗滌並且在真空下乾燥。將母液濃縮至大約30 mL的體積。出現沉澱物，將其過濾，用AcOEt洗滌，隨後用MeCN洗滌並且在真空下乾燥。將收集到的粉末（7 g）在AcOEt和10% NH_4OH水溶液中稀釋。將有機層分離，經硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮至乾，以得到棕色固體，將其然後在i-Pr_2O中研磨，過濾並且在真空下乾燥，以得到4.088 g（58%）的呈棕色固體的[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H): 424

【0436】 **步驟6：**(外消旋)-2-[7-[1-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉-4-甲酸三級丁酯

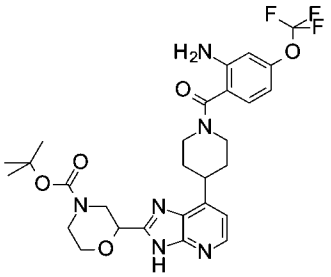


【0437】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序從在DMF/吡啶（1.5 mL/1.5 mL）中的(外消旋)-4-三級丁氧基羰基味啉-2-甲酸（197 mg，0.85 mmol）

與[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（300 mg，0.71 mmol）、CDI（161 mg，0.99 mmol）製備實例29的步驟6，以得到438 mg（77%）的呈淡黃色固體的2-[7-[1-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉-4-甲酸三級丁酯。

LC/MS (m/z, M+H): 619

【0438】 **步驟7：**(外消旋)-2-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉-4-甲酸三級丁酯

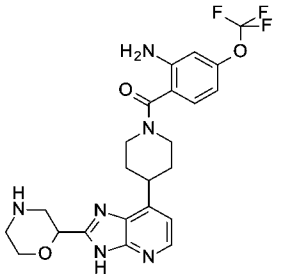


【0439】 向(外消旋)-2-[7-[1-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉-4-甲酸三級丁酯（325 mg，0.52 mmol）在MeOH（25 mL）中的溶液中添加甲酸銨（1325 mg，21.01 mmol）和Pd/C（10%）（100 mg）。然後將所得混合物在65℃下攪拌1小時。然後將反應混合物冷卻至室溫，在Dicalite®上過濾，用MeOH洗滌三次並且在真空下濃縮。然後將所得殘餘物用AcOEt和2N NaOH溶液稀釋。將有機層分離並且濃縮。然後將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 12 g，用DCM 95/MeOH 5/NH_4OH 0.5洗脫）純化，以得到260 mg（83%）的呈白色粉末的(外消旋)-2-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉-4-甲酸三級丁酯。

LC/MS (m/z, M+H): 591

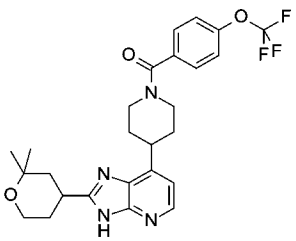
【0440】 **步驟8：**(外消旋)-2-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌

啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉-4-甲酸三級丁酯



【0441】 按照與實例6的步驟3的程序類似的程序從在DCM（2 mL）中的(外消旋)-2-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉-4-甲酸三級丁酯(256 mg，0.43 mmol)與TFA(0.33 mL，4.33 mmol)製備實例29的步驟8，以得到194 mg（91%）的呈白色固體的(外消旋)-2-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉-4-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值491, 實測值491.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.68 - 1.95 (m, 4 H), 2.76 - 2.82 (m, 2 H), 2.91 (br dd, J=12, 10 Hz, 1 H), 2.98 - 3.40 (m, 3 H), 3.46 (dtd, J=15, 8, 8, 4 Hz, 2 H), 3.60 - 3.72 (m, 1 H), 3.89 (br d, J=11 Hz, 1 H), 3.92 - 4.56 (m, 2 H), 4.68 (br dd, J=10, 2 Hz, 1 H), 5.59 (s, 2 H), 6.49 (br dd, J=8, 1 Hz, 1 H), 6.66 (br d, J=1 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=5 Hz, 1 H), 12.36 - 13.51 (m, 1 H)

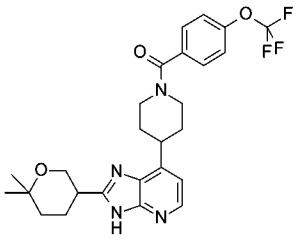
【0442】 **實例30**：(外消旋)-[4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【0443】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序從在DMF/吡啶（1.5 mL/1.5 mL）中的(外消旋)-2,2-二甲基四氫吡喃-4-甲酸（75 mg，0.47 mmol）與

[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（150 mg，0.39 mmol）、CDI（89 mg，0.55 mmol）製備實例30，以得到155 mg（78%）的呈淡棕色固體的(外消旋)-[4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值503, 實測值503.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.20 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.66 - 2.01 (m, 8 H), 3.07 - 3.18 (m, 2 H), 3.29 (tt, J=12, 4 Hz, 1 H), 3.39 - 3.50 (m, 1 H), 3.68 - 3.86 (m, 2 H), 4.09 - 4.23 (m, 2 H), 7.00 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J=9, 1 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=9 Hz, 2 H), 8.14 (d, J=5 Hz, 1 H), 11.33 - 13.20 (m, 1 H)

【0444】 **實例31**：(外消旋)-[4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



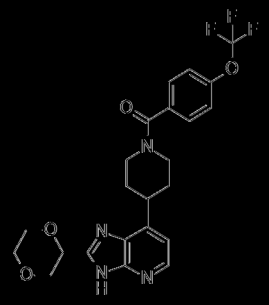
【0445】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序從在DMF/吡啶（1.5 mL/1.5 mL）中的(外消旋)-6,6-二甲基四氫吡喃-3-甲酸（75 mg，0.47 mmol）與[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（150 mg，0.39 mmol）、CDI（89 mg，0.55 mmol）製備實例31，以得到176 mg（85%）的呈淡棕色固體的(外消旋)-[4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H), 方法1: 計算值503, 實測值503.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.21 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.49 - 1.60 (m, 1 H), 1.68 (dt, J=13, 4 Hz, 1 H), 1.83 - 1.99 (m, 4 H), 1.99 - 2.18 (m, 2 H), 3.02 (tt, J=10, 5 Hz, 1 H), 3.06 - 3.18 (m, 2 H), 3.37 - 3.48 (m, 1 H), 3.82 - 3.96

(m, 2 H), 4.09 - 4.25 (m, 2 H), 7.01 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.37 (br d, J = 9 Hz, 2 H), 7.56 (br d, J = 9 Hz, 2 H), 8.15 (d, J = 5 Hz, 1 H), 11.47 - 13.20 (m, 1 H)

[0446] 實例32和33：[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1和2

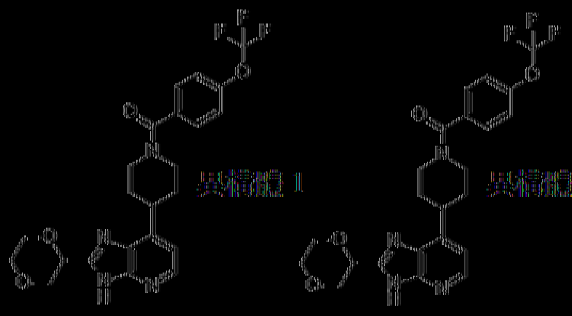


[0447] 步驟1：(外消旋)-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



[0448] 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序從在DMF/吡啶（1.25 mL/1.25 mL）中的1,4-二噁烷-2-甲酸（63 mg，0.46 mmol）與[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(125 mg，0.33 mmol)、CDI(60 mg，0.58 mmol）製備實例32和33的步驟1，以得到95 mg（61%）的呈灰白色固體的(外消旋)-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H): 477

[0449] 步驟2：[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1和2

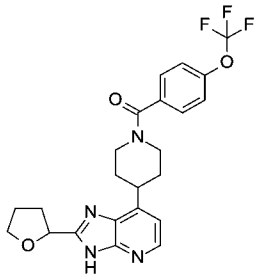


[0450] 實例32和33的步驟1也採使用i.cellulose 5柱（250 x 30 mm）對(外消旋)-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（81 mg，0.17 mmol）進行對掌性分離，用（正庚烷40%，EtOH 60%）+ 0.1% TEA洗脫（流速40 mL/min，在265 nm處UV檢測）。將作為兩種對映異構體的純級分分別收集並且濃縮，以得到呈白色固體的34 mg（42%）的第一洗脫異構體1（實例32）和36 mg（44%）的異構體2（實例33）。

[0451] 異構體1（實例32）：LC/MS (m/z, MH+, 方法2): 計算值477, 實測值477.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.71 - 2.07 (m, 4 H), 2.87 - 3.07 (m, 1 H), 3.11 - 3.35 (m部分隱藏, 1 H), 3.41 - 3.57 (m, 1 H), 3.60 - 3.70 (m, 2 H), 3.73 - 3.87 (m, 3 H), 3.88 - 3.96 (m, 1 H), 4.00 - 4.13 (m, 1 H), 4.56 - 4.79 (m, 1 H), 4.82 - 4.97 (m, 1 H), 7.13 (d, J 5 Hz, 1 H), 7.46 (br d, J 9 Hz, 2 H), 7.60 (br d, J 9 Hz, 2 H), 8.15 - 8.36 (m, 1 H), 12.55 - 13.59 (m, 1 H)

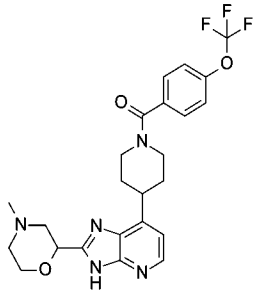
[0452] 異構體2（實例33）：LC/MS (m/z, MH+, 方法2): 計算值477, 實測值477.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.71 - 2.07 (m, 4 H), 2.87 - 3.07 (m, 1 H), 3.11 - 3.35 (m部分隱藏, 1 H), 3.41 - 3.57 (m, 1 H), 3.60 - 3.70 (m, 2 H), 3.73 - 3.87 (m, 3 H), 3.88 - 3.96 (m, 1 H), 4.00 - 4.13 (m, 1 H), 4.56 - 4.79 (m, 1 H), 4.82 - 4.97 (m, 1 H), 7.13 (d, J 5 Hz, 1 H), 7.46 (br d, J 9 Hz, 2 H), 7.60 (br d, J 9 Hz, 2 H), 8.15 - 8.36 (m, 1 H), 12.55 - 13.59 (m, 1 H)

【0453】 **實例34：**(外消旋)-[4-(2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【0454】 按照與實例1和2的步驟3的程序類似的程序從在乙腈（5 mL）中的[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（156 mg，0.41 mmol）和四氫呋喃-2-甲酸（50 mg，0.43 mmol）與CDI（77 mg，0.47 mmol）製備實例34，以得到120 mg（59%）的呈白色泡沫的(外消旋)-[4-(2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值461, 實測值461.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.78 - 2.15 (m, 6 H), 2.20 - 2.39 (m, 2 H), 3.05 - 3.18 (m, 2 H), 3.41 - 3.53 (m, 1 H), 3.79 - 3.89 (m, 1 H), 3.95 - 4.04 (m, 1 H), 4.09 - 4.25 (m, 2 H), 5.07 (t, J=7 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=9 Hz, 2 H), 7.57 (d, J=9 Hz, 2 H), 8.19 (d, J=5 Hz, 1 H), 11.97 - 13.14 (m, 1 H)

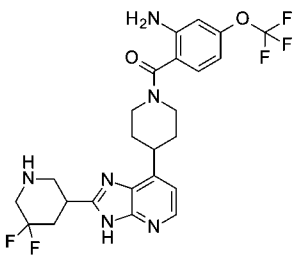
【0455】 **實例35：**(外消旋)-[4-[2-(4-甲基味啉-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【0456】 向(外消旋)-4-甲基味啉-2-甲酸（24 mg，0.16 mmol）在DMF/吡

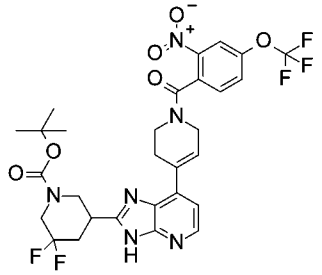
啶（0.5 mL/0.5 mL）中的溶液中添加CDI（30 mg，0.18 mmol）。將所得混合物在45℃下攪拌30分鐘。然後，添加[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（50 mg，0.13 mmol），並且將所得混合物在80℃下攪拌24小時。為了完成反應，添加30 mg的CDI（0.08 mmol），隨後在4小時和20小時後添加兩次相同量的CDI。再6小時後，在80℃下在攪拌下，將反應混合物冷卻至室溫，轉移至含有50 mL的水的分液漏斗中。將整個混合物用AcOEt萃取三次（3 x 30 mL）。然後將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 10 g，用DCM 97/MeOH 3洗脫）純化，以得到18 mg（28%）的呈白色粉末的(外消旋)-[4-[2-(4-甲基咪啉-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值490, 實測值490.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120℃) δ ppm 1.71 - 2.02 (m, 4 H), 2.22 (td, J=11, 4 Hz, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 2.40 (dd, J=11, 10 Hz, 1 H), 2.63 - 2.70 (m, 1 H), 3.04 (br d, J=11 Hz, 1 H), 3.08 - 3.18 (m, 2 H), 3.43 - 3.58 (m, 1 H), 3.76 (td, J=11, 3 Hz, 1 H), 3.96 (dt, J=11, 3 Hz, 1 H), 4.13 - 4.22 (m, 2 H), 4.78 (dd, J=10, 3 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=9 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=9 Hz, 2 H), 8.20 (d, J=5 Hz, 1 H), 11.89 - 12.97 (m, 1 H)

【0457】 **實例36**：(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



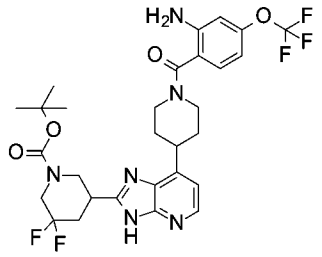
【0458】 **步驟1**：(外消旋)-3,3-二氟-5-[7-[1-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯

基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0459】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序從在DMF/吡啶（1 mL/1 mL）中的(外消旋)-1-(三級丁氧基羰基)-5,5-二氟哌啶-3-甲酸（115 mg，0.43 mmol）與[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（150 mg，0.35 mmol）、CDI（70 mg，0.43 mmol）製備實例36的步驟1，以得到149 mg（64%）的呈淡黃色固體的(外消旋)-3,3-二氟-5-[7-[1-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 653

【0460】 **步驟2：**(外消旋)-5-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯

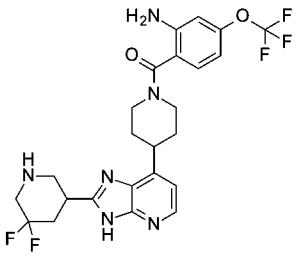


【0461】 按照與實例29的步驟7的程序類似的程序從在EtOH（6 mL）中的(外消旋)-3,3-二氟-5-[7-[1-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-3,6-二氫-2H-吡啶-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（145 mg，0.22 mmol）與甲酸銨（280 mg，4.44 mmol）、10% Pd/C（75 mg）製備實例36的步驟2，以得到44 mg（32%）的呈白色固體的(外消旋)-5-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯

基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯。

LC/MS (m/z, M+H): 625

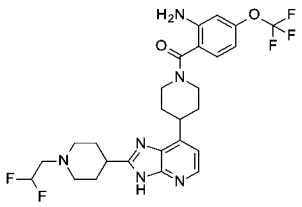
【0462】 **步驟3：**(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



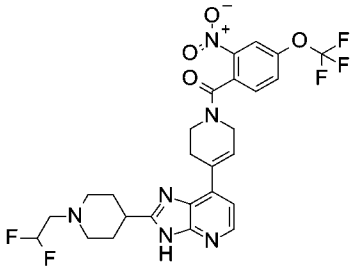
【0463】 向(外消旋)-5-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-3,3-二氟-哌啶-1-甲酸三級丁酯（42 mg，0.07 mmol）在DCM（3 mL）中的溶液中添加TFA（60 μL，0.78 mmol）。然後將所得混合物在室溫下攪拌4.5小時。然後再添加TFA（60 μL，0.78 mmol），並且將所得混合物在室溫下攪拌12小時。然後將反應混合物用DCM和水稀釋。分批添加固體$NaHCO_3$直到將pH調節至9。然後，將整個混合物在疏水柱筒（70 mL）上過濾。將所得有機層在減壓下濃縮，以得到24 mg（68%）的呈白色粉末的(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值525, 實測值525.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.72 - 2.05 (m, 4 H), 2.22 - 2.60 (m部分隱藏, 2 H), 2.73 - 2.97 (m部分隱藏, 2 H), 3.04 - 3.17 (m, 3 H), 3.22 - 3.32 (m, 2 H), 3.36 - 3.52 (m, 1 H), 4.16 (br d, J=12 Hz, 2 H), 5.29 (br s, 2 H), 6.48 (br dd, J=8, 1 Hz, 1 H), 6.68 (br d, J=1 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.06 - 8.33 (m, 1 H), 11.83 - 12.82 (m, 1 H)

【0464】 **實例37：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-

哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

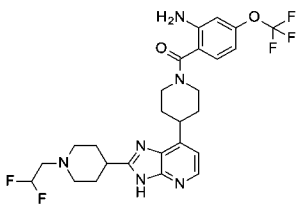


【0465】 **步驟1**：[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【0466】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序從在DMF/吡啶（1 mL/1 mL）中的1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-甲酸鹽酸鹽（65 mg，0.28 mmol）與[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（100 mg，0.24 mmol）、CDI（45 mg，0.28 mmol）製備實例37的步驟1，以得到44 mg（32%）的呈淡黃色固體的[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H): 581

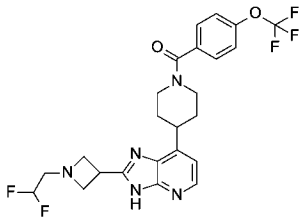
【0467】 **步驟2**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



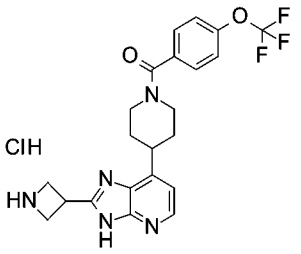
【0468】 將[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-

基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（40 mg，0.07 mmol）在MeOH（6 mL）中的溶液用氬氣鼓泡5分鐘，然後添加10% Pd/C（50 mg）。然後將所得混合物在50°C下用4巴的H_2氫化2小時。2小時後，將所得混合物冷卻至室溫，在GF/F超細纖維過濾器上過濾，用MeOH洗滌。將濾液在減壓下濃縮，並且將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 4 g，用DCM/MeOH洗脫：100/0至95/5）純化，以得到8 mg（21%）的呈白色粉末的[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值553, 實測值553.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C, 構形異構體的混合物70/30) δ ppm 1.69 - 2.04 (m, 8 H), 2.22 - 2.39 (m, 2 H), 2.70 - 2.90 (m, 3 H), 2.94 - 3.17 (m, 4 H), 3.37 - 3.55 (m, 2 H), 3.75 - 4.72 (m, 2 H), 5.57 (s, 1.4 H), 5.61 (s, 0.6 H), 6.14 (br tt, J=56, 4 Hz, 1 H), 6.49 (br d, J=8 Hz, 1 H), 6.66 (br s, 1 H), 7.01 - 7.08 (m, 1 H), 7.13 - 7.27 (m, 1 H), 8.14 (d, J=5 Hz, 0.7 H), 8.23 (d, J=5 Hz, 0.3 H), 12.33 (s, 0.3 H), 12.71 (s, 0.7 H)

【0469】 **實例38：**[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

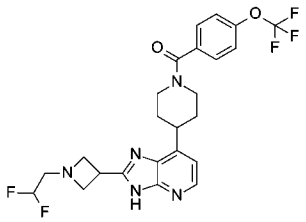


【0470】 **步驟1：**[4-[2-(氮雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽



【0471】 在5ºC下，向3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環丁烷-1-甲酸三級丁酯（295 mg，0.54 mmol）在MeOH（6 mL）中的溶液中逐滴添加在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液（1.5 mL，6.0 mmol）。然後將所得混合物溫熱至室溫並且攪拌12小時。將反應混合物濃縮至乾，以得到134 mg（48%）的呈橙色膠狀物的[4-[2-(氮雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H): 519（游離鹼）

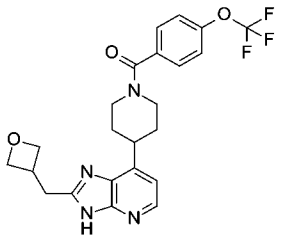
【0472】 **步驟2：**[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【0473】 向[4-[2-(氮雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽（140 mg，0.29 mmol）在乙腈（6 mL）中的溶液中添加碳酸鉀（230 mg，1.66 mmol），隨後添加三氟甲磺酸2,2-二氟乙基酯（120 mg，0.56 mmol）。然後將所得反應混合物在45ºC下攪拌75分鐘。然後，將反應混合物冷卻至室溫，濃縮至乾，用AcOEt（20 mL）和水（20 mL）稀釋。將有機層分離，並且將水層用AcOEt（20 mL）萃取一次。然後將合併的

有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾並且在減壓下濃縮。然後將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 12 g，用DCM/MeOH洗脫：100/0至95/5）純化，以得到41 mg（27%）的呈白色固體的[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值510, 實測值510.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C, 構形異構體的混合物70/30) δ ppm 1.67 - 2.07 (m, 4 H), 2.91 (td, J=16, 4 Hz, 2 H), 2.86 - 3.13 (m, 1 H), 3.18 - 3.84 (m部分隱藏, 3 H), 3.55 - 3.64 (m, 2 H), 3.75 (br t, J=7 Hz, 2 H), 3.91 (quin, J=7 Hz, 1 H), 4.54 - 4.85 (m, 1 H), 5.99 (tt, J=56, 4 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.45 (br d, J=8 Hz, 2 H), 7.60 (br d, J=8 Hz, 2 H), 8.14 - 8.20 (m, 0.7 H), 8.20 - 8.36 (m, 0.3 H), 12.49 (br s, 0.3 H), 12.92 (s, 0.7 H)

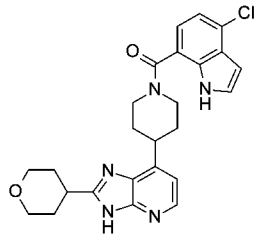
【0474】 **實例39：**[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【0475】 按照與實例15的步驟1的程序類似的程序從在DMF（1.5 mL）中的1 2-(氧雜環丁烷-3-基)乙酸（59 mg，0.50 mmol）與[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（133 mg，0.35 mmol）、CDI（85 mg，0.53 mmol）製備實例39，以得到105 mg（65%）的呈淡黃色固體的[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值461, 實測值461.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.80 - 2.00 (m, 4 H), 3.05 - 3.16 (m, 2 H), 3.20 (d, J=8 Hz, 2 H), 3.31 -

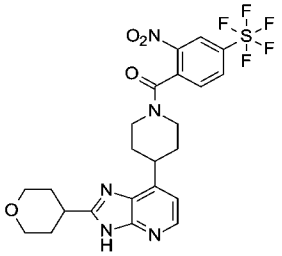
3.43 (m, 1 H), 3.44 - 3.61 (m, 1 H), 4.02 - 4.29 (m, 2 H), 4.43 (t, J=6 Hz, 2 H), 4.72 (dd, J=8, 6 Hz, 2 H), 7.01 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.39 (br d, J=9 Hz, 2 H), 7.57 (d, J=9 Hz, 2 H), 8.14 (d, J=5 Hz, 1 H), 11.33 - 13.11 (m, 1 H)

【0476】 **實例40**：(4-氯-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



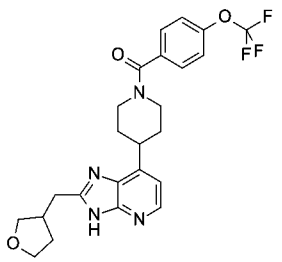
【0477】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（2 mL）中的7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（100 mg，0.28 mmol）和4-氯-1H-吲哚-7-甲酸（57 mg，0.29 mmol）與TATU（103 mg，0.32 mmol）和DIPEA（0.24 mL，1.39 mmol）製備實例40，以得到64 mg（50%）的呈白色固體的(4-氯-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值464, 實測值464.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.81 - 2.04 (m, 8 H), 3.10 - 3.22 (m, 3 H), 3.37 - 3.72 (m, 3 H), 3.91 - 4.00 (m, 2 H), 4.22 (br d, J=12 Hz, 2 H), 6.53 (dd, J=3, 2 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.06 - 7.17 (m, 2 H), 7.42 (t, J=3 Hz, 1 H), 8.15 (br s, 1 H), 11.16 (br s, 1 H), 12.28 - 12.63 (m, 1 H)

【0478】 **實例41**：[2-硝基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



【0479】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（0.8 mL）中的7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶（50 mg，0.17 mmol）和2-硝基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸（46 mg，0.17 mmol）與HATU（76 mg，0.20 mmol）和DIPEA（0.07 mL，0.40 mmol）製備實例41，以得到31 mg（22%）的呈白色固體的[2-硝基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值562, 實測值562.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 101°C) δ ppm 1.81 - 2.17 (m, 8 H), 2.98 - 3.10 (m, 1 H), 3.15 (tt, J=10, 5 Hz, 1 H), 3.21 - 3.37 (m, 1 H), 3.40 - 3.60 (m, 4 H), 3.95 (dt, J=11, 3 Hz, 2 H), 4.51 - 4.78 (m, 1 H), 7.00 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.17 (br d, J=5 Hz, 1 H), 8.34 (dd, J=8, 2 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=2 Hz, 1 H), 11.75 - 12.98 (m, 1 H)

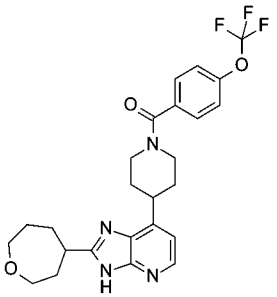
【0480】 **實例42：**(外消旋)-[4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



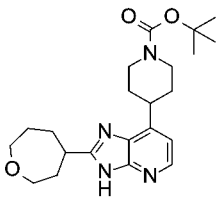
【0481】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序從在DMF/吡啶（1.5 mL/1.5 mL）中的2-四氫呋喃-3-基乙酸（62 mg，0.47 mmol）與[4-(2,3-二胺基-4-

吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮(150 mg，0.39 mmol)、CDI(89 mg，0.55 mmol）製備實例42，以得到104 mg（55%）的呈淡棕色固體的(外消旋)-[4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值475, 實測值475.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 101°C) δ ppm 1.58 - 1.72 (m, 1 H), 1.80 - 1.98 (m, 4 H), 1.98 - 2.10 (m, 1 H), 2.68 - 2.82 (m, 1 H), 2.91 (d, J=7 Hz, 2 H), 3.06 - 3.20 (m, 2 H), 3.33 - 3.44 (m, 1 H), 3.46 (dd, J=8, 6 Hz, 1 H), 3.67 (q, J=8 Hz, 1 H), 3.73 - 3.90 (m, 2 H), 4.03 - 4.30 (m, 2 H), 7.00 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=8 Hz, 2 H), 8.14 (d, J=5 Hz, 1 H), 11.42 - 13.64 (m, 1 H)

【0482】 **實例43：**(外消旋)-[4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



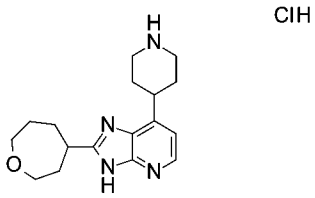
【0483】 **步驟1：**(外消旋)-4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0484】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序從在乙腈（8 mL）中的4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（250 mg，0.85 mmol）和氧雜環庚烷-4-甲酸（191 mg，1.33 mmol）與CDI（256 mg，1.58 mmol）在回流下經24小

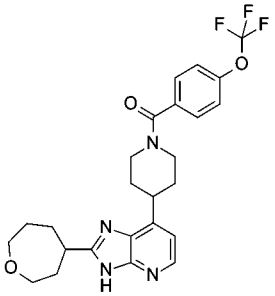
時製備實例43的步驟1，以得到264 mg（77%）的呈白色固體的(外消旋)-4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 401

【0485】 **步驟2：**(外消旋)-2-(氧雜環庚烷-4-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽



【0486】 按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序使用在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液（0.68 mL，2.72 mmol）從在MeOH（2 mL）中的(外消旋)-4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（109 mg，0.27 mmol）製備實例43的步驟2，以得到92 mg（100%）的呈橙色膠狀物的(外消旋)-2-(氧雜環庚烷-4-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H): 301（游離鹼）

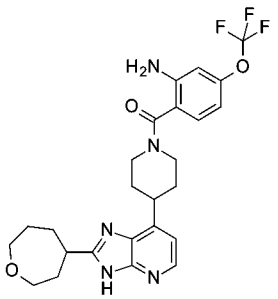
【0487】 **步驟3：**(外消旋)-[4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【0488】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（5 mL）中的2-(氧雜環庚烷-4-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（79 mg，0.24

mmol）和4-(三氟甲氧基)苯甲酸（53 mg，0.26 mmol）與HATU（108 mg，0.28 mmol）和DIPEA（0.2 mL，1.18 mmol）製備實例43的步驟3，以得到22 mg（19%）的呈白色固體的(外消旋)-[4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值489, 實測值489.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.65 - 2.22 (m, 10 H), 3.05 - 3.27 (m, 3 H), 3.33 - 3.49 (m, 1 H), 3.57 - 3.91 (m, 4 H), 4.05 - 4.36 (m, 2 H), 7.01 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.39 (br d, J=8 Hz, 2 H), 7.57 (d, J=8 Hz, 2 H), 8.14 (br d, J=5 Hz, 1 H), 11.79 - 12.67 (m, 1 H)

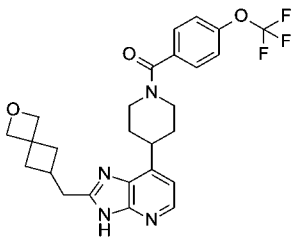
【0489】 **實例44：**(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



【0490】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（5 mL）中的2-(氧雜環庚烷-4-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（79 mg，0.24 mmol）和2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸（57 mg，0.26 mmol）與HATU（108 mg，0.28 mmol）和DIPEA（0.2 mL，1.18 mmol）製備實例44，以得到25 mg（21%）的呈白色固體的(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M-H, 方法1): 計算值502, 實測值502.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.64 - 2.19 (m, 10 H), 3.01 - 3.27 (m, 3 H), 3.32 - 3.51 (m, 1 H), 3.56 - 3.91 (m, 4 H), 4.16 (br d, J=13 Hz,

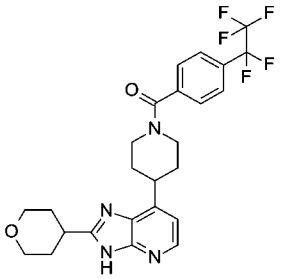
2 H), 5.35 (br s, 2 H), 6.48 (br d, J=8 Hz, 1 H), 6.68 (br s, 1 H), 6.99 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8 Hz, 1 H), 8,05 - 8.40 (m, 1 H), 11.8 - 12.6 (m, 1 H)

【0491】 **實例45：**[4-[2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



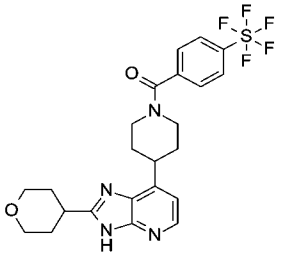
【0492】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序從在DMF/吡啶（1.5 mL/1.5 mL）中的2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)乙酸（64 mg，0.41 mmol）與[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（120 mg，0.31 mmol）、CDI（76 mg，0.47 mmol）製備實例45，以得到57 mg（36%）的呈淡棕色固體的[4-[2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值501, 實測值501.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.75 - 1.97 (m, 4 H), 1.97 - 2.08 (m, 2 H), 2.30 - 2.41 (m, 2 H), 2.52 - 2.65 (m, 1 H), 2.86 (d, J=7 Hz, 2 H), 3.05 - 3.21 (m, 2 H), 3.32 - 3.51 (m, 1 H), 4.06 - 4.30 (m, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 7.00 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.39 (br d, J=9 Hz, 2 H), 7.57 (d, J=9 Hz, 2 H), 8.13 (d, J=5 Hz, 1 H), 11.70 - 12.71 (m, 1 H)

【0493】 **實例46：**[4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



【0494】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（2 mL）中的7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（100 mg，0.28 mmol）和4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯甲酸（70 mg，0.29 mmol）與TATU（103 mg，0.32 mmol）和DIPEA（0.24 mL，1.39 mmol）製備實例46，以得到55 mg（39%）的呈黃色固體的[4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值509, 實測值509；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30℃, 構形異構體的混合物75/25) δ ppm 1.64 - 2.11 (m, 8 H), 2.84 - 3.07 (m, 1 H), 3.07 - 3.20 (m, 1 H), 3.25 - 3.38 (m隱藏, 1 H), 3.41 - 3.73 (m, 4 H), 3.89 - 4.07 (m, 2 H), 4.58 - 4.82 (m, 1 H), 7.09 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.63 - 7.75 (m, 2 H), 7.78 - 7.82 (m, 2 H), 8.16 (d, J=5 Hz, 0.75 H), 8.25 (d, J=5 Hz, 0.25 H), 12.38 (s, 0.25 H), 12.84 (s, 0.75 H)

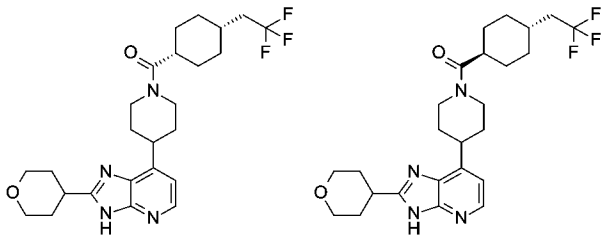
【0495】 **實例47：**[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



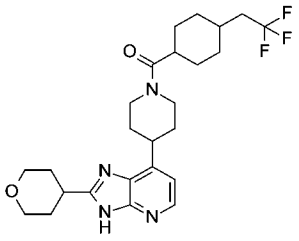
【0496】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（1.6 mL）中的7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶（100 mg，0.35 mmol）

和4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸（86 mg，0.34 mmol）與HATU（152 mg，0.40 mmol）和DIPEA（0.22 mL，1.27 mmol）製備實例47，以得到54 mg（25%）的呈白色固體的[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值517, 實測值517.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C, 構形異構體的混合物70/30) δ ppm 1.63 - 2.09 (m, 8 H), 2.85 - 3.04 (m, 1 H), 3.07 - 3.33 (m部分隱藏, 2 H), 3.41 - 3.69 (m, 4 H), 3.88 - 4.03 (m, 2 H), 4.55 - 4.84 (m, 1 H), 7.09 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.64 - 7.75 (m, 2 H), 8.00 (d, J=8 Hz, 2 H), 8.16 (d, J=5 Hz, 0.7 H), 8.25 (br d, J=5 Hz, 0.3 H), 12.38 (s, 0.3 H), 12.77 (s, 0.7 H)

【0497】 **實例48和49：**(順式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)環己基]甲酮和(反式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)環己基]甲酮



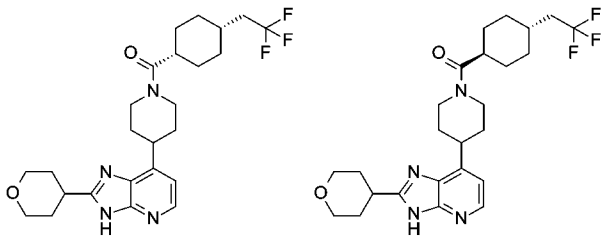
【0498】 **步驟1：**[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)環己基]甲酮



【0499】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（2.5 mL）中的7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（150 mg，0.42

mmol）和4-(2,2,2-三氟乙基)環己烷-1-甲酸（92 mg，0.44 mmol）與HATU（175 mg，0.46 mmol）和DIPEA（0.36 mL，2.09 mmol）製備實例48和49的步驟1，以得到130 mg（65%）的呈白色固體的[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)環己基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H): 479

【0500】 **步驟2：**(順式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)環己基]甲酮和(反式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)環己基]甲酮

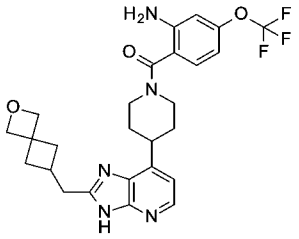


【0501】 實例48和49透過以下方式來獲得：使用i.cellulose 5柱（250 x 30 mm）分離[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)環己基]甲酮（122 mg，0.25 mmol），用（正庚烷70%，EtOH 30%）+ 0.1% TEA洗脫（流速45 mL/min，在265 nm處UV檢測）。將每種異構體的純級分分別收集並且濃縮，以得到呈白色固體的74 mg（61%）的順式異構體和15 mg（12%）的反式異構體。

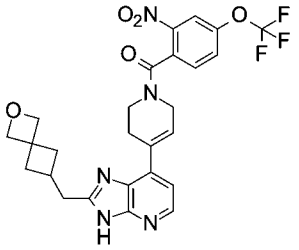
【0502】 順式異構體（實例48）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值479, 實測值479.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 101°C) δ ppm 1.45 - 1.86 (m, 10 H), 1.87 - 2.00 (m, 7 H), 2.22 (qd, J=12, 7 Hz, 2 H), 2.70 - 2.82 (m, 1 H), 2.84 - 3.04 (m部分隱藏, 2 H), 3.14 (tt, J=10, 5 Hz, 1 H), 3.31 - 3.41 (m, 1 H), 3.49 (td, J=11, 4 Hz, 2 H), 3.95 (dt, J=11, 3 Hz, 2 H), 4.19 - 4.47 (m, 2 H), 6.96 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=5 Hz, 1 H), 11.75 - 12.92 (m, 1 H)

【0503】 反式異構體1（實例49）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值479, 實測值479.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.18 (qd, J=14, 3 Hz, 2 H), 1.46 (qd, J=14, 3 Hz, 2 H), 1.56 - 1.69 (m, 1 H), 1.69 - 1.88 (m, 6 H), 1.88 - 2.01 (m, 6 H), 2.13 (qd, J=12, 7 Hz, 2 H), 2.59 (tt, J=12, 3 Hz, 1 H), 2.70 - 3.03 (m隱藏, 2 H), 3.14 (tt, J=10, 5 Hz, 1 H), 3.27 - 3.42 (m, 1 H), 3.43 - 3.60 (m, 2 H), 3.95 (dt, J=11, 3 Hz, 2 H), 4.20 - 4.52 (m, 2 H), 6.96 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=5 Hz, 1 H), 11.89 - 12.78 (m, 1 H)

【0504】 **實例50**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



【0505】 **步驟1**：[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]甲酮

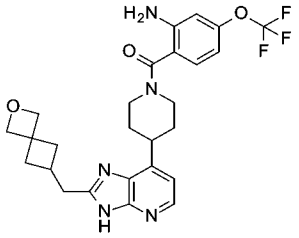


【0506】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序從在DMF/吡啶（1.5 mL/1.5 mL）中的2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基)乙酸（109 mg，0.70 mmol）與[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（260 mg，0.58 mmol）、CDI（132 mg，0.82 mmol）製備實例50的步驟1，以得到129 mg（39%）的呈淡棕色固體的[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧

雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]甲酮。

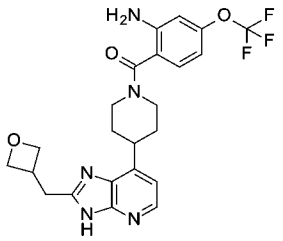
LC/MS (m/z, M+H): 544

【0507】 **步驟2：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

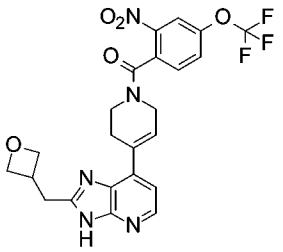


【0508】 按照與實例29的步驟7的程序類似的程序從在MeOH（10 mL）中的[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]甲酮（125 mg，0.23 mmol）與甲酸銨（551 mg，8.74 mmol）、10% Pd/C（20 mg）製備實例50的步驟2，以得到61 mg（51%）的呈白色固體的[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值516, 實測值516.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.80 - 1.99 (m, 4 H), 1.96 - 2.07 (m, 2 H), 2.32 - 2.40 (m, 2 H), 2.54 - 2.65 (m, 1 H), 2.86 (d, J=7 Hz, 2 H), 3.03 - 3.15 (m, 2 H), 3.29 - 3.46 (m, 1 H), 4.17 (br d, J=13 Hz, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 6.48 (br dd, J=8, 1 Hz, 1 H), 6.68 (br d, J=1 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=5 Hz, 1 H), 11.68 - 12.87 (m, 1 H)

【0509】 **實例51：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

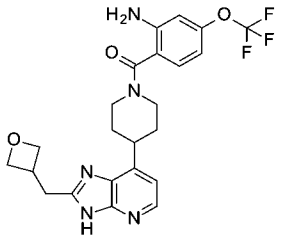


【0510】 **步驟1**：[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]甲酮



【0511】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序從在DMF/吡啶（1.5 mL/1.5 mL）中的2-(氧雜環丁烷-3-基)乙酸（100 mg，0.86 mmol）與[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（320 mg，0.72 mmol）、CDI（163 mg，1.00 mmol）製備實例51的步驟1，以得到129 mg（34%）的呈淡黃色固體的[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H): 504

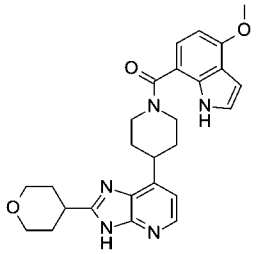
【0512】 **步驟2**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



【0513】 按照與實例29的步驟7的程序類似的程序從在MeOH（30 mL）中

的[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]甲酮（125 mg，0.25 mmol）與甲酸銨（594 mg，9.43 mmol）、10% Pd/C（20 mg）製備實例51的步驟2，以得到39 mg（33%）的呈白色固體的[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值476, 實測值476.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.82 - 1.98 (m, 4 H), 3.04 - 3.16 (m, 2 H), 3.20 (d, J=8 Hz, 2 H), 3.28 - 3.41 (m, 1 H), 3.44 - 3.59 (m, 1 H), 4.12 - 4.22 (m, 2 H), 4.43 (t, J=6 Hz, 2 H), 4.72 (dd, J=8, 6 Hz, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 6.48 (br dd, J=8, 1 Hz, 1 H), 6.68 (br d, J=1 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.14 (br d, J=5 Hz, 1 H), 11.92 - 12.96 (m, 1 H)

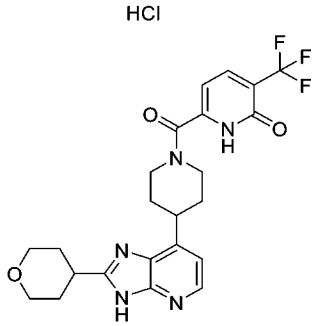
【0514】 **實例52：**(4-甲氧基-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



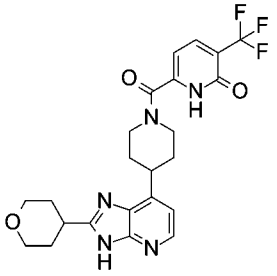
【0515】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（1 mL）中的7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（50 mg，0.14 mmol）和4-甲氧基-吲哚-7-甲酸（28 mg，0.15 mmol）與TATU（52 mg，0.16 mmol）和DIPEA（0.12 mL，0.69 mmol）製備實例52，以得到45 mg（70%）的呈黃色固體的(4-甲氧基-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值460, 實測值460.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C, 構形異構體的混合物70/30) δ ppm 1.68 - 2.01 (m, 8 H),

3.04 - 3.23 (m, 3 H), 3.41 - 3.59 (m, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.91 - 4.03 (m, 2 H), 4.22 - 4.39 (m, 2 H), 6.45 - 6.50 (m, 1 H), 6.56 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.01 ((d, J=5 Hz, 1 H), 7.12 ((d, J=8 Hz, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 8.16 (d, J=5 Hz, 0.7 H), 8.25 (br d, J=5 Hz, 0.3 H), 11.03 (br s, 1 H), 12.37 (s, 0.3 H), 12.76 (s, 0.7 H)

【0516】 **實例53**：6-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮鹽酸鹽



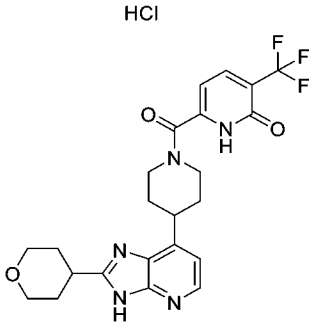
【0517】 **步驟1**：6-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮



【0518】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（2.5 mL）中的7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（150 mg，0.42 mmol）和6-側氧基-5-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-2-甲酸（91 mg，0.44 mmol）與HATU（175 mg，0.46 mmol）和DIPEA（0.36 mL，2.09 mmol）製備實例53的步驟1，以得到66 mg（33%）的呈淡棕色泡沫的6-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮。LC/MS (m/z, M+H):

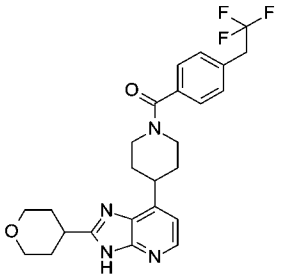
476

【0519】 **步驟2：**6-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮鹽酸鹽



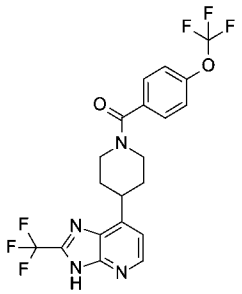
【0520】 將6-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮(66 mg，0.14 mmol)用C18柱(5 μm，250 x 50 mm)透過製備型層析法（反相）純化（用（水 + 0.1% HCl）和乙腈100/0至0/100洗脫（流速80 mL/min，在254 nm處UV檢測））。將純級分收集並且濃縮，冷凍並且凍乾，以得到29 mg（38%）的呈白色固體的6-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值476（游離鹼）, 實測值476.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.74 - 2.06 (m, 8 H), 2.43 - 2.59 (m隱藏, 1 H), 2.97 - 3.22 (m, 2 H), 3.24 - 3.38 (m, 1 H), 3.41 - 3.55 (m, 2 H), 3.55 - 3.71 (m, 1 H), 3.97 (dt, J=11, 3 Hz, 2 H), 6.49 (br d, J=6 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.93 (d, J=7 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=5 Hz, 1 H)

【0521】 **實例54：**[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]甲酮

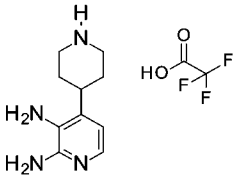


【0522】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（2 mL）中的7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（100 mg，0.28 mmol）和4-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酸（60 mg，0.29 mmol）與TATU（103 mg，0.32 mmol）和DIPEA（0.24 mL，1.39 mmol）製備實例54，以得到62 mg（47%）的呈白色固體的[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值473, 實測值473.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, 構形異構體的混合物70/30) δ ppm 1.67 - 2.06 (m, 8 H), 3.03 - 3.21 (m, 3 H), 3.23 - 3.56 (m, 3 H), 3.65 (q, J=12 Hz, 2 H), 3.95 (br d, J=12 Hz, 2 H), 4.09 - 4.31 (m, 2 H), 7.02 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.36 - 7.51 (m, 4 H), 8.13 (br d, J=5 Hz, 0.7 H), 8.18 - 8.29 (m, 0.3 H), 12.00 (br s, 0.3 H), 12.40 (br s, 0.70H)

【0523】 **實例55：**[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(三氟甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

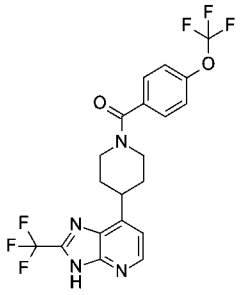


【0524】 **步驟1：**4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺2,2,2-三氟乙酸鹽



【0525】 向4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(8 g，27,4 mmol)在DCM（36 mL）中的溶液中添加TFA（16.9 mL，218.9 mmol），然後將所得混合物在室溫下攪拌1小時。然後將反應混合物濃縮至乾，以得到9.3 g的呈棕色蠟狀物的粗4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺2,2,2-三氟乙酸鹽，將其不經進一步純化而用於下一步驟。

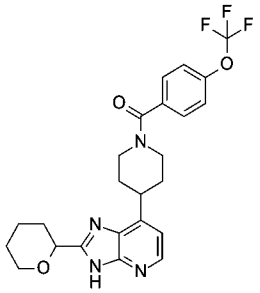
【0526】 **步驟2：**[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(三氟甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



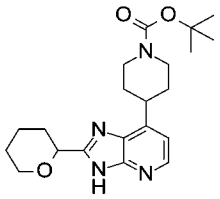
【0527】 向4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺2,2,2-三氟乙酸鹽(11.2 g，36.6 mmol)和4-(三氟甲氧基)苯甲酸（9.04 g，43.9 mmol）在DMF（300 mL）中的溶液中添加TBTU（17.6 g，54.9 mmol），隨後添加三乙胺（25.5 mL，183 mmol）。然後將所得混合物在室溫下攪拌1小時。然後，向反應混合物中添加水（500 mL），並且將它用AcOEt萃取三次（3 x 300 mL）。然後將合併的有機層用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 300 g，用DCM 98/MeOH 2洗脫）純化，以得到2.58 g（18%）的呈淡棕色固體的[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(三氟甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M-H, 方法2): 計算值457, 實測值456.9；^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.82 - 2.04 (m, 4 H), 3.08 - 3.24 (m, 2 H), 3.57 (tt, J=12, 4 Hz, 1 H), 4.06 - 4.33 (m, 2 H), 7.29 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 2 H), 7.53 - 7.62 (m, 2 H), 8.42 (d, J=5 Hz, 1 H), 13.49 - 15.01 (m, 1 H)

【0528】 **實例56：**(外消旋)-[4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



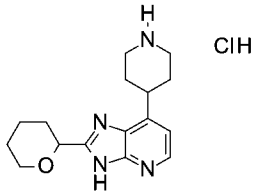
【0529】 **步驟1：**(外消旋)-4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0530】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序從在乙腈（8 mL）中的4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（256 mg，0.87 mmol）和(外消旋)-四氫吡喃-2-甲酸（171 mg，1.31 mmol）與CDI（241 mg，1.49 mmol）在回流下經36小時製備實例56的步驟1，以得到179 mg（53%）的呈黃色固體的(外消旋)-4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。

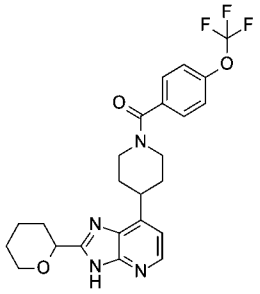
LC/MS (m/z, M+H): 387

【0531】 **步驟2：**(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽



【0532】 按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序使用在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液（1.16 mL，4.63 mmol）從在MeOH（7 mL）中的(外消旋)-4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（179 mg，0.46 mmol）製備實例56的步驟2，以得到179 mg（定量）的呈淡粉色粉末的(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H): 287（游離鹼）

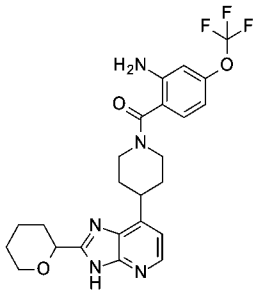
【0533】 **步驟3：**(外消旋)-[4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【0534】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（6 mL）中的(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（89 mg，0.28 mmol）和4-(三氟甲氧基)苯甲酸（60 mg，0.29 mmol）與HATU（120 mg，0.30 mmol）和DIPEA（0.28 mL，1.7 mmol）製備實例56的步驟3，以得到60 mg（50%）的呈白色固體的(外消旋)-[4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值475, 實測值475.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.53 - 2.13 (m, 10 H), 3.05 - 3.18 (m, 2 H), 3.42 - 3.54 (m, 1 H), 3.58 - 3.69 (m, 1 H), 4.02 (br d, J=11 Hz, 1

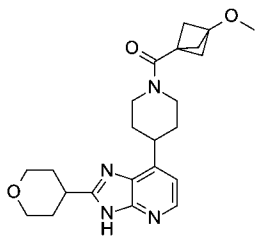
H), 4.07 - 4.32 (m, 2 H), 4.60 - 4.70 (m, 1 H), 7.05 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 7.53 - 7.61 (m, 2 H), 8.10 - 8.35 (m, 1 H), 12.10 - 12.90 (m, 1 H)

【0535】 **實例57**：(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



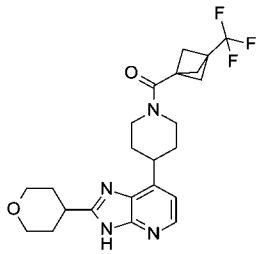
【0536】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（2 mL）中的7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（89 mg，0.28 mmol）和2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸（64 mg，0.29 mmol）與HATU（120 mg，0.30 mmol）和DIPEA（0.28 mL，1.7 mmol）製備實例57，以得到62 mg（46%）的呈白色固體的(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值490, 實測值490.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.52 - 2.10 (m, 10 H), 3.02 - 3.17 (m, 2 H), 3.46 (tt, J=11, 4 Hz, 1 H), 3.55 - 3.68 (m, 1 H), 3.97 - 4.12 (m, 1 H), 4.16 (br d, J=13 Hz, 2 H), 4.65 (dd, J=10, 3 Hz, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 6.44 - 6.50 (m, 1 H), 6.66 - 6.72 (m, 1 H), 7.03 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=5 Hz, 1 H), 11.93 - 12.78 (m, 1 H)

【0537】 **實例58**：(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



【0538】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（2.5 mL）中的7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（150 mg，0.42 mmol）和3-甲氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸（62 mg，0.44 mmol）與HATU（182 mg，0.48 mmol）和DIPEA（0.36 mL，2.09 mmol）製備實例58，以得到92 mg（54%）的呈白色固體的(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值411, 實測值411.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.55 - 2.00 (m, 8 H), 2.10 - 2.25 (m, 6 H), 2.72 (br t, J=12 Hz, 1 H), 3.06 - 3.26 (m, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.34 - 3.56 (m, 3 H), 3.91 - 4.03 (m, 2 H), 4.17 (br d, J=14 Hz, 1 H), 4.52 (br d, J=13 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.10 - 8.25 (m, 1 H), 12.25 - 13,00 (m, 1 H)

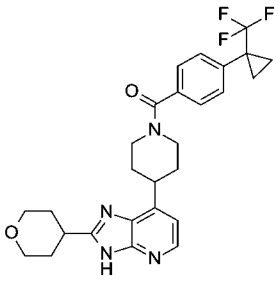
【0539】 **實例59：**[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]甲酮



【0540】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（2.5 mL）中的7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（125 mg，0.28 mmol）和3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸（79 mg，0.44 mmol）與HATU（182

mg，0.48 mmol）和DIPEA（0.36 mL，2.09 mmol）製備實例59，以得到125 mg（67%）的呈白色固體的[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值449, 實測值449.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C, 構形異構體的混合物75/25) δ ppm 1.50 - 2.05 (m, 8 H), 2.25 - 2.41 (m, 6 H), 2.69 - 2.83 (m, 1 H), 3,08 - 3.31 (m部分隱藏, 2 H), 3.37 - 3.56 (m, 3 H), 3.88 - 4.01 (m, 2 H), 4.13 - 4.29 (m, 1 H), 4.41 - 4.59 (m, 1 H), 7.02 (d, J=5 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=5 Hz, 0.75 H), 8.23 (d, J=5 Hz, 0.25 H), 12.38 (s, 0.25 H), 12.76 (s, 0.75 H)

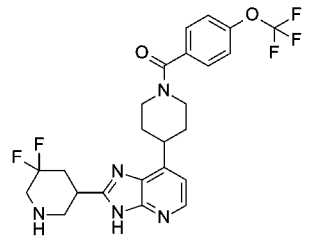
【0541】 **實例60：**[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]甲酮



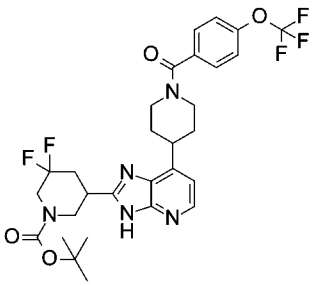
【0542】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（2.5 mL）中的7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（150 mg，0.42 mmol）和4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯甲酸（101 mg，0.44 mmol）與HATU（182 mg，0.48 mmol）和DIPEA（0.36 mL，2.09 mmol）製備實例60，以得到160 mg（77%）的呈淡棕色固體的[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值499, 實測值499.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C, 構形異構體的混合物70/30) δ ppm 1.12 - 1.20 (m, 2 H), 1.34 - 1.40 (m, 2 H), 1.73 - 2.10 (m, 8 H), 2.79 - 3.05 (m, 1 H),

3.07 - 3.39 (m部分隱藏, 3 H), 3.48 (br t, J=11 Hz, 2 H), 3.58 - 3.84 (m, 1 H), 3.96 (br d, J=11 Hz, 2 H), 4.53 - 4.83 (m, 1 H), 7.09 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.47 (br d, J=8 Hz, 2 H), 7.54 (br d, J=8 Hz, 2 H), 8.17 (br s, 1 H), 12.40 (br s, 0.3 H), 12.77 (br s, 0.7 H)

【0543】 **實例61：**(外消旋)-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



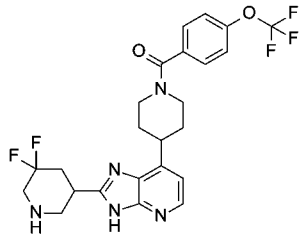
【0544】 **步驟1：**(外消旋)-3,3-二氟-5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0545】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序從在乙腈（3 mL）中的[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（100 mg，0.26 mmol）和(外消旋)-1-(三級丁氧基羰基)-5,5-二氟哌啶-3-甲酸（240 mg，0.90 mmol）與CDI（150 mg，0.92 mmol）在回流下經96小時製備實例61的步驟1，以得到114 mg（71%）的呈黃色固體的(外消旋)-3,3-二氟-5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 610

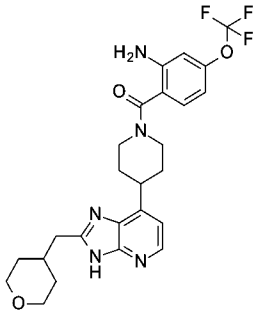
【0546】 **步驟2：**(外消旋)-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶

-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

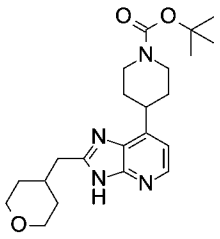


【0547】 按照與實例36的步驟3的程序類似的程序從在DCM（3 mL）中的(外消旋)-3,3-二氟-5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（110 mg，0.18 mmol）與TFA（240 μL，3.12 mmol）在室溫下經16小時製備實例61的步驟2，以得到59 mg（64%）的呈黃色固體的(外消旋)-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值510, 實測值510.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.80 - 2.05 (m, 4 H), 2.22 - 2.60 (m部分隱藏, 2 H), 2.73 - 2.97 (m部分隱藏, 2 H), 3.04 - 3.20 (m, 3 H), 3.23 - 3.34 (m, 2 H), 3.37 - 3.51 (m, 1 H), 4.17 (br d, J=10 Hz, 2 H), 7.03 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=9 Hz, 2 H), 8.12 - 8.22 (m, 1 H), 11.75 - 12.95 (m, 1 H)

【0548】 **實例62：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

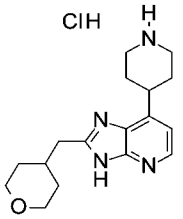


【0549】 **步驟1：**4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



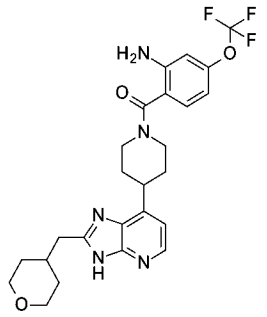
【0550】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序從在乙腈（8.5 mL）中的4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（250 mg，0.85 mmol）和四氫吡喃基-4-乙酸（180 mg，1.25 mmol）與CDI（220 mg，1.36 mmol）在回流下經48小時製備實例62的步驟1，以得到333 mg（97%）的呈棕色固體的4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 401

【0551】 **步驟2：**7-(4-哌啶基)-2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽



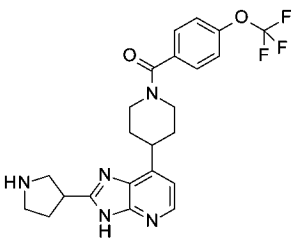
【0552】 按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序使用在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液（1.41 mL，5.64 mmol）從在MeOH（4 mL）中的4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（226 mg，0.56 mmol）製備實例62的步驟2，以得到259 mg（定量）的呈棕色蠟狀物的7-(4-哌啶基)-2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H): 301（游離鹼）

【0553】 **步驟3：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



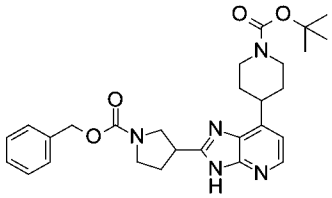
【0554】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（4 mL）中的7-(4-哌啶基)-2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（135 mg，0.40 mmol）和2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸（93 mg，0.42 mmol）與HATU（168 mg，0.44 mmol）和DIPEA（0.34 mL，2.0 mmol）製備實例62的步驟3，以得到30 mg（10%）的呈白色固體的[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值504, 實測值504.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.30 (qd, J=12, 4 Hz, 2 H), 1.56 (br d, J=12 Hz, 2 H), 1.73 - 1.95 (m, 4 H), 2.02 - 2.18 (m, 1 H), 2.76 (d, J=7 Hz, 2 H), 2.95 - 3.17 (m, 2 H), 3.21 - 3.33 (m部分隱藏, 2 H), 3.34 - 3.55 (m, 1 H), 3.82 (br dd, J=12, 3 Hz, 2 H), 3.87 - 4.66 (m, 2 H), 5.59 (br s, 2 H), 6.49 (br d, J=8 Hz, 1 H), 6.66 (br d, J=1 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8 Hz, 1 H), 8.06 - 8.31 (m, 1 H), 12.25 - 13.25 (m, 1 H)

【0555】 **實例63：**(外消旋)-[4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



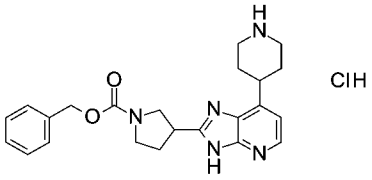
【0556】 **步驟1：**(外消旋)-4-[2-(1-苄氧基羰基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑並

[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



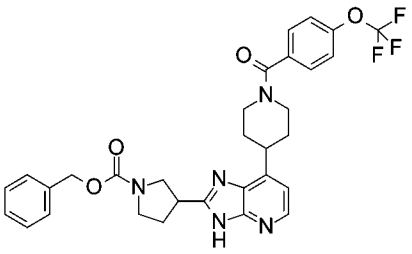
【0557】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序從在DMF/吡啶（1.5 mL/1.5 mL）中的(外消旋)-1-苄氧基羰基吡咯啶-3-甲酸（307 mg，1.23 mmol）與4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（300 mg，1.03 mmol）、CDI（233 mg，1.43 mmol）製備實例63的步驟1，以得到360 mg（69%）的呈橙色固體的(外消旋)-4-[2-(1-苄氧基羰基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 506

【0558】 **步驟2：**(外消旋)-3-[7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]吡咯啶-1-甲酸苄酯鹽酸鹽



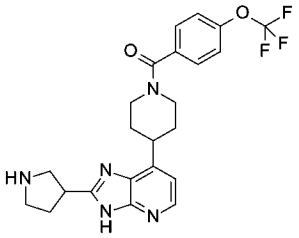
【0559】 按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序使用在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液（1.76 mL，7.02 mmol）從在DCM/MeOH（2 mL/4 mL）中的(外消旋)-4-[2-(1-苄氧基羰基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（355 mg，0.70 mmol）製備實例63的步驟2，以得到336 mg（100%）的呈棕色粉末的(外消旋)-3-[7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]吡咯啶-1-甲酸苄酯鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H): 406（游離鹼）

【0560】 **步驟3：**(外消旋)-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]吡咯啶-1-甲酸苄酯



【0561】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（5 mL）中的(外消旋)-3-[7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]吡咯啶-1-甲酸苄酯鹽酸鹽（335 mg，0.76 mmol）和4-(三氟甲氧基)苯甲酸（172 mg，0.83 mmol）與HATU（346 mg，0.91 mmol）和DIPEA（0.66 mL，3.79 mmol）製備實例63的步驟3，以得到348 mg（70%）的呈黃色固體的(外消旋)-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]吡咯啶-1-甲酸苄酯。LC/MS (m/z, M+H): 594

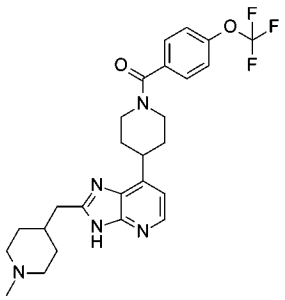
【0562】 **步驟4：**(外消旋)-[4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【0563】 向(外消旋)-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]吡咯啶-1-甲酸苄酯（345 mg，0.53 mmol）在MeOH（8 mL）中的溶液中添加10% Pd/C（35 mg）。然後將所得殘餘物在室溫下在Parr裝置上用3巴的H_2氫化14小時。14小時後，將反應混合物過濾，濃縮，並且將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 4 g，用DCM 80/MeOH 20/NH_4OH 2洗脫）純化，以得到174 mg（72%）的呈淡棕色固體的(外消旋)-[4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]

吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值460, 實測值460.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.82 - 2.00 (m, 4 H), 2.04 - 2.24 (m, 2 H), 2.92 (dt, J=11, 7 Hz, 1 H), 3.00 - 3.18 (m, 4 H), 3.23 (dd, J=11, 8 Hz, 1 H), 3.36 - 3.50 (m, 2 H), 4.11 - 4.24 (m, 2 H), 7.00 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=8 Hz, 2 H), 8.13 (d, J=5 Hz, 1 H)

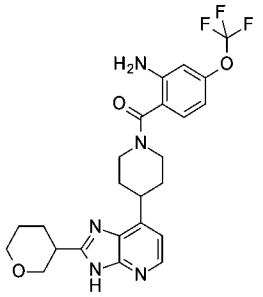
【0564】 **實例64**：[4-[2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



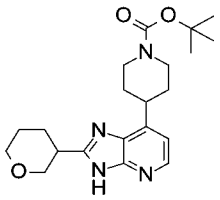
【0565】 在氬氣環境下，在室溫下，向2-(1-甲基-4-哌啶基)乙酸鹽酸鹽（78 mg，0.39 mmol）在乙腈（5.1 mL）中的溶液中添加DIEA（0.07 mL，0.39 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌5分鐘，並且添加CDI（76 mg，0.47 mmol）。然後將所得混合物在室溫下攪拌一小時。然後，添加[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（150 mg，0.39 mmol），並且將所得混合物在回流下攪拌16小時。然後，將2-(1-甲基-4-哌啶基)乙酸鹽酸鹽（101 mg，0.64 mmol）、DIEA（90 μL，0.50 mmol）和CDI（100 mg，0.62 mmol）在乙腈（5 mL）中的預混溶液添加到反應混合物中，將其然後再回流12小時。12小時後，再一次，將2-(1-甲基-4-哌啶基)乙酸鹽酸鹽（101 mg，0.64 mmol）、DIEA（90 μL，0.50 mmol）和CDI（100 mg，0.62 mmol）在乙腈（5 mL）中的預混溶液添加到反應混合物中，將其然後再回流12小時。將混合物冷卻至室溫並且濃縮至乾。將所

得殘餘物用AcOEt稀釋，轉移至分液漏斗中，用1N NaOH水溶液洗滌並且用鹽水洗滌。將水層用AcOEt萃取。然後將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮。然後將所得殘餘物純化，以得到77 mg（39%）的呈白色固體的[4-[2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值502, 實測值502.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.33 (dq, J=12, 4 Hz, 2 H), 1.64 (br d, J=12 Hz, 2 H), 1.78 - 2.01 (m, 7 H), 2.14 (s, 3 H), 2.66 - 2.73 (m, 2 H), 2.75 (d, J=7 Hz, 2 H), 3.07 - 3.20 (m, 2 H), 3.35 - 3.47 (m, 1 H), 4.12 - 4.23 (m, 2 H), 6.98 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.36 (br d, J=8 Hz, 2 H), 7.56 ((d, J=8 Hz, 2 H), 8.13 (d, J=5 Hz, 1 H), 11.85 - 12.62 (m, 1 H)

【0566】 **實例65：**(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



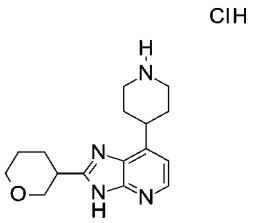
【0567】 **步驟1：**(外消旋)-4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0568】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序從在乙腈（8.5 mL）中的4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（250 mg，0.85 mmol）和四氫-2H-吡喃-3-甲酸（148 mg，1.214 mmol）與CDI（220 mg，1.36 mmol）在回流下經

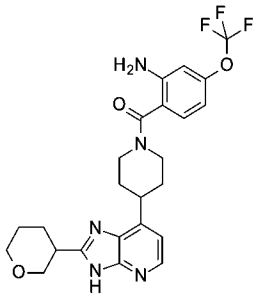
48小時製備實例65的步驟1，以得到192 mg（58%）的呈粉色固體的(外消旋)-4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 387

【0569】 步驟**2**：(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽



【0570】 按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序使用在1,4-二噁烷中的4N HCl溶液（0.65 mL，2.59 mmol）從在MeOH（2 mL）中的(外消旋)-4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（100 mg，0.26 mmol）製備實例65的步驟2，以得到83 mg（定量）的呈淡棕色蠟狀物的(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H): 287（游離鹼）

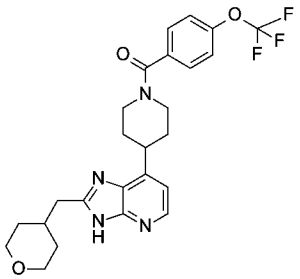
【0571】 **步驟3**：(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



【0572】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（3 mL）中的(外消旋)-7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（89 mg，

0.28 mmol）和2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸（64 mg，0.29 mmol）與HATU（120 mg，0.30 mmol）和DIPEA（0.24 mL，1.4 mmol）製備實例65的步驟3，以得到67 mg（50%）的呈白色固體的[(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值490, 實測值490.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C, 構形異構體的混合物70/30) δ ppm 1.57 - 2.02 (m, 8 H), 2.10 - 2.21 (m, 1 H), 2.96 - 3.19 (m, 2 H), 3.22 - 3.35 (m部分隱藏, 1 H), 3.37 - 3.52 (m, 2 H), 3.57 - 3.67 (m, 1 H), 3.83 - 3.93 (m, 1 H), 3.94 - 4.67 (m, 1 H), 4.05 - 4.13 (m, 1 H), 5.58 (s, 1.4 H), 5.61 (s, 0.6 H), 6.49 (br d, J=8 Hz, 1 H), 6.65 - 6.70 (m, 1 H), 7.03 - 7.10 (m, 1 H), 7.13 - 7.20 (m, 1 H), 8.16 (d, J=5 Hz, 0.7 H), 8.24 (d, J=5 Hz, 0.3 H), 12.43 (s, 0.3 H), 12.78 (s, 0.7 H)

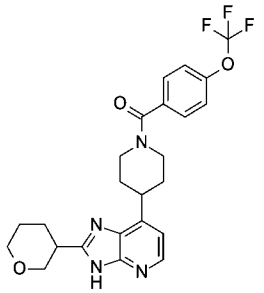
【0573】 **實例66：**[4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【0574】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（3 mL）中的7-(4-哌啶基)-2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（135 mg，0.40 mmol）和4-(三氟甲氧基)苯甲酸（87 mg，0.42 mmol）與HATU（168 mg，0.4 mmol）和DIPEA（0.34 mL，2 mmol）製備實例66，以得到40 mg（20%）的呈白色固體的[4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值489, 實測值

489.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.30 (dq, J=12, 4 Hz, 2 H), 1.56 (br d, J=12 Hz, 2 H), 1.68 - 2.02 (m, 4 H), 2.02 - 2.17 (m, 1 H), 2.77 (d, J=7 Hz, 2 H), 2.87 - 3.10 (m, 1 H), 3.15 - 3.36 (m部分隱藏, 3 H), 3.37 - 3.54 (m, 1 H), 3.57 - 3.75 (m, 1 H), 3.78 - 3.88 (m, 2 H), 4.56 - 4.80 (m, 1 H), 7.06 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=8 Hz, 2 H), 8.08 - 8.25 (m, 1 H), 12.13 - 13.00 (m, 1 H)

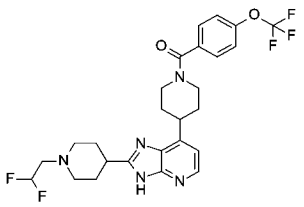
【0575】 **實例67**：(外消旋)-[4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【0576】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序從在DMF（5 mL）中的7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（74 mg，0.23 mmol）和4-(三氟甲氧基)苯甲酸（50 mg，0.24 mmol）與HATU（96 mg，0.25 mmol）和DIPEA（0.20 mL，1.1 mmol）製備實例67，以得到49 mg（45%）的呈白色固體的(外消旋)-[4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值475, 實測值475.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.53 - 2.07 (m, 7 H), 2.15 (br d, J=13 Hz, 1 H), 2.83 - 3.03 (m, 1 H), 3.03 - 3.16 (m, 1 H), 3.20 - 3.35 (m隱藏, 1 H), 3.37 - 3.55 (m, 1 H), 3.42 (td, J=11, 3 Hz, 1 H), 3.61 (t, J=11 Hz, 1 H), 3.56 - 3.79 (m, 1 H), 3.87 (br d, J=11 Hz, 1 H), 4.08 (br dd, J=11, 3 Hz, 1 H), 4.54 - 4.80 (m, 1 H), 7.09 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J=9, 1 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=9 Hz, 2 H), 8.18 (m, 1 H), 12.00 - 13.20 (m, 1 H)

【0577】 **實例68**：[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶

-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【0578】 在微波小瓶中，在室溫下，向[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（100 mg，0.26 mmol）和1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-甲酸鹽酸鹽（60 mg，0.26 mmol）在乙腈（600 μL）中的溶液中添加N,N-二異丙基乙胺（225 μL，1.29 mmol），隨後添加T3P（50%，在AcOEt中）（160 μL，0.27 mmol）。將小瓶密封並且在150°C下在微波下輻照60分鐘。添加1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-甲酸鹽酸鹽（60 mg，0.26 mmol）和N,N-二異丙基乙胺（225 μL，1.29 mmol）和T3P（50%，在AcOEt中）（160 μL，0.27 mmol）。然後將小瓶在150°C下微波輻照45分鐘。將反應混合物透過快速層析法（SiO_2 12 g，用DCM 95/MeOH 5洗脫）純化，以得到21 mg（15%）的呈白色固體的[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值538, 實測值538.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C, 構形異構體的混合物70/30) δ ppm 1.65 - 2.06 (m, 8 H), 2.25 - 2.39 (m, 2 H), 2.76 (td, J=16, 4 Hz, 2 H), 2.81 - 3.09 (m, 4 H), 3.14 - 3.40 (m部分隱藏, 1 H), 3.41 - 3.54 (m, 1 H), 3.57 - 3.84 (m, 1 H), 4.50 - 4.90 (m, 1 H), 6.15 (tt, J=56, 4 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=5 Hz, 1 H), 7.45 (br d, J=8 Hz, 2 H), 7.56 - 7.68 (m, 2 H), 8.15 (d, J=5 Hz, 0.7 H), 8.24 (d, J=5 Hz, 0.3 H), 12.35 (s, 0.3 H), 12.72 (s, 0.7 H)

【0579】 **實例69：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【0580】 按照與實例15的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-基]-[2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相應的甲酸，隨後按照與實例29的步驟7類似的程序製備實例69。

【0581】 **實例70和71**：[4-[2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1和2

【0582】 實例70和71透過使用方法CS1對實例34的化合物進行對掌性分離來獲得。

【0583】 實例70（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H): 461；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6, 25°C) 70/30構形異構體的混合物 δ ppm 1.66 - 2.07 (m, 6 H), 2.14 - 2.37 (m, 2 H), 2.88 - 3.06 (m, 1 H), 3.19 - 3.30 (部分隱藏, m, 1 H), 3.42 - 3.53 (m, 1 H), 3.60 - 3.73 (m, 1 H), 3.80 - 3.93 (m, 1 H), 3.95 - 4.06 (m, 1 H), 4.60 - 4.73 (m, 1H), 5.06 (t, J=6.9 Hz, 0.7 H), 5.14 (t, J=6.9 Hz , 0.3 H), 7.12 (br d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.57 - 7.66 (m, 2 H), 8.20 (d, J=5.0 Hz, 0.7 H), 8.27 (d, J=5.0 Hz, 0.3 H), 12.69 (s, 0.3 H), 12.93 (br s, 0.7 H)

【0584】 **實例72**：[4-[2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0585】 按照與實例15的步驟1的程序類似的程序製備實例72。LC/MS (m/z, M+H): 473

【0586】 **實例73和74**：4-[2-[吡咯啶-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1和2

【0587】 實例73和74透過使用方法CS2對實例63的化合物進行對掌性分離來獲得。

【0588】 實例73（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H): 460

【0589】 **實例75和76：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

【0590】 實例75和76透過使用方法CS3對實例57的化合物進行對掌性分離來獲得。

【0591】 實例75（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H): 490；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.56 - 1.76 (m, 4 H), 1.80 - 2.07 (m, 6 H), 3.04 - 3.15 (m, 2 H), 3.39 - 3.53 (m, 1 H), 3.58 - 3.68 (m, 1 H), 3.98 - 4.07 (m, 1 H), 4.16 (br d, J=13.3 Hz, 2 H), 4.61 - 4.69 (m, 1 H), 5.33 (br s, 2 H), 6.48 (br d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.66 - 6.71 (m, 1 H), 7.03 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.19 (br d, J=5.0 Hz, 1 H), 12.11 - 12.60 (m, 1 H)

【0592】 實例76（異構體2）：LC/MS (m/z, M+H): 490

【0593】 **實例77至89**

【0594】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序製備實例77-89。

【0595】 實例77：2-萘基-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 441.2

【0596】 實例78：1H-吲唑-3-基-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 431.2

【0597】 實例79：[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑並[1,5-a]嘧啶-3-基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 504.2

【0598】 實例80：(1-甲基-5-苯基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑

並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 471.3

【0599】 實例81：(3-胺基-2-萘基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 456.3

【0600】 實例82：(2-胺基-3,4,5,6-四氟-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 478.2

【0601】 實例83：[1-異丙基-2-(三氟甲基)苯並咪唑-5-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 541.3

【0602】 實例84：(2-胺基-4-甲基磺醯基-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 484.2

【0603】 實例85：[3-(1,1-二側氧基-1,2-噻唑烷-2-基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 510.2

【0604】 實例86：[2-(3-羥基苯基)環丙基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 447.3

【0605】 實例87：2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]丙-1-酮；LC/MS (m/z, M+H): 537.2

【0606】 實例88：(3-苯基環戊基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 459.3

【0607】 實例89：[4-羥基-1-[2-(三氟甲基)苯基]吡唑-3-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 541.2

【0608】 **實例90和91：**[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1和2

【0609】 實例90和91透過使用方法CS4對實例61的化合物進行對掌性分

離來獲得。

【0610】 實例90（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H): 510

【0611】 **實例92和93**

【0612】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序製備實例92和93。

【0613】 實例92：[3-胺基-4-苯基-5-(三氟甲基)-2-噻吩基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 556.2

【0614】 實例93：(7-羥基-1H-吲哚-2-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 446.2

【0615】 **實例94和95**

【0616】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相應的甲酸製備實例94和95。

【0617】 實 例94：[4-[2-(1-環 丙 基-4-哌 啶 基)-3H-咪 唑 並[4,5-b]吡 啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 514

【0618】 實例95：1-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮；LC/MS (m/z, M+H): 516

【0619】 **實例96和97**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

【0620】 實例96和97透過使用方法CS5對實例29的化合物進行對掌性分離來獲得。

【0621】 實例97（異構體2）：LC/MS (m/z, M+H): 491；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.81 - 2.00 (m, 4 H), 2.75 - 2.86 (2H隱藏), 2.97 - 3.20 (m, 6 H), 3.41 - 3.52 (m, 1 H), 3.66 (ddd, J=11.1, 9.2, 4.0 Hz, 1 H), 3.88 (dt, J=11.1, 2.9, 2.9

Hz, 1 H), 4.16 (br d, J=13.4 Hz, 2 H), 4.68 (dd, J=9.3, 2.9 Hz, 1 H), 5.26 (br s, 2 H), 6.45 - 6.50 (m, 1 H), 6.66 - 6.70 (m, 1 H), 7.02 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=5.0 Hz, 1 H)

【0622】 **實例98：**[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

【0623】 按照與實例131的程序類似的程序使用2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸鹽酸鹽製備實例98。LC/MS (m/z, M+H): 532；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.80 - 2.02 (m, 8 H) 3.04 - 3.21 (m, 3 H) 3.33 - 3.55 (m, 3 H) 3.95 (dt, J=11.4, 3.5 Hz, 2 H) 4.05 - 4.22 (m, 2 H) 5.45 (br s, 2 H) 6.97 - 7.04 (m, 2 H) 7.23 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 12.13 - 12.47 (m, 1 H)

【0624】 **實例99：**(順式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)環己基]甲酮

【0625】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序製備實例99。將順式異構體在矽膠上純化後從MeCN中結晶。LC/MS (m/z, M+H): 481

【0626】 **實例100和101**

【0627】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和相應的甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序製備實例100和101。

【0628】 實例100：1-[4-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮；LC/MS (m/z, M+H): 531

【0629】 實例101：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-環丙基-4-哌啶

基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 529；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 0.29 - 0.36 (m, 2 H), 0.37 - 0.46 (m, 2 H), 1.64 - 1.72 (m, 1 H), 1.78 - 2.02 (m, 8 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 2.85 - 2.93 (部分隱藏 m, 1 H), 2.98 - 3.15 (m, 4 H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H), 4.16 (br d, J=13.2 Hz, 2 H), 5.26 (br s, 2 H), 6.45 - 6.50 (m, 1 H), 6.66 - 6.70 (m, 1 H), 6.97 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 11.49 - 12.40 (m, 1 H)

【0630】 **實例102：**[4-(2-環己基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0631】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相應的甲酸製備實例102。LC/MS (m/z, M+H): 473

【0632】 **實例103：**(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【0633】 按照與實例15的步驟1的程序類似的程序使用四氫-2H-吡喃-4-甲酸和4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，隨後按照與實例293的步驟2（不用MeOH）和實例293的步驟3（使用2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸）類似的程序製備實例103。

【0634】 **實例104至120**

【0635】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序製備實例104-120。

【0636】 實例104：2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]苯並噻吩-5-甲腈；LC/MS (m/z, M+H): 472.2

【0637】 實例105：(5-胺基-1-苯基-吡唑-4-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪

唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 472.3

【0638】 實例106：2-[2-側氧基-2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]乙基]-4H-1,4-苯並噁呯-3-酮；LC/MS (m/z, M+H): 476.3

【0639】 實例107：1-(3,4-二氟苯基)-4-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮；LC/MS (m/z, M+H): 510.3

【0640】 實例108：[4-(3-氯-4-氟-苯基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 519.3

【0641】 實例109：(7-胺基-2-甲基-吡唑並[1,5-a]嘧啶-6-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 461.3

【0642】 實例110：1-[(2-氯苯基)甲基]-4-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮；LC/MS (m/z, M+H): 522.3

【0643】 實例111：1-(4-氟苯基)-4-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮；LC/MS (m/z, M+H): 492.3

【0644】 實例112：[1-[(2-氯苯基)甲基]吡唑-4-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 505.3

【0645】 實例113：[4-(2-胺基苯基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 482.3

【0646】 實例114：(3,6-二氯咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 499.2

【0647】 實例115：(4-胺基-1-乙基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 424.3

【0648】 實例116：(3-胺基喹喔啉-2-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並

[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 458.3

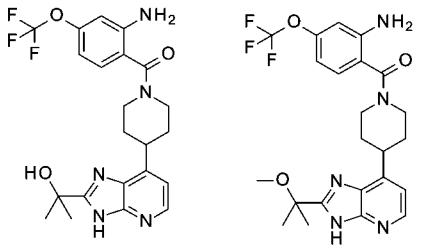
【0649】 實例117：2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]螺[環丙烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮；LC/MS (m/z, M+H): 472.3

【0650】 實例118：[1-(2-氯苯基)吡咯啶-3-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 492.3

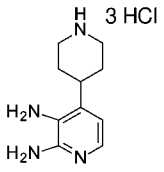
【0651】 實例119：(2-胺基-4,5-二氯-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 474.2

【0652】 實例120：[1-(4-氟苯基)咪唑-4-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 475.3

【0653】 **實例121和122：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



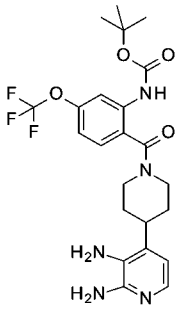
【0654】 **步驟1：**4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺鹽酸鹽



【0655】 在5℃下，向4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（4 g，13.7 mmol）在MeOH（150 mL）中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl溶液（28 mL，112 mmol）。然後將反應混合物溫熱至室溫並且攪拌18小時，然後在真空

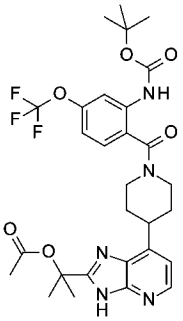
中濃縮。然後將所得殘餘物用50 mL的MeCN和6 mL的i-PrOH研磨。然後將所得固體濾出，以得到4.126 g（100%產率）的呈紅色固體的4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺鹽酸鹽。

【0656】 **步驟2**：乙酸[1-[7-[1-[2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-乙基]酯



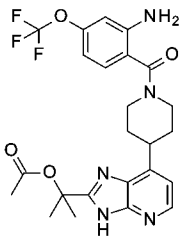
【0657】 按照針對實例131所述的方案使用2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酸進行步驟2，以得到3.73 g（61%產率）的呈棕色固體的乙酸[1-[7-[1-[2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-乙基]酯。

【0658】 **步驟3**：乙酸[1-[7-[1-[2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-乙基]酯



【0659】 按照在實例15的步驟1中所述的方案進行步驟3，以得到89 mg（48%產率）的呈黃色固體的乙酸[1-[7-[1-[2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-乙基]酯。

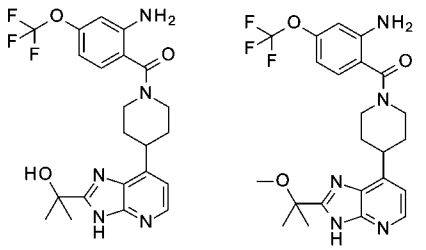
【0660】 **步驟4**：乙酸[1-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-乙基]酯



【0661】 在5℃下，向乙酸[1-[7-[1-[2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-乙基]酯(85 mg，0.14 mmol）在DCM（3 mL）中的溶液中添加TFA（120 μL，1.61 mmol）。然後將反應混合物在室溫下攪拌48小時。

【0662】 再添加TFA（120 μL，1.61 mmol），並且將反應混合物再攪拌24小時，然後用DCM（20 mL）和水（20 mL）稀釋。用固體Na_2CO_3將pH調節至10。然後，將整個混合物在液-液疏水相分離柱筒（疏水Radleys柱筒，70 mL）上過濾，並且將所得濾液在真空中濃縮，以得到89 mg（85%產率）的呈橙色固體的粗乙酸[1-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-乙基]酯。

【0663】 **步驟5**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮（實例122）和[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮（實例121）



【0664】 向乙酸[1-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-乙基]酯（70 mg，0.14 mmol）在THF（1.5 mL）和MeOH（1.5 mL）中的溶液中添加1N NaOH水溶液（1 mL，1 mmol）。然後將所得混合物在50℃下攪拌2小時。2小時後，將反應混合物冷卻至室溫並且在真空中濃縮，用AcOEt（20 mL）和水（20 mL）稀釋，並且轉移至分液漏斗中。將水層用20 mL的AcOEt萃取，並且將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮至乾。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 12 g）上純化（用DCM/MeOH 95/5洗脫），以得到呈白色固體的7 mg（11%產率）的[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮（實例122）和32 mg（48%產率）的[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮（實例121）。（羥基化合物）。（甲氧基化合物）。

【0665】 實例121：LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值478.5, 實測值478.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100℃) 旋轉異構體的混合物70/30 - δ ppm 1.60 - 1.67 (m, 6 H), 1.67 - 1.82 (m, 1 H), 1.85 - 2.02 (m, 3 H), 3.04 - 3.18 (m, 5 H), 3.40 - 3.54 (m, 1 H), 4.05 - 4.25 (m, 2 H), 5.28 - 5.37 (m, 2 H), 6.48 (br d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 7.00 - 7.07 (m, 1 H), 7.10 - 7.24 (m, 1 H), 8.17 (d, J=5.0 Hz, 0.3 H), 8.26 (d, J=5.0 Hz, 0.7 H), 12.09 - 12.24 (m, 0,3 H), 12.41 - 12.55 (m, 0,7 H)

【0666】 實例122：LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值464.4, 實測值464.3

【0667】 **實例123和124：**5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮異構體1和2

【0668】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相應的甲酸，隨後使用方法CS7進行對掌性分離來製備實例123和124。

【0669】 實例123（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H): 488

【0670】 實例124（異構體2）：LC/MS (m/z, M+H): 488

【0671】 **實例125和126**

【0672】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和相應的甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序製備實例125和126。

【0673】 實例125：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-環己基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 488

【0674】 實例126：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基丙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 478

【0675】 **實例127：**[4-[2-(3-胺基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0676】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相應的甲酸製備實例127。LC/MS (m/z, M+H): 472

【0677】 **實例128：**[4-[2-(3-胺基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0678】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和相應的甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序製備實例128。LC/MS (m/z, M+H): 487

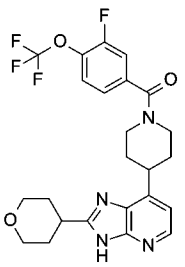
【0679】 **實例129**：(反式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)環己基]甲酮

【0680】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序使用4-(三氟甲氧基)環己烷甲酸和7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（其依據與實例11的步驟2類似的程序使用HCl代替TFA獲得），隨後透過方法CS16進行異構體分離來製備實例129。LC/MS (m/z, M+H): 482

【0681】 **實例130**：[4-[2-[(2R)-味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0682】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相應的甲酸製備實例130。LC/MS (m/z, M+H): 476

【0683】 **實例131**：[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



【0684】 在氬氣環境下，在室溫下，向7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-

咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（200 mg，0.50 mmol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酸（124 mg，0.56 mmol）、TBTU（195 mg，0.61 mmol）和三乙胺（204 mg，0.282 mL，2.02 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌3小時，然後用水稀釋，轉移至分液漏斗中，並且用AcOEt萃取兩次。然後將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 12 g）純化（用DCM/MeOH 96/4洗脫），以得到106 mg（43%產率）的呈粉色固體的[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值493.5, 實測值493.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.85 - 2.04 (m, 8 H), 3.07 - 3.22 (m, 3 H), 3.39 - 3.58 (m, 3 H), 3.95 (br d, J=11.6 Hz, 2 H), 4.08 - 4.25 (m, 2 H), 7.01 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.37 (br d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.46 - 7.60 (m, 2 H), 8.1 - 8.2 (m, 1 H), 11.73 - 12.63 (m, 1 H)

【0685】 **實例132和133：**(順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和(反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【0686】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和相應的甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序製備實例132和133。

【0687】 實例132（順式異構體）：LC/MS (m/z, M+H): 490

【0688】 實例133（反式異構體）：LC/MS (m/z, M+H): 490；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 101°C) δ ppm 1.83 - 2.00 (m, 4 H), 2.33 - 2.42 (m, 2 H), 2.57 - 2.72

(m, 2 H), 3.05 - 3.15 (m, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.34 - 3.50 (m, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 1 H), 4.11 - 4.24 (m, 3 H), 5.33 (s, 2 H), 6.48 (br d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.68 (br s, 1 H), 6.99 (d, J=4.9 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.14 (br d, J=4.9 Hz, 1 H), 11.93 - 12.65 (m, 1 H)

【0689】 **實例134至139**

【0690】 按照與實例6的步驟2的程序類似的程序製備實例134-139。

【0691】 實例134：[4-[2-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 503.2

【0692】 實例135：[4-[2-[2-(5-氯-2-羥基-苯基)噻唑-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 600.1

【0693】 實例136：[4-[2-(2-氟-5-羥基-苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 501.2

【0694】 實例137：N-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]四氫呋喃-2-甲醯胺；LC/MS (m/z, M+H): 580.3

【0695】 實例138：[4-[2-[5-(羥基甲基)異噁唑-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 488.2

【0696】 實例139：1-乙基-3-羥基-6-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]喹喔啉-2-酮；LC/MS (m/z, M+H): 579.2

【0697】 **實例140**：(外消旋)-[4-[2-(3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0698】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相應的甲酸製備實例140。LC/MS (m/z, M+H): 474

【0699】 **實例141：**(外消旋)-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0700】 按照與實例332和333的程序類似的程序（在步驟1中使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸三級丁酯，並且在步驟4中使用4-(三氟甲氧基)苯甲酸）製備實例141。

【0701】 **實例142：**(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮

【0702】 按照與實例332和333的程序類似的程序（在步驟1中使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸三級丁酯，並且在步驟4中使用2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸）製備實例142。

【0703】 **實例143：**(4-溴苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

【0704】 按照與實例131的程序類似的程序使用4-溴苯甲酸製備實例143。LC/MS (m/z, M+H): 469.2

【0705】 **實例144和145：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-二噁烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

【0706】 實例144和145透過使用方法CS13對實例103的化合物進行對掌性分離來獲得。

【0707】 實例144（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H): 492

【0708】 **實例146**：4-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己酮

【0709】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和相應的甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序製備實例146。LC/MS (m/z, M+H): 502

【0710】 **實例147**：[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-(4-三甲基甲矽烷基苯基)甲酮

【0711】 依據與實例131的程序類似的程序使用4-三甲基甲矽烷基苯甲酸和7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（依據與實例11的步驟2的程序類似的程序使用HCl代替TFA製備）製備實例147。

【0712】 **實例148和149**：(順式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和(反式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0713】 依據與實例170的程序類似的程序（在步驟1中使用中間體I和[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（根據實例6的步驟1製備））製備實例148和149。

【0714】 實例148（順式異構體）：LC/MS (m/z, M+H): 461

【0715】 實例149（反式異構體）：LC/MS (m/z, M+H): 461

【0716】 **實例150**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【0717】 按照與實例15的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺

基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和相應的甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序製備實例150。LC/MS (m/z, M+H): 502；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.83 - 1.98 (m, 4 H), 2.30 (s, 6 H), 3.05 - 3.15 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 3.38 - 3.49 (m, 1 H), 4.16 (br d, J=13.3 Hz, 2 H), 5.26 (br s, 2 H), 6.44 - 6.51 (m, 1 H), 6.66 - 6.72 (m, 1 H), 7.00 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.15 (br d, J=5 Hz, 1 H), 12.09 - 12.70 (m, 1 H)

【0718】 **實例151和152：**5-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮異構體1和2

【0719】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮和相應的甲酸，隨後使用方法CS4進行對掌性分離來製備實例151和152。

【0720】 實例151（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H): 503；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.87 - 1.99 (m, 4 H), 2.11 - 2.37 (m, 4 H), 3.04 - 3.16 (m, 2 H), 3.29 - 3.44 (m, 2 H), 3.58 (dd, J=7.5, 2.3 Hz, 2 H), 4.11 (br d, J=13.6 Hz, 2 H), 5.26 (br s, 2 H), 6.48 (br d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.64 - 6.77 (m, 1 H), 7.00 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.02 - 7.07 (m, 1 H), 7.14 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=5.0 Hz, 1 H)

【0721】 實例152（異構體2）：LC/MS (m/z, M+H): 503

【0722】 **實例153和154：**(反式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽和(順式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽

【0723】 按照與實例15的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相應的甲酸，隨後使用方法CS8

進行異構體分離來製備實例153和154。

【0724】 實例154（順式異構體）：LC/MS (m/z, M+H): 503

【0725】 **實例155和156：**(反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽和(順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽

【0726】 按照與實例15的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和相應的甲酸，隨後使用方法CS8進行異構體分離來製備實例155和156。

【0727】 實例156：LC/MS (m/z, M+H): 518；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.29 - 1.38 (m, 2 H), 1.65 - 1.77 (m, 2 H), 1.85 - 1.99 (m, 4 H), 2.07 - 2.15 (m, 4 H), 2.84 - 2.89 (m, 1 H), 3.05 - 3.15 (m, 2 H), 3.18 - 3.25 (m, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.35 - 3.45 (m, 1H), 4.16 (br d, J=13.1 Hz, 2 H), 5.26 (br s, 2 H), 6.47 (br d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.64 - 6.71 (m, 1 H), 6.97 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.12 (br d, J=5.0 Hz, 1 H), 11.73 - 12.53 (m, 1 H)

【0728】 **實例157至160**

【0729】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序製備實例157-160。

【0730】 實例157：(2,2-二氟-1,3-苯並二氧雜環戊-5-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 471

【0731】 實例158：(4-溴-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H):

【0732】 實例159：[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌

啶基]-[2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 498

【0733】 實例160：[4-(環丙氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 447

【0734】 **實例161和162：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

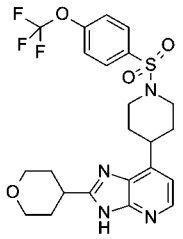
【0735】 實例161和162透過使用方法CS4對實例36的化合物進行對掌性分離來獲得。

【0736】 實例161（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H): 525

【0737】 **實例163和164：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮異構體1和2

【0738】 實例163和164透過使用方法CS1（柱（5 μm，30 x 250 mm），用（正庚烷60%，EtOH 40%）+ 0.1% TEA洗脫（流速40 mL/min））對實例142的化合物進行對掌性分離來獲得。

【0739】 **實例165：**2-四氫吡喃-4-基-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶



【0740】 在氬氣環境下，向7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶（從在實例11的步驟2中所述的中間體的鹼性後處理中獲得，50 mg，0.17 mmol）在THF（1 mL）中的溶液中添加N,N-二異丙基乙胺（113 mg，0.87 mmol），隨後添加4-(三氟甲氧基)苯磺醯氯（33 mg，0.18 mmol）。將整個混合

物在室溫下攪拌6小時。6小時後，將混合物用AcOEt和水稀釋，轉移至分液漏斗中，並且用AcOEt萃取兩次。然後將合併的有機層用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 20 g）上純化（用DCM/（DCM/MeOH 90/10）70/30洗脫），以得到51 mg（57%產率）的呈白色粉末的2-四氫吡喃-4-基-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值511.2, 實測值511.3。

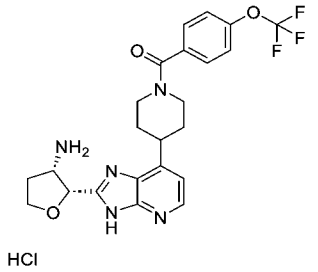
【0741】 **實例166和167：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

【0742】 實例166和167透過使用方法CS6對實例44的化合物進行對掌性分離來獲得。

【0743】 實例166（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H): 504

【0744】 實例167（異構體2）：LC/MS (m/z, M+H): 504

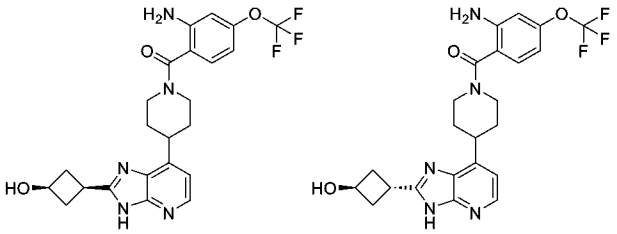
【0745】 **實例168：**[4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-胺基四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽



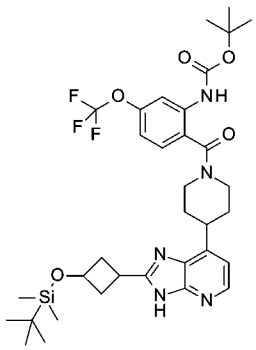
【0746】 在微波小瓶中，向(外消旋)-(2S,3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)四氫呋喃-2-甲酸（122 mg，0.52 mmol）在MeCN（20 mL）中的溶液中添加CDI（94 mg，0.58 mmol），並且將小瓶密封並且在120°C下微波輻照15分鐘。然後，添加[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（在實例6的步

驟1中所述；200 mg，0.52 mmol），將管密封，並且將反應混合物在130ºC下微波輻照45分鐘。然後，將反應混合物轉移至50 mL燒瓶中，並且添加10 mL的乙酸。將整個混合物回流一小時。添加5 mL的在Et_2O中的2N HCl溶液，並且將混合物在室溫下攪拌12小時，然後在真空中濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 20 g）上純化（用DCM/（MeOH/NH_4OH 90/10）90/10至50/50洗脫），以得到殘餘物，將其用在Et_2O中的2N HCl溶液吸收，過濾，以得到156 mg（54%產率）的呈黃色固體的[4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-胺基四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H-2 HCl, 方法1): 計算值476.2, 實測值476.3。

【0747】 **實例169和170：**(順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和(反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

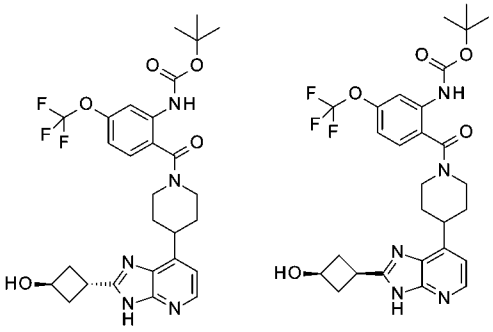


【0748】 **步驟1：**N-[2-[4-[2-[3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基環丁基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯



【0749】 按照在實例20的步驟1中所述的方案使用中間體I和N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯（如在實例76和77的步驟2中所述）進行步驟1，以得到446 mg（70%產率）的呈白色粉末的N-[2-[4-[2-[3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基環丁基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯。

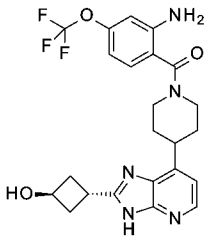
【0750】 **步驟2：**(反式)-N-[2-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和(順式)-N-[2-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯



【0751】 在氬氣環境下，在室溫下向N-[2-[4-[2-[3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基環丁基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯（446 mg，0.65 mmol）在THF（6 mL）中的溶液中添加在THF中的1M TBAF溶液（0.77 mL，0.77 mmol），並且將所得反應混合物在室溫

下攪拌12小時，然後用AcOEt稀釋，轉移至分液漏斗中，並且用鹽水洗滌（三次）。然後將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 40 g）上純化（用DCM/MeOH 92.5/7.5洗脫），以得到呈白色固體的264 mg（71%產率）的(順式)-N-[2-[4-[2-[3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基環丁基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和40 mg（10%產率）的(反式)-N-[2-[4-[2-[3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基環丁基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯。

【0752】 **步驟3：**(反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



【0753】 按照在實例355和356的步驟7中所述的方案使用(反式)-N-[2-[4-[2-[3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基環丁基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯進行步驟3，以得到20 mg（65%產率）的呈白色粉末的(反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值476.2, 實測值476.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 101°C) δ ppm 1.83 - 1.99 (m, 4 H), 2.27 - 2.37 (m, 2 H), 2.60 - 2.68 (部分隱藏m, 2 H), 3.05 - 3.15 (m, 2 H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H), 3.63 (spt, J=4.7 Hz, 1 H), 4.17 (br d, J=12.6 Hz, 2 H), 4.46 (br quin, J=6.7 Hz, 1 H), 4.55 - 6.06 (m, 3 H), 6.48 (br d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.66 - 6.71 (m, 1

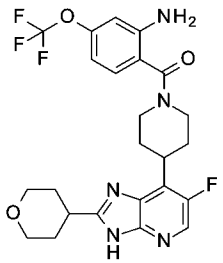
H), 7.00 (d, J=4.9 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=4.9 Hz, 1 H), 11.08 - 13.16 (m, 1 H)

【0754】 根據以上步驟3使用(順式)-N-[2-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯（在步驟2中獲得）製備實例169（順式異構體）。LC/MS (m/z, M+H): 476

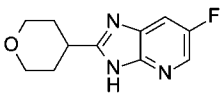
【0755】 **實例171和172：**[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1和2

【0756】 實例171和172透過使用方法CS3（流速40 mL/min）對實例141的化合物進行對掌性分離來獲得。

【0757】 **實例173：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



【0758】 **步驟1：**6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶

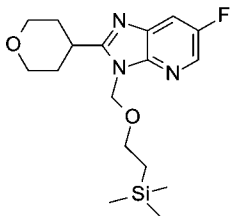


【0759】 在10-20 mL微波小瓶中放置四氫吡喃-4-甲醛（920 mg，8.06 mmol）、二甲基甲醯胺（10 mL）、5-氟吡啶-2,3-二胺（1 g，7.86 mmol）和偏亞硫酸氫鈉（1.95 g，10.30 mmol）。將小瓶密封並且在125℃下微波輻照3.25小時。然後將反應混合物冷卻至室溫，並且濃縮至乾。將所得殘餘物透過矽膠快速層析法（SiO_2 40 g）純化（用DCM/MeOH 100/0至95/5洗脫），以得到1.10 g

（63%產率）的呈橙色固體的6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶。

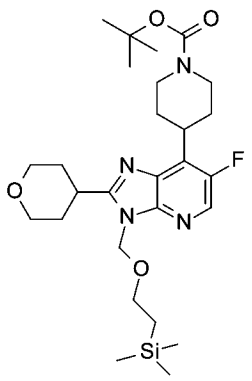
LC/MS (m/z, M+H): 222

【0760】 **步驟2**：2-[(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-咪唑並[4,5-b]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-甲矽烷



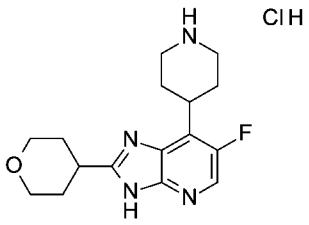
【0761】 在氬氣環境下，將6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶（970 mg，4.38 mmol）在二甲基甲醯胺（15 mL）中的溶液冷卻至5℃，然後分批添加氫化鈉（60%，在油中，250 mg，6.25 mmol）。將混合物在5℃下攪拌30分鐘，然後逐滴添加2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基氯（1 mL，5.70 mmol）。將所得反應混合物在5℃下攪拌1.25小時，然後用飽和NH_4Cl水溶液水解。將反應混合物用水稀釋並且用EtOAc萃取兩次。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮至乾。將所得殘餘物透過矽膠快速層析法（SiO_2 40 g）純化（用環己烷/EtOAc 80/20洗脫），以得到813 mg（52%產率）的呈橙色油狀物的2-[(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-咪唑並[4,5-b]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-甲矽烷。LC/MS (m/z, M+H): 352

【0762】 **步驟3**：4-[6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基)咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



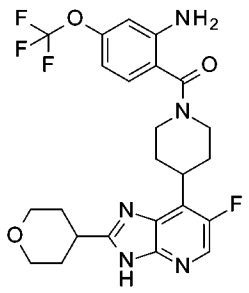
【0763】 在4 mL光化學小瓶中放置哌啶-1,4-二甲酸O1-三級丁基O4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)酯（420 mg，2.19 mmol）、2-[(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-咪唑並[4,5-b]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-甲矽烷（180 mg，0.51 mmol）、碘化鈉（80 mg，0.53 mmol）和三苯基膦（130 mg，0.49 mmol）。將小瓶排空並且用氬氣填充（三次），然後添加在2 mL的丙酮中的三氟乙酸溶液（50 µL，0.65 mmol）。將反應混合物在用藍色LED（450 nm，透過台扇保持在大約室溫下）輻照下攪拌。12小時後，將反應混合物過濾並且濃縮至乾。將所得殘餘物用MeOH研磨，過濾，並且將濾液濃縮至乾。將所得殘餘物用以下條件透過HPLC純化：（柱，C18 SunFire（Waters）-5 µm-30 x 100 mm；移動相，水（+0.1% HCO_2H）和MeCN（+0.1% HCO_2H）；二極體陣列檢測器200-400 nm），以得到40 mg（14%產率）的呈無色蠟狀物的4-[6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基)咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 535

【0764】 **步驟4：**6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽



【0765】 向4-[6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基)咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（58 mg，0.11 mmol）在2 mL的MeOH中的溶液中添加HCl溶液（4N，在二噁烷中，1 mL，4 mmol）。將所得溶液攪拌過夜，然後濃縮至乾。殘餘物（46 mg）是6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽，將其不經進一步純化而使用。LC/MS (m/z, M+H): 305

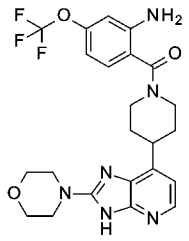
【0766】 **步驟5：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



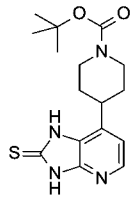
【0767】 向6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（46 mg，0.11 mmol）和2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸（36 mg，0.16 mmol）在DMF（3 mL）中的溶液中添加三乙胺（90 μL，0.65 mmol）和TBTU（55 mg，0.17 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌1小時，然後用水稀釋，轉移至分液漏斗中，並且用EtOAc萃取兩次。然後將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 12 g）純化（用DCM/MeOH 100/0至95/5洗脫），以得到37 mg（66%產率）的呈白色固體的[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值508.2, 實測值508.3；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 101°C) δ ppm 1.81 (br d, J=12.8 Hz, 2 H), 1.85 - 2.02 (m, 4 H), 2.22 - 2.39

(m, 2 H), 3.03 - 3.13 (m, 2 H), 3.13 - 3.22 (m, 1 H), 3.46 - 3.60 (m, 3 H), 3.95 (dt, J=11.5, 3.5 Hz, 2 H), 4.18 (br d, J=12.3 Hz, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 6.49 (br d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.69 (br s, 1 H), 7.14 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 12.35 - 12.56 (m, 1 H)

【0768】 **實例174：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

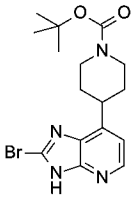


【0769】 **步驟1**：4-(2-硫側氧基-1,3-二氫咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



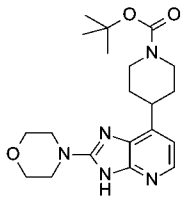
【0770】 向4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（如在實例1和2的步驟2中所述；500 mg，1.71 mmol）在2-甲基四氫呋喃（10 mL）中的溶液中添加二(咪唑-1-基)甲硫酮（305 mg，1.71 mmol），並且將所得反應混合物在室溫下攪拌12小時。然後，再添加二(咪唑-1-基)甲硫酮（102 mg，0.57 mmol），並且將反應混合物在室溫下再攪拌兩小時，然後用AcOEt和水稀釋，並且轉移至分液漏斗中。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 50 g）上純化（用DCM/MeOH/NH_4OH 100/0/0至90/10/1洗脫），以得到260 mg（45%產率）的呈淡棕色固體的4-(2-硫側氧基-1,3-二氫咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。

【0771】 **步驟2**：4-(2-溴-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0772】 在-10ºC與-20ºC之間的溫度下向4-(2-硫側氧基-1,3-二氫咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（270 mg，0.81 mmol）在THF（6 mL）中的溶液中添加氫溴酸（270 μL，2.39 mmol）和溴（270 μL，5.27 mmol），並且將所得混合物在-10ºC與-20ºC之間的溫度下攪拌30分鐘。將反應混合物用AcOEt稀釋，轉移至分液漏斗中，並且用1M $Na_2S_2O_3$溶液洗滌，然後用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 20 g）上純化（用DCM/MeOH/NH_4OH 100/0/0至90/10/1洗脫），以得到100 mg（32%產率）的呈黃色固體的4-(2-溴-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。

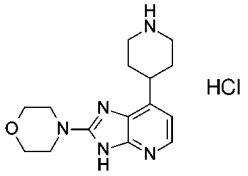
【0773】 **步驟3**：4-(2-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0774】 在微波小瓶中，向4-(2-溴-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（30 mg，0.079 mmol）中添加味啉（1988 mg，22.8 mmol）。將小瓶密封，在170ºC下微波輻照15分鐘。然後，將反應混合物冷卻至室溫，用DCM和水稀釋，轉移至分液漏斗中，並且用DCM萃取。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，並且在真空中濃縮，以得到30 mg（100%產率）的呈黃色固體的粗4-(2-N-

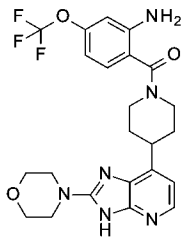
味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，將其在下一步驟中不經進一步純化而使用。

【0775】 **步驟4**：4-[7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉鹽酸鹽



【0776】 按照在實例29的步驟3中所述的方案進行步驟4，以得到42 mg（100%產率）的呈淡黃色固體的4-[7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉鹽酸鹽。

【0777】 **步驟5**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



【0778】 按照在實例355和356的步驟8中所述的方案使用2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸進行步驟5，以得到12 mg(14%產率)的呈白色固體的[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H,方法1): 計算值491.2, 實測值491.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.80 - 1.97 (m, 4 H), 2.98 - 3.14 (m, 2 H), 3.27 (quin, J=7.8 Hz, 1 H), 3.52 - 3.60 (m, 4 H), 3.69 - 3.75 (m, 4 H), 4.14 (br d, J=13.1 Hz, 2 H), 5.25 (br s, 2 H), 6.43 - 6.51 (m, 1 H), 6.66 - 6.70 (m, 1 H), 6.80 (br d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.78 - 7.89 (m, 1 H), 10.29 - 11.80 (m, 1 H)

【0779】 **實例175**：(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-甲基味

啉-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【0780】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和相應的甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序製備實例175。LC/MS (m/z, M+H): 505

【0781】 **實例176**：[4-[2-[(2S)-6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽

【0782】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用(S)-4-(三級丁氧基羰基)-6,6-二甲基味啉-2-甲酸和[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序製備實例176。

【0783】 **實例177**：[4-[2-[(2R)-6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽

【0784】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用(R)-4-(三級丁氧基羰基)-6,6-二甲基味啉-2-甲酸和[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序製備實例177。

【0785】 **實例178和179**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

【0786】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用四氫呋喃-2-甲酸和4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（在實例1和2的步驟2中所述），隨後按照與實例29的步驟3的程序類似的程序，隨後按照與實例355和356的步驟8的程序類似的程序使用4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，隨後使用方法CS3進行對掌性分離來製備實例178和179。

【0787】 實例178（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H): 476；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.82 - 2.11 (m, 6 H), 2.22 - 2.39 (m, 2 H), 3.05 - 3.16 (m, 2 H), 3.39 - 3.51 (m, 1 H), 3.85 (td, J=7.7, 6.2 Hz, 1 H), 3.96 - 4.05 (m, 1 H), 4.16 (br d, J=13.2 Hz, 2 H), 5.07 (t, J=6.8 Hz, 1 H), 5.26 (br s, 2 H), 6.44 - 6.51 (m, 1 H), 6.68 (dd, J=2.2, 1.0 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 12.20 - 12.45 (m, 1 H)

【0788】 **實例180**：[4-[2-(7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽

【0789】 按照與實例252的程序類似的程序製備實例180。

【0790】 **實例181**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2S)-6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽

【0791】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和(S)-4-(三級丁氧基羰基)-6,6-二甲基味啉-2-甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序製備實例181。LC/MS (m/z, M+H): 519

【0792】 **實例182**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[(2R)-6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽

【0793】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和(R)-4-(三級丁氧基羰基)-6,6-二甲基味啉-2-甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序製備實例182。

【0794】 **實例183**：[4-[2-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]

吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0795】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相應的甲酸製備實例183。LC/MS (m/z, M+H): 530

【0796】 **實例184**：[4-[2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0797】 按照與實例252的步驟1的程序類似的程序製備實例184。LC/MS (m/z, M+H): 501；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.67 - 1.80 (m, 2 H), 1.85 - 2.00 (m, 4 H), 2.01 - 2.20 (m, 6 H), 3.06 - 3.20 (m, 2 H), 3.39 - 3.51 (m, 1 H), 3.77 - 3.84 (m, 1 H), 4.05 (br s, 2 H), 4.16 (br d, J=13.1 Hz, 2 H), 7.00 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.36 (br d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.55 (m, 2 H), 8.15 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 11.99 - 12.47 (m, 1 H)

【0798】 **實例185**：[4-(2-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0799】 依據與實例174的程序類似的程序（在步驟1中使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（在實例6的步驟1中所述））製備實例185。LC/MS (m/z, M+H): 476；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.79 - 1.97 (m, 4 H), 3.03 - 3.15 (m, 2 H), 3.24 - 3.36 (m, 1 H), 3.52 - 3.60 (m, 4 H), 3.68 - 3.77 (m, 4 H), 4.14 (br d, J=12.0 Hz, 2 H), 6.82 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 2 H), 7.52 - 7.58 (m, 2 H), 7.85 (br d, J=5.3 Hz, 1 H), 11.03 - 11.74 (m, 1 H)

【0800】 **實例186和187**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

【0801】 根據實例3和4製備實例186和187。

【0802】 實例186（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H): 476；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.84 - 1.99 (m, 4 H), 2.30 - 2.39 (m, 2 H), 3.05 - 3.16 (m, 2 H), 3.35 - 3.47 (m, 1 H), 3.62 - 3.72 (m, 1 H), 3.83 (dt, J=8.3, 7.1 Hz, 1 H), 3.90 - 3.99 (m, 2 H), 4.09 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 4.16 (br d, J=13.3 Hz, 2 H), 5.27 (br s, 2 H), 6.44 - 6.51 (m, 1 H), 6.67 - 6.69 (m, 1 H), 7.00 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 11.98 - 12.60 (m, 1 H)

【0803】 實例187（異構體2）：LC/MS (m/z, M+H): 476；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6與AcOD, 120°C) δ ppm 1.91 - 2.05 (m, 4 H), 2.30 - 2.40 (m, 2 H), 3.06 - 3.17 (m, 2 H), 3.38 - 3.49 (m, 1 H), 3.69 (quin, J=7.5 Hz, 1 H), 3.79 - 3.88 (m, 1 H), 3.91 - 4.02 (m, 2 H), 4.07 - 4.13 (m, 1 H), 4.19 (br d, J=13.6 Hz, 2 H), 6.49 (br d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.69 (br s, 1 H), 7.01 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=5.0 Hz, 1 H)

【0804】 **實例188**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【0805】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和相應的甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序製備實例188。LC/MS (m/z, M+H): 545；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.84 - 2.10 (m, 8 H), 2.80 - 2.95 (部分隱藏m, 5 H), 3.05 - 3.15 (m, 2 H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H), 3.52 (quin, J=6.5 Hz, 1 H), 4.17 (br d, J=13.2 Hz, 2 H), 4.48 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 4.54 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 5.27 (br s, 2 H), 6.47 (br d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.65 - 6.71 (m, 1 H), 6.98 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 11.77 - 12.62 (m, 1 H)

【0806】 **實例189和190**

【0807】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序製備實例189和190。

【0808】 實例189：[2-胺基-3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 508；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, CD_3COOD, 100°C) δ ppm 1.90 - 2.02 (m, 8 H), 3.05 - 3.26 (m, 3 H), 3.36 - 3.60 (m, 3 H), 3.97 (dt, J=11.4, 3.4x2 Hz, 2 H), 4.12 - 4.27 (m, 2 H), 6.62 - 6.72 (m, 1 H), 6.96 - 7.08 (m, 2 H), 8.17 (d, J=5.1 Hz, 1 H)

【0809】 實例190：N-[2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯；LC/MS (m/z, M+H): 590

【0810】 **實例191**：[4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-胺基四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽

【0811】 依據與實例168的程序類似的程序使用外消旋-(2S,3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)四氫呋喃-2-甲酸和N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯（在實例121和122的步驟2中所述）製備實例191。

【0812】 **實例192和193**：(順式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)環己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮和(反式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)環己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮

【0813】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序製備實例192和193。

【0814】 實例192（順式異構體）：LC/MS (m/z, M+H): 481

【0815】 **實例194**：(外消旋)-[4-[2-(4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽

酸鹽

【0816】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯（在實例121和122的步驟2中所述）和4-([(三級丁氧基)羰基]胺基)-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己烷-3-甲酸，隨後按照與實例355和356的步驟7的程序類似的程序製備實例194。

【0817】 **實例195**：(反式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0818】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相應的甲酸製備實例195。LC/MS (m/z, M+H): 475

【0819】 **實例196和197**

【0820】 按照與實例252的程序類似的程序製備實例196和197。

【0821】 實例196：(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 517

【0822】 實例197：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 516；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 101°C) 80/20 互變異構體的混合物, δ ppm 1.65 - 1.82 (m, 2 H), 1.85 - 1.99 (m, 4 H), 2.00 - 2.20 (m, 6 H), 3.03 - 3.16 (m, 2 H), 3.36 - 3.48 (m, 1 H), 3.81 (m, 1 H), 4.04 (s, 1.6 H), 4.06 (br s, 0.4 H), 4.11 - 4.24 (m, 2 H), 5.33 (br s, 1.6 H), 5.36 (br s, 0.4 H), 6.48 (br d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.66 - 6.71 (m, 1 H), 6.97 - 7.04 (m, 1 H), 7.11 - 7.19 (m, 1 H), 8.13 (d, J=5.1 Hz, 0.8 H), 8.23 (br d, J=5.1

Hz, 0.2 H), 11.58 - 12.82 (m, 1 H)

【0823】 **實例198**：[4-(2-環戊-3-烯-1-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0824】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用3-環戊烯-1-甲酸和[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（在實例6的步驟1中所述）製備實例198。LC/MS (m/z, M+H): 457；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.89 - 2.01 (m, 4 H), 2.82 (部分隱藏m, 4 H), 3.04 - 3.20 (m, 2 H), 3.37 - 3.58 (m, 1 H), 3.71 (quin, J=8.3 Hz, 1 H), 4.16 br d, J=11.0 Hz, 2 H), 5.77 (br s, 2 H), 6.99 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.26 - 7.44 (m, 2 H), 7.51 - 7.66 (m, 2 H), 8.05 - 8.29 (m, 1 H), 11.81 - 12.46 (m, 1 H)

【0825】 **實例199**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【0826】 按照與實例15的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯與相應的甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序製備實例199。LC/MS (m/z, M+H): 540；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.80 - 2.00 (m, 4 H), 2.45 (部分隱藏s, 6 H), 3.05 - 3.18 (m, 2 H), 3.39 - 3.50 (m, 1 H), 4.16 (br d, J=13.4 Hz, 2 H), 5.26 (br s, 2 H), 6.45 - 6.51 (m, 1 H), 6.66 - 6.72 (m, 1 H), 7.03 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 11.98 - 13.06 (m, 1 H)

【0827】 **實例200**：(2-胺基-4-溴-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

【0828】 按照與實例131的程序類似的程序使用2-胺基-4-溴苯甲酸製備實

例200。LC/MS (m/z, M+H): 484

【0829】 **實例201**：(外消旋)-[4-[2-(4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽

【0830】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（在實例6的步驟1中所述）和4-([(三級丁氧基)羰基]胺基)-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己烷-3-甲酸，隨後按照與實例355和356的步驟7的程序類似的程序製備實例201。

【0831】 **實例202**：N-[2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺

【0832】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序製備實例202。LC/MS (m/z, M+H): 532

【0833】 **實例203**：(反式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0834】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相應的甲酸製備實例203。

【0835】 **實例204至229**

【0836】 按照與實例6的步驟2和3的程序類似的程序製備實例204-229。

【0837】 實例204：[4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-5-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 472.2；^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) d ppm 9.02 (br s, 2 H), 8.29 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.62-7.59 (m, 2 H), 7.47 (br d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.20 (br d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.05 (br s, 1 H), 4.68 (br s, 1 H), 4.18 (br s, 2 H), 3.51-3.45 (m, 1 H), 3.34-3.22 (m, 2 H), 2.96 (br s,

1 H), 2.62-2.56 (m, 2 H), 2.03-1.79 (m, 4 H)

【0838】 實例205：[4-[2-[(3R,4S)-4-苯基吡咯啶-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 536.2

【0839】 實例206：[4-[2-[(2R,4S)-4-氟吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 478.2

【0840】 實例207：(外消旋)-[4-[2-(2-胺基-3,3,3-三氟-丙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 502.2

【0841】 實例208：[4-[2-[6-(胺基甲基)-3-吡啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 497.2

【0842】 實例209：[4-[2-[外消旋-(3R,4S)-4-(4-吡啶基)吡咯啶-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 537.3

【0843】 實例210：[4-[2-(3-胺基-2-雙環[2.2.1]庚-5-烯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽

【0844】 從Boc-3-內型-胺基雙環[2.2.1]-庚-5-烯-2-內型-甲酸製備實例210；LC/MS (m/z, M+H): 498.2

【0845】 實例211：[4-[2-[(2S)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 460.2

【0846】 實例212：[4-[2-(3-胺基-2-噻吩基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 488.2

【0847】 實例213：4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-4-甲腈2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 499.2

【0848】 實例214：[4-[2-[(2R)-2-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 474.2

【0849】 實例215：[4-[2-(4-胺基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 490.2

【0850】 實例216：[4-[2-(3-胺基-4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 512.2

【0851】 實例217：(外消旋)-[4-[2-(2-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 474.2

【0852】 實例218：[4-[2-[(2R)-吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 460.2

【0853】 實例219：[4-[2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 522.3

【0854】 實例220：[4-[2-(3-胺基-5-羥基-苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-

基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 498.2

【0855】 實例221：[4-[2-(1H-吲哚-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 506.2

【0856】 實例222：[4-[2-(4,5,6,7-四氫噻吩並[3,2-c]吡啶-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 528.2；^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) d ppm 9.08 (br s, 2 H), 8.27 (br s, 1 H), 7.71 (br s, 1 H), 7.63-7.60 (m, 2 H), 7.47 (br d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.20 (br s, 1 H), 4.68 (br s, 1 H), 4.30 (br s, 2 H), 3.68 (br s, 1 H), 3.50-3.47 (m, 4 H), 3.16-3.10 (m, 2 H), 2.99 (br s, 1 H), 2.05-1.82 (m, 4 H)

【0857】 實例223：(外消旋)-[4-[2-(氮雜環丁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 446.2

【0858】 實例224：(外消旋)-[4-[2-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 516.3

【0859】 實例225：[4-[2-(4-胺基-3-吡啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 483.2

【0860】 實例226：[4-[2-[(2R)-哌咔-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽

【0861】 實例227：[4-[2-(3-胺基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 460.2

【0862】 實例228：[4-[2-[3-(甲基胺基)苯基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 496.2

【0863】 實例229：(外消旋)-[4-[2-(2-氮雜雙環[4.1.0]庚-7-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽；LC/MS (m/z, M+H): 486.2

【0864】 **實例230至236**

【0865】 按照與實例6的步驟2的程序類似的程序製備實例230-236。

【0866】 實例230：[4-[2-[4-羥基-6-(三氟甲基)-3-喹啉基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 602.2

【0867】 實例231：(外消旋)-[4-[2-(3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 473.2

【0868】 實例232：N-[4-羥基-2-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]乙醯胺；LC/MS (m/z, M+H): 540.2

【0869】 實例233：5,6-二甲基-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡啶-2-酮；LC/MS (m/z, M+H): 512.2

【0870】 實例234：1-[3,5-二甲基-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡咯-2-基]乙酮；LC/MS (m/z, M+H): 526.2

【0871】 實例235：[4-[2-[1-(1,1-二側氧基硫雜環戊烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 592.2

【0872】 實例236：[4-[2-(1-甲基磺醯基氮雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；LC/MS (m/z, M+H): 524.2

【0873】 **實例237**：[2-羥基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

【0874】 按照與實例131的程序類似的程序使用2-羥基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸製備實例237。LC/MS (m/z, M+H): 491

【0875】 **實例238**：(外消旋)-[4-[2-(1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽

【0876】 依據與實例5的步驟1的程序類似的程序使用4-Boc-2-高味啉甲酸和[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（在實例6的步驟1中所述），隨後依據與實例355和356的步驟7的程序類似的程序製備實例238。LC/MS (m/z, M+H): 490

【0877】 **實例239**：[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

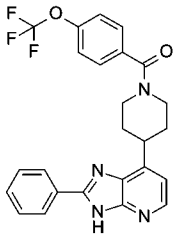
【0878】 按照與實例15的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相應的甲酸製備實例239。

【0879】 **實例240和241**：[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮和[4-(1,1,2,2,2-五氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

【0880】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序製備實例240和241。

【0881】 **實 例242**：[4-(2-苯 基-3H-咪 唑 並[4,5-b]吡 啶-7-基)-1-哌 啶

基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【0882】 向[4-(3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（在實例18中所述，100 mg，0.26 mmol）在伊頓試劑（1 mL）中的溶液中添加苯甲酸（34 mg，0.28 mmol），並且將所得反應混合物在125℃下攪拌一小時，然後冷卻至室溫，並且傾倒到碎冰上。然後，緩慢添加固體Na_2CO_3至pH 7-8，用水稀釋，並且將整個混合物用AcOEt萃取兩次。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 20 g）上純化（用DCM/（DCM/MeOH 90/10）70/30洗脫），以得到72 mg（60%產率）的呈白色固體的[4-(2-苯基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值467.2, 實測值467.1。

【0883】 **實例243**：(2,2,3,3-四氟-1,4-苯並二噁英-6-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

【0884】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序製備實例243。

【0885】 **實例244**：[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0886】 按照與實例15的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相應的甲酸製備實例244。LC/MS (m/z, M+H): 557

【0887】 **實例245和246**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[7-氧雜-4-氮

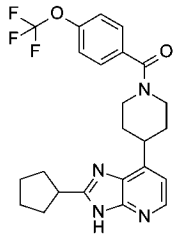
雜螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

【0888】 按照與實例252的程序類似的程序，隨後使用方法CS10進行對掌性分離來製備實例245和246。

【0889】 **實例247**：[4-[2-[外消旋-(1S,3S)-3-胺基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

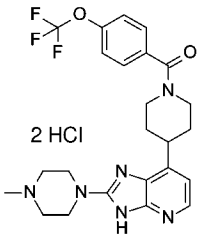
【0890】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相應的甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序製備實例247。LC/MS (m/z, M+H): 488

【0891】 **實 例248**：[4-(2-環 戊 基-3H-咪 唑 並[4,5-b]吡 啶-7-基)-1-哌 啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

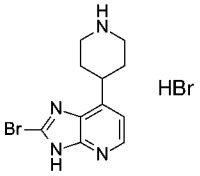


【0892】 向[4-(2-環 戊-3-烯-1-基-3H-咪 唑 並[4,5-b]吡 啶-7-基)-1-哌 啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（實例198；60 mg，0.13 mmol）在MeOH（6 mL）中的溶液中添加Pd/C（14 mg，0.013 mmol），並且將混合物在25°C下在H_2蒙氣（2巴）下攪拌12小時。再添加6 mg的Pd/C，並且將混合物在25°C下在H_2蒙氣（2巴）下攪拌3.5小時。將混合物透過矽藻土過濾，並且將溶劑在真空下濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 10 g）上純化（用DCM/iPrOH 95/5洗脫），以得到43 mg（71%產率）的呈白色固體的[4-(2-環戊基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值459.2, 實測值459.2。

【0893】 **實例249**：[4-[2-(4-甲基哌啡-1-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽

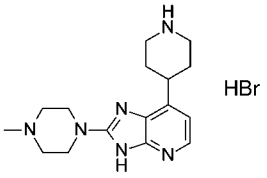


【0894】 **步驟1**：2-溴-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶氫溴酸鹽



【0895】 在-50℃下，向4-(2-硫側氧基-1,3-二氫咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（500 mg，1.49 mmol）在THF（5 mL）中的溶液中添加2.5 mL的乙酸和氫溴酸（500 µL，9.73 mmol）。將所得物在-50℃下攪拌30分鐘。然後將反應混合物用乙醚稀釋，過濾，並且用乙醚洗滌，以得到180 mg（33%產率）的呈黃色固體的粗2-溴-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶氫溴酸鹽，將其在下一步驟中不經進一步純化而使用。

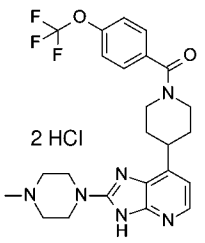
【0896】 **步驟2**：2-(4-甲基哌啡-1-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶氫溴酸鹽



【0897】 在微波小瓶中，向2-溴-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶氫溴酸鹽（130 mg，0.36 mmol）中添加1-甲基哌啡（3488 mg，34.83 mmol）和DMF（0.5 mL）。將小瓶密封並且在190℃下微波輻照30分鐘，隨後在220℃下微波輻

照20分鐘。然後，將反應混合物在真空中濃縮。將所得殘餘物用DCM稀釋，轉移至分液漏斗中，並且用水洗滌。將水層用DCM萃取，並且將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物在乙醚中研磨，以得到50 mg（36%產率）的呈淡棕色固體的粗2-(4-甲基哌啡-1-基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶氫溴酸鹽，將其在下一步驟中不經進一步純化而使用。

【0898】 **步驟3**：[4-[2-(4-甲基哌啡-1-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽



【0899】 按照在實例355和356的步驟8中所述的方案使用4-(三氟甲氧基)苯甲酸進行步驟3。將獲得的殘餘物用在Et_2O中的2N HCl溶液懸浮，並且過濾，以得到18 mg（25%產率）的呈白色固體的[4-[2-(4-甲基哌啡-1-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H-2 HCl, 方法1): 計算值489.2, 實測值489.2。

【0900】 **實例250**：[4-[2-[7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1

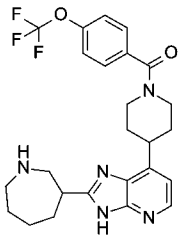
【0901】 實例250透過使用方法CS4對實例180的化合物進行對掌性分離來獲得；異構體1是第一洗脫異構體。

【0902】 **實例251**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-環戊-3-烯-1-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽

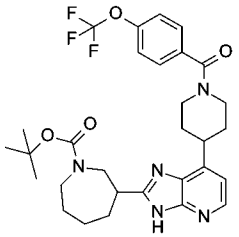
【0903】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用3-環戊烯-1-甲酸和

N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯（在實例121和122的步驟2中所述），隨後按照與實例355和356的步驟7的程序類似的程序製備實例251。LC/MS (m/z, M+H): 472

【0904】 **實例252**：(外消旋)-[4-[2-(氮雜環庚烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



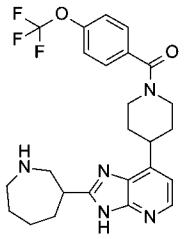
【0905】 **步驟1**：(外消旋)-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯



【0906】 在10-20 mL微波小瓶中放置(外消旋)-1-三級丁氧基羰基環庚烷-3-甲酸（96 mg，0.39 mmol）、CDI（64 mg，0.39 mmol）和乙腈（10 mL）。將小瓶密封並且在120°C下微波輻照15分鐘。然後，將1-三級丁氧基羰基環庚烷-3-甲酸（100 mg，0.39 mmol）添加到混合物中，將其然後在140°C下微波輻照90分鐘。90分鐘後，將反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯和水稀釋，並且用乙酸乙酯萃取兩次。將有機層合併，經硫酸鎂乾燥，過濾，並且濃縮至乾。然後將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 10 g）上純化（用DCM/MeOH/NH_4OH 90/10/2洗脫），以得到60 mg（39%產率）的呈白色固體的(外消旋)-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁

酯。LC/MS (m/z, M+H): 588。

【0907】 **步驟2**：(外消旋)-[4-[2-(氮雜環庚烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【0908】 將(外消旋)-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環庚烷-1-甲酸三級丁酯（60 mg，0.1 mmol）在乙酸乙酯（2 mL）中的溶液冷卻至0°C，然後添加0.61 mL的2M HCl溶液。然後將所得反應混合物在室溫下攪拌12小時。12小時後，將反應混合物濃縮至乾，並且將所得殘餘物透過矽膠快速層析法(SiO_2 10 g)純化(用DCM/MeOH/NH_4OH 90/10/2洗脫），以得到49 mg（100%產率）的呈白色固體的(外消旋)-[4-[2-(氮雜環庚烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值488.2, 實測值488.2。

【0909】 **實例253**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-環戊基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽

【0910】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用3-環戊烯-1-甲酸和N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯(在實例121和122的步驟2中所述），隨後按照與實例98的程序類似的程序，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序製備實例253。LC/MS (m/z, M+H): 474

【0911】 **實例254和255**：[4-[2-[4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-

基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1和2

【0912】 依據與實例5的步驟1的程序類似的程序使用4-([(三級丁氧基)羰基]胺基)-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己烷-3-甲酸和N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯（在實例121和122的步驟2中所述），隨後依據與實例355和356的步驟7的程序類似的程序，隨後使用方法CS2進行對掌性分離來製備實例254和255。

【0913】 **實例256**：(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【0914】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和相應的甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序製備實例256。LC/MS (m/z, M+H): 489

【0915】 **實例257**：[4-[2-(3-羥基苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0916】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相應的甲酸製備實例257。LC/MS (m/z, M+H): 483；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 120°C) δ ppm 1.80 - 2.10 (m, 4 H), 3.07 - 3.25 (m, 2 H), 3.44 - 3.62 (m, 1 H), 4.19 (br d, J=10.8 Hz, 2 H), 6.91 (br dd, J=7.9, 2.1 Hz, 1 H), 7.07 (br d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.31 (br t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.38 (br d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.58 (br d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.61 - 7.68 (m, 2 H), 8.22 (br d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.99 - 9.53 (m, 1 H), 12.47 - 13.30 (m, 1 H)

【0917】 **實例258**：[4-[2-[外消旋-(1R,3S)-3-胺基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0918】 按照與實例20的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和相應的甲酸製備實例258。LC/MS (m/z, M+H): 488

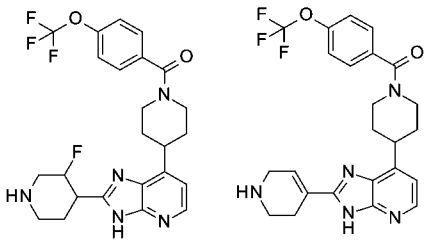
【0919】 **實例259**：(外消旋)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0920】 按照與實例332和333的程序類似的程序（在步驟1中使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2,3,6,7-四氫-1H-氮呯-1-甲酸三級丁酯，並且在步驟4中使用4-(三氟甲氧基)苯甲酸）製備實例259。

【0921】 **實例260**：(外消旋)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮

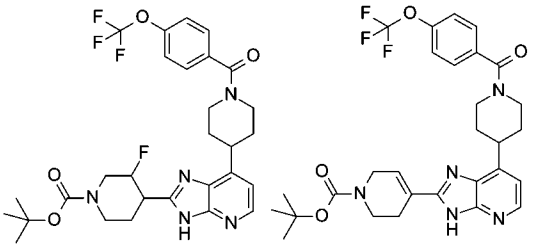
【0922】 按照與實例332和333的程序類似的程序（在步驟1中使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2,3,6,7-四氫-1H-氮呯-1-甲酸三級丁酯，並且在步驟4中使用2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸）製備實例260。

【0923】 **實例261和262**：(外消旋)-[4-[2-(3-氟-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和[4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



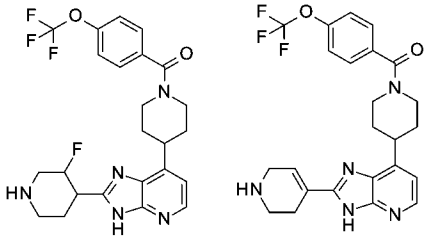
【0924】 **步驟1**：(外消旋)-3-氟-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶

基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯和4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯



【0925】 按照實例5的步驟1的修改方案（使反應在回流下進行6.5小時而不是進行微波輻照，並且6.5小時後，添加0.5 mL的乙酸，並且使反應回流30分鐘）使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（在實例6的步驟1中所述）和1-(三級丁氧基羰基)-3-氟哌啶-4-甲酸進行步驟1，以得到128 mg（大約57%產率）的(外消旋)-3-氟-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯和4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯的混合物，將其在下一步驟中使用。

【0926】 **步驟2**：(外消旋)-[4-[2-(3-氟-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和[4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

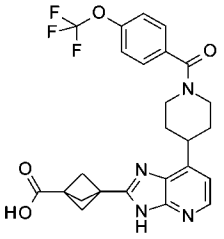


【0927】 按照在實例355和356的步驟7中所述的方案（使用4N HCl的二噁烷溶液）進行步驟2，以分別得到兩種化合物。

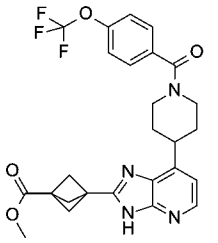
【0928】 實例261：12 mg（5%產率）的呈白色固體的(外消旋)-[4-[2-(3-氟-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值492.2, 實測值492.0。

【0929】 實例262：37 mg（17%產率）的呈白色固體的4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值472.2, 實測值472.2。

【0930】 **實例263**：3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸



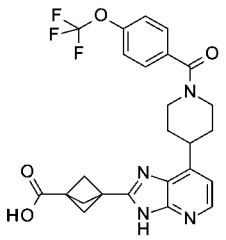
【0931】 **步驟1**：3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯



【0932】 按照在實例20的步驟1中所述的方案使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（在實例6的步驟1中所述）和3-(甲氧基羰基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸進行步驟1，以得到171 mg（84%產率）的呈白色粉末的3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯。

【0933】 **步驟2**：3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並

[4,5-b]吡啶-2-基]雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸



【0934】 向3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯（165 mg，0.32 mmol）在MeOH（3 mL）中的溶液中添加0.64 mL的2N NaOH溶液（0.64 mL，1.28 mmol），並且將整個混合物在室溫下攪拌12小時。然後，將反應混合物在真空中濃縮，用水（3 mL）稀釋，用4當量HCl（2N HCl溶液）酸化至pH 5-6。將所得沉澱物超聲處理，過濾，用水洗滌並且在真空下乾燥，以得到124 mg的白色粉末，將其然後在MeCN中研磨，過濾，以得到103 mg（64%產率）的呈白色固體的3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值501.2, 實測值501.2。

【0935】 **實例264**：3-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮

【0936】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序製備實例264。

【0937】 **實例265**：[4-(二氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

【0938】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序製備實例265。

【0939】 **實例266和267**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,1-二側氧基硫雜環戊烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

【0940】 按照與實例15的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺

基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和相應的甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4類似的程序，隨後使用方法CS9進行對掌性分離來製備實例266和267。

【0941】 **實例268和269**：[4-[2-[1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮鹽酸鹽異構體1和2

【0942】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮和相應的甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4類似的程序，隨後使用方法CS10進行對掌性分離來製備實例268和269。

【0943】 實例268（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H): 490

【0944】 **實例270和271**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽異構體1和2

【0945】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和相應的甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4類似的程序，隨後使用方法CS10進行對掌性分離來製備實例270和271。

【0946】 實例270（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H): 505

【0947】 實例271（異構體2）：LC/MS (m/z, M+H): 505

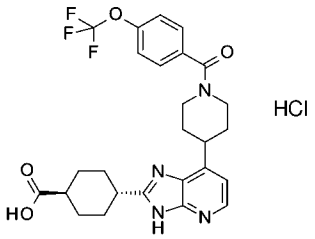
【0948】 **實例272和273**：[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1和2

【0949】 實例272和273透過使用方法CS3（正庚烷/EtOH 80/20）對實例259的化合物進行對掌性分離來獲得。

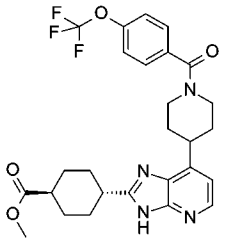
【0950】 **實例274和275**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮異構體1和2

【0951】 實例274和275透過使用方法CS3（流速45 mL/min，正庚烷/EtOH 80/20）對實例260的化合物進行對掌性分離來獲得。

【0952】 **實例276**：(反式)-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己烷甲酸鹽酸鹽

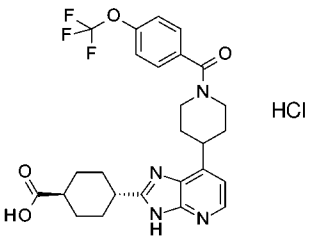


【0953】 **步驟1**：(反式)-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己烷甲酸甲酯



【0954】 按照在實例15的步驟1中所述的方案使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（在實例6的步驟1中所述）和(反式)-1,4-環己烷二甲酸單甲酯進行步驟1，以得到219 mg（78%產率）的呈黃色固體的4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己烷甲酸甲酯。

【0955】 **步驟2**：(反式)-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己烷甲酸鹽酸鹽



【0956】 向4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己烷甲酸甲酯（219 mg，0.41 mmol）在MeOH（8 mL）和水（2 mL）中的溶液中添加氫氧化鋰（99 mg，4.13 mmol），並且將整個混合物在室溫下攪拌12小時。12小時後，將pH用1M HCl溶液調節至1-2，然後將整個混合物轉移至分液漏斗中，並且用DCM萃取兩次。然後將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物在乙醚中用幾滴DCM研磨，然後過濾，以得到108 mg（47%產率）的呈淡棕色固體的(反式)-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己烷甲酸鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H-HCl, 方法1): 計算值517.2, 實測值517.5。

【0957】 **實例277和278**：(順式)-[4-[2-[3-胺基四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1和2

【0958】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用外消旋-(2S,3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)四氫呋喃-2-甲酸和N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯（在實例121和122的步驟2中所述），隨後按照與實例29的步驟3類似的程序，隨後使用方法CS3進行對掌性分離來製備實例277和278。

【0959】 **實例279**：(外消旋)-[4-[2-(1,1-二側氧基硫雜環戊烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0960】 按照與實例15的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-

吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相應的甲酸製備實例279。

【0961】 **實例280**：[4-[2-(4-羥基-4-甲基-環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【0962】 按照與實例15的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和相應的甲酸製備實例280。

【0963】 **實例281**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽

【0964】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和相應的甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4類似的程序製備實例281。

【0965】 **實例282**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-羥基-4-甲基-環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽

【0966】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用N-[2-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯和相應的甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4類似的程序製備實例282。LC/MS (m/z, M+H): 518

【0967】 **實例283和284**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽異構體1和2

【0968】 實例283和284透過使用方法CS4對實例281的化合物進行對掌性分離來獲得。

【0969】 實例283（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H): 572

【0970】 實例284（異構體2）：LC/MS (m/z, M+H): 572

【0971】 **實例285**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶

-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【0972】 按照與實例261和262的程序類似的程序（在步驟1中使用1-(三級丁氧基羰基)-3-氟哌啶-4-甲酸和[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮（按照實例355和356的步驟8的程序使用4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺鹽酸鹽（實例74的步驟1）和2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸製備））製備實例285。

【0973】 **實例286和287**：[4-[2-[氮雜環庚烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮異構體1和2

【0974】 根據實例252，隨後使用方法CS11進行對掌性分離來製備實例286和287。

【0975】 實例286（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H): 488

【0976】 實例287（異構體2）：LC/MS (m/z, M+H): 488

【0977】 **實例288和289**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氮雜環庚烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

【0978】 按照與實例252的程序類似的程序，隨後使用方法CS3進行對掌性分離來製備實例288和289。

【0979】 實例288（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H): 503

【0980】 實例289（異構體2）：LC/MS (m/z, M+H): 503

【0981】 **實例290**：[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-環戊基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

【0982】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用環戊烷甲酸和4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（在實例1和2的步驟2中所述），隨

後按照與實例29的步驟3的程序類似的程序，隨後按照與實例355和356的步驟8的程序類似的程序使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸製備實例290。LC/MS (m/z, M+H): 516；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.57 - 2.19 (m, 12 H), 3.06 - 3.18 (m, 2 H), 3.30 (quin, J=8.1 Hz, 1 H), 3.33 - 3.52 (m, 1 H), 4.06 - 4.24 (m, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 6.95 - 7.05 (m, 2 H), 7.23 (br d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.12 (br d, J=4.9 Hz, 1 H), 12.03 - 12.54 (m, 1 H)

【0983】 **實 例291**：[4-(2-環 戊 基-3H-咪 唑 並[4,5-b]吡 啶-7-基)-1-哌 啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

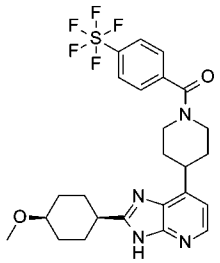
【0984】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用環戊烷甲酸和4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（在實例1和2的步驟2中所述），隨後按照與實例29的步驟3的程序類似的程序，隨後按照與實例355和356的步驟8的程序類似的程序使用4-(五氟硫代)苯甲酸製備實例291。LC/MS (m/z, M+H): 501；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.58 - 2.13 (m, 12 H), 3.13 (br t, J=10.8 Hz, 2 H), 3.30 (quin, J=8.1 Hz, 1 H), 3.37 - 3.55 (m, 1 H), 3.89 - 4.61 (m, 2 H), 7.00 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.65 (br d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.94 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 8.08 - 8.18 (m, 1 H), 11.80 - 12.63 (m, 1 H)

【0985】 **實例292**：(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

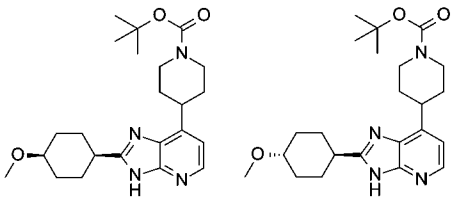
【0986】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用2-四氫呋喃甲酸和4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（在實例1和2的步驟2中所述），隨後按照與實例29的步驟3的程序類似的程序，隨後按照與實例355和356的步驟8的程序類似的程序使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸製備實例292。LC/MS

(m/z, M+H): 518；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.80 - 2.17 (m, 6 H), 2.22 - 2.43 (m, 2 H), 3.09 - 3.20 (m, 2 H), 3.42 - 3.58 (m, 1 H), 3.81 - 3.94 (m, 1 H), 3.98 - 4.07 (m, 1 H), 4.09 - 4.25 (m, 2 H), 5.10 (t, J=6.9 Hz, 1 H), 5.49 (s, 2 H), 7.03 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.26 (br d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 12.34 - 12.69 (m, 1 H)

【0987】 **實例293**：(順式)-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



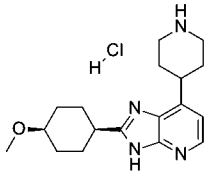
【0988】 **步驟1**：(順式)-4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯和(反式)-4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



【0989】 在10-20 mL微波小瓶中放置在10 mL的乙腈中的4-甲氧基環己烷甲酸（300 mg，1.9 mmol）、CDI（400 mg，2.46 mmol）。將小瓶密封並且在135 °C下微波輻照15分鐘。然後，將小瓶打開，並且添加4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（527 mg，1.80 mmol）。將小瓶密封並且在135°C下微波輻照60分鐘。60分鐘後，將小瓶打開，並且將反應混合物濃縮至乾。將所得殘餘物透過矽膠快速層析法（SiO_2 80 g）純化（用DCM/MeOH/NH_4OH 100/0/0至

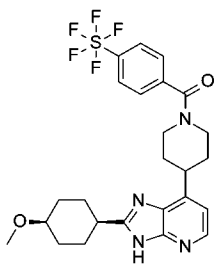
70/30/3洗脫），以得到呈淡棕色固體的250 mg（32%產率）的(順式)-4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯和180 mg（23%產率）的(反式)-4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): （順式）計算值415.5, 實測值415.2；（反式）計算值415.5, 實測值415.2。

【0990】 **步驟2**：(順式)-2-(4-甲氧基環己基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽



【0991】 向(順式)-4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（250 mg，0.6 mmol）在甲醇（2 mL）和乙酸乙酯（6 mL）中的溶液中添加1.96 mL的4M HCl溶液。然後將所得反應混合物在室溫下攪拌12小時。12小時後，將反應混合物濃縮至乾，在乙醚中研磨，過濾，並且用乙醚洗滌，以得到212 mg（100%產率）的呈白色固體的(順式)-2-(4-甲氧基環己基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H-HCl, 方法1): 計算值315.2, 實測值315.2。

【0992】 **步驟3**：(順式)-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



【0993】 向(順式)-2-(4-甲氧基環己基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（110 mg，0.31 mmol）在DMF（0.8 mL）中的溶液中添加N,N-二異丙基乙胺（0.22 mL，1.25 mmol），並且將所得反應混合物在室溫下攪拌5分鐘。然後，添加4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸（73 mg，0.30 mmol）和TATU（122 mg，0.36 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌兩小時。2小時後，將反應混合物用AcOEt稀釋，轉移至分液漏斗中，用EtOAc萃取兩次，用水洗滌。將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮至乾。將所得殘餘物透過矽膠快速層析法（SiO_2 80 g）純化（用DCM/MeOH/NH4OH 100/0/0至90/10/1洗脫），以得到72 mg（40%產率）的呈白色固體的(順式)-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H-HCl, 方法1): 計算值545.2, 實測值545.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.49 - 1.66 (m, 2 H) 1.72 - 2.08 (m, 10 H) 2.90 - 3.05 (m, 2 H) 3.26 (s, 3 H) 3.27 - 3.36 (m, 1 H) 3.42 - 3.53 (m, 2 H) 3.55 - 3.72 (m, 2 H) 4.60 - 4.79 (m, 1 H) 7.09 (d, J=5.1 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.98 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.20 (d, J=5.1 Hz, 1 H)

【0994】 **實例294**：(反式)-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

【0995】 按照與實例293的步驟2和3的程序類似的程序使用(反式)-4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯製備實例294。LC/MS (m/z, M+H): 545；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.20 - 1.37 (m, 2 H) 1.62 - 1.78 (m, 4 H) 1.81 - 2.02 (m, 2 H) 2.05 - 2.18 (m, 4 H) 2.73 - 3.26 (m部分隱藏, 4 H) 3.28 (s, 3 H) 3.35 - 3.51 (m, 1 H) 3.94 - 4.30 (m, 2 H) 7.01 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 8.15 (d, J=5.0 Hz, 1 H)

【0996】 **實例295**：(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮

【0997】 按照與實例332和333的程序類似的程序（在步驟1中使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2,3,6,7-四氫-1H-氮呼-1-甲酸三級丁酯，並且在步驟4中使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸）製備實例295。LC/MS (m/z, M+H): 546；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6與乙酸-d3, 100°C) δ ppm 1.73 - 2.18 (m, 10 H), 3.10 - 3.21 (m, 1 H), 3.31 - 3.58 (m, 5 H), 3.61 - 3.92 (m, 2 H), 3.96 (dt, J=11.4, 3.4 Hz, 2 H), 6.96 - 7.06 (m, 2 H), 7.23 - 7.31 (m, 2 H), 8.14 (d, J=5.0 Hz, 1 H)

【0998】 **實例296**：(順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【0999】 按照與實例293的步驟3的程序類似的程序使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸製備實例296。LC/MS (m/z, M+H): 560；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.52 - 2.17 (m, 12 H) 3.14 (br t, J=11.8 Hz, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.37 - 3.54 (m, 2 H) 4.07 - 4.26 (m, 2 H) 5.48 (br s, 2 H) 6.94 - 7.08 (m, 2 H) 7.21 - 7.34 (m, 2 H) 8.15 (br s, 1 H) 11.81 - 12.66 (m, 1 H)

【1000】 **實例297**：(反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1001】 按照與實例355和356的程序類似的程序製備實例297。LC/MS (m/z, M+H): 560；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.21 - 1.39 (m, 2 H) 1.60 - 1.78 (m, 2 H) 1.92 (br s, 4 H) 2.11 (br d, J=10.5 Hz, 4 H) 2.75 - 2.89 (m, 1 H) 3.05 - 3.15 (m, 2 H) 3.16 - 3.26 (m, 1 H) 3.28 (s, 3 H) 3.33 - 3.50 (m, 1 H) 4.02 - 4.21

(m, 2 H) 5.45 (br s, 2 H) 6.94 - 7.03 (m, 2 H) 7.24 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.13 (br d, J=4.4 Hz, 1 H) 11.50 - 12.62 (m, 1 H)

【1002】 **實例298和299**：[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

【1003】 實例298和299透過使用方法CS1對實例34的化合物進行對掌性分離來獲得。

【1004】 實例298：LC/MS (m/z, M+H): 503；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.69 - 2.08 (m, 6 H) 2.13 - 2.24 (m, 1 H) 2.27 - 2.38 (m, 1 H) 2.90 - 3.05 (m, 1 H) 3.21 - 3.40 (m, 1 H) 3.45 - 3.54 (m, 1 H) 3.54 - 3.63 (m, 1 H) 3.80 - 3.92 (m, 1 H) 3.96 - 4.05 (m, 1 H) 4.62 - 4.73 (m, 1 H) 5.02 - 5.13 (m, 1 H) 7.11 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.69 (br d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.00 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.17 - 8.26 (m, 1 H) 12.57 - 13.08 (m, 1 H)

【1005】 實例299：LC/MS (m/z, M+H): 503；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.69 - 2.08 (m, 6 H) 2.13 - 2.24 (m, 1 H) 2.27 - 2.38 (m, 1 H) 2.90 - 3.05 (m, 1 H) 3.21 - 3.40 (m, 1 H) 3.45 - 3.54 (m, 1 H) 3.54 - 3.63 (m, 1 H) 3.80 - 3.92 (m, 1 H) 3.96 - 4.05 (m, 1 H) 4.62 - 4.73 (m, 1 H) 5.02 - 5.13 (m, 1 H) 7.11 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.69 (br d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.00 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.17 - 8.26 (m, 1 H) 12.57 - 13.08 (m, 1 H)

【1006】 **實例300和301**：[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

【1007】 按照與實例293的程序類似的程序（在步驟1中使用四氫呋喃-3-甲酸，並且在步驟3中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸），隨後使用方法CS12進行對掌性分離來製備實例300和301。

【1008】 實例300：LC/MS (m/z, M+H): 503；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.80 - 2.04 (m, 4 H) 2.34 (q, J=7.3 Hz, 2 H) 3.13 (br t, J=11.2 Hz, 2 H) 3.36 - 3.52 (m, 1 H) 3.67 (quin, J=7.5 Hz, 1 H) 3.77 - 4.34 (m, 6 H) 7.03 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.16 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 11.87 - 12.80 (m, 1 H)

【1009】 實例301：LC/MS (m/z, M+H): 503；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.85 - 2.03 (m, 4 H) 2.28 - 2.41 (m, 2 H) 3.03 - 3.28 (m, 2 H) 3.37 - 3.52 (m, 1 H) 3.68 (quin, J=7.5 Hz, 1 H) 3.78 - 4.32 (m, 6 H) 7.04 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.17 (d, J=5.0 Hz, 1 H)

【1010】 **實例302**：[4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

【1011】 按照與實例293的程序類似的程序（在步驟1中使用3-甲氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸，在步驟2中不用MeOH作為助溶劑，並且在步驟3中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸）製備實例302。LC/MS (m/z, M+H): 529；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.76 - 2.02 (m, 4 H) 2.31 (s, 6 H) 3.14 (br t, J=12.4 Hz, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 3.42 - 3.57 (m, 1 H) 3.92 - 4.35 (m, 2 H) 7.04 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.17 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 11.98 - 13.10 (m, 1 H)

【1012】 **實例303**：[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽

【1013】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮（在實例408的步驟1中所述）和1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序（使用DCM/MeOH 9/1作為溶劑）製備實例303。LC/MS (m/z, M+H): 516；^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d6與乙酸-d3, 100°C) δ ppm 1.91 - 2.02 (m, 4 H), 2.14 (dtd, J=14.3, 10.7, 10.7, 3.9 Hz, 2 H), 2.24 - 2.36 (m, 2 H), 3.08 - 3.24 (m, 4 H), 3.26 - 3.38 (m, 1 H), 3.38 - 3.55 (m, 3 H), 4.01 - 4.42 (m, 2 H), 7.15 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.67 (br d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.95 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.26 (d, J=5.1 Hz, 1 H)

【1014】 **實例304**：[4-[2-[(2R)-味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

【1015】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用(R)-4-(三級丁氧基羰基)味啉-2-甲酸和[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮（在實例408的步驟1中所述），隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序（使用DCM代替MeOH作為溶劑）製備實例304。LC/MS (m/z, M+H): 518；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.75 - 2.03 (m, 4 H) 2.75 - 3.22 (m, 6 H) 3.43 - 3.56 (m, 1 H) 3.61 - 3.74 (m, 1 H) 3.88 (dt, J=11.1, 2.8 Hz, 1 H) 3.95 - 4.30 (m, 2 H) 4.69 (dd, J=9.5, 2.9 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.21 (d, J=5.0 Hz, 1 H)

【1016】 **實例305**：[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1017】 按照與實例293的程序類似的程序（在步驟1中使用3-甲氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸，在步驟2中不用MeOH作為助溶劑，並且在步驟3中使用2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸）製備實例305。LC/MS (m/z, M+H): 544；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6與乙酸-d3, 100°C) δ ppm 1.75 - 2.01 (m, 4 H) 2.30 (s, 6 H) 3.04 - 3.20 (m, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 3.39 - 3.53 (m, 1 H) 4.13 (br d, J=9.0 Hz, 2 H) 5.45 (br s, 2 H) 6.95 - 7.08 (m, 2 H) 7.18 - 7.29 (m, 2 H) 8.16 (br d, J=4.9 Hz, 1 H) 11.98 - 12.97 (m,

1 H)

【1018】 **實例306**：[4-(2-N-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

【1019】 按照與實例355和356的步驟8的程序類似的程序使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸和4-[7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉氫溴酸鹽（在實例249的步驟1中所述）製備實例306。LC/MS (m/z, M+H): 518；^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6, 25°C) δ ppm 1.65 - 2.01 (m, 4 H) 2.86 - 3.00 (m, 1 H) 3.16 - 3.39 (m 部分隱藏, 2 H) 3.44 - 3.62 (m, 5 H) 3.66 - 3.78 (m, 4 H) 4.56 - 4.74 (m, 1 H) 6.91 (br s, 1 H) 7.68 (br d, J=7.6 Hz, 2 H) 7.86 (br s, 1 H) 8.00 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 10.97 - 12.23 (m, 1 H)

【1020】 **實例307**：[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽

【1021】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮（按照與實例408的步驟1類似的程序使用2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸製備）和1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序（使用DCM/MeOH 9/1作為溶劑）製備實例307。LC/MS (m/z, M+H): 531；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.81 - 2.02 (m, 4 H), 2.11 - 2.26 (m, 2 H), 2.27 - 2.41 (m, 2 H), 3.03 - 3.19 (m, 4 H), 3.33 - 3.47 (m, 3 H), 3.61 - 3.72 (m, 1 H), 4.03 - 4.24 (m, 2 H), 7.00 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H), 7.25 (br d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.32 (br d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.80 - 9.27 (m, 2 H)

【1022】 **實例308和312**：[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃

-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

【1023】 按照與實例293的程序類似的程序（在步驟1中使用四氫呋喃-3-甲酸，並且在步驟3中使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸），隨後使用方法CS12進行對掌性分離來製備實例308和312。

【1024】 實例308（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H): 518；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.78 - 2.04 (m, 4 H) 2.34 (q, J=7.4 Hz, 2 H) 3.02 - 3.20 (m, 2 H) 3.31 - 3.53 (m, 1 H) 3.67 (quin, J=7.4 Hz, 1 H) 3.83 (q, J=7.4 Hz, 1 H) 3.88 - 3.99 (m, 2 H) 4.02 - 4.22 (m, 3 H) 5.46 (br s, 2 H) 6.95 - 7.06 (m, 2 H) 7.23 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.10 - 8.23 (m, 1 H) 12.07 - 12.84 (m, 1 H)

【1025】 實例312（異構體2）：LC/MS (m/z, M+H): 518；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.78 - 2.04 (m, 4 H) 2.34 (q, J=7.4 Hz, 2 H) 3.02 - 3.20 (m, 2 H) 3.31 - 3.53 (m, 1 H) 3.67 (quin, J=7.4 Hz, 1 H) 3.83 (q, J=7.4 Hz, 1 H) 3.88 - 3.99 (m, 2 H) 4.02 - 4.22 (m, 3 H) 5.46 (br s, 2 H) 6.95 - 7.06 (m, 2 H) 7.23 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.10 - 8.23 (m, 1 H) 12.07 - 12.84 (m, 1 H)

【1026】 **實例309和310**：(順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和(反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1027】 按照與實例293的程序類似的程序（在步驟1中使用3-甲氧基環丁烷甲酸，在步驟2中不用MeOH作為助溶劑，並且在步驟3中使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸），隨後使用方法CS12進行異構體分離來製備實例309和310。

【1028】 實例309（順式異構體）：LC/MS (m/z, M+H): 532；^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.72 - 2.06 (m, 4 H) 2.33 - 2.44 (m, 2 H) 2.59 - 2.71 (m, 2 H) 3.04 - 3.18 (m, 2 H) 3.20 (s, 3 H) 3.34 - 3.55 (m, 1 H) 3.60 - 3.74 (m, 1 H) 4.16 (br d, J=5.0 Hz, 3 H) 5.46 (br s, 2 H) 6.94 - 7.05 (m, 2 H) 7.24 (br d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.06 - 8.23 (m, 1 H) 11.87 - 12.79 (m, 1 H)

【1029】 實例310（反式異構體）：LC/MS (m/z, M+H): 532；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6與乙酸-d3, 100°C) δ ppm 1.89 - 2.01 (m, 4 H) 2.24 - 2.38 (m, 2 H) 2.60 - 2.74 (m, 2 H) 3.05 - 3.17 (m, 2 H) 3.18 - 3.30 (m, 1 H) 3.21 (s, 3 H) 3.36 - 3.52 (m, 1 H) 3.85 - 3.98 (m, 1 H) 4.05 - 4.20 (m, 2 H) 6.95 - 7.06 (m, 2 H) 7.25 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=5.0 Hz, 1 H)

【1030】 **實例311**：[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-N-N-呋喃基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

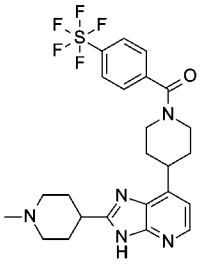
【1031】 依據與實例249的步驟2的程序類似的程序使用2-溴-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶氫溴酸鹽和呋喃（不用DMF），隨後依據與實例355和356的步驟8的程序類似的程序使用2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸製備實例311。LC/MS (m/z, M+H): 533；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.88 (br s, 4 H) 3.02 - 3.15 (m, 2 H) 3.21 - 3.34 (m, 1 H) 3.50 - 3.59 (m, 4 H) 3.68 - 3.77 (m, 4 H) 4.01 - 4.18 (m, 2 H) 5.44 (br s, 2 H) 6.82 (br d, J=4.8 Hz, 1 H) 7.00 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H) 7.22 (br d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 7.77 - 7.91 (m, 1 H) 11.14 - 12.09 (m, 1 H)

【1032】 **實例313**：(反式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

【1033】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(在實例1和2的步驟2中所述)和3-甲氧基環丁烷甲酸，

隨後按照與實例29的步驟3的程序類似的程序，隨後按照與實例1和2的步驟1的程序類似的程序使用4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸，隨後使用方法CS12進行異構體分離來製備實例313。LC/MS (m/z, M+H): 517；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6與乙酸-d3, 100°C) δ ppm 1.89 - 2.02 (m, 4 H), 2.35 - 2.45 (m, 2 H), 2.62 - 2.73 (m, 2 H), 3.15 (br t, J=11.3 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.40 - 3.52 (m, 1 H), 3.64 - 3.77 (m, 1 H), 3.93 - 4.46 (m, 3 H), 7.04 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.66 (br d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.17 (d, J=5.1 Hz, 1 H)

【1034】 **實例314**：[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮



【1035】 向[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮（根據實例303製備，並且事先用2M NH_3-MeOH在SCX柱上洗脫以產生游離鹼；51 mg，0.1 mmol）在MeOH（4 mL）中的溶液中添加37% w/w的在水中的多聚甲醛溶液(40 mg，0.49 mmol，5當量)和乙酸(0.011 mL，0.2 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌15分鐘，並且添加氰基硼氫化鈉(11 mg，0.16 mmol)，並且將所得反應混合物在室溫下攪拌1.5小時。將溶液混合物過濾，並且將濾液在真空中濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 10 g）上純化（用DCM/NH_3-MeOH 7M 4%洗脫)，以得到38 mg(74%產率)的呈白色固體的[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]

甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值530.2, 實測值530.2；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.80 - 2.10 (m, 8 H), 2.21 (s, 3 H), 2.73 - 3.05 (m部分隱藏, 5 H), 3.09 - 3.20 (m, 2 H), 3.37 - 3.50 (m, 1 H), 3.91 - 4.40 (m, 2 H), 7.01 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.66 (br d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.94 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.14 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 11.60 - 12.91 (m, 1 H)

【1036】 **實例315**：[4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

【1037】 依據與實例314的程序類似的程序使用(1-乙氧基環丙氧基)三甲基甲矽烷代替多聚甲醛製備實例315。LC/MS (m/z, M+H): 556；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 0.27 - 0.35 (m, 2 H), 0.38 - 0.47 (m, 2 H), 1.62 - 1.72 (m, 1 H), 1.77 - 2.01 (m, 8 H), 2.33 (td, J=11.4, 2.8 Hz, 2 H), 2.81 - 2.92 (m 部分隱藏, 1 H), 3.03 (dt, J=11.6, 3.1 Hz, 2 H), 3.08 - 3.21 (m, 2 H), 3.36 - 3.51 (m, 1 H), 3.96 - 4.41 (m, 2 H), 7.00 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.65 (br d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.14 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 11.86 - 12.69 (m, 1 H)

【1038】 **實例316**：[4-[2-[(2S)-味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

【1039】 依據與實例5的步驟1的程序類似的程序使用(S)-4-(三級丁氧基羰基)味啉-2-甲酸和4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮（在實例364的步驟1中所述），隨後依據與實例355和356的步驟7的程序類似的程序（用DCM代替MeOH作為溶劑）製備實例316。LC/MS (m/z, M+H): 518；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.77 - 2.02 (m, 4 H) 2.77 - 3.23 (m部分隱藏, 6 H) 3.41 - 3.56 (m, 2 H) 3.60 - 3.74 (m, 1 H) 3.84 - 3.92 (m, 1 H) 3.93 - 4.36

(m, 2 H) 4.69 (dd, J=9.4, 2.7 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=5.1 Hz, 1 H) 7.66 (br d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.21 (d, J=5.0 Hz, 1 H)

【1040】 **實例317**：(順式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

【1041】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(在實例1和2的步驟2中所述)和3-甲氧基環丁烷甲酸，隨後按照與實例29的步驟3的程序類似的程序，隨後按照與實例1和2的步驟1的程序類似的程序使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸，隨後透過方法CS12進行異構體分離來製備實例317。LC/MS (m/z, M+H): 517；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6與乙酸-d3, 100°C) δ ppm 1.88 - 2.02 (m, 4 H), 2.28 - 2.39 (m, 2 H), 2.62 - 2.74 (m, 2 H), 3.10 - 3.19 (m, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.20 - 3.32 (m, 1 H), 3.41 - 3.57 (m, 1 H), 3.84 - 3.98 (m, 1 H), 3.99 - 4.46 (m, 2 H), 7.03 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.66 (br d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.17 (d, J=5.0 Hz, 1 H)

【1042】 **實例318**：[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1043】 依據與實例314的程序類似的程序使用[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮（獲自實例307，用2M NH_3-MeOH在SCX柱上洗脫以產生游離鹼）製備實例318。LC/MS (m/z, M+H): 545；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.82 - 2.11 (m, 10 H), 2.21 (s, 3 H), 2.74 - 2.88 (m, 3 H), 3.05 - 3.16 (m, 2 H), 3.30 - 3.49 (m, 1 H), 4.06 - 4.23 (m, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 6.96 - 7.05 (m, 2 H), 7.23 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 8.14 (br d, J=4.9 Hz, 1 H), 12.01 - 12.68 (m, 1 H)

【1044】 **實例319**：[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(2S)-味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1045】 依據與實例5的步驟1的程序類似的程序使用(S)-4-(三級丁氧基羰基)味啉-2-甲酸和[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮（依據與實例364的步驟1類似的程序製備），隨後依據與實例355和356的步驟7的程序類似的程序（用DCM代替MeOH作為溶劑）製備實例319。LC/MS (m/z, M+H): 533；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.74 - 2.05 (m, 4 H) 2.75 - 3.24 (m, 6 H) 3.38 - 3.55 (m, 1 H) 3.61 - 3.73 (m, 1 H) 3.82 - 3.94 (m, 1 H) 4.13 (br d, J=9.3 Hz, 2 H) 4.70 (dd, J=9.5, 2.8 Hz, 1 H) 5.46 (br s, 2 H) 7.00 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.24 (br d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 11.51 - 13.29 (m, 1 H)

【1046】 **實例320**：[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1047】 依據與實例314的程序類似的程序使用(1-乙氧基環丙氧基)三甲基甲矽烷代替多聚甲醛和[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮（實例307，用2M NH_3-MeOH在SCX柱上洗脫以產生游離鹼）製備實例320。LC/MS (m/z, M+H): 571；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 0.27 - 0.35 (m, 2 H), 0.39 - 0.47 (m, 2 H), 1.67 (tt, J=6.7, 3.5 Hz, 1 H), 1.76 - 2.03 (m, 8 H), 2.33 (td, J=11.5, 2.6 Hz, 2 H), 2.81 - 2.92 (m, 1 H), 2.99 - 3.06 (m, 2 H), 3.06 - 3.16 (m, 2 H), 3.34 - 3.48 (m, 1 H), 4.06 - 4.22 (m, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 6.96 - 7.03 (m, 2 H), 7.23 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.04 - 8.44 (m, 1 H), 12.00 - 12.57 (m, 1 H)

【1048】 **實例321**：[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

【1049】 按照與實例293的程序類似的程序（在步驟1中使用2-甲氧基-2-甲基-丙酸，在步驟2中不用MeOH作為助溶劑，並且在步驟3中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸）製備實例321。LC/MS (m/z, M+H): 505；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.62 (s, 6 H) 1.76 - 2.06 (m, 4 H) 3.10 (s, 3 H) 3.10 - 3.22 (m, 2 H) 3.43 - 3.57 (m, 1 H) 3.96 - 4.34 (m, 2 H) 7.05 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.20 (br d, J=5.0 Hz, 1 H) 12.03 - 12.76 (m, 1 H)

【1050】 **實例322**：[2-(甲基胺基)-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1051】 按照與實例314的程序類似的程序使用[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮（獲自實例307，用2M NH_3-MeOH在SCX柱上洗脫以產生游離鹼）製備實例322。LC/MS (m/z, M+H): 559；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.75 - 2.12 (m, 8 H) 2.21 (s, 3 H) 2.72 - 2.89 (m, 8 H) 3.00 - 3.18 (m, 2 H) 3.28 - 3.55 (m, 1 H) 3.88 - 4.31 (m, 2 H) 5.51 - 5.70 (m, 1 H) 6.95 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=5.1 Hz, 1 H) 7.05 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.06 - 8.23 (m, 1 H) 12.00 - 12.54 (m, 1 H)

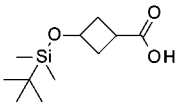
【1052】 **實例323**：[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1053】 按照與實例293的程序類似的程序（在步驟1中使用2-甲氧基-2-甲基-丙酸，在步驟2中不用MeOH作為助溶劑，並且在步驟3中使用2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸）製備實例323。LC/MS (m/z, M+H): 520；^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.62 (s, 6 H) 1.79 - 2.08 (m, 4 H) 3.05 - 3.19 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 3.43 - 3.55 (m, 1 H) 4.03 - 4.24 (m, 2 H) 5.46 (br s, 2 H) 7.00 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.23 (br d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 8.19 (br s, 1 H) 11.78 - 13.07 (m, 1 H)

【1054】 **實例324**：[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

【1055】 **中間體I**：3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基環丁烷甲酸



【1056】 在室溫下向3-羥基環丁烷甲酸(1000 mg，8.61 mmol)和咪唑(1172 mg，17.22 mmol）在DMF（4 mL）中的溶液中分批添加三級丁基-氯-二甲基-甲矽烷（1428 mg，9.47 mmol），並且將所得混合物在室溫下攪拌36小時。36小時後，將反應混合物轉移至含有水的分液漏斗中，並且用AcOEt和Et_2O萃取兩次。將合併的有機層用1N HCl溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並且在真空中濃縮。

【1057】 將所得殘餘物溶解在3 mL的MeOH + 30 mL的THF中，添加碳酸鉀（5 g）在水（35 mL）中的溶液，並且將整個溶液攪拌12小時。然後，將反應混合物在真空中濃縮，並且將所得水層用Et_2O萃取。將水層用飽和$NaHSO_4$水溶液（15%，在水中）調節至pH＝2，用乙酸乙酯萃取兩次。然後將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮至乾，以得到1 g（50%產率）的呈白色固體的純3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基環丁烷甲酸。

【1058】 按照與實例293的程序類似的程序(在步驟1中使用(順式)-中間體I（按照與中間體I類似的程序從(順式)-3-羥基環丁烷甲酸製備），在步驟2中使用在iPrOH中的5-6N HCl，並且在步驟3中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸）製備

實例324。LC/MS (m/z, M+H): 503；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.78 - 2.04 (m, 4 H) 2.21 - 2.36 (m, 2 H) 2.58 - 2.70 (m, 2 H) 3.05 - 3.20 (m, 3 H) 3.36 - 3.58 (m, 1 H) 3.95 - 4.39 (m, 3 H) 7.01 (d, J=5 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.14 (br d, J=5.0 Hz, 1 H) 11.62 - 12.87 (m, 1 H)

【1059】 **實例325**：[4-[2-[(2S)-4-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

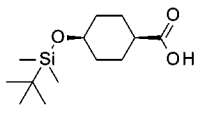
【1060】 按照與實例314的程序類似的程序使用[4-[2-[(2S)-味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮（實例316）製備實例326。

【1061】 **實例326**：(順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1062】 按照與實例293的程序類似的程序(在步驟1中使用(順式)-中間體I（按照與中間體I類似的程序從(順式)-3-羥基環丁烷甲酸製備），在步驟2中使用在iPrOH中的5-6N HCl，並且在步驟3中使用2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸）製備實例326。LC/MS (m/z, M+H): 518；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.76 - 2.05 (m, 4 H) 2.19 - 2.35 (m, 2 H) 2.56 - 2.72 (m, 2 H) 3.02 - 3.21 (m, 3 H) 3.30 - 3.56 (m, 1 H) 4.00 - 4.28 (m, 3 H) 4.69 - 5.00 (m, 1 H) 5.46 (br s, 2 H) 6.93 - 7.05 (m, 2 H) 7.19 - 7.30 (m, 2 H) 8.13 (br s, 1 H) 11.61 - 12.73 (m, 1 H)

【1063】 **實例327**：(順式)-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

【1064】 **中間體II**：(順式)-4-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基環己烷甲酸



【1065】 在室溫下，向(順式)-4-羥基環己烷甲酸（1000 mg，6.93 mmol）在DMF（7 mL）中的溶液中依次添加三級丁基-氯-二甲基-甲矽烷（2300 mg，15.2 mmol）和三乙胺（2.13 mL，15.26 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌12小時。12小時後，將反應混合物轉移至含有水的分液漏斗中，將pH用1N HCl溶液調節至pH = 4，並且將混合物用Et_2O萃取兩次。將合併的有機層用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並且在真空中濃縮。

【1066】 然後，將所得殘餘物溶解在MeOH和THF的1/1混合物中並且用5M NaOH溶液（2 mL）處理3小時。然後，將反應混合物在真空中濃縮，並且將所得水層用Et_2O萃取。將水層用2N HCl溶液調節至pH = 2，並且用乙醚萃取兩次。然後將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮至乾，以得到1.4 g（78%產率）的呈無色油狀物的純(順式)-4-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基環己烷甲酸。

【1067】 按照與實例293的程序類似的程序（在步驟1中使用中間體II，在步驟2中不用MeOH作為助溶劑，並且在步驟3中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸）製備實例327。LC/MS (m/z, M+H): 531；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.51 - 1.66 (m, 2 H) 1.67 - 1.81 (m, 4 H) 1.82 - 2.03 (m, 4 H) 2.06 - 2.21 (m, 2 H) 3.14 (br t, J=10.7 Hz, 2 H) 3.35 - 3.52 (m, 1 H) 3.77 - 4.34 (m, 4 H) 7.00 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.66 (br d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.14 (br d, J=5.0 Hz, 1 H) 11.54 - 12.75 (m, 1 H)

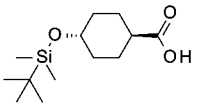
【1068】 **實例328**：[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(2R)-味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1069】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用(R)-4-(三級丁氧基羰基)味啉-2-甲酸和[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-

哌啶基]甲酮（依據與實例364的步驟1的程序類似的程序製備），隨後按照與實例355和356的步驟7的程序類似的程序（用DCM代替MeOH作為溶劑）製備實例328。LC/MS (m/z, M+H): 533；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.78 - 2.06 (m, 4 H) 2.74 - 3.25 (m, 6 H) 3.40 - 3.55 (m, 1 H) 3.62 - 3.72 (m, 1 H) 3.89 (dt, J=11.2, 2.7 Hz, 1 H) 4.06 - 4.23 (m, 2 H) 4.69 (dd, J=9.5, 2.9 Hz, 1 H) 5.46 (s, 2 H) 7.00 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=5.0 Hz, 1 H)

【1070】 **實例329**：(反式)-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

【1071】 **中間體III**：(反式)-4-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基環己烷甲酸



【1072】 按照針對中間體II的製備所述的方案使用(反式)-4-羥基環己烷甲酸製備中間體III。

【1073】 按照與實例293的程序類似的程序（在步驟1中使用中間體III，在步驟2中不用MeOH作為助溶劑，並且在步驟3中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸）製備實例329。LC/MS (m/z, M+H): 531；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.22 - 1.40 (m, 2 H) 1.69 (qd, J=12.7, 3.1 Hz, 2 H) 1.77 - 2.14 (m, 8 H) 2.80 (tt, J=11.8, 3.6 Hz, 1 H) 3.13 (br t, J=11.2 Hz, 2 H) 3.33 - 3.57 (m, 2 H) 3.89 - 4.35 (m, 3 H) 7.00 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.66 (br d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.13 (br s, 1 H) 11.67 - 12.78 (m, 1 H)

【1074】 **實例330**：[4-[2-[(2R)-4-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-

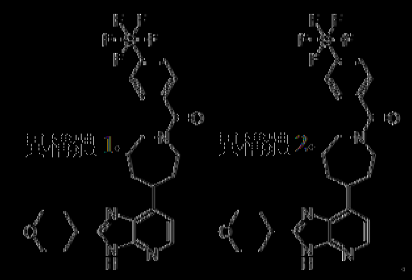
基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮

【1075】 按照與實例314的程序類似的程序使用[4-[2-[(2R)-味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮（實例304）製備實例330。LC/MS (m/z, M+H): 532；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.73 - 2.04 (m, 4 H) 2.21 (td, J=11.2, 3.4 Hz, 1 H) 2.28 (s, 2 H) 2.38 (t, J=10.6 Hz, 1 H) 2.61 - 2.74 (m, 1 H) 3.00 - 3.22 (m, 4 H) 3.42 - 3.57 (m, 1 H) 3.76 (td, J=11.0, 2.1 Hz, 1 H) 3.91 - 3.99 (m, 1 H) 4.01 - 4.30 (m, 2 H) 4.78 (dd, J=9.8, 2.3 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 8.22 (br d, J=5.0 Hz, 1 H) 12.07 - 12.95 (m, 1 H)

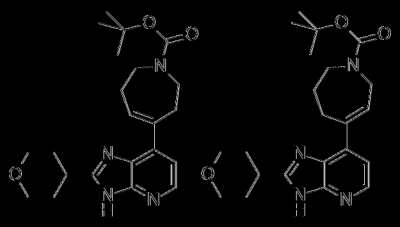
【1076】 **實例331**：(順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1077】 按照與實例293的程序類似的程序（在步驟1中使用中間體II，在步驟2中不用MeOH作為助溶劑，並且在步驟3中使用2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯甲酸）製備實例331。LC/MS (m/z, M+H): 546；1H NMR (400 MHz, DMSO-d6 與乙酸-d3, 100°C) δ ppm 1.53 - 1.69 (m, 2 H) 1.70 - 1.83 (m, 4 H) 1.88 - 2.01 (m, 5 H) 2.07 - 2.21 (m, 2 H) 2.92 (tt, J=10.0, 3.6 Hz, 1 H) 3.07 - 3.20 (m, 2 H) 3.36 - 3.49 (m, 1 H) 3.81 - 3.90 (m, 1 H) 4.16 (br d, J=11.3 Hz, 2 H) 6.97 - 7.05 (m, 2 H) 7.25 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=5.0 Hz, 1 H)

【1078】 **實例332和333**：[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[(4R)-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮異構體1和2



[1079] 步驟1：(外消旋)-4-(2-吡啶基)-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2,3,6,7-四氫氮呯-1-甲酸[級]酯



[1080] 按照在實例339-342的步驟2中所述的方案使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊烷-2-基)-2,3,6,7-四氫-1H-氮呯-1-甲酸[級]酯進行步驟1，以得到471 mg（71%產率）的(外消旋)-4-(2-吡啶基)-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-2,3,6,7-四氫氮呯-1-甲酸[級]酯的50/50混合物。

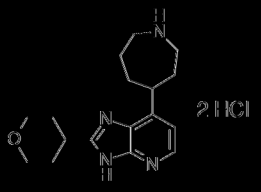
[1081] 步驟2：(外消旋)-4-(2-吡啶基)-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-甲酸[級]酯



[1082] 按照與實例339-342的步驟3相同的方案進行步驟2，以得到449 mg（96%產率）的呈白色泡沫的(外消旋)-4-(2-吡啶基)-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-甲酸[級]酯。

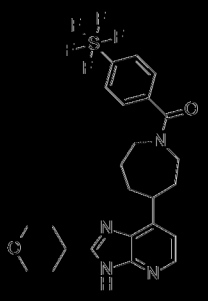
[1083] 步驟3：(外消旋)-7-(氮雜環庚烷-4-基)-2-吡啶基)-4-基-3H-咪唑

並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽



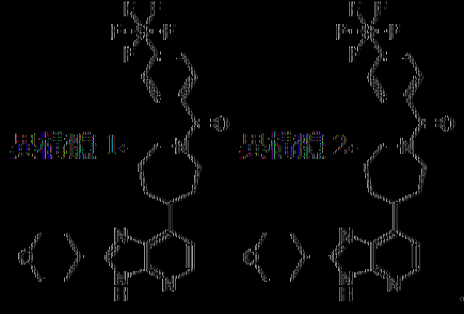
[1084] 按照在實例339-342的步驟4中所述的方案進行步驟3，以得到308 mg（92%產率）的呈棕色固體的(外消旋)-7-(氮雜環庚烷-4-基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽。

[1085] 步驟4：(外消旋)-[4-(六氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮



[1086] 按照在實例339-342的步驟5中所述的方案使用4-(六氟硫代)苯甲酸進行步驟4，以得到80 mg（67%產率）的呈白色泡沫的(外消旋)-[4-(六氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮。

[1087] 步驟5：[4-(六氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮異構體1和2



【1088】 按照方法CS3（用（正庚烷75%，EtOH 25%） + 0.1% TEA洗脫（流速45 mL））分離(外消旋)-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮，以得到呈白色固體的27 mg（38%產率）的[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮異構體1和30 mg（43%產率）的[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮異構體2。

【1089】 實例332（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值531.2, 實測值531.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6與乙酸-d3, 100°C) δ ppm 1.73 - 2.24 (m, 10 H) 2.91 - 4.49 (m, 10 H) 7.01 (d, J=5.1 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.92 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 8.15 (d, J=5.1 Hz, 1 H)

【1090】 實例333（異構體2）：LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值531.2, 實測值531.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.64 - 2.24 (m, 10 H) 3.05 - 4.07 (m, 10 H) 6.99 (d, J=5.1 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.92 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 8.12 (br s, 1 H) 11.76 - 12.51 (m, 1 H)

【1091】 **實例334**：[4-[2-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

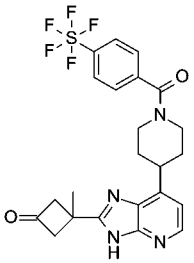
【1092】 按照與實例5的步驟1的程序類似的程序使用(1R,4R)-5-三級丁氧基羰基-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸和[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮（在實例408的步驟1中所述），隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序（使用在Et_2O中的2M HCl）製備實例334。LC/MS (m/z, M+H): 530；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.68 - 2.03

(m, 4 H) 2.04 - 2.18 (m, 2 H) 3.06 - 3.27 (m, 3 H) 3.33 - 3.43 (m, 1 H) 3.45 - 3.58 (m, 1 H) 3.75 (br s, 1 H) 3.81 - 4.36 (m, 4 H) 7.07 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.65 (br d, J=7.8 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 8.15 - 8.32 (m, 1 H) 12.05 - 12.77 (m, 1 H)

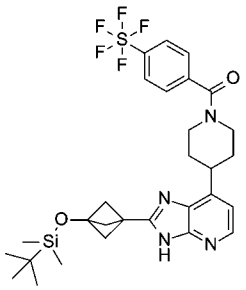
【1093】 **實例335**：(反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1094】 按照與實例293的程序類似的程序（在步驟1中使用中間體III，在步驟2中不用MeOH作為助溶劑，並且在步驟3中使用2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸）製備實例335。LC/MS (m/z, M+H): 546；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6 與三氟乙酸-D, 100°C) δ ppm 1.31 - 1.45 (m, 2 H) 1.72 - 2.09 (m, 8 H) 2.12 - 2.24 (m, 2 H) 3.02 - 3.19 (m, 3 H) 3.48 - 3.65 (m, 2 H) 4.21 (br d, J=10.4 Hz, 2 H) 7.03 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1 H) 7.24 - 7.35 (m, 2 H) 7.55 (d, J=5.6 Hz, 1 H) 8.52 (d, J=5.6 Hz, 1 H)

【1095】 **實例336**：3-甲基-3-[7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環丁酮

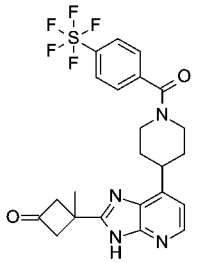


【1096】 **步驟1**：[4-[2-[3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



【1097】 按照在實例5的步驟1中所述的方案使用3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸（中間體IV）和[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮（在實例408的步驟1中所述）進行步驟1，以得到85 mg（65%產率）的呈白色固體的[4-[2-[3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮。

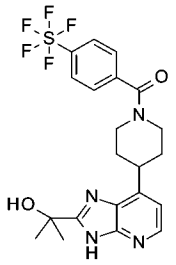
【1098】 **步驟2**：3-甲基-3-[7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環丁酮



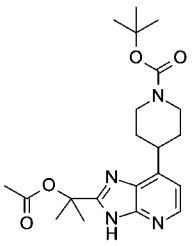
【1099】 在氬氣環境下，向[4-[2-[3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮（85 mg，0.14 mmol）在THF（4 mL）中的溶液中添加TBAF（0.16 mL，0.16 mmol，在THF中的1 mol/L溶液），並且將所得反應混合物在室溫下攪拌12小時，然後在真空中濃縮。將所得殘餘物用AcOEt和水稀釋，並且轉移至分液漏斗中。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 10 g）上純化（用DCM/（MeOH/NH_4OH 90/10）100/0至50/50洗脫），以得到26 mg（37%產率）的呈白色固體的3-甲基-3-[7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環丁酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值515.1, 實測值515.0；^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.82 (s, 3

H) 1.90 - 2.08 (m, 4 H) 2.30 - 2.30 (m, 1 H) 3.09 - 3.29 (m, 3 H) 3.44 - 3.62 (m, 1 H) 3.71 - 3.85 (m, 2 H) 3.90 - 4.46 (m, 2 H) 7.09 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.68 (br d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.15 - 8.33 (m, 1 H) 11.89 - 12.99 (m, 1 H)

【1100】 **實例337**：[4-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

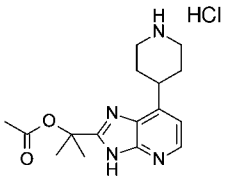


【1101】 **步驟1**：4-[2-(1-乙醯氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



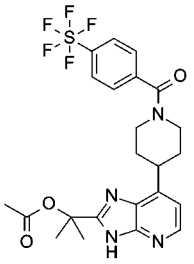
【1102】 按照在實例5的步驟1中所述的方案使用2-乙醯氧基-2-甲基-丙酸和4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯進行步驟1，以得到270 mg（49%產率）的呈白色泡沫的4-[2-(1-乙醯氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。

【1103】 **步驟2**：乙酸[1-甲基-1-[7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]乙基]酯鹽酸鹽



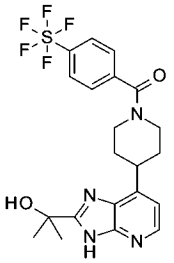
【1104】 按照在實例29的步驟3中所述的方案進行步驟2，以得到227 mg（100%產率）的呈白色固體的乙酸[1-甲基-1-[7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]乙基]酯鹽酸鹽。

【1105】 **步驟3**：乙酸[1-甲基-1-[7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]乙基]酯



【1106】 按照在實例355和356的步驟8中所述的方案使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸進行步驟3，以得到157 mg（100%產率）的粗乙酸[1-甲基-1-[7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]乙基]酯，將其在下一步驟中不經進一步純化而使用。

【1107】 **步驟4**：[4-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



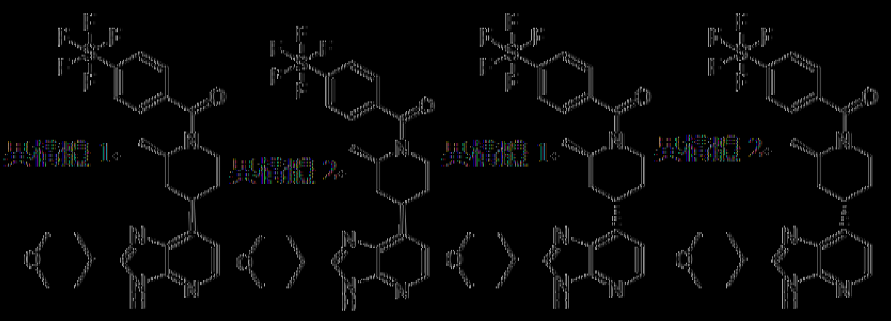
【1108】 在氬氣環境下，向乙酸[1-甲基-1-[7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]乙基]酯（180 mg，0.34 mmol）在MeOH（3 mL）中的溶液中添加碳酸鉀（74 mg，0.51 mmol），並且將反應混合物在室溫下攪拌12小時。12小時後，將反應混合物在真空中濃縮，用AcOEt和水稀釋，

轉移至分液漏斗中。然後將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 15 g）上純化（用DCM/MeOH/NH_4OH 90/10/1洗脫），以得到79 mg（47%產率）的呈白色固體的[4-[2-(1-羥基-1-甲基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值491.1, 實測值491.0。

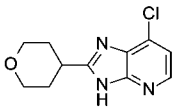
[1109] 實例338：[2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-羥基-1-甲基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

[1110] 按照與實例337的程序類似的程序（在步驟3中使用2-胺基-4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸代替4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸）製備實例338。LC/MS (m/z, M+H): 506；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.60 (s, 6 H) 1.80 - 2.03 (m, 4 H) 3.05 - 3.19 (m, 2 H) 3.41 - 3.56 (m, 1 H) 4.03 - 4.25 (m, 2 H) 4.99 - 5.23 (m, 1 H) 5.45 (s, 2 H) 6.94 - 7.05 (m, 2 H) 7.23 (d, J 8.5 Hz, 1 H) 7.27 (d, J 2.3 Hz, 1 H) 8.17 (br d, J 5.0 Hz, 1 H) 11.66 - 12.63 (m, 1 H)

[1111] 實例339-342：[(順式)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體1和2以及[(反式)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體1和2

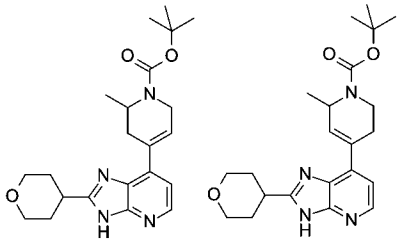


[1112] 步驟1：7-氯-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶



【1113】 按照在實例15的步驟1中所述的方案使用4-氯吡啶-2,3-二胺和四氫-2H-吡喃-4-甲酸進行步驟1，以得到1.15 g（72%產率）的呈白色固體的7-氯-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶。

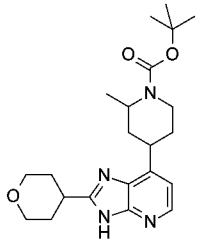
【1114】 **步驟2**：2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯和6-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯



【1115】 在2-5 mL微波小瓶中，向7-氯-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶（223 mg，0.94 mmol）在二噁烷（4.5 mL）和水（0.45 mL）中的溶液中依次添加Cs_2CO_3（763 mg，2.34 mmol）、Pd(dppf)Cl_2.DCM（76 mg，0.09 mmol），最後添加2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸三級丁酯（485 mg，1.5 mmol）。將所得混合物用氬氣鼓泡10分鐘。然後將小瓶密封並且在160℃下微波輻照30分鐘。30分鐘後，將反應混合物用AcOEt稀釋，轉移至分液漏斗中，並且用鹽水洗滌。然後將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 200 g）上純化（用DCM/i-PrOH 96/4至94/6洗脫），以得到280 mg（75%產率）的呈白色固體的2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯和6-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-3,6-二氫-2H-

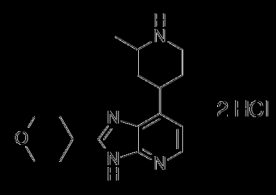
吡啶-1-甲酸三級丁酯的混合物。

【1116】 **步驟3**：2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



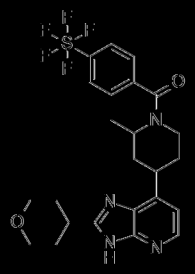
【1117】 向2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯和6-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯的混合物（853 mg，2.14 mmol）在EtOH（30 mL）和THF（15 mL）中的溶液中添加Pd/C（228 mg，0.21 mmol），並且將混合物在50℃下在H_2蒙氣(2巴)下攪拌12小時。再添加228 mg的Pd/C(228 mg，0.21 mmol），並且將混合物在50℃下在H_2蒙氣（4巴）下攪拌12小時。然後，將混合物透過矽藻土過濾，並且將溶劑在真空中濃縮。再另外添加228 mg的Pd/C（228 mg，0.21 mmol），並且將混合物在50℃下在H_2蒙氣（4巴）下攪拌48小時。將混合物透過矽藻土過濾，並且將濾液在真空中濃縮。將粗品溶解在THF/EtOH（15 ml/30 ml）的混合物中，並且添加2027 mg的Pd/C。將所得混合物在50℃下在H_2蒙氣（4巴）下攪拌48小時。將混合物透過矽藻土過濾，然後將濾液在真空中濃縮，以得到729 mg的呈白色泡沫的粗2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯，將其在下一步驟中不經進一步純化而使用。

【1118】 **步驟4**：7-(2-甲基-4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽



[1119] 按照在實例29的步驟3中所述的方案進行步驟4，以得到643 mg（100%產率）的呈白色固體的7-(2-甲基-4-哌啶基)-2-吡嗪-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶鹽酸鹽。

[1120] 步驟5：[2-甲基-4-(2-吡嗪-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(乙氧基-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮



[1121] 按照在實例355和356的步驟8中所述的方案使用4-(乙氧硫代)苯甲酸進行步驟5，以得到157 mg（57%產率）的呈白色泡沫的[2-甲基-4-(2-吡嗪-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(乙氧基-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮。

[1122] 步驟6：[(順式)-2-甲基-4-(2-吡嗪-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(乙氧基-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體1和2以及[(反式)-2-甲基-4-(2-吡嗪-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(乙氧基-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮異構體1和2



【1123】 首先使用方法CS8（用Whelk 01 SS柱（5 μm，250 x 30 mm），用（正庚烷80%，EtOH/MeOH 15%/5%）+ TEA 0.1%洗脫（流速45 mL）），隨後使用方法CS3（用（正庚烷90/EtOH 10）+ 0.1% TEA洗脫（流速45 mL/min））分離[2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮的四種異構體，以得到下述量的呈白色固體的(順式)-[2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮異構體1和2以及(反式)-[2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮異構體1和2。

【1124】 實例339（順式異構體1）：18 mg（11%產率）；LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值531.2, 實測值531.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.26 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.88 - 2.27 (m, 8 H), 3.18 (tt, J=10.0, 5.2 Hz, 1 H), 3.39 - 3.71 (m, 5 H), 3.98 (dt, J=11.4, 3.4 Hz, 2 H), 4.20 - 4.33 (m, 1 H), 7.06 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.68 (br d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.97 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 8.18 (br d, J=5.0 Hz, 1 H), 12.11 - 12.65 (m, 1 H)

【1125】 實例340（順式異構體2）：42 mg（27%產率）；LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值531.2, 實測值531.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.37 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 1.63 - 2.24 (m, 8 H), 3.06 - 3.37 (m, 2 H), 3.41 - 3.59 (m, 2 H), 3.57 - 3.76 (m, 1 H), 3.77 - 5.30 (m, 4 H), 7.01 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.63 (br d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.94 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.10 - 8.32 (m, 1 H), 11.95 - 12.61 (m, 1 H)

【1126】 實例341（反式異構體1）：39 mg（25%產率）；LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值531.2, 實測值531.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.26 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 1.88 - 2.26 (m, 8 H), 3.18 (tt, J=10.0, 5.1 Hz, 1 H), 3.36 - 3.68

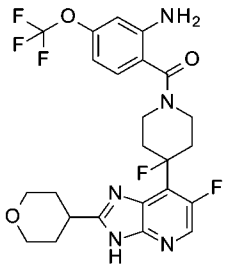
(m, 5 H), 3.99 (dt, J=11.4, 3.4 Hz, 2 H), 4.26 (dq, J=14.0, 7.0 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.68 (br d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.97 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 8.18 (br d, J=5.1 Hz, 1 H), 11.83 - 12.78 (m, 1 H)

【1127】 實例342（反式異構體2）：29 mg（18%產率）；LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值531.2, 實測值531.01；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.40 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 1.77 - 2.25 (m, 8 H), 3.10 - 3.44 (m, 2 H), 3.48 - 3.59 (m, 3 H), 3.64 - 3.83 (m, 1 H), 3.90 - 4.30 (m, 3 H), 7.04 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.66 (br d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.97 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.13 - 8.44 (m, 1 H), 12.05 - 12.64 (m, 1 H)

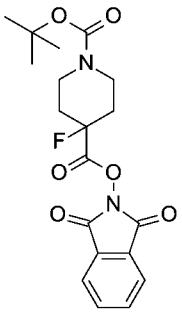
【1128】 **實例343**：[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1129】 依據與實例5的步驟1的程序類似的程序使用(1R,4R)-5-三級丁氧基羰基-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸和[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮（根據實例408的步驟1用2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸製備），隨後依據與實例1和2的步驟4的程序類似的程序（使用在Et_2O中的2M HCl）製備實例343。LC/MS (m/z, M+H): 545；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.61 - 2.02 (m, 4 H) 2.04 - 2.18 (m, 2 H) 3.04 - 3.18 (m, 3 H) 3.23 (br d, J=10.0 Hz, 1 H) 3.40 (br d, J=10.1 Hz, 1 H) 3.49 (br s, 1 H) 3.78 (br s, 1 H) 3.82 - 3.93 (m, 1 H) 3.94 - 4.04 (m, 1 H) 4.13 (br d, J=6.1 Hz, 2 H) 5.46 (br s, 2 H) 7.00 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.23 (br d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 8.06 - 8.35 (m, 1 H)

【1130】 **實例344**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-氟-4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

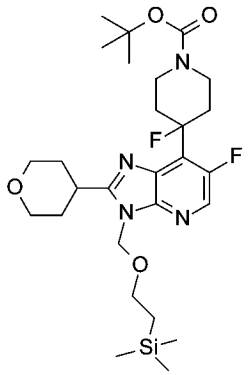


【1131】 **步驟1**：4-氟哌啶-1,4-二甲酸1-三級丁基O4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)酯



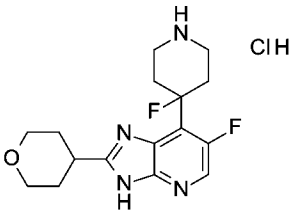
【1132】 向1-Boc-4-氟-4-哌啶甲酸（500 mg，2.02 mmol）、N-羥基鄰苯二甲醯亞胺（365 mg，2.23 mmol）和4-二甲基胺基吡啶（25 mg，0.20 mmol）在二氯甲烷（6 mL）中的溶液中逐滴添加N,N溶液二異丙基碳二亞胺（400 μL，2.60 mmol）。然後將所得反應混合物在室溫下攪拌。2小時後，將反應混合物透過矽膠塞過濾，並且用50 mL的二氯甲烷洗滌。將濾液在真空下濃縮，以得到574 mg（72%產率）的呈白色固體的4-氟哌啶-1,4-二甲酸O1-三級丁基O4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)酯。LC/MS (m/z, M+H-tBu): 337

【1133】 **步驟2**：4-氟-4-[6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基)咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



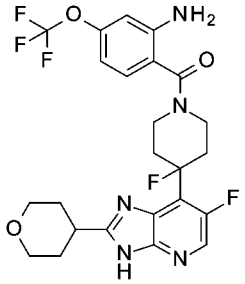
【1134】 在4 mL光化學小瓶中放置4-氟哌啶-1,4-二甲酸O1-三級丁基O4-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)酯（570 mg，1.45 mmol）、2-[(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-咪唑並[4,5-b]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-甲矽烷（280 mg，0.80 mmol）、碘化鈉（120 mg，0.80 mmol）、三苯基膦（210 mg，0.80 mmol）和(R)-(-)-1,1'-聯萘基-2,2'-二基磷酸氫酯（30 mg，0.09 mmol）。將小瓶排空並且用氬氣填充（三次），然後添加2.5 mL的脫氣二噁烷。將反應混合物在用藍色LED（450 nm，透過台扇保持在大約室溫下）輻照下攪拌。4小時後，將反應混合物用NaOH水溶液（0.1N）稀釋。將水相用EtOAc萃取兩次，並且將合併的有機相經硫酸鎂乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 12 g）純化（用環己烷/EtOAc 80/20至70/30洗脫）。將粗產物在SCX柱筒上處理，以得到38 mg（6%產率）的呈無色蠟狀物的4-氟-4-[6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基)咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H): 553

【1135】 **步驟3：**6-氟-7-(4-氟-4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽



【1136】 向4-氟-4-[6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基)咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（37 mg，0.07 mmol）在2 mL的MeOH中的溶液中添加HCl溶液（4N，在二噁烷中，800 μL，3.20 mmol）。將所得溶液攪拌過夜，然後濃縮至乾。將殘餘物（48 mg）不經進一步純化而使用。LC/MS (m/z, M+H): 323

【1137】 **步驟4**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-氟-4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

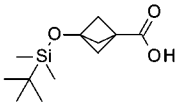


【1138】 向6-氟-7-(4-氟-4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（48 mg，0.13 mmol）和2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸（35 mg，0.16 mmol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加三乙胺（125 μL，0.90 mmol）和TBTU（50 mg，0.15 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘，然後用水稀釋，轉移至分液漏斗中，並且用AcOEt萃取兩次。然後將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物透過快速層析法（SiO_2 12 g）純化（用DCM/MeOH 100/0至95/5洗脫），以得到23 mg（32%產率）的呈黃色固體的[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-氟-4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶

基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值526.2, 實測值526.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6與乙酸-d3, 100°C) δ ppm 1.88 - 2.02 (m, 4 H) 2.25 (br t, J=11.9 Hz, 2 H) 2.56 - 2.92 (m, 2 H) 3.14 - 3.27 (m, 1 H) 3.37 (br t, J=11.5 Hz, 2 H) 3.44 - 3.59 (m, 2 H) 3.96 (dt, J=11.5, 3.4 Hz, 2 H) 4.08 (br d, J=12.6 Hz, 2 H) 6.45 - 6.54 (m, 1 H) 6.71 (br s, 1 H) 7.17 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=4.4 Hz, 1 H)

【1139】 **實例345**：[4-[2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

【1140】 **中間體IV**：3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸



【1141】 向3-羥基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸（500 mg，3.90 mmol）、4-二甲基胺基吡啶（95 mg，0.78 mmol）和咪唑（318 mg，4.68 mmol）在DCM（10 mL）中的溶液中添加三級丁基-氯-二甲基-甲矽烷（647 mg，4.29 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌12小時，並且用水洗滌。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮至乾，以得到650 mg（69%產率）的粗3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸，將其不經進一步純化而使用。

【1142】 按照與實例293的程序類似的程序（在步驟1中使用中間體IV，在步驟2中不用MeOH作為助溶劑，並且在步驟3中使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸）製備實例345。LC/MS (m/z, M+H): 515；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.69 - 2.02 (m, 4 H) 2.25 (br s, 6 H) 2.88 - 3.10 (m, 1 H) 3.20 - 3.39 (m隱藏, 1 H) 3.46 - 3.67 (m, 2 H) 4.57 - 4.75 (m, 1 H) 6.48 (br s, 1 H) 7.10 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.69 (br d,

J=8.4 Hz, 2 H) 8.00 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.11 - 8.29 (m, 1 H) 12.25 - 13.25 (m, 1 H)

【1143】 **實例346**：[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1144】 按照與實例293的程序類似的程序（在步驟1中使用中間體IV，在步驟2中不用MeOH作為助溶劑，並且在步驟3中使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸）製備實例346。LC/MS (m/z, M+H): 530；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.77 - 2.01 (m, 4 H) 2.25 (s, 6 H) 3.04 - 3.18 (m, 2 H) 3.30 - 3.58 (m, 1 H) 4.02 - 4.24 (m, 2 H) 5.45 (br s, 2 H) 6.09 (br s, 1 H) 6.95 - 7.06 (m, 2 H) 7.23 (br d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 8.07 - 8.26 (m, 1 H) 11.69 - 12.97 (m, 1 H)

【1145】 **實例347**：(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮

【1146】 按照與實例332和333的步驟1-3的程序類似的程序（在步驟1中使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸三級丁酯），隨後按照與實例355和356的步驟8的程序類似的程序使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸製備實例347。LC/MS (m/z, M+H): 518；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.80 - 2.01 (m, 4 H) 2.15 - 2.45 (m, 2 H) 3.13 (tt, J=10.2, 5.0 Hz, 1 H) 3.48 (td, J=10.9, 3.4 Hz, 2 H) 3.54 - 3.80 (m, 3 H) 3.83 - 4.05 (m, 4 H) 5.63 (br s, 2 H) 6.96 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 12.21 - 12.59 (m, 1 H)

【1147】 **實例348**：(外消旋)-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮

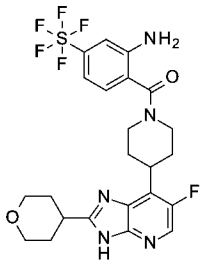
【1148】 按照與實例332和333的步驟1-3的程序類似的程序（在步驟1中使

用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸三級丁酯），隨後按照與實例355和356的步驟8的程序類似的程序使用4-(五氟硫代)苯甲酸製備實例348。LC/MS (m/z, M+H): 503；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.76 - 2.03 (m, 4 H) 2.18 - 2.45 (m, 2 H) 3.05 - 3.20 (m, 1 H) 3.34 - 4.16 (m, 9 H) 7.04 (br d, J=4.8 Hz, 1 H) 7.74 (br d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.92 (br d, J=8.4 Hz, 2 H) 8.11 - 8.20 (m, 1 H) 12.25 - 12.64 (m, 1 H)

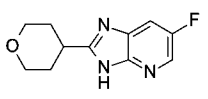
【1149】 **實例349**：[2-羥基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

【1150】 按照與實例131的程序類似的程序使用2-羥基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸製備實例349。LC/MS (m/z, M+H): 533；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6 與乙酸-d3, 100°C) δ ppm 1.77 - 2.05 (m部分隱藏, 8 H), 3.01 - 3.21 (m, 3 H), 3.37 - 3.56 (m, 3 H), 3.87 - 4.28 (m, 4 H), 6.99 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.29 - 7.43 (m, 3 H), 8.16 (d, J=5.1 Hz, 1 H)

【1151】 **實例350**：[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



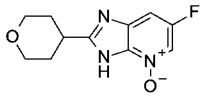
【1152】 **步驟1**：6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶



【1153】 在微波小瓶中，向四氫吡喃-4-甲醛（275 mg，2.4 mmol）在DMF

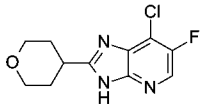
（2.5 mL）中的溶液中添加5-氟吡啶-2,3-二胺（300 mg，2.36 mmol）。然後，添加偏亞硫酸氫鈉（590 mg，3.10 mmol），將小瓶密封並且在125℃下微波輻照45分鐘。45分鐘後，將反應混合物在真空中濃縮，並且將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 40 g）上純化（用DCM/MeOH 95/5洗脫），以得到386 mg（73%產率）的6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶。

【1154】 **步驟2**：6-氟-4-氧負基-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-4-鎓



【1155】 向6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶（380 mg，1.72 mmol）在乙酸（15 mL）中的溶液中分批添加3-氯過氧苯甲酸（1.15 g，6.66 mmol），並且將反應混合物在室溫下攪拌12小時。12小時後，將反應混合物在SGX柱筒（10 g）上過濾並且先用MeOH洗滌，然後用在MeOH中的2N氨水溶液洗脫。將所收集的級分在真空中濃縮，以得到335 mg（82%產率）的呈黃色粉末的6-氟-4-氧負基-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-4-鎓。

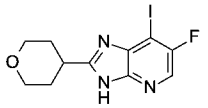
【1156】 **步驟3**：7-氯-6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶



【1157】 在微波小瓶中，向6-氟-4-氧負基-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-4-鎓（330 mg，1.39 mmol）中添加三氯氧磷(V)（10 mL，107.3 mmol）。將小瓶密封並且在90 °C下微波輻照10分鐘。10分鐘後，將小瓶冷卻至室溫，並且將反應混合物小心地傾倒到冷飽和$NaHCO_3$水溶液（100 mL）上。將pH用固體$NaHCO_3$調節至8-9。將水層用DCM（100 mL）萃取。將有機層在液-液疏水相

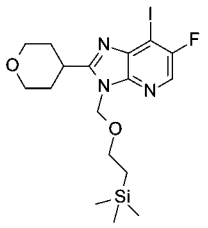
分離柱筒（疏水Radleys柱筒，70 mL）上過濾。將所得濾液濃縮至乾，以得到345 mg（78%產率）的粗7-氯-6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶，將其在下一步驟中不經進一步純化而使用。

【1158】 **步驟4**：6-氟-7-碘-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶



【1159】 向7-氯-6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶（340 mg，1.33 mmol）在THF（6 mL）中的溶液中添加1 mL的在乙醚中的2M HCl溶液。將反應混合物攪拌2分鐘並且在真空中濃縮至乾。將所得白色粉末溶解在12 mL的MeCN中並且轉移至含有碘化鈉（3 g，20 mmol）的微波小瓶中。將小瓶密封並且在160 ℃下微波輻照30分鐘。然後將反應混合物傾倒到$NaHCO_3$和$Na_2S_2O_3$的飽和水溶液（50 mL）上。將整個混合物攪拌5分鐘，並且過濾，以得到402 mg（87%產率）的呈白色粉末的6-氟-7-碘-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶。

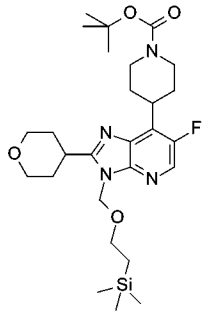
【1160】 **步驟5**：2-[(6-氟-7-碘-2-四氫吡喃-4-基-咪唑並[4,5-b]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-甲矽烷



【1161】 在5℃下，在氬氣環境下，向6-氟-7-碘-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶（400 mg，1.15 mmol）在DMF（6 mL）中的溶液中分批添加氫化鈉（60%，在油中，65 mg，1.62 mmol），然後將反應混合物在5℃下攪拌30分鐘，並且逐滴添加2-(三甲基甲矽烷基)甲氧基甲基氯（270 μL，1.5 mmol）。將

整個混合物在5℃下攪拌1.75小時並且用飽和NH_4Cl水溶液（10 mL）緩慢水解。將整個混合物溫熱至室溫，並且用水（40 mL）和AcOEt（40 mL）稀釋。將水層用AcOEt萃取，並且將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 12 g）上純化（用環己烷/AcOEt 100/0至80/20洗脫），以得到212 mg（38%）的呈黃色固體的2-[(6-氟-7-碘-2-四氫吡喃-4-基-咪唑並[4,5-b]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-甲矽烷。

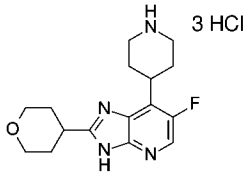
【1162】 **步驟6：**4-[6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基)咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



【1163】 在8 mL光化學小瓶中裝入氯化鎳(II)乙二醇二甲醚錯合物（11 mg，0.05 mmol）、4,4'-二三級丁基-2,2'-聯吡啶（13 mg，0.05 mmol）。然後，添加THF（1.5 mL），並且將小瓶密封並且劇烈攪拌15分鐘。然後，添加(1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-基)三氟硼酸鉀（160 mg，0.55 mmol）和碳酸銫（205 mg，0.63 mmol），隨後添加2-[(6-氟-7-碘-2-四氫吡喃-4-基-咪唑並[4,5-b]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-甲矽烷（200 mg，0.42 mmol）在THF（4 mL）中的脫氣溶液和$(Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$（10 mg，0.009 mmol）。將整個溶液用氬氣鼓泡10分鐘，然後用藍色LED（450 nm，透過台扇保持在大約室溫下）輻照2小時。2小時後，將反應混合物用水（30 mL）和AcOEt（30 mL）稀釋，並且將水層用AcOEt萃取。然後將合併的有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所

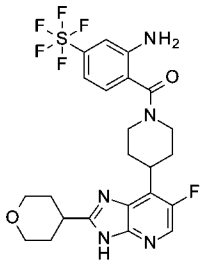
得殘餘物在矽膠（SiO_2 12 g）上純化（用環己烷/AcOEt 8/2洗脫），以得到103 mg（76%產率）的呈黃色蠟狀物的4-[6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基)咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。

【1164】 **步驟7**：6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽



【1165】 向4-[6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3-(2-三甲基甲矽烷基乙氧基甲基)咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（100 mg，0.19 mmol）在MeOH（3 mL）中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl溶液（500 μL，2 mmol），並且將整個混合物在室溫下攪拌12小時，然後在40°C下攪拌4.5小時。添加100 μL的在二噁烷中的4M HCl溶液，並且將反應混合物在室溫下攪拌2小時並且在真空中濃縮。將所得殘餘物在DCM中研磨，並且在真空中濃縮，以得到72 mg（93%產率）的呈白色固體的6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽，將其在下一步驟中不經進一步純化而使用。

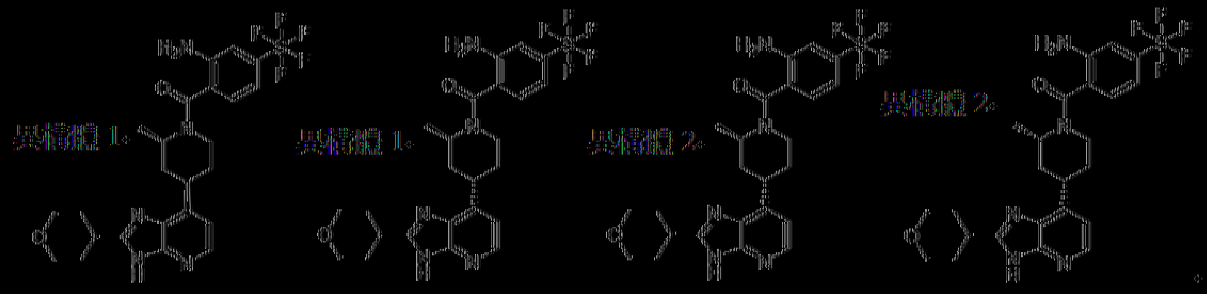
【1166】 **步驟8**：[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



【1167】 按照在實例131中所述的方案使用2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯

甲酸進行步驟8，以得到47 mg（50%產率）的呈白色粉末的[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值550.2, 實測值550.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.77 - 2.06 (m, 6 H) 2.16 - 2.46 (m, 2 H) 3.06 - 3.26 (m, 3 H) 3.45 - 3.65 (m, 3 H) 3.98 (dt, J = 11.4, 3.3 Hz, 2 H) 4.18 (br d, J = 9.3 Hz, 2 H) 5.48 (br s, 2 H) 7.04 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1 H) 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1 H) 7.31 (d, J = 2.2 Hz, 1 H) 8.07 - 8.19 (m, 1 H) 12.44 - 12.72 (m, 1 H)

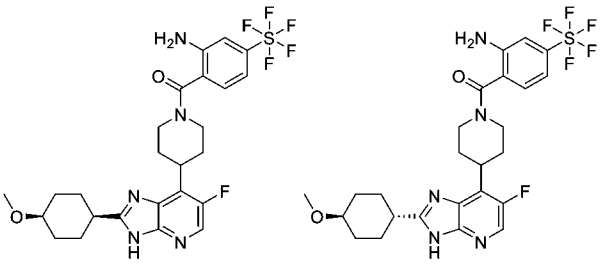
[1168] 實例351-354：[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(順式)-2-甲基-4-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮異構體1、[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(反式)-2-甲基-4-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮異構體1和2以及[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[(順式)-2-甲基-4-(2-吡啶-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮異構體2



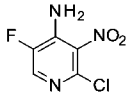
[1169] 依據與實例339-342的步驟5的程序類似的程序使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸，隨後使用方法CS8進行對掌性分離（Whelk 01 SS柱（5 µm，350 x 76,5 mm），（流速250 mL/min）），隨後使用方法CS18進行進一步的對掌性分離來製備實例。

[1170] 實例355和356：(順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和(反式)-[2-胺

基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

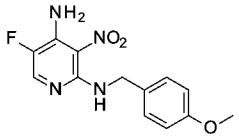


【1171】 **步驟1**：2-氯-5-氟-3-硝基-吡啶-4-胺



【1172】 在-5°C下，向2-氯-5-氟-吡啶-4-胺（25.0 g，171 mmol）在H_2SO_4（300 mL）中的溶液中緩慢添加硝酸鉀（34.5 g，341 mmol）。將混合物在室溫下攪拌16小時。然後將混合物傾倒到冰水中，將固體過濾，收集並且在真空中乾燥。將固體溶解在H_2SO_4（200 mL）中，並且將溶液在室溫下攪拌16小時。將反應物傾倒到冰水（600 mL）中，用$NH_3{\cdot}H_2O$調節至pH = 7並且用EA萃取（3 × 600 mL）。將合併的有機層用鹽水（600 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並且在減壓下蒸發，以得到27 g（83%產率）的2-氯-5-氟-3-硝基-吡啶-4-胺。LCMS: ESI m/z (M+H) 191.9

【1173】 **步驟2**：5-氟-N-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2,4-二胺

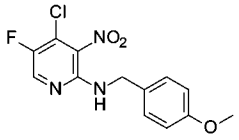


【1174】 向2-氯-5-氟-3-硝基-吡啶-4-胺（27 g，141 mmol）在DMSO（200 mL）中的溶液中添加N,N-二乙基乙胺（43 g，424 mmol）和4-甲氧基苄胺（41.4 g，282 mmol），並且將反應在150°C下攪拌5小時。將冷卻後的混合物用水（200

mL）淬滅並且用EtOAc萃取（3 × 100 mL）。將合併的有機層用鹽水（100 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將粗產物透過快速層析法純化，以得到35 g（85%產率）的5-氟-N-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2,4-二胺。

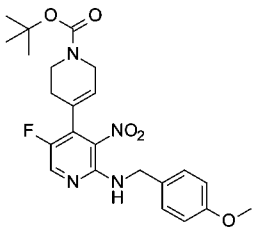
LCMS: ESI m/z (M+H) 292.9

【1175】 **步驟3：**4-氯-5-氟-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-胺



【1176】 向5-氟-N-2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2,4-二胺（1 g，3.4 mmol）在MeCN（15 mL）中的溶液中添加亞硝酸三級丁酯（529 mg，5.1 mmol）和CuCl（508 mg，5.1 mmol），並且將反應在70°C下攪拌3小時。將冷卻後的混合物用水（30 mL）淬滅並且用EtOAc萃取（3 × 20 mL）。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將粗品透過快速層析法純化，以得到500 mg（47%產率）的4-氯-5-氟-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-胺。LCMS: ESI (M+H), m/z 311.8

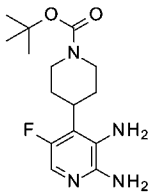
【1177】 **步驟4：**4-[5-氟-2-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-3-硝基-4-吡啶基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯



【1178】 將4-氯-5-氟-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-胺（500 mg，1.60 mmol）、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯（496 g，1.60 mmol）、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)

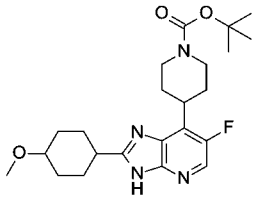
（59 mg，0.08 mmol）和碳酸鈉（510 mg，4.8 mmol）在1,4-二噁烷（8 mL）和水（2 mL）中的混合物在N_2蒙氣下在80℃下攪拌3小時。然後將混合物用水（30 mL）稀釋，並且用乙酸乙酯萃取（2 × 20 mL）。將有機層合併並且用鹽水（20 mL）洗滌，然後將其經Na_2SO_4乾燥。將混合物濃縮，並且將殘餘物透過矽膠快速層析法純化，以得到500 mg（68%產率）的4-[5-氟-2-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-3-硝基-4-吡啶基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯。LCMS: ESI m/z (M+H) 458.8

【1179】 **步驟5：**4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



【1180】 向4-[5-氟-2-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-3-硝基-4-吡啶基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯（4.2 g，9.16 mmol）在乙醇（100 mL）中的溶液中添加鈀（1.95 g，18.3 mmol）。將混合物在1個大氣壓的H_2下在50℃下攪拌7天。然後將混合物過濾並且濃縮並且透過快速層析法純化，以得到1.91 g（67%產率）的4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。LCMS: ESI (M+H) m/z 311.3

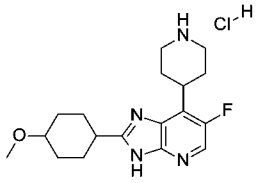
【1181】 **步驟6：**4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



【1182】 在微波小瓶中依次引入4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲

酸三級丁酯（85 mg，0.25 mmol）、4-甲氧基環己烷甲醛（37 mg，0.28 mmol）和DMF（0.5 mL）。然後向此溶液中添加偏亞硫酸氫鈉（68 mg，0.36 mmol）。然後將小瓶密封並且在125℃下微波輻照90分鐘。90分鐘後，將小瓶冷卻至室溫，打開，用AcOEt稀釋，轉移至分液漏斗中，並且用AcOEt萃取兩次。然後將合併的有機層用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，在真空中濃縮。將所得殘餘物透過快速層析法純化，以得到80 mg（57%產率）的4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值433.5, 實測值433.2

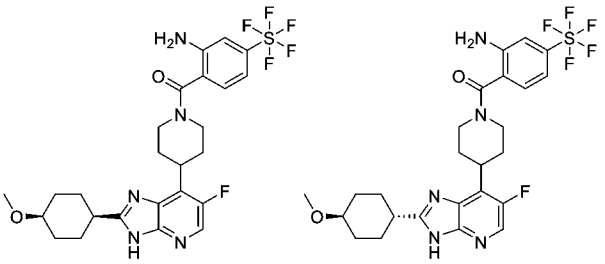
【1183】 **步驟7**：6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽



【1184】 向4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（80 mg，0.18 mmol）在甲醇（2 mL）中的溶液中添加0.48 mL的在iPrOH中的5M HCl溶液。然後將所得混合物在室溫下攪拌12小時。12小時後，將反應混合物在真空中濃縮，並且將所得殘餘物在乙醚中研磨，過濾，用乙醚洗滌，以得到50 mg（63%產率）的呈黃色固體的6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H-HCl, 方法1): 計算值333.5, 實測值333.2

【1185】 **步驟8**：(順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和(反式)-[2-胺基-4-(五

氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



【1186】 向6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（50 mg，0.12 mmol）在DMF（2 mL）中的溶液中添加N,N-二異丙基乙胺（64 mg，0.49 mmol）。將所得混合物冷卻至-20 C，並且添加TATU（42 mg，0.13 mmol）和2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸（34 mg，0.13 mmol）。將反應混合物在此溫度下攪拌一小時，然後用水稀釋，轉移至分液漏斗中，用AcOEt萃取兩次。然後將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，在真空中濃縮。將所得殘餘物在乙醚中研磨並且過濾，以得到66 mg的呈白色固體的順式/反式混合物，將其然後透過快速層析法純化，以得到呈黃色固體的14 mg（20%產率）的(順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和22 mg（31%產率）的(反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。

【1187】 實例355（順式）：LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值578.6, 實測值578.1

【1188】 實例356（反式）：LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值578.6, 實測值578.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.24 - 1.37 (m, 2 H), 1.63 - 1.75 (m, 2 H), 1.80 (br d, J=12.3 Hz, 2 H), 2.11 (br d, J=10.5 Hz, 4 H), 2.23 - 2.38 (m,

2 H), 2.79 - 2.89 (m, 1 H), 3.09 (br t, J=12.5 Hz, 2 H), 3.18 - 3.24 (m, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.47 - 3.58 (m, 1 H), 4.08 - 4.23 (m, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 7.01 (br d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.23 (br d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 8.10 (br s, 1 H), 12.29 - 12.57 (m, 1 H)

【1189】 **實例357**：[4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

【1190】 按照與實例131的程序類似的程序使用4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸和6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（在實例78的步驟7中所述）製備實例357。LC/MS (m/z, M+H): 535；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.79 - 1.88 (m, 2 H), 1.88 - 1.99 (m, 4 H), 2.22 - 2.39 (m, 2 H), 3.08 - 3.23 (m, 3 H), 3.45 - 3.61 (m, 3 H), 3.92 - 4.00 (m, 2 H), 4.01 - 4.32 (m, 2 H), 7.64 (d, J=9 Hz, 2 H), 7.85 - 8.03 (m, 2 H), 8.12 (d, J=3 Hz, 1 H), 12.31 - 12.81 (m, 1 H)

【1191】 **實例358和359**：[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮異構體1和2

【1192】 實例358和359透過使用方法CS1（chiralpak IC柱（20 μm，76.5 x 400 mm），用（正庚烷80%，EtOH 20%）+ 0.1% TEA洗脫）對實例295的化合物進行對掌性分離來獲得。

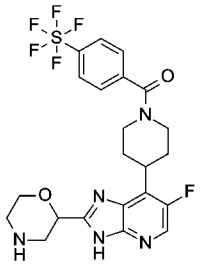
【1193】 **實例360和361**：[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮異構體1和2

【1194】 實例360和361透過使用方法CS17對實例347的化合物進行對掌性分離來獲得。

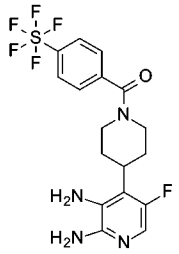
【1195】 **實例362和363**：[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮異構體1和2

【1196】 實例362和363透過使用方法CS12對實例348的化合物進行對掌性分離來獲得。

【1197】 **實例364**：(外消旋)-[4-(6-氟-2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

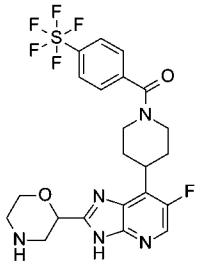


【1198】 **步驟1**：[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



【1199】 按照針對實例131的製備所述的方案使用5-氟-4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺鹽酸鹽（在實例429的步驟1中所述）和4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸進行步驟1，以得到167 mg（87%產率）的呈粉色固體的[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮。

【1200】 **步驟2**：(外消旋)-[4-(6-氟-2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



【1201】 在5°C下，向[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮（125 mg，0.28 mmol）在DCM（7 mL）中的溶液中添加4-三級丁氧基羰基味啉-2-甲酸（70 mg，0.30 mmol）、三乙胺（100 μL，0.72 mmol）和2-氯-1-甲基吡啶鎓氫碘酸鹽（80 mg，0.31 mmol）。將反應混合物在5°C下攪拌30分鐘，然後在室溫下攪拌3小時。3小時後，將反應混合物在真空中濃縮，並且將所得殘餘物溶解在MeOH中並且透過SCX柱筒過濾（首先用MeOH洗脫，隨後用在MeOH中的2M NH_3溶液洗脫）。將濾液在真空中濃縮，並且將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 12 g）上純化（用DCM/MeOH 95/5洗脫）。將收集到的所需級分在真空中濃縮，以得到無色蠟狀物，將其透過SCK柱筒（2.5 g）用MeOH洗脫，隨後用在MeOH中的2M NH_3溶液洗脫，以得到34 mg（22%產率）的呈白色粉末的(外消旋)-[4-(6-氟-2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值536.1, 實測值536.0；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.82 (br d, J=11.4 Hz, 2 H), 2.16 - 2.33 (m, 2 H), 2.79 - 2.84 (m, 2 H), 2.96 - 3.20 (部分隱藏m, 6 H), 3.52 - 3.72 (m, 2 H), 3.88 (dt, J=11.1, 2x2.8 Hz, 1 H), 3.97 - 4.41 (m, 2 H), 4.69 (dd, J=9.5, 2.9 Hz, 1 H), 7.65 (br d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.92 - 7.99 (m, 2 H, 2 H), 8.17 (d, J=3.4 Hz, 1 H)

【1202】 **實例365**：[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

【1203】 按照與實例355和356的程序類似的程序（在步驟6中使用2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-4-甲醛，並且在步驟8中使用4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸（用TBTU代替TATU））製備實例365。LC/MS (m/z, M+H): 561；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.69 - 1.85 (m, 4 H), 2.04 - 2.18 (m, 6 H), 2.24 - 2.33 (m, 2 H), 3.12 (br t, J=13.6 Hz, 2 H), 3.57 (tt, J=12.3 Hz, J=3.8 Hz,1 H), 3.79 - 3.84 (m, 1 H), 4.05 (br s, 2 H), 4.08 - 4.32 (m, 2 H), 7.64 (br d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.96 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 8.13 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 12.39 - 12.75 (m, 1 H)

【1204】 **實例366**：[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1205】 按照與實例355和356的程序類似的程序（在步驟6中使用2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-4-甲醛，並且在步驟8中用TBTU代替TATU）製備實例366。LC/MS (m/z, M+H): 576；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.68 - 1.83 (m, 4 H), 2.00 - 2.17 (m, 6 H), 2.32 - 2.40 (m, 2 H), 3.03 - 3.16 (m, 2 H), 3.49 - 3.59 (m, 1 H), 3.80 - 3.83 (m, 1 H), 4.04 (s, 2 H), 4.07 - 4.23 (m, 2 H), 5.44 (br s, 2 H), 7.01 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.11 (br d, J=2.5 Hz, 1 H), 12.55 - 12.64 (m, 1 H)

【1206】 **實例367**：(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

【1207】 按照與實例355和356的程序類似的程序（在步驟6中使用四氫吡喃-3-甲醛，並且在步驟8中使用4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸（用TBTU代替TATU））製備實例367。

【1208】 **實例368**：(順式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-

基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

【1209】 按照與實例293的程序類似的程序（在步驟1中使用(順式)-中間體I（按照與中間體I類似的程序從(順式)-3-羥基環丁烷甲酸製備），在步驟2中使用在iPrOH中的5-6N HCl，並且在步驟3中使用4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸）製備實例368。

【1210】 **實例369**：(順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1211】 按照與實例293的程序類似的程序（在步驟1中使用(順式)-中間體I（按照與中間體I類似的程序從(順式)-3-羥基環丁烷甲酸製備），在步驟2中使用在iPrOH中的5-6N HCl，並且在步驟3中使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸）製備實例369。

【1212】 **實例370**：[2-氟-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

【1213】 按照與實例1和2的步驟5的程序類似的程序使用2-氟-4-(五氟硫)苯甲酸和7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶二鹽酸鹽製備實例370。

【1214】 **實例371**：(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

【1215】 按照與實例355和356的程序類似的程序（在步驟6中使用四氫吡喃-3-甲醛，並且在步驟8中用TBTU代替TATU）製備實例371。

【1216】 **實例372和373**：(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮和(順式)-[4-[6-氟-2-(4-

甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

【1217】 按照與實例355和356的程序類似的程序（在步驟8中使用4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸）製備實例372和373。

【1218】 實例372（順式異構體）：LC/MS (m/z, M+H): 563；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.24 - 1.37 (m, 2 H), 1.64 - 1.75 (m, 2 H), 1.81 (br d, J=11.3 Hz, 2 H), 2.08 - 2.15 (m, 4 H), 2.22 - 2.36 (m, 2 H), 2.85 (tt, J=11.5, 3.3 Hz, 1 H), 3.12 (br t, J=12.0 Hz, 2 H), 3.18 - 3.25 (m, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.49 - 3.61 (m, 1 H), 4.17 (m, 2 H), 7.64 (br d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.95 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 8.10 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 12.38 - 12.53 (m, 1 H)

【1219】 **實例374**：(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

【1220】 按照與實例355和356的程序類似的程序（在步驟6中使用四氫呋喃-3-甲醛，並且在步驟8中使用4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸和三乙胺代替DIPEA）製備實例374。LC/MS (m/z, M+H): 521；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.84 (br d, J=12.5 Hz, 2 H), 2.27 - 2.40 (m, 3H), 3.07 - 3.21 (m, 2 H), 3.51 - 3.65 (m, 1 H), 3.65 - 3.76 (m, 1 H), 3.82 - 3.91 (m, 1 H), 3.91 - 4.04 (m, 2 H), 4.12 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 4.07 - 4.29 (m, 1 H), 7.66 (br d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.92 - 7.99 (m, 2 H), 8.15 (br d, J=3.0 Hz, 1 H), 12.32 - 12.81 (m, 1 H)

【1221】 **實例375**：(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1222】 按照與實例355和356的程序類似的程序（在步驟6中使用氧雜環

庚烷-4-甲醛）以及實例131的程序（使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸代替步驟8）製備實例375。

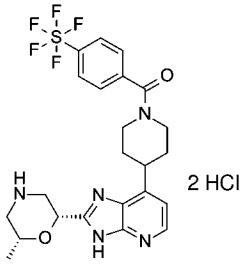
【1223】 **實例376**：(外消旋)-[4-[6-氟-2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

【1224】 按照與實例355和356的程序類似的程序（在步驟6中使用氧雜環庚烷-4-甲醛）以及實例131的程序（使用4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸代替步驟8）製備實例376。

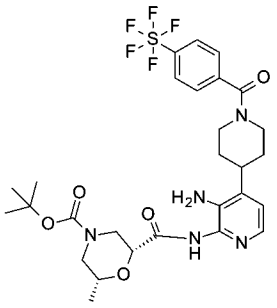
【1225】 **實例377**：(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

【1226】 按照與實例355和356的程序類似的程序（在步驟6中使用四氫呋喃-3-甲醛，並且在步驟8中使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸和三乙胺代替DIPEA）製備實例377。

【1227】 **實例378**：[4-[2-[(2R,6R)-6-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮二鹽酸鹽

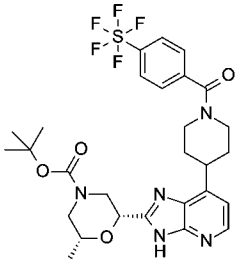


【1228】 **步驟1**：(2R,6R)-2-[[3-胺基-4-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]胺基甲醯基]-6-甲基-味啉-4-甲酸三級丁酯



【1229】 按照在實例1和2的步驟5中所述的方案使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮（在實例364的步驟1中所述）和(2R,6R)-4-(三級丁氧基羰基)-6-甲基味啉-2-甲酸進行步驟1，以得到75 mg（100%產率）的粗(2R,6R)-2-[[3-胺基-4-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]胺基甲醯基]-6-甲基-味啉-4-甲酸三級丁酯，將其在下一步驟中不經進一步純化而使用。

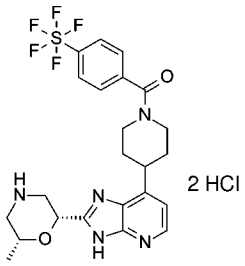
【1230】 **步驟2**：(2R,6R)-2-甲基-6-[7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉-4-甲酸三級丁酯



【1231】 向(2R,6R)-2-[[3-胺基-4-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]胺基甲醯基]-6-甲基-味啉-4-甲酸三級丁酯（75 mg，0.12 mmol）在DMF（1 mL）中的溶液中添加氟化銫（51 mg，0.34 mmol），並且將所得反應混合物在110ºC下攪拌12小時；12小時後，將反應混合物冷卻至室溫，用水和AcOEt稀釋，轉移至分液漏斗中，並且用AcOEt萃取兩次。將合併的有機層用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 12 g）

上純化（用AcOEt），以得到26 mg（兩步產率為34%）的呈白色固體的(2R,6R)-2-甲基-6-[7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉-4-甲酸三級丁酯。

【1232】 **步驟3**：[4-[2-[(2R,6R)-6-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮二鹽酸鹽



【1233】 向(2R,6R)-2-甲基-6-[7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉-4-甲酸酯（25 mg，0.04 mmol）中添加2 mL的在i-PrOH中的5-6M HCl溶液。將整個混合物在室溫下攪拌40分鐘，然後在真空中濃縮，以得到22 mg（92%產率）的呈白色固體的[4-[2-[(2R,6R)-6-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮二鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H-2HCl, 方法1): 計算值532.2, 實測值532.1；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.28 (d, J=6.3 Hz, 3 H), 1.81 - 2.03 (m, 4 H), 2.78 - 3.70 (部分隱藏m, 9 H), 4.11 - 4.30 (m, 2 H), 5.25 (dd, J=11.3 , 2.6 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.95 - 8.00 (m, 2 H), 8.32 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 9.52 - 10.01 (m, 2 H)

【1234】 **實例379**：[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

【1235】 按照與實例355和356的程序類似的程序（在步驟6中使用2-甲氧

基-2-甲基-丙醛，並且在步驟8中使用4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸）製備實例379。LC/MS (m/z, M+H): 523；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.63 (s, 6 H), 1.83 (br d, J=12.3 Hz, 2 H), 2.19 - 2.42 (m, 2 H), 3.06 - 3.20 (m, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 3.61 (tt, J=12.3, 3.5 Hz, 1 H), 3.9 - 4.5 (m, 2H), 7.64 (br d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.95 (m, 2 H), 8.17 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 12.57 - 12.76 (m, 1 H)

【1236】 **實例380**：[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1237】 按照與實例293的步驟1的程序類似的程序使用4-羥基-4-(三氟甲基)環己烷甲酸，隨後按照與實例1和2的步驟4的程序類似的程序，隨後按照與實例293的步驟3的程序類似的程序使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸製備實例380。

【1238】 **實例381**：[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1239】 按照與實例355和356的步驟6的程序類似的程序使用3-甲氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醛，隨後按照與實例355和356的步驟7的程序類似的程序，隨後按照與實例131的程序類似的程序使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸製備實例381。LC/MS (m/z, M+H): 562；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.80 (br d, J=11.6 Hz, 2 H), 2.22 - 2.29 (m, 2 H), 2.31 (s, 6 H), 2.93 (br s, 3 H), 3.10 (br t, J=12.6 Hz, 2 H), 3.50 - 3.63 (m, 1 H), 4.04 - 4.22 (m, 2 H), 5.44 (br s, 2 H), 7.02 (dd, J=8.3, 2 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 8.13 (br s, 1 H), 12.77 (m, 1 H)

【1240】 **實例382**：[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並

[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

【1241】 按照與實例355和356的步驟6的程序類似的程序使用3-甲氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醛，隨後按照與實例355和356的步驟7的程序類似的程序，隨後按照與實例131的程序類似的程序使用4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸製備實例381。LC/MS (m/z, M+H): 547；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.81 (br d, J=12.5 Hz, 2 H), 2.17 - 2.29 (m, 2 H), 2.32 (br s, 6 H), 3.07 - 3.18 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 3.51 - 3.67 (m, 1 H), 3.91 - 4.35 (m, 2 H), 7.64 (br d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.96 (br d, J=8.0 Hz, 2 H), 8.12 - 8.15 (m, 1 H), 12.73 - 12.93 (m, 1 H)

【1242】 **實例383**：(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

【1243】 按照與實例355和356的程序類似的程序（在步驟6中使用四氫呋喃-2-甲醛，並且在步驟8中使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸和三乙胺代替DIPEA）製備實例383。

【1244】 **實例384**：(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

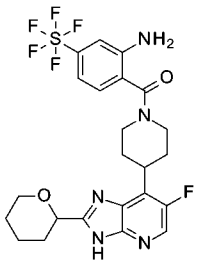
【1245】 按照與實例355和356的程序類似的程序（在步驟6中使用四氫呋喃-2-甲醛，並且在步驟8中使用4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸和三乙胺代替DIPEA）製備實例384。

【1246】 **實例385**：[4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

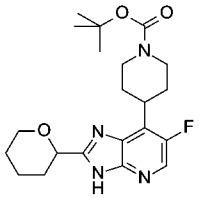
【1247】 按照與實例131的程序類似的程序使用2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸和6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶二鹽酸鹽

（在實例350的步驟7中所述）製備實例385。LC/MS (m/z, M+H): 551；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.79 (br d, J=12.5 Hz, 2 H), 1.85 - 2.00 (m, 4 H), 2.19 - 2.37 (部分隱藏m, 2 H), 3.05 (部分隱藏 br t, J=12.3 Hz, 2 H), 3.11 - 3.20 (m, 1 H), 3.41 - 3.62 (m, 3 H), 3.95 (dt, J=11.5, 3.5 Hz, 2 H), 4.02 - 4.41 (m, 2 H), 7.21 - 7.44 (m, 4 H), 8.11 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 11.74 - 13.15 (m, 1 H)

【1248】 **實例386**：(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



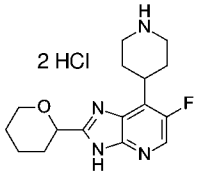
【1249】 **步驟1**：(外消旋)-4-(6-氟-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯



【1250】 在氬氣環境下，向四氫吡喃-2-甲酸（63 mg，0.48 mmol）在MeCN（6 mL）中的溶液中依次添加4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（在實例355和356的步驟5中所述；150 mg，0.48 mmol）、1-甲基咪唑（139 mg，1.69 mmol）和*N*,*N*,*N*´和*N*´和四甲基氯甲脒鎓六氟磷酸鹽（163 mg，0.58 mmol），並且將所得反應混合物在室溫下攪拌15小時。15小時後，添加0.2當量的四氫吡喃-2-甲酸和0.2當量的*N*,*N*,*N*´量*N*´量四甲基氯甲脒鎓六氟磷酸鹽，並且將整個混合物在室溫下再攪拌3小時，然後在80°C下攪拌一小時。然後，將反應混合物

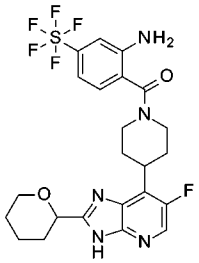
冷卻至室溫，並且過濾，以得到122 mg的白色粉末。將後者在DCM中研磨，過濾，用水洗滌，在真空中乾燥。最後將所得固體在矽膠（SiO_2 4 g）上純化（用DCM/AcOEt 100/0至50/50洗脫），以得到55 mg（28%產率）的呈淡棕色粉末的4-(6-氟-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯。

【1251】 **步驟2**：(外消旋)-6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽



【1252】 按照在實例355和356的步驟7中使用的程序進行步驟2，以得到50 mg（100%產率）的呈白色粉末的6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽。

【1253】 **步驟3**：(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮



【1254】 按照在實例131中所述的方案使用6-氟-7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽和2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸進行步驟3，以得到34 mg（47%產率）的呈白色固體的(外消旋)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值550.2, 實測值550.1。

【1255】 **實例387**：[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮甲酸鹽

【1256】 依據與實例174的步驟3的程序類似的程序使用4-哌啶基甲醇和4-(2-溴-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（在實例174的步驟2中製備），隨後依據與實例355和356的步驟7和8的程序類似的程序（在步驟8中使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸）製備實例387。LC/MS (m/z, M+H): 561；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.17 - 1.32 (m, 2 H), 1.60 - 1.70 (m, 1 H), 1.72 - 1.80 (m, 2 H), 1.80 - 1.93 (m, 4 H), 2.95 - 3.16 (部分隱藏m, 3 H), 3.22 - 3.38 (m, 1 H), 3.32 (d, J=6.1 Hz, 2 H), 4.03 - 4.24 (m, 4 H), 5.45 (br s, 2 H), 6.79 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 6.99 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.82 (br d, J=5.4 Hz, 1 H), 11.10 - 12.27 (m, 1 H)

【1257】 **實例388**：[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

【1258】 依據與實例364的步驟2的程序類似的程序使用3-甲氧基環丁烷甲酸和4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（在實例355和356的步驟5中所述），隨後依據與實例355和356的步驟7和8的程序類似的程序（在步驟8中使用4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸）製備實例388。

【1259】 **實例389**：(外消旋)-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

【1260】 依據與實例386的程序類似的程序（在步驟3中使用4-(五氟硫代)苯甲酸）製備實例389。

【1261】 **實例390**：(反式)-[4-[6-氟-2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡

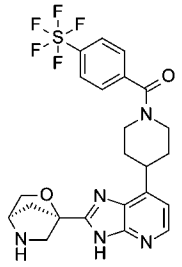
啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

【1262】 依據與實例386的程序類似的程序（在步驟1中使用中間體III，並且在步驟3中使用4-(五氟硫代)苯甲酸）製備實例390。LC/MS (m/z, M+H): 549；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.26 - 1.42 (m, 2 H), 1.68 (qd, J=12.5, 3.3 Hz, 2 H), 1.81 (br d, J=12.5 Hz, 2 H), 1.92 - 2.02 (m, 2 H), 2.02 - 2.13 (m, 2 H), 2.22 - 2.40 (部分隱藏m, 2 H), 2.80 (tt, J=11.4, 3.7 Hz, 1 H), 3.11 (t, J=12.5 Hz, 2 H), 3.42 - 3.65 (m, 2 H), 3.89 - 4.50 (m, 3 H), 7.64 (br d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.95 (br d, J=8.5 Hz, 2 H), 8.04 - 8.16 (m, 1 H), 12.35 - 12.58 (m, 1 H)

【1263】 **實例391**：[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1264】 按照與實例355和356的程序類似的程序（在步驟6中使用3-甲氧基環丁烷-1-甲醛）製備實例391。

【1265】 **實 例392**：[4-[6-氟-2-[(1R,4R)-2-氧 雜-5-氮 雜 雙 環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮



【1266】 向[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮（如在實例408的步驟1中製備；75 mg，0.16 mmol）在無水DCM（4 mL）中的懸浮液中添加(1R,4R)-5-(三級丁氧基羰基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸（44 mg，0.17 mmol）和三乙胺（0.06 mL，0.41 mmol）。將所得混合物冷卻至0°C，並且添加2-氯-甲基吡啶鎓氫碘酸鹽（47 mg，0.18 mmol），並且將混

合物在0ºC下攪拌5分鐘，隨後在室溫下攪拌2.5小時，然後回流1小時。添加3.5 mg的(1R,4R)-5-(三級丁氧基羰基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-1-甲酸、4.8 µL的三乙胺和3.8 mg的2-氯-甲基吡啶鎓氫碘酸鹽。將混合物在室溫下攪拌20分鐘，然後在回流下攪拌一小時。然後，將反應混合物透過SCX柱首先用MeOH洗脫，然後用混合物MeOH/NH_3-MeOH 2M洗脫，最後用NH_3/MeOH 2M洗脫。將所得濾液在真空中濃縮，並且將所得殘餘物用0.5 mL的DCM和0.5 mL的2M HCl/Et_2O稀釋。將所得混合物在室溫下攪拌30分鐘，在真空中濃縮，並且將所得殘餘物透過SCX（5 g）柱首先用MeOH洗脫，然後用混合物MeOH/NH_3-MeOH 2M（1/1）洗脫，最後用NH_3/MeOH 2M洗脫。將用NH_3溶液獲得的級分放在一起並且蒸發，以得到棕色油狀物。將獲得的粗材料在矽膠（SiO_2 10 g）上純化（用DCM/7M NH_3-MeOH 4.5%至6%洗脫），以得到38 mg（43%產率）的呈白色固體的[4-[6-氟-2-[(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值548.2, 實測值548.4；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100ºC) δ ppm 1.82 (br d, J=12.4 Hz, 2 H), 2.04 - 2.15 (m, 2 H), 2.19 - 2.28 (m, 2 H), 3.12 (t, J=12.8 Hz, 2 H), 3.22 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 3.35 - 3.43 (m, 2 H), 3.61 (tt, J=12.1, 3.6 Hz, 1 H), 3.73 - 3.76 (m, 1 H), 3.87 (br d, J=6.9 Hz, 1 H), 3.99 (br d, J=6.9 Hz, 1 H), 4.03 - 4.30 (m, 2 H), 7.64 (br d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.95 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 8.17 (br d, J=3.3 Hz, 1 H)

【1267】 **實例393-396**：[4-[2-[3-甲氧基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮異構體1、2、3和4

【1268】 依據與實例5的步驟1的程序類似的程序使用3-甲氧基環己烷甲酸和4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(在實例1和2的步驟2中所述)，

隨後依據與實例29的步驟3的程序類似的程序，隨後依據與實例355和356的步驟8的程序類似的程序使用4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸，隨後依次使用方法CS2、方法CS19和方法CS12（用Chiralpak AY柱（5 μm，250 x 30 mm），用（正庚烷95%，EtOH 5%） + 0.1% TEA洗脫（流速45 mL/min））進行異構體分離來製備實例393-397。

【1269】 **實例397**：(外消旋)-[4-(6-氟-2-硫代味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

【1270】 依據與實例364的程序類似的程序（在步驟2中使用4-(三級丁氧基羰基)硫代味啉-2-甲酸）製備實例397。

【1271】 **實例398**：(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

【1272】 依據與實例355和356的步驟8的程序類似的程序使用2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸製備實例398。LC/MS (m/z, M+H): 579；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.22 - 1.39 (m, 2 H), 1.62 - 1.75 (m, 2 H), 1.79 (br d, J=11.5 Hz, 2 H), 2.05 - 2.17 (m, 4 H), 2.19 - 2.29 (m, 2 H), 2.78 - 2.87 (部分隱藏m, 1 H), 3.01 - 3.12 (部分隱藏m, 2 H), 3.21 (tt, J=10.0, 4.0 Hz, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.44 - 3.61 (m, 1 H), 3.91 - 4.28 (m, 2 H), 7.27 - 7.43 (m, 3 H), 8.09 (d, J=3.3 Hz, 1 H)

【1273】 **實例399**：[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1274】 按照與實例355和356的程序類似的程序（在步驟6中使用2-甲氧基-2-甲基-丙醛）製備實例399。LC/MS (m/z, M+H): 538；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.62 (s, 6 H), 1.82 (br d, J=11.1 Hz, 2 H), 2.28 - 2.41 (m, 2

H), 3.05 - 3.18 (m, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 3.51 - 3.68 (m, 1 H), 4.08 - 4.25 (m, 2 H), 5.45 (br s, 2 H), 7.01 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1 H), 7.22 (br d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.16 (br d, J=3.0 Hz, 1 H), 12.53 - 12.85 (m, 1 H)

【1275】 **實例400和401**：[4-[6-氟-2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮異構體1和2

【1276】 實例400和401透過使用方法CS21對實例374的化合物進行對掌性分離來獲得。

【1277】 **實例402**：[4-[6-氟-2-[(2R,6R)-6-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮二鹽酸鹽

【1278】 依據與實例364的步驟2的程序類似的程序使用(2R,6R)-4-(三級丁氧基羰基)-6-甲基味啉-2-甲酸和[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮（在實例364的步驟1中所述），隨後依據與實例378的步驟2和3的程序類似的程序製備實例402。

【1279】 **實例403和404**：[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

【1280】 實例403和404透過使用方法CS21對實例377的化合物進行對掌性分離來獲得。

【1281】 實例403（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 536；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.76 - 1.86 (m, 2 H), 2.27 - 2.41 (m, 4 H), 3.05 - 3.15 (m, 2 H), 3.46 - 3.60 (m, 1 H), 3.67 (quin, J=7.4 Hz, 1 H), 3.79 - 3.87 (m, 1 H), 3.89 - 4.01 (m, 2 H), 4.05 - 4.26 (m, 3 H), 5.46 (br s, 2 H), 7.01 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.22 (br d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.12 (br d, J=2.9 Hz, 1 H), 12.32 -

12.85 (m, 1 H)

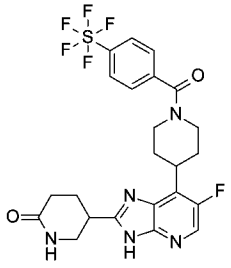
【1282】 實例404（異構體2）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 536；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.77 - 1.86 (m, 2 H), 2.20 - 2.38 (m, 4 H), 3.04 - 3.15 (m, 2 H), 3.53 (tt, J=12.1, 3.5 Hz, 1 H), 3.67 (quin, J=7.4 Hz, 1 H), 3.79 - 3.87 (m, 1 H), 3.89 - 3.99 (m, 2 H), 4.06 - 4.21 (m, 3 H), 5.45 (s, 2 H), 7.01 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 11.62 - 13.45 (m, 1 H)

【1283】 **實例405和406**：[4-[6-氟-2-[味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮異構體1和2

【1284】 實例405和406透過使用方法CS21對實例364的化合物進行對掌性分離來獲得。

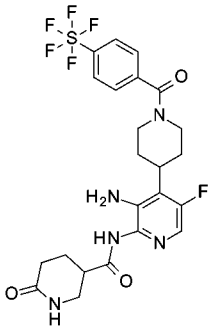
【1285】 實例405（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 536；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.77 - 1.88 (m, 2 H), 2.18 - 2.28 (m, 2 H), 2.79 - 2.84 (m, 2 H), 2.97 - 3.05 (m, 2 H), 3.06 - 3.26 (m, 4 H), 3.49 - 3.75 (m, 3 H), 3.82 - 3.93 (m, 1 H), 3.98 - 4.41 (m, 2 H), 4.69 (dd, J=9.6, 2.9 Hz, 1 H), 7.65 (br d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.95 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 8.17 (d, J=3.4 Hz, 1 H)

【1286】 **實例407**：(外消旋)-5-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮



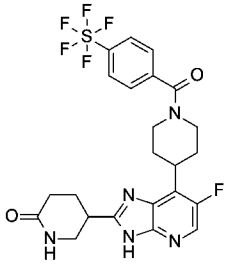
【1287】 **步驟1**：(外消旋)-N-[3-胺基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲醯

基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]-6-側氧基-哌啶-3-甲醯胺



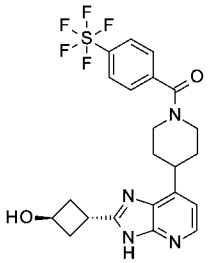
【1288】 向[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮（在實例364的步驟1中所述；120 mg，0.27 mmol）在無水DCM（4 mL）中的懸浮液中添加6-側氧基哌啶-3-甲酸（12 mg，0.08 mmol）、三乙胺（0.095 mL，0.68 mmol）和2-氯-甲基吡啶鎓氫碘酸鹽（86 mg，0.33 mmol），並且將混合物回流3小時，然後在室溫下攪拌12小時。12小時後，添加6-側氧基哌啶-3-甲酸（12 mg，0.08 mmol）、三乙胺（22.9 μL，0.16 mmol）和2-氯-甲基吡啶鎓氫碘酸鹽（22 mg，0.08 mmol），並且將所得混合物在回流下加熱2.5小時。然後將DCM溶液吸收到SCX柱筒（25 g）中，用MeOH洗脫，然後用混合物MeOH/NH_3-MeOH 2M洗脫，最後用NH_3/MeOH 2M洗脫，以得到154 mg（100%產率）的粗(外消旋)-N-[3-胺基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]-6-側氧基-哌啶-3-甲醯胺，將其在下一步驟中不經進一步純化而使用。

【1289】 **步驟2**：(外消旋)-5-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮

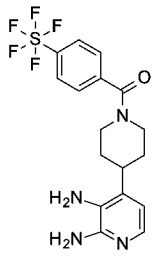


【1290】 向(外消旋)-N-[3-胺基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]-6-側氧基-哌啶-3-甲醯胺（154 mg，0.27 mmol）在無水CH_3CN（15 mL）中的溶液中添加乙酸（0.15 mL），並且將混合物在回流下攪拌4小時。然後，將反應混合物冷卻至室溫，濃縮至乾，用DCM稀釋並且首先用水洗滌，然後用飽和NaCl水溶液洗滌。將有機層分離，經$MgSO_4$乾燥，過濾並且蒸發，以得到145 mg的棕色油狀物。將粗材料在矽膠（SiO_2 15 g）上純化（用混合物DCM/MeOH 4%至6%洗脫），以得到51 mg（兩步產率為34%）的呈白色粉末的(外消旋)-5-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值548.1, 實測值548.4。

【1291】 **實例408**：(反式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮



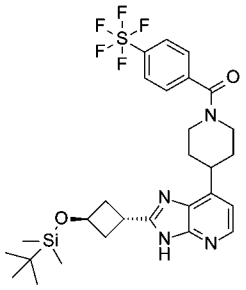
【1292】 **步驟1**：[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮



【1293】 向4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺鹽酸鹽（500 mg，1.88 mmol）在DMF（4 mL）中的溶液中添加DIEA（1.88 mL，7.54 mmol）。將反應混合物在0℃下

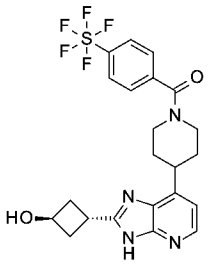
攪拌10分鐘，然後添加4-(五氟硫代)苯甲酸（492 mg，1.8855 mmol）和TATU（639 mg，1.88 mmol）。將反應混合物攪拌30分鐘，然後用水和AcOEt稀釋，並且轉移至分液漏斗中。將水層用AcOEt萃取，並且將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 40 g）上純化（用DCM/MeOH/NH_4OH 90/10/1洗脫），以得到320 mg（40%產率）的呈淡棕色固體的[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮。

【1294】 **步驟2**：(反式)-[4-[2-[3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基環丁基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



【1295】 使用在實例252的步驟1中所述的方案使用[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮（上一步驟）和3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基環丁烷甲酸（按照從反式-3-羥基環丁烷甲酸製備中間體I的方案製備）進行步驟2，以得到100 mg（68%產率）的呈白色粉末的(反式)-[4-[2-[3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基環丁基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮。

【1296】 **步驟3**：(反式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



【1297】 向[4-[2-[3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基環丁基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮（100 mg，0.16 mmol）在MeOH（2 mL）中的溶液中添加在EtOH中的2M HCl溶液（0.32 mL，0.65 mmol），並且將所得反應混合物在室溫下攪拌2小時。然後，將反應混合物在真空中濃縮，並且透過SCX柱筒（2 g）過濾，用MeOH洗脫，隨後用在MeOH中的2N NH_3溶液洗脫。將濾液在真空中濃縮，以得到43 mg（52%產率）的呈白色固體的(反式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值503.1, 實測值503.4。

【1298】 **實例409**：[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-環戊基-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

【1299】 按照與實例355和356的步驟6-8的程序類似的程序（在步驟6中使用環戊烷甲醛，並且在步驟8中使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸）製備實例409。LC/MS (m/z, M+H): 564；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.62 - 1.73 (m, 2 H), 1.73 - 1.86 (m, 4 H), 1.88 - 2.00 (m, 2 H), 2.03 - 2.13 (m, 2 H), 2.18 - 2.39 (m, 2 H), 3.09 (br t, J=12.1 Hz, 2 H), 3.30 (quin, J=8.0 Hz, 1 H), 3.47 - 3.60 (m, 1 H), 4.08 - 4.24 (m, 2 H), 5.45 (br s, 2 H), 7.01 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.08 (br d, J=3.1 Hz, 1 H), 12.22 - 12.73 (m, 1 H)

【1300】 **實例410-413**：[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[3-甲氧基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1、2、3和4

【1301】 依據與實例5的步驟1的程序類似的程序使用3-甲氧基環己烷甲酸和4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(在實例1和2的步驟2中所述)，隨後依據與實例29的步驟3的程序類似的程序，隨後依據與實例355和356的步驟8的程序類似的程序使用2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸，隨後依次使用方法CS2、方法CS10(柱(5 μm，250 x 30 mm)，用(正庚烷90%，EtOH 10%) + 0.1% TEA洗脫(流速40 mL))和方法CS20進行異構體分離來製備實例410-413。

【1302】 **實例414和415**：[4-[6-氟-2-[氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮異構體1和2

【1303】 實例414和415透過使用方法CS15對實例376的化合物進行對掌性分離來獲得。

【1304】 **實例416和417**：[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

【1305】 實例416和417透過使用方法CS15對實例375的化合物進行對掌性分離來獲得。

【1306】 實例416(異構體1)：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 564；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.74 - 2.08 (m, 5 H), 2.09 - 2.22 (m, 3 H), 2.25 - 2.44 (m, 2 H), 3.08 - 3.18 (m, 2 H), 3.18 - 3.27 (m, 1 H), 3.52 - 3.63 (m, 1 H), 3.63 - 3.91 (m, 4 H), 4.11 - 4.26 (m, 2 H), 5.47 (br s, 2 H), 7.04 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.12 (br s, J=1.4 Hz, 1 H), 12.26 - 12.73 (m, 1 H)

【1307】 **實例418和419**：[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

【1308】 實例418和419透過使用方法CS5對實例383的化合物進行對掌性分離來獲得。

【1309】 實例418（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 536；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 乙酸-d4, 100°C) δ ppm 1.82 (br d, J=12.3 Hz, 2 H), 1.93 - 2.11 (m, 2 H), 2.20 - 2.38 (m, 4 H), 3.10 (br t, J=12.5 Hz, 2 H), 3.57 (tt, J=12.1, 3.8 Hz, 1 H), 3.82 - 3.90 (m, 1 H), 3.96 - 4.05 (m, 1 H), 4.08 - 4.22 (m, 2 H), 5.07 (dd, J=7.3, 6.4 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.23 (br d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=3.3 Hz, 1 H)

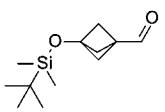
【1310】 **實例420和421**：[4-[6-氟-2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮異構體1和2

【1311】 實例420和421透過使用方法CS5對實例384的化合物進行對掌性分離來獲得。

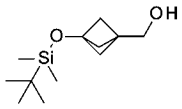
【1312】 實例420（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 521；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 乙酸-d4, 100°C) δ ppm 1.77 - 1.85 (m, 2 H), 1.92 - 2.13 (m, 2 H), 2.17 - 2.38 (m, 4 H), 3.12 (br t, J=12.4 Hz, 2 H), 3.59 (tt, J=12.2, 3.8 Hz, 2 H), 3.80 - 3.92 (m, 1 H), 3.96 - 4.06 (m, 1 H), 4.06 - 4.36 (m, 2 H), 5.08 (dd, J=7.3, 6.4 Hz, 1 H), 7.64 (br d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.95 (br d, J=8.5 Hz, 2 H), 8.16 (d, J=3.4 Hz, 1 H)

【1313】 **實例422**：[4-[6-氟-2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

【1314】 **中間體V**：3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醛

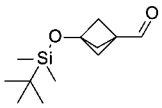


【1315】 **步驟1**：[3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基-1-雙環[1.1.1]戊基]甲醇



【1316】 在0ºC下，向中間體IV（345 mg，1.42 mmol）在THF（3 mL）中的溶液中添加在THF中的1M $LiAlH_4$溶液（2.85 mL，2.85 mmol）。然後將反應混合物溫熱至室溫並且攪拌2.5小時。然後，將反應混合物冷卻至0ºC並且用飽和硫酸鈉水溶液水解，然後溫熱至室溫並且攪拌30分鐘。然後將整個混合物過濾，用THF洗滌並且在真空中濃縮，以得到289 mg（89%產率）的呈無色油狀物的[3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基-1-雙環[1.1.1]戊基]甲醇。

【1317】 **步驟2**：3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醛



【1318】 在0ºC下，向[3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基-1-雙環[1.1.1]戊基]甲醇（280 mg，1.22 mmol）在DCM（6 mL）中的溶液中分批添加戴斯-馬丁氧化劑（624 mg，1.47 mmol）。將反應混合物在0ºC下攪拌10分鐘，隨後在室溫下攪拌2小時，然後用DCM稀釋並且用6 mL的飽和$NaHCO_3$水溶液、3 mL的5% $Na_2S_2O_3$水溶液稀釋。將整個混合物攪拌，然後在PTFE柱筒上過濾。將有機層在真空中濃縮，以得到殘餘物，將其在冷乙醚中研磨，並且過濾。將濾液在真空中濃縮，以得到271 mg（98%產率）的呈黃色油狀物的3-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醛，將其在下一步驟中不經進一步純化而使用。

【1319】 按照與實例355和356的步驟6的程序類似的程序使用中間體V和

[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮（在實例364的步驟1中所述），隨後按照與實例355和356的步驟7的程序類似的程序製備實例422。

【1320】 **實例423**：[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1321】 按照與實例355和356的步驟6的程序類似的程序使用中間體V和[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮（如在實例364的步驟1中所述使用2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲酸製備），隨後按照與實例355和356的步驟7的程序類似的程序製備實例423。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 548；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.75 - 1.86 (m, 2 H), 2.19 - 2.30 (m, 2 H), 2.25 (s, 6 H), 3.04 - 3.15 (m, 2 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 4.07 - 4.23 (m, 2 H), 5.32 - 5.56 (m, 2 H), 5.94 - 6.30 (m, 1 H), 7.01 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.22 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 12.42 - 12.90 (m, 1 H)

【1322】 **實例424**：(反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1323】 依據與實例5的步驟1的程序類似的程序使用[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2,3-二胺基-4-吡啶基)-1-哌啶基]甲酮（在實例408的步驟1中所述），隨後依據與實例355和356的步驟7的程序類似的程序製備實例424。

【1324】 **實例425**：[4-(2-環戊基-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮

【1325】 按照與實例355和356的步驟6-8的程序類似的程序（使用環戊烷

甲醛和4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（在實例355和356的步驟5中所述），並且在步驟8中使用4-(五氟-λ6-硫烷基)苯甲酸）製備實例425。

【1326】 **實例426**：[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【1327】 按照與實例429的程序類似的程序（在步驟3中使用3-甲氧基雙環[1.1.1]戊烷-1-甲醛）製備實例426。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 505；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.80 (br d, J=12.0 Hz, 2 H), 2.17 - 2.38 (m, 2 H), 2.31 (s, 6 H), 3.10 (br t, J=12.3 Hz, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 3.58 (br t, J=11.0 Hz, 1 H), 4.06 - 4.30 (m, 2 H), 7.40 (br d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.51 - 7.61 (m, 2 H), 8.13 (br d, J=3.3 Hz, 1 H), 12.63 - 12.93 (m, 1 H)

【1328】 **實例427**：[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮

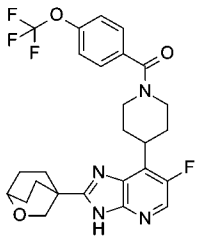
【1329】 按照與實例131的程序類似的程序使用2-羥基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯甲酸和6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽（如在實例381和382的第二步中所述製備）製備實例427。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 563；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.79 (br d, J=13.4 Hz, 2 H), 2.15 - 2.27 (m, 2 H), 2.31 (s, 6 H), 3.06 - 3.14 (部分隱藏m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 3.49 - 3.61 (m, 1 H), 3.88 - 4.36 (m, 2 H), 7.30 - 7.42 (m, 3 H), 8.13 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 9.98 - 10.61 (m, 1 H)

【1330】 **實例428**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

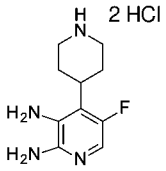
【1331】 按照與實例451的程序類似的程序（在步驟2中使用3-甲氧基雙環

[1.1.1]戊烷-1-甲醛）製備實例428。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 520；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.80 (br d, J=12.8 Hz, 2 H) 2.31 (s, 8 H) 3.08 (br t, J=12.7 Hz, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 3.43 - 3.67 (m, 1 H) 4.17 (br d, J=11.8 Hz, 2 H) 5.33 (br s, 2 H) 6.49 (br d, J=8.4 Hz, 1 H) 6.70 (br s, 1 H) 7.13 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.12 (br d, J=2.8 Hz, 1 H) 12.50 - 12.96 (m, 1 H)

【1332】 **實例429：**[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

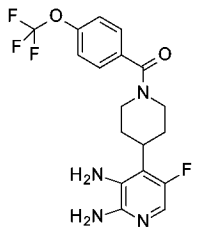


【1333】 **步驟1**：5-氟-4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺鹽酸鹽



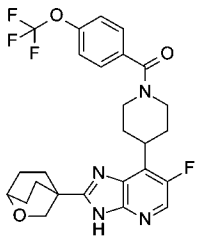
【1334】 向4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（742 mg，2.39 mmol）在MeOH（20 mL）中的溶液中添加5.98 mL的在二噁烷中的4N HCl溶液。將所得反應混合物在室溫下攪拌4小時，然後在真空中濃縮，以得到677 mg（100%產率）的呈橙色固體的5-氟-4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺鹽酸鹽，將其在下一步驟中不經進一步純化而使用。

【1335】 **步驟2**：[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



【1336】 向5-氟-4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺鹽酸鹽（338 mg，1.19 mmol）在DMF（5 mL）中的溶液中添加DIPEA（617 mg，0.83 mL，4.77 mmol）。然後，添加4-(三氟甲氧基)苯甲酸（246 mg，1.19 mmol）和TBTU（421 mg，1.31 mmol），並且將所得混合物在室溫下攪拌1小時。一小時後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液、水和鹽水洗滌。然後將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 24 g）上純化（用DCM/MeOH/NH_4OH 94/6/0.6洗脫），以得到400 mg（84%產率）的[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。

【1337】 **步驟3**：[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮



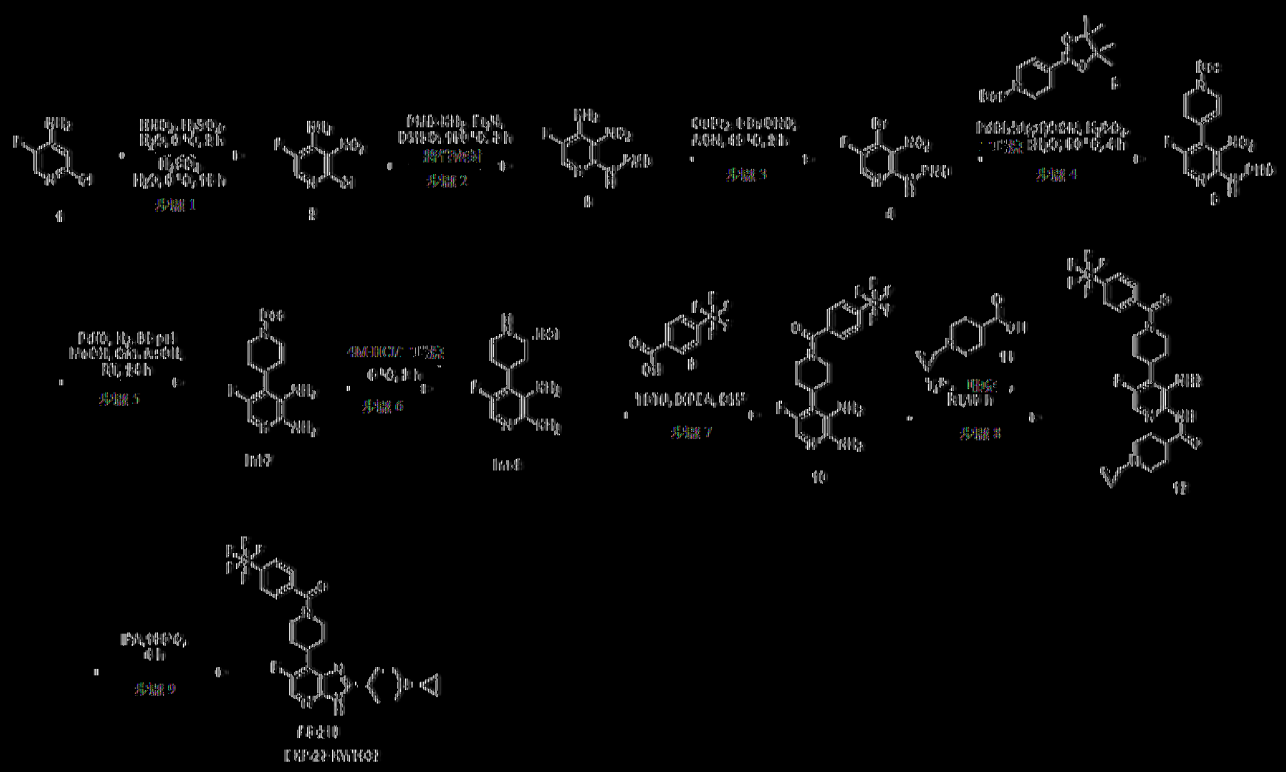
【1338】 在微波小瓶中依次引入[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（75 mg，0.19 mmol）、2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-4-甲醛（29 mg，0.21 mmol）和DMF（2 mL）。然後向此溶液中添加偏亞硫酸氫鈉（46 mg，0.24 mmol）。然後將小瓶密封並且在125℃下微波輻照90分鐘。90分鐘後，將小瓶冷卻至室溫，打開，用AcOEt稀釋，轉移至分液漏斗中，並且用AcOEt萃取兩次。然後將合併的有機層用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，並且在

真空中濃縮。將所得殘餘物透過快速層析法純化，以得到70 mg（72%產率）的[4-[6-氟-2-(2-氧 雜 雙 環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪 唑 並[4,5-b]吡 啶-7-基]-1-哌 啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 計算值519.2, 實測值519.4；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.71 - 1.92 (m, 4 H), 2.03 - 2.22 (m, 6 H), 2.23 - 2.40 (m, 2 H), 3.13 (br t, J=12.3 Hz, 2 H), 3.59 (tt, J=12.0, 3.8 Hz, 1 H), 3.84 (br s, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 4.12 - 4.29 (m, 2 H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 2 H), 8.15 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 12.14 - 13.00 (m, 1 H)

【1339】 **實例430**：[2-胺基-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮

【1340】 按照與實例293的步驟3的程序類似的程序使用2-胺基-5-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸和7-(4-哌啶基)-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶二鹽酸鹽（依據與實例12的步驟2類似的程序使用HCl代替TFA獲得）製備實例430。

【1341】 **實例431**：[4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



[1342] 步驟1：在0°C下，向2-氯-5-氟吡啶-4-胺（20.0 g，0.136 mol）在硫酸（200.0 mL）中的攪拌溶液中添加硝酸鉀（27.6 g，0.273 mol）。將反應物料在0°C下攪拌1小時。透過TLC和LCMS監測反應。完成後，允許反應物料達到室溫。添加冰水（100 mL），形成固體。將固體過濾並且充分乾燥，以得到粗化合物（20 g）。將在硫酸（200.0 mL）中的粗化合物（20 g）在室溫下攪拌16小時。透過TLC和LCMS監測反應。將反應物料添加到冰水（100 mL）中，將固體過濾並且充分乾燥，以得到呈黃色固體的2-氯-5-氟-3-硝基吡啶-4-胺（20.0 g，0.104 mol，產率：76.5%）。LC/MS: t_{RA} = 1.68 min, m/z: 189.9 [M+H]

[1343] 步驟2：在室溫下，向2-氯-5-氟-3-硝基吡啶-4-胺（20.0 g，0.104 mol）和N,N-二乙基乙胺（31.7 g，0.313 mol）在DMSO（200.0 mL）中的攪拌溶液中添加(4-甲氧基苯基)甲胺（28.6 g，0.209 mol）。將反應物料在160°C下攪拌2小時。透過TLC和LCMS監測反應。反應完成後，將反應混合物在減壓下濃縮，以得到粗物料，將其用冰水（300 mL）稀釋並且用乙酸乙酯萃取（2 × 200 mL）。

將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾，並且在減壓下濃縮，以得到粗物料。然後將粗品透過柱層析法純化，以得到呈黃色固體的5-氟-N2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2,4-二胺（20.0 g，0.0684 mol，產率：65.5%）。LC/MS: t_{RA}= 1.68 min, m/z: 292 [M+H]。

【1344】 **步驟3**：在45°C下，向二溴銅（15.3 g，0.0684 mol）和亞硝酸三級丁酯（14.1 g，0.137 mol）在乙腈（200 mL）中的攪拌溶液中添加5-氟-N2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2,4-二胺（20.0 g，0.0684 mol）。將反應物料在氬氣環境下在45°C下攪拌2小時。透過TLC和LCMS監測反應。將反應物料在減壓下濃縮，以得到粗物料，將其用4M HCl水溶液（500 mL）稀釋並且用乙酸乙酯萃取（200 mL x 2）。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾並且在減壓下濃縮，以得到粗品。將粗物料透過柱純化，以得到呈黃色固體的4-溴-5-氟-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-胺（15.0 g，0.0421 mol，產率：61.5%）。LC/MS: t_{RA}= 1.95 min, m/z: 356 [M+H]。

【1345】 **步驟4**：向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環戊硼烷-2-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯（15.0 g，0.0485 mol）和4-溴-5-氟-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-硝基-吡啶-2-胺（34.6 g，0.0970 mol）在1,4-二噁烷（150 mL）和水（50.0 mL）中的攪拌溶液中添加K_2CO_3（13.4 g，0.0970 mol），並且在氬氣下脫氣15 min。然後添加$PdCl_2$(dppf).DCM錯合物（3.55 g，0.00485 mol），並且將反應混合物在90°C下攪拌16小時。透過TLC和LCMS監測反應進程。反應完成後，將反應物料透過矽藻土床過濾。將濾液用乙酸乙酯（500 mL）稀釋，用水（500 mL）洗滌，將有機層分離並且經無水Na_2SO_4乾燥並且在減壓下濃縮。將粗化合物（30 g）吸附在矽膠上並且透過重力柱純化，以得到呈黃色膠狀液體的所需產物4-[5-氟

-2-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-3-硝基-4-吡啶基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯（15.0 g，0.0327 mol，產率：67.4%）。LC/MS: t_{RA}= 2.63 min, m/z: 459 [M+H]。

【1346】 **步驟5**：在惰性蒙氣下，向4-[5-氟-2-[(4-甲氧基苯基)甲基胺基]-3-硝基-4-吡啶基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-甲酸三級丁酯（10.0 g，0.0218 mol）在甲醇（200 mL）中的攪拌溶液中添加10% Pd/C（2.32 g，50%濕），並且添加催化量的乙酸（1.31 g，0.0218 mol），然後將反應混合物在室溫下在parr搖床中在100 psi的氫氣蒙氣下攪拌過夜持續16小時。透過TLC和LCMS監測反應進程。將反應混合物透過矽藻土床過濾並且用乙醇洗滌並且濃縮至乾。將粗化合物（9 g）吸附在矽膠上並且透過重力柱層析法純化，以得到呈黃色固體的4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（4.00 g，0.0129 mol，產率：59.1%）。LC/MS: t_{RA}= 1.67 min, m/z: 311 [M+H]。

【1347】 **步驟6**：在氬氣環境下，向4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（1.00 g，0.00322 mol）在二氯甲烷（10.0 mL）中的攪拌溶液中添加在二噁烷中的4M氫氯酸（8.05 mL，0.0322 mol），然後將反應混合物在室溫下攪拌1小時。透過TLC和LCMS監測反應進程。將反應物料在減壓下濃縮，以得到粗物料，將其用乙醚（50 mL）研磨並且傾析溶劑，並且將固體充分乾燥，以得到呈灰白色固體的5-氟-4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺（1 g，0.00476 mol，產率：148%）。

【1348】 **步驟7**：在0°C下，向4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸（1.00 g，0.00403 mol）和N,N-二乙基乙胺（1.22 g，0.0121 mol）、[苯並三唑-1-基氧基(二甲基胺基)亞甲基]-二甲基-銨四氟硼酸鹽（1.94 g，0.00604 mol）在N,N-二甲基甲醯胺（10.0 mL）中的攪拌溶液中添加5-氟-4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺（0.847 g，

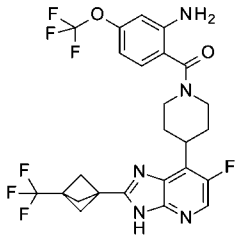
0.00403 mol）。將反應物料在氬氣環境下，在室溫下攪拌1小時。透過TLC和LCMS監測反應。將反應混合物在減壓下濃縮，以得到粗物料，將其用冰水（100 mL）稀釋並且用乙酸乙酯萃取（100 mL x 2）。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾並且在減壓下濃縮，以得到粗品。將粗物料透過柱層析法純化，以得到呈黃色固體的[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮（1.00 g，0.00227 mol，產率：56.4%）。LC/MS: t_{RA}= 1.57 min, m/z: 441 [M+H]。

【1349】 **步驟8**：在0°C下向1-環丙基哌啶-4-甲酸（0.0768 g，0.000454 mol）和[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮（0.100 g，0.000227 mol）在吡啶（2.00 mL）中的攪拌溶液中添加3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽（0.0653 g，0.000341 mol），並且將反應物料在室溫下攪拌2小時。透過TLC和LCMS監測反應。將反應物料在減壓下濃縮，以得到粗物料，將其用水（100 mL）稀釋並且用乙酸乙酯（100 mL）萃取。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾並且在減壓下濃縮，以得到粗化合物，將其透過柱純化，以得到呈灰白色固體的N-[3-胺基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]-1-環丙基-哌啶-4-甲醯胺（0.100 g，0.000101 mol，產率：44.7%）。LC/MS: t_{RA}= 1.70 min, m/z: 592 [M+H]。

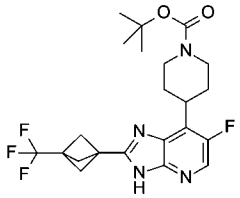
【1350】 **步驟9**：在室溫下向N-[3-胺基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-2-吡啶基]-1-環丙基-哌啶-4-甲醯胺（100 mg，0.100 mol）在丙-2-醇（2.00 mL）中的攪拌溶液中添加K_2CO_3（13.8 mg，0.100 mol），並且將反應物料在100°C下攪拌5 h。透過TLC和LCMS監測反應。將反應混合物在減壓下濃縮，以得到粗物料，將其用水（100 mL）稀釋並且用乙酸乙酯（100 mL）萃取。將有機層分離，經Na_2SO_4乾燥，過濾並且在減壓下濃縮，以得到粗品，將其透

過製備型HPLC純化，以得到呈灰白色固體的[4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮（17 mg，2.96e-5 mol，產率：29%）。LC/MS: t_{RA}= 1.58 min, m/z: 574 [M+H]；HPLC: t_{RA}= 5.72 min, 99.02%；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (s, 1 H) 7.99 - 8.06 (m, 2 H) 7.64 - 7.72 (m, 2 H) 4.59 - 4.74 (m, 1 H) 3.51 - 3.67 (m, 2 H) 2.98 - 3.09 (m, 2 H) 2.80 - 2.97 (m, 2 H) 2.23 - 2.35 (m, 4 H) 1.91 - 1.99 (m, 2 H) 1.74 - 1.88 (m, 3 H) 1.58 - 1.73 (m, 2 H) 0.38 - 0.48 (m, 2 H) 0.26 - 0.35 (m, 2 H)

【1351】 **實例432**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



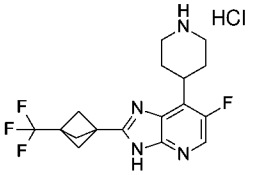
【1352】 **步驟1**：4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯



【1353】 在0℃下，向4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（在實例355和356的步驟5中所述；100 mg，0.32 mmol）在DMF（5 mL）中的溶液中依次添加3-(三氟甲基)雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸（58 mg，0.32 mmol）、三乙胺（225 μL，1.61 mmol）和TATU（156 mg，0.48 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌3小時。3小時後，將反應混合物在真空中濃縮（浴溫55℃），然後

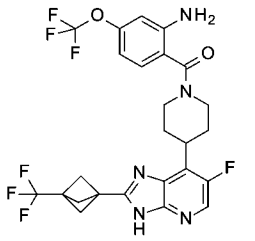
用AcOEt和飽和$NaHCO_3$水溶液稀釋。將水層用AcOEt萃取三次，並且將合併的有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 12 g）上純化（用DCM/MeOH 90/10洗脫），以得到95 mg（43%產率）的呈白色粉末的4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯。

【1354】 **步驟2**：6-氟-7-(4-哌啶基)-2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽



【1355】 使用在實例355和356的步驟7中所述的方案進行步驟2，以得到82 mg（100%產率）的呈白色粉末的6-氟-7-(4-哌啶基)-2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶鹽酸鹽。

【1356】 **步驟3**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



【1357】 按照在實例355和356的步驟8中所述的方案使用2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸和三乙胺代替DIPEA進行步驟3，以得到64 mg（62%產率）的呈白色固體的[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計

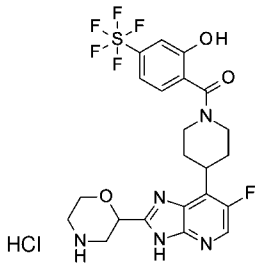
算值558.2, 實測值558.4；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 30°C) δ ppm 1.77 (br d, J=11.8 Hz, 2 H), 2.06 - 2.30 (m, 2 H), 2.46 (s, 6 H), 2.91 - 3.25 (m, 2 H), 3.48 - 3.64 (m, 1 H), 3.73 - 4.74 (m, 2 H), 5.50 - 5.65 (m, 2 H), 6.52 (br dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1 H), 6.68 (br s, 1 H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.23 (br d, J=2.8 Hz, 1 H), 13.20 - 13.41 (m, 1 H)

【1358】 **實例433和434**：[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮異構體1和2

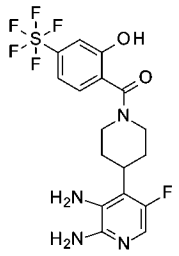
【1359】 實例433和434透過使用方法CS10對實例386的化合物進行對掌性分離來獲得。

【1360】 實例433（異構體1）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 550；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.55 - 1.75 (m, 2 H), 1.77 - 2.08 (m, 6 H), 2.16 - 2.36 (m, 2 H), 3.10 (br t, J=12.5 Hz, 2 H), 3.51 - 3.70 (m, 2 H), 3.95 - 4.06 (m, 1 H), 4.08 - 4.25 (m, 2 H), 4.65 (dd, J=10.1, 2.6 Hz, 1 H), 5.45 (br s, 2 H), 7.01 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.15 (br d, J=2.9 Hz, 1 H), 12.26 - 12.96 (m, 1 H)

【1361】 **實例435**：(外消旋)-[4-(6-氟-2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮鹽酸鹽

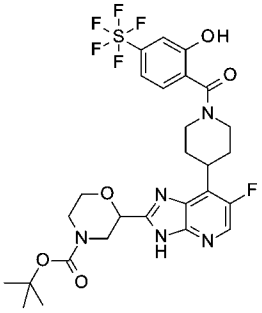


【1362】 **步驟1**：[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮



【1363】 在室溫下，向5-氟-4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺二鹽酸鹽（實例74的步驟1，140 mg，0.49 mmol）在DMF（1.5 mL）中的溶液中添加N,N-二異丙基乙胺（258 mg，1.98 mmol）。然後，添加2-羥基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸（169 mg，0.64 mmol）和TBTU（238 mg，0.74 mmol）在DMF（1.5 mL）中的溶液，隨後添加N,N-二異丙基乙胺（64 mg，0.49 mmol）。將整個混合物在室溫下攪拌12小時，然後在真空中濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 120 g）上純化（用DCM/MeOH 95/5至90/10洗脫），以得到83 mg（37%產率）的呈白色粉末的[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮。

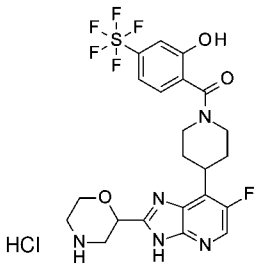
【1364】 **步驟2**：2-[6-氟-7-[1-[2-羥基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉-4-甲酸三級丁酯



【1365】 按照在實例355和356的步驟6中所述的方案使用[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮和N-Boc-2-味啉甲醛進行步驟2，以得到37 mg（33%產率）的呈白色固體的2-[6-氟-7-[1-[2-羥基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉-4-甲

酸三級丁酯。

【1366】 **步驟3**：(外消旋)-[4-(6-氟-2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮鹽酸鹽



【1367】 在室溫下，將2-[6-氟-7-[1-[2-羥基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]味啉-4-甲酸酯（36 mg，0.05 mmol）溶解在2.5 mL的在i-PrOH中的5M HCl溶液中。將整個混合物攪拌一小時，濃縮，以得到32 mg（100%產率）的呈黃色固體的(外消旋)-[4-(6-氟-2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮鹽酸鹽。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值552.1, 實測值552.4；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.80 (br d, J=12.0 Hz, 2 H) 2.18 - 2.31 (m, 2 H) 2.85 - 3.38 (m部分隱藏, 4 H) 3.42 - 3.70 (m, 3 H) 3.85 - 4.47 (m, 4 H) 5.19 (dd, J=10.3, 2.8 Hz, 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 2 H) 7.44 (d, J=1.9 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=3.4 Hz, 1 H) 8.81 - 10.88 (m, 2 H)

【1368】 **實例436**：[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【1369】 按照與實例432的步驟3的程序類似的程序使用4-(三氟甲氧基)苯甲酸製備實例436。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 543；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6 和乙酸-d4, 100°C) δ ppm 1.82 (br d, J=13.3 Hz, 2 H), 2.17 - 2.32 (m, 2 H), 2.47 (s, 6

H), 3.05 - 3.18 (m, 2 H), 3.59 (tt, J=12.0, 3.5 Hz, 1 H), 4.09 - 4.32 (m, 2 H), 7.39 (br d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.56 (br d, J=8.6 Hz, 2 H), 8.17 (d, J=3.4 Hz, 1 H)

【1370】 **實例437**：[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【1371】 按照與實例429的步驟3的程序類似的程序使用2-甲氧基-2-甲基丙醛製備實例437。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 463；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6和三氟乙酸-d1, 100℃) δ ppm 1.69 (s, 6 H), 1.80 - 1.92 (m, 2 H), 1.93 - 2.00 (m, 2 H), 3.09 - 3.19 (m, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.77 (tt, J=11.7, 3.7 Hz, 1 H), 4.15 - 4.35 (m, 2 H), 7.39 (br d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 3 H), 8.52 (d, J=5.9 Hz, 1 H)

【1372】 **實例438和439**：[4-[6-氟-2-[四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮異構體1和2

【1373】 實例438和439透過使用方法CS10對實例389的化合物進行對掌性分離來獲得。

【1374】 **實例440和441**：(反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和(順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1375】 按照與實例364的步驟1的程序類似的程序使用2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸，隨後按照與實例355和356的步驟2的程序類似的程序使用4-[三級丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基環己烷甲醛的順式/反式混合物（按照針對中間體V的製備所述的程序從中間體III製備），隨後按照與實例355和356的步驟7的程序類似的程序（在純化過程中分離順式/反式異構體）製備實例440和441。

【1376】 **實例442和443**：(順式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮和(反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【1377】 按照與實例429的步驟3的程序類似的程序使用4-甲氧基環己烷甲醛製備實例442和443。

【1378】 實例442（順式異構體）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 521；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.55 - 1.65 (m, 2 H), 1.75 - 1.85 (m, 4 H), 1.85 - 1.95 (m, 2 H), 1.95 - 2.09 (m, 2 H), 2.19 - 2.42 (m, 2 H), 2.89 - 3.00 (m隱藏, 1 H), 3.10 (br t, J=12.3 Hz, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 3.40 - 3.48 (m, 1 H), 3.55 (qd, J=8.0, 3.8 Hz, 1 H), 4.05 - 4.33 (m, 2 H), 7.39 (br d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.56 (br d, J=8.1 Hz, 2 H), 8.09 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 12.02 - 12.78 (m, 1 H)

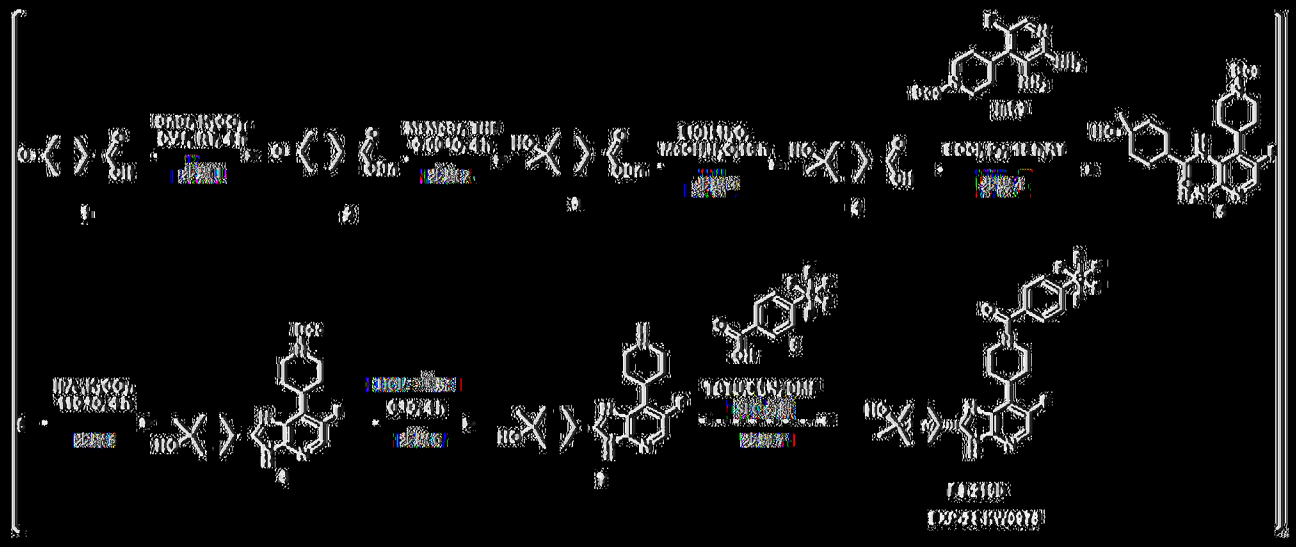
【1379】 實例443（反式異構體）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 521.5；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.27 - 1.41 (m, 2 H), 1.62 - 1.76 (m, 2 H), 1.80 (br d, J=12.4 Hz, 2 H), 2.12 (br d, J=10.4 Hz, 4 H), 2.20 - 2.39 (m, 2 H), 2.80 - 2.91 (m, 1 H), 3.10 (br t, J=12.3 Hz, 2 H), 3.17 - 3.25 (m, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.48 - 3.63 (m, 1 H), 4.08 - 4.31 (m, 2 H), 7.39 (br d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.56 (br d, J=8.1 Hz, 2 H), 8.10 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 12.03 - 12.83 (m, 1 H)

【1380】 **實例444**：[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【1381】 按照與實例429的程序類似的程序（在步驟3中使用2-甲氧基-2-甲基丙醛）製備實例444。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 481；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.62 (s, 6 H), 1.82 (br d, J=12.6 Hz, 2 H), 2.23 - 2.43 (m, 2

H), 3.01 - 3.20 (m, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 3.50 - 3.69 (m, 1 H), 4.02 - 4.36 (m, 2 H), 7.40 (br d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.55 (br d, J = 8.4 Hz, 2 H), 8.16 (br s, 1 H), 12.33 - 12.98 (m, 1 H)

[1382] 實例445：(反式) (4-(6-氟-2-(4-羥基-4-甲基環己基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-基)(4-(乙氟-λ⁶-硫烷基)苯基)甲酮



[1383] 步驟1：在室溫下向4-側氧基環己烷甲酸（10.0 g，0.0703 mol）在DMF（50.0 mL）中的攪拌溶液中添加碳酸鉀（19.4 g，0.141 mol）和溴甲苯（24.1 g，0.141 mol），並且在室溫下攪拌16小時。透過TLC和LCMS監測反應進程。完成後（TLC和LC/MS），將反應混合物用水（100 mL）淬滅，用乙酸乙酯萃取（2 x 50 mL），將有機層經硫酸鈉乾燥並且在真空下濃縮，以得到粗品。將粗品透過閃蒸柱純化（以10%乙酸乙酯/己烷作為洗脫液），以得到呈淺棕色液體的4-側氧基環己烷甲酸苄酯（11.0 g，0.0474 mol，產率：67.3%）。LC/MS: t_{RA} = 3.443 min, m/z: 233.2 [M+H]⁺。

[1384] 步驟2：在0°C下向4-側氧基環己烷甲酸苄酯（10.0 g，0.0431 mol）在四氫呋喃（50.0 mL）中的攪拌溶液中添加溴(甲基)鎂（1.00 mmol/L，25.0 mL，2.50e-5 mol），然後在65°C下攪拌3小時。透過TLC和LCMS監測反應進程。完成

後（TLC和LC/MS），將反應混合物用飽和氯化銨溶液淬滅，用乙酸乙酯萃取（2 x 20 mL），將有機層經硫酸鈉乾燥並且在真空下濃縮，以得到粗物料，將其透過閃蒸柱純化（用在己烷中的30%乙酸乙酯），以得到呈無色液體的4-羥基-4-甲基-環己烷甲酸苄酯（2.00 g，0.00805 mol，產率：18.7%）。

【1385】 **步驟3：**在室溫下，向4-羥基-4-甲基-環己烷甲酸苄酯（1.50 g，0.00604 mol）在甲醇（10.0 mL）和水（2.00 mL）中的攪拌溶液中添加氫氧化鋰（0.723 g，0.0302 mol）。將反應混合物加熱至60°C持續4小時並且透過TLC和LCMS進行監測。完成後（TLC和LC/MS），將反應混合物在真空下濃縮，用水（10 mL）稀釋，使用稀HCl調節pH至酸性，用10% MeOH/DCM萃取(2 x 50 mL)，將合併的有機層用鹽水（50 mL）洗滌，經硫酸鈉乾燥並且在真空下濃縮，以得到粗物料並且用乙腈重結晶，並且過濾無機鹽，濃縮濾液，以得到呈無色膠狀物的4-羥基-4-甲基-環己烷甲酸（1 g，0.00822 mol，產率：81%）。LC/MS: t_{RA}= 0.306 min, m/z: 157 [M-H]

【1386】 **步驟4：**向4-羥基-4-甲基-環己烷甲酸（0.250 g，0.00158 mol）在吡啶（10.0 mL）中的攪拌溶液中添加4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（0.490 g，0.00158 mol）並且冷卻至0°C，然後在0°C下添加3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽（0.454 g，0.00237 mol），並且在室溫下攪拌16小時。透過TLC和LCMS監測反應進程。完成後（TLC和LC/MS），將反應混合物用水（10 mL）稀釋，用乙酸乙酯萃取（2 x 10 mL）。將有機層經硫酸鈉乾燥並且在真空下濃縮，以得到4-[2-胺基-5-氟-3-[(4-羥基-4-甲基-環己烷羰基)胺基]-4-吡啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯(0.500 g，0.00111 mol，產率：70.2%)。

LC/MS: t_{RA}= 1.713 min, m/z: 449.2 [M-H]

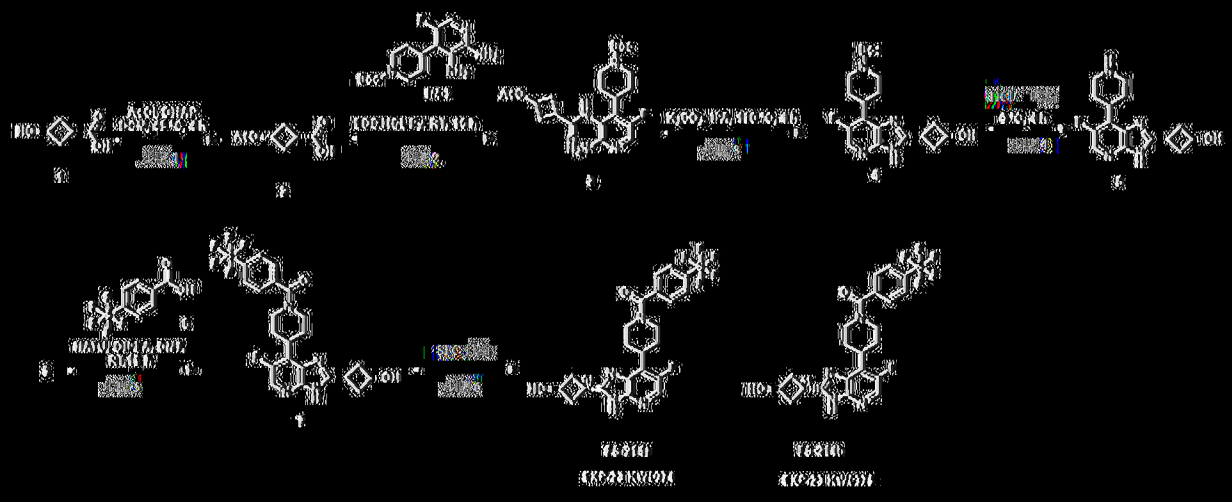
【1387】 **步驟5**：在室溫下，向4-[2-胺基-5-氟-3-[(4-羥基-4-甲基-環己烷羰基)胺基]-4-吡啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（0.500 g，0.00111 mol）在丙-2-醇（10.00 mL）中的攪拌溶液中添加碳酸鉀（0.153 g，0.00111 mol）。將反應混合物在100℃下攪拌3小時。完成後（TLC和LC/MS），透過TLC和LCMS監測反應混合物。完成後（TLC和LC/MS），將反應混合物在真空下濃縮，用水（10 mL）稀釋，用乙酸乙酯萃取（2 x 10 mL）。將有機層經硫酸鈉乾燥並且在真空下濃縮，以得到粗4-[6-氟-2-(4-羥基-4-甲基-環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（0.410 g，0.000948 mol，產率：85.4%）。LC/MS: t_{RA}= 1.63 min, m/z: 433.1 [M+H]

【1388】 **步驟6**：將4-[6-氟-2-(4-羥基-4-甲基-環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（0.400 g，0.000925 mol）在二氯甲烷（5.00 mL）中的攪拌溶液冷卻至0℃，並且在0℃下添加在二噁烷中的氫氯酸（5.00 mL，0.000116 mol），並且在室溫下攪拌3小時。透過TLC和LCMS監測反應進程。將反應混合物在真空下濃縮並且用己烷研磨，以得到呈棕色固體的粗物料4-[6-氟-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-環己醇（80.0%，0.350 g，0.000842 mol，產率：91.1%）。LC/MS: t_{RA}= 0.19 min, m/z: 331.15 [M-H]

【1389】 **步驟7**：向4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸（0.200 g，0.000806 mol）在DMF（5.00 mL）中的攪拌溶液中添加[苯並三唑-1-基氧基(二甲基胺基)亞甲基]-二甲基-銨四氟硼酸鹽（0.388 g，0.00121 mol），冷卻至0℃，然後添加N,N-二乙基乙胺（0.0815 g，0.000806 mol），攪拌5 min，添加4-[6-氟-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-甲基-環己醇（0.321 g，0.000967 mol）。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。透過TLC和LCMS監測反應混合物。完成後（TLC和

LC/MS），將反應混合物用水（10 mL）稀釋，用乙酸乙酯萃取（2 x 10 mL）。將有機層經硫酸鈉乾燥並且在真空下濃縮，以得到粗品。將粗品透過製備型HPLC純化（樣品代碼：EXP-23-LJ66-049-C，移動相：A：在水中的0.1% HCOOH，B：ACN，柱：Gemini NX（250 mm x 21.2 mm），5.0 μm，流速：18 ml/min，梯度程序設計器：時間 %B 0 20 2 30 8 60，純度 > 95%），將純級分濃縮，以得到呈白色固體的(反式)-[4-[6-氟-2-(4-羥基-4-甲基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮（0.0520 g，9.24e-5 mol，產率：11.5%）。LC/MS: t_{RA} = 1.798 min, m/z: 561.15 [M+H]。HPLC: t_{RA} = 5.64 min, 95.7%；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 - 8.20 (m, 1 H) 7.98 - 8.06 (m, 2 H) 7.61 - 7.70 (m, 2 H) 4.62 - 4.78 (m, 1 H) 4.31 - 4.39 (m, 1 H) 3.47 - 3.69 (m, 3 H) 2.80 - 3.02 (m, 3 H) 1.90 - 2.07 (m, 3 H) 1.60 - 1.90 (m, 8 H) 1.40 - 1.57 (m, 3 H)

[1390] 實例446和448：(順式)-[4-[6-氟-2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮和(反式)-[4-[6-氟-2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮



[1391] 步驟1：在室溫下向3-羥基環丁烷甲酸（1.00 g，0.00861 mol）在

DCM（10.00 mL）中的攪拌溶液中添加N,N-二甲基吡啶-4-胺（0.105 g，0.000861 mol）和乙醯氯（1.01 g，0.0129 mol），並且加熱至45°C持續4小時。透過TLC和LCMS監測反應進程。完成後（TLC和LC/MS），將反應混合物用水（10 mL）淬滅，用DCM萃取（2 x 25 mL），將有機層經硫酸鈉乾燥並且在真空下濃縮，以得到粗物料。將粗品透過閃蒸柱純化（用在己烷中的40%乙酸乙酯），以得到呈無色膠狀液體的3-乙醯氧基環丁烷甲酸（1.10 g，0.00696 mol，產率：80.8%）。

LC/MS: t_{RA}= 0.690 min, m/z: 157.1 [M-H]

【1392】 **步驟2：**向3-乙醯氧基環丁烷甲酸（0.250 g，0.00158 mol）在吡啶（10.0 mL）中的攪拌溶液中添加4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯（0.491 g，0.00158 mol）並且冷卻至0°C，然後在0°C下添加2-(氯甲氧基)乙基-三甲基-甲矽烷（0.198 g，0.00119 mol），並且在室溫下攪拌16小時。透過TLC和LCMS監測反應混合物。完成後（TLC和LC/MS），將反應混合物用水（10 mL）稀釋，用乙酸乙酯萃取（2 x 10 mL）。將有機層經硫酸鈉乾燥並且在真空下濃縮，以得到4-[3-[(3-乙醯氧基環丁烷羰基)胺基]-2-胺基-5-氟-4-吡啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（50.0%，0.500 g，0.000555 mol，產率：35.1%）。LC/MS: t_{RA}= 1.748 min, m/z: 449.15 [M-H]

【1393】 **步驟3：**在室溫下，向4-[3-[(3-乙醯氧基環丁烷羰基)胺基]-2-胺基-5-氟-4-吡啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（0.500 g，0.00111 mol）在丙-2-醇（5.00 mL）中的攪拌溶液中添加碳酸鉀（0.460 g，0.00333 mol）。將反應混合物在100°C下攪拌3小時。透過TLC和LCMS監測反應混合物。完成後（TLC和LC/MS），將反應混合物在真空下濃縮，用水（10 mL）稀釋，用乙酸乙酯萃取（2 x 10 mL）。將有機層經硫酸鈉乾燥並且在真空下濃縮，以得到粗品。LC/MS: t_{RA}= 2.14 min,

m/z: 389.15 [M-H]

【1394】 **步驟4：**將4-[2-(3-乙醯氧基環丁基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（0.500 g，0.00116 mol）在二氯甲烷（5.00 mL）中的攪拌溶液冷卻至0°C，並且在0°C下添加在二噁烷中的氫氯酸（1M）（5.00 mL，0.000116 mol），並且在室溫下攪拌3小時。透過TLC和LCMS監測反應進程。完成後（TLC和LC/MS），將反應混合物在真空下濃縮並且用己烷研磨，以得到粗物料3-[6-氟-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環丁醇（0.400 g，0.00138 mol，產率：119%）。LC/MS: t_{RA}= 0.203 min, m/z: 288.95 [M-H]

【1395】 **步驟5：**向4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸（0.200 g，0.000806 mol）在DMF（5.00 mL）中的攪拌溶液中添加[二甲基胺基(三唑並[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-二甲基-銨六氟磷酸鹽（0.460 g，0.00121 mol），冷卻至0°C，然後添加N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺（0.521 g，0.00403 mol），攪拌5分鐘，添加3-[6-氟-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環丁醇（0.281 g，0.000967 mol）。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。透過TLC和LCMS監測反應混合物。完成後（TLC和LC/MS），將反應混合物用水（10 mL）稀釋，用乙酸乙酯萃取（2 x 10 mL），將有機層經硫酸鈉乾燥並且在真空下濃縮，以得到粗品，將其透過製備型HPLC純化（樣品代碼：EXP-23-LJ66-045-C，移動相：A＝在水中的0.1% HCOOH，B＝ACN，柱：Gemini NX（250 mm x 21.2 mm），5.0 μm，流速：18 mL/min，梯度程式設計器：時間 %B 0 20 2 30 8 60，純度＞95%），將純級分濃縮，以得到呈白色固體的[4-[6-氟-2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮（0.210 g，0.000403 mol，產率：50.1%）。LC/MS: t_{RA}= 3.017 min, m/z: 521 [M-H]

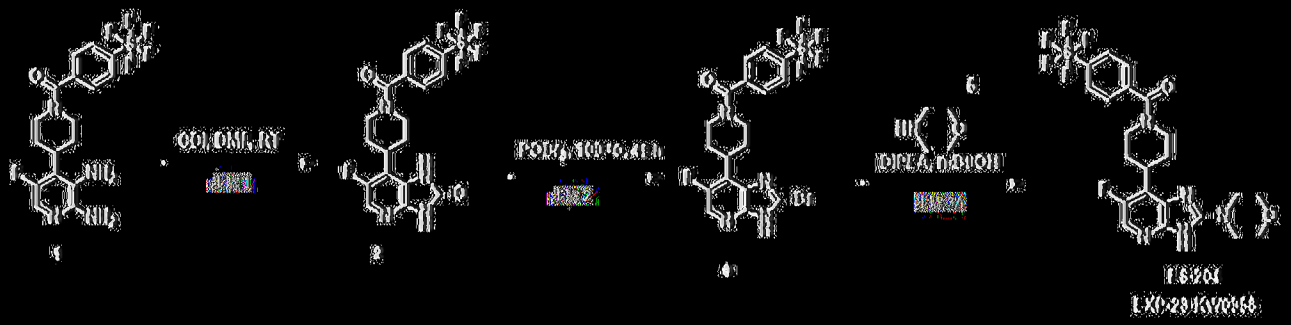
【1396】 **步驟6**：對掌性分離：對於對掌性分離，對210 mg進行SFC純化，（對掌性方法：柱：CHIRALPAK-IC（150 X 4.6 mm X 5 μm），移動相：(A) 正己烷，(B) IPA : MeOH（50 : 50），等度：80 : 20（A : B），流速：1.0 ml/min，稀釋劑：EtOH，柱溫：25°C）。對掌性分離後，將純級分凍乾，以得到(順式)-(4-(6-氟-2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-基)(4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基)甲酮（0.127 g，0.000244 mol，產率：63.5%）。LC/MS: t_{RA}= 3.28 min, m/z: 521 [M+H]。HPLC: t_{RA}= 5.46 min, 98.93%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.84 - 12.97 (m, 1 H) 8.12 - 8.20 (m, 1 H) 7.98 - 8.09 (m, 2 H) 7.64 - 7.76 (m, 2 H) 5.22 - 5.35 (m, 1 H) 4.58 - 4.75 (m, 1 H) 4.04 - 4.23 (m, 1 H) 3.48 - 3.67 (m, 2 H) 2.91 - 3.15 (m, 2 H) 2.61 - 2.70 (m, 3 H) 2.20 - 2.33 (m, 5 H) 1.70 - 1.94 (m, 2 H)。對掌性HPLC: t_{RA}= 6.65 min, 99.4%。以及(反式)-(4-(6-氟-2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-基)(4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基)甲酮（0.00850 g，1.63e-5 mol，產率：4.25%）。LC-MS: t_{RA}= 3.08 min, m/z: 521 [M+H]。HPLC: t_{RA}= 4.25 min, 97.60%。對掌性HPLC: t_{RA}= 7.61 min, 98.4%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 - 8.26 (m, 1 H) 8.10 - 8.18 (m, 1 H) 8.00 - 8.08 (m, 2 H) 7.99 - 8.05 (m, 2 H) 7.64 - 7.73 (m, 2 H) 7.61 - 7.66 (m, 1 H) 5.18 - 5.26 (m, 1 H) 4.63 - 4.72 (m, 1 H) 4.41 - 4.54 (m, 1 H) 3.52 - 3.66 (m, 3 H) 2.57 - 2.67 (m, 3 H) 2.18 - 2.41 (m, 4 H)

【1397】 **實例447**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1398】 按照與實例451的步驟2的程序類似的程序使用2-甲氧基-2-甲基丙醛，隨後按照與實例451的步驟3的程序類似的程序製備實例447。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 496；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.62 (s, 6 H), 1.81

(br d, J = 12.1 Hz, 2 H), 2.26 - 2.42 (m, 2 H), 3.01 - 3.19 (m, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 3.50 - 3.69 (m, 1 H), 4.17 (br d, J = 12.1 Hz, 2 H), 5.33 (br s, 2 H), 6.49 (br d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.64 - 6.73 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.15 (br s, 1 H), 12.44 - 12.95 (m, 1 H)

[1399] 實例419：4-(6-氟-2-N,N-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮



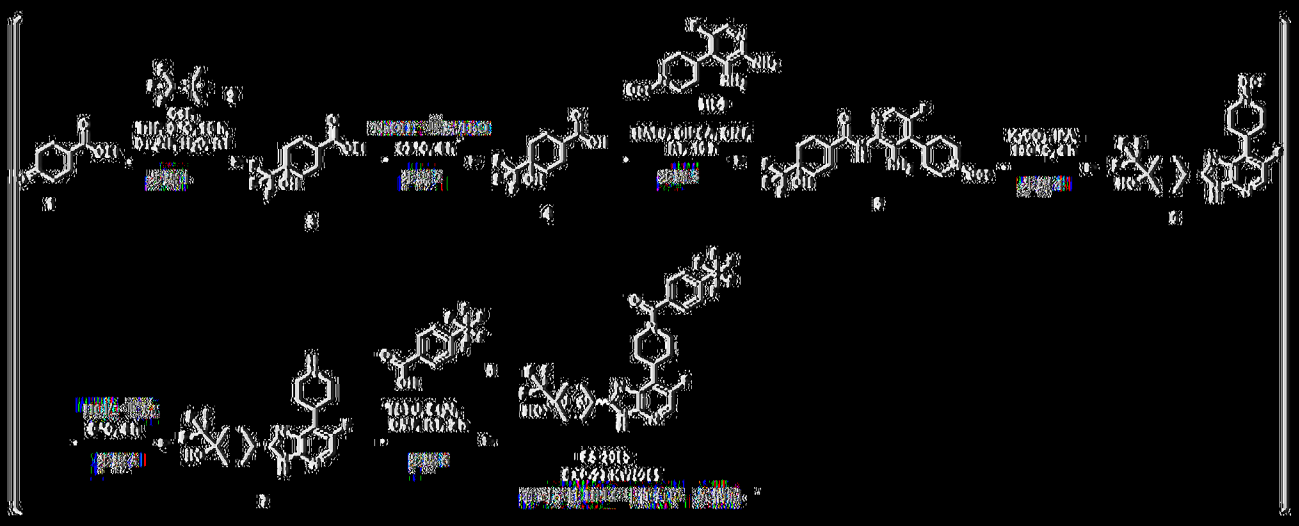
[1400] 步驟1：在室溫下向[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮（0.800 g，0.00182 mol）在DMF（5.00 mL）中的攪拌溶液中添加二(咪唑-1-基)甲酮（1.47 g，0.00908 mol），並且在室溫下攪拌16小時。透過TLC和LCMS監測反應進程。完成後（TLC和LC/MS），將反應混合物用水（10 mL）淬滅，將沉澱出的固體過濾，用己烷（10 mL）洗滌，以得到呈灰白色固體的粗6-氟-7-[1-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-1,3-二氫咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮（80.0%，0.500 g，0.000858 mol，產率：47.2%）。LC/MS: t_{RA} = 1.65 min, m/z: 467 [M+H]⁺。

[1401] 步驟2：將6-氟-7-[1-[4-(三氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-1,3-二氫咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮（0.400 g，0.000858 mol）在$POBr_3$（4.0 g）中的攪拌溶液加熱至110°C，並且在110°C下攪拌16小時。透過TLC和LCMS監測反應進程。完成後（TLC和LC/MS），將反應混合物用飽和$NaHCO_3$（10 mL）淬滅，用EtOAc萃取（2 x 10 mL），將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，然後將有機層在真

空下濃縮，以得到呈棕色固體的粗[4-(2-溴-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮（20.0%，0.300 g，0.000113 mol，產率：13.2%）。LC/MS: t_{RA}= 1.828 min, m/z: 531 [M+2]。

【1402】 **步驟3**：在室溫下向[4-(2-溴-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮（0.200 g，0.000378 mol）在正丁醇（5.00 mL）中的攪拌溶液中添加N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺（0.147 g，0.00113 mol）和味啉（0.0988 g，0.00113 mol），並且加熱至100°C持續16小時。透過TLC和LCMS監測反應進程。完成後（TLC和LC/MS），將反應混合物在真空下濃縮，用水（10 mL）稀釋，用乙酸乙酯萃取（2 x 10 mL）。將有機層經硫酸鈉乾燥並且在真空下濃縮，以得到粗品，將其透過製備型HPLC純化，（移動相：A = 在水中的0.1% HCOOH，B = ACN，柱：X SELECT（250 mm x 20.0 mm），5.0 µm，流速：15 ml/min，梯度程序設計器：時間 %B 0 10 2 20 8 50，純度 > 95%），將純級分濃縮，以得到呈灰白色固體的[4-(6-氟-2-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮（0.0124 g，2.32e-5 mol，產率：6.13%）。LC/MS: t_{RA}= 1.763 min, m/z: 536 [M+H]。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.04 - 12.20 (m, 1 H) 7.94 - 8.09 (m, 2 H) 7.74 - 7.89 (m, 1 H) 7.54 - 7.70 (m, 2 H) 4.54 - 4.77 (m, 1 H) 3.67 - 3.83 (m, 4 H) 3.48 - 3.61 (m, 6 H) 2.85 - 3.00 (m, 1 H) 2.16 - 2.37 (m, 2 H) 1.57 - 1.90 (m, 2 H)。

【1403】 **實例450**：(反式)-[4-[6-氟-2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮



[1404] 步驟1：在0°C下，向4-側氧基環己烷甲酸乙酯（5.00 g，0.0294 mol）和氟化鉀（5.35 g，0.0353 mol）在1,2-二甲氧基乙烷（50.0 mL）中的攪拌溶液中逐滴添加二甲基(三氟甲基)甲矽烷（5.01 g，0.0353 mol）。將反應混合物溫熱至室溫並且在環境溫度下攪拌16小時。16小時後，在0°C下，逐滴添加四丁基氟化銨（7.68 g，0.0294 mol），攪拌30 min。透過TLC和LCMS監測反應。完成後（TLC和LC/MS），將揮發物蒸發，並且將殘餘物用冰水（50 mL）淬滅，用乙酸乙酯萃取（3 × 50 mL）。將所有有機物用水（2 × 20 mL）、飽和鹽水溶液（20 mL）洗滌，並且將有機物經Na_2SO_4乾燥，濾出並且濃縮，以得到呈棕色油狀物的粗化合物，將其透過柱層析法純化（使用己烷/EtOAc作為洗脫液）。將用在己烷中的20% EtOAc洗脫的產物濃縮，以得到呈無色油狀物的4-羥基-4-(三氟甲基)環己烷甲酸乙酯（3.50 g，0.0146 mol，產率：49.6%）。LC/MS: t_{RA} = 2.786 min, m/z: 239.2 [M-H]

[1405] 步驟2：在0°C下，向4-羥基-4-(三氟甲基)環己烷甲酸乙酯（3.50 g，0.0146 mol）在1,4-二噁烷（35.0 mL）中的攪拌溶液中逐滴添加在水（3.5 ml）中的NaOH（0.699 g，0.0175 mol）。將反應混合物溫熱至室溫並且在80°C下攪拌2小時。透過TLC和LCMS監測反應。完成後（TLC和LC/MS），將揮發物蒸

發，並且將殘餘物用冰水（20 mL）淬滅，用乙醚萃取（3 × 25 mL）。將水層用4N HCl酸化，將沉澱的固體過濾並且乾燥，以得到呈灰白色固體的4-羥基-4-(三氟甲基)環己烷甲酸（2.00 g，0.00943 mol，產率：64.7%）。LC/MS: t_{RA}= 1.70 min, m/z: 211.1 [M-H]

【1406】 **步驟3：**在0°C下，向4-羥基-4-(三氟甲基)環己烷甲酸（1.00 g，0.00471 mol）、4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-甲酸三級丁酯(1.46 g，0.00471 mol）、N-乙基-N-異丙基-丙-2-胺（0.609 g，0.00471 mol）和2,4,6-三丙基-1,3,5,2λ5,4λ5,6lλ5-三氧雜三亞膦烷2,4,6-三氧化物（2.25 g，0.00707 mol）在N,N-二甲基甲醯胺（10.0 mL）中的攪拌溶液中。將反應混合物溫熱至室溫並且在環境溫度下攪拌16小時。透過TLC和LCMS監測反應。完成後（TLC和LC/MS），將反應混合物用冰水（20 mL）淬滅，將沉澱的固體過濾並且乾燥，以得到的4-[3-胺基-5-氟-2-[[4-羥基-4-(三氟甲基)環己烷羰基]胺基]-4-吡啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（1.60 g，0.00317 mol，產率：67.3%），將其不經進一步純化而用於下一步驟。LC/MS: t_{RA}= 2.608 min, m/z: 503.2 [M-H]

【1407】 **步驟4：**向4-[2-胺基-5-氟-3-[[4-羥基-4-(三氟甲基)環己烷羰基]胺基]-4-吡啶基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（1.80 g，0.00357 mol）和碳酸鉀（1.48 g，0.0107 mol）在丙-2-醇（15.0 mL）中的攪拌溶液中。將反應混合物在100 °C下攪拌4小時。透過TLC和LCMS監測反應。完成後（TLC和LC/MS），將揮發物蒸發，並且將殘餘物用冰水（10 mL）淬滅，用EtOAc萃取（3 × 25 mL）。將有機物用水（2 × 10 mL）、飽和鹽水溶液（10 mL）洗滌，並且將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並且濃縮，以得到呈棕色固體的粗化合物。將粗材料用乙醚研磨，以得到呈灰白色固體的4-[6-氟-2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]

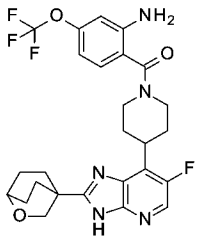
吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（1.20 g，0.00247 mol，產率：69.1%）。LC/MS: t_{RA}= 2.08 min, m/z: 487.15 [M+H]

【1408】 **步驟5**：在0°C下，向4-[6-氟-2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-甲酸三級丁酯（0.403 g，0.000828 mol）在1,4-二噁烷（10.0 mL）中的攪拌溶液中逐滴添加氯化氫（0.0604 g，0.00166 mol）。將反應混合物溫熱至室溫並且在室溫下攪拌2小時。透過TLC和LCMS監測反應。完成後（TLC和LC/MS），將揮發物蒸發，並且將殘餘物用乙醚研磨，以得到呈棕色固體的4-[6-氟-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-(三氟甲基)環己醇（0.700 g，0.00181 mol，產率：73.4%）。LC/MS: t_{RA}= 1.98 min, m/z: 387.10 [M+H]

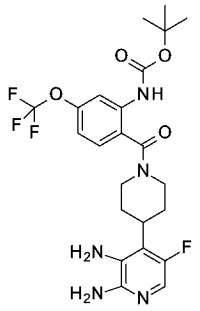
【1409】 **步驟6**：在0°C下向4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲酸（0.247 g，0.000994 mol）在N,N-二甲基甲醯胺（6.0 mL）中的攪拌溶液中添加[苯並三唑-1-基氧基(二甲基胺基)亞甲基]-二甲基-銨四氟硼酸鹽（0.399 g，0.00124 mmol）和N,N-二乙基乙胺（0.251 g，0.00248 mol）並且繼續反應15分鐘，然後在0°C下添加4-[6-氟-7-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-(三氟甲基)環己醇（0.320 g，0.000828 mmol）。將反應混合物溫熱至室溫並且在室溫下攪拌16小時。透過TLC和LCMS監測反應。完成後（TLC和LC/MS），將揮發物蒸發，並且將殘餘物用冰水（30 mL）淬滅，用EtOAc萃取（3 × 30 mL）。將有機物用水（2 × 30 mL）、飽和鹽水溶液（20 mL）洗滌，並且將有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並且濃縮，以得到粗化合物，將其透過製備型HPLC純化（移動相A：在水中的0.1% TFA，移動相B：乙腈，柱：ZODIAC-C18（19 * 250 mm），5 um，流速：17 ml/min，溶解度：ACN + THF，梯度：時間 %B 0 30 2 40 8 70）；將純級分凍乾，以得到呈灰白色固體的(反式)-(4-(6-氟-2-(4-羥基-4-(三氟甲基)環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-

基)哌啶-1-基)(4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基)甲酮（14 mg，0.00002 mol，產率：2.74%）。LC-MS: t_{RA}= 1.83 min, m/z: 617.15 [M+H]；HPLC: t_{RA}= 4.01 min, 90.02%；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 - 8.27 (m, 1 H) 7.92 - 8.07 (m, 2 H) 7.59 - 7.76 (m, 2 H) 5.73 - 5.98 (m, 1 H) 4.60 - 4.79 (m, 1 H) 3.22 - 3.41 (m, 2 H) 2.83 - 3.06 (m, 3 H) 1.78 - 2.07 (m, 8 H) 1.54 - 1.78 (m, 3 H)。^{19}F NMR (272 MHz, DMSO-d_6) δ= -68.90 (s,1F), -71.41 (s,1F), -74.50 (s,1F), -82.86 (s,1F), -185.43 (m, 1F)。對掌性HPLC: t_{RA}= 7.50 min, 94.62% (*ee*)（方法柱：REGIS(S,S) WHELK-01（150 X 4.6 mm X 5 μm），移動相：(A) 正己烷，(B) 在EtOH : IPA : MeOH（1 : 1 : 1）中的0.1% NH_4OH，等度：70 : 30（A : B），流速：1.0 ml/min）。

【1410】 **實例451：**[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮



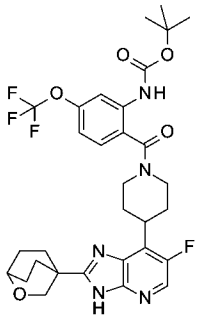
【1411】 **步驟1**：N-[2-[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯



【1412】 向5-氟-4-(4-哌啶基)吡啶-2,3-二胺鹽酸鹽（338 mg，1.19 mmol）在DMF（5 mL）中的溶液中添加DIPEA（617 mg，0.83 mL，4.77 mmol）。然

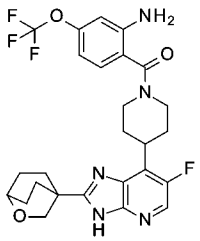
後，添加2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酸（383 mg，1.19 mmol）和TBTU（421 mg，1.31 mmol），並且將所得混合物在室溫下攪拌1小時。一小時後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液、水和鹽水洗滌。然後將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並且在真空中濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 24 g）上純化（用DCM/MeOH/NH_4OH 94/6/0.6洗脫），以得到508 mg（82%產率）的N-[2-[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯。

【1413】 **步驟2**：N-[2-[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯



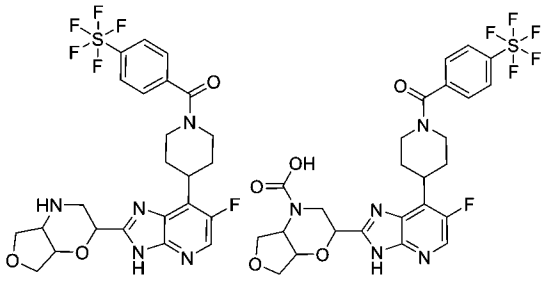
【1414】 在微波小瓶中依次引入N-[2-[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯（75 mg，0.15 mmol）、2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-4-甲醛（23 mg，0.16 mmol）和DMF（2 mL）。然後向此溶液中添加偏亞硫酸氫鈉（36 mg，0.19 mmol）。然後將小瓶密封並且在125℃下微波輻照90分鐘。90分鐘後，將小瓶冷卻至室溫，打開，用AcOEt稀釋，轉移至分液漏斗中，並且用AcOEt萃取兩次。然後將合併的有機層用水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，在真空中濃縮。將所得殘餘物透過快速層析法純化，以得到92 mg（100%產率）的呈淡黃色蠟狀物的N-[2-[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸三級丁酯。

【1415】 **步驟3**：[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

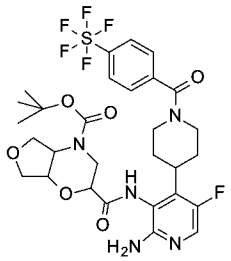


【1416】 向N-[2-[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸酯（92 mg，0.14 mmol）在MeOH（1 mL）中的溶液中添加800 μL的在二噁烷中的4N HCl溶液。將所得反應混合物在室溫下攪拌16小時。16小時後，將反應混合物在真空中濃縮，並且將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 12 g）上純化（用DCM/iPrOH 90/10洗脫），以得到12 mg（7%產率）的2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮。LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值534.2, 實測值534.4；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.67 - 1.85 (m, 4 H), 2.00 - 2.20 (m, 6 H), 2.23 - 2.41 (m, 2 H), 3.08 (br t, J=12.1 Hz, 2 H), 3.45 - 3.64 (m, 1 H), 3.76 - 3.85 (m, 1 H), 4.03 (s, 2 H), 4.17 (br d, J=12.1 Hz, 2 H), 5.33 (br s, 2 H), 6.49 (br d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.70 (br s, 1 H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.11 (br d, J=3.0 Hz, 1 H), 12.14 - 12.95 (m, 1 H)

【1417】 **實例452和455**：(外消旋)-[4-[2-(3,4,4a,5,7,7a-六氫-2H-呋喃並[3,4-b][1,4]噁唄-2-基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮和(外消旋)-2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氫呋喃並[3,4-b][1,4]噁唄-4-甲酸

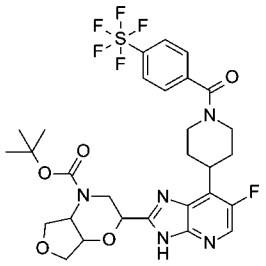


【1418】 **步驟1**：2-[[2-胺基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3-吡啶基]胺基甲醯基]-2,3,4a,5,7,7a-六氫呋喃並[3,4-b][1,4]噁𠯿-4-甲酸三級丁酯



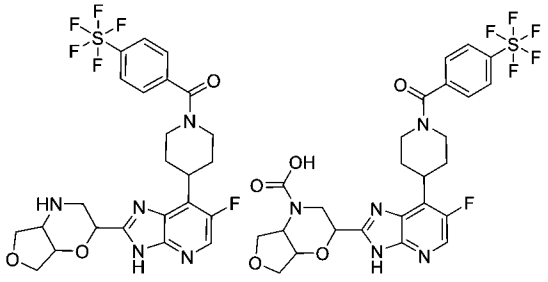
【1419】 按照在實例364的步驟2中所述的方案使用[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮（在實例364的步驟1中所述）和4-[(三級丁氧基)羰基]-六氫-2H-呋喃並[3,4-b]味啉-2-甲酸進行步驟1，以得到110 mg（56%產率）的呈棕色固體的2-[[2-胺基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3-吡啶基]胺基甲醯基]-2,3,4a,5,7,7a-六氫呋喃並[3,4-b][1,4]噁𠯿-4-甲酸三級丁酯。

【1420】 **步驟2**：2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氫呋喃並[3,4-b][1,4]噁𠯿-4-甲酸三級丁酯



【1421】 在2-5 mL微波小瓶中，向2-[[2-胺基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3-吡啶基]胺基甲醯基]-2,3,4a,5,7,7a-六氫呋喃並[3,4-b][1,4]噁𠯿-4-甲酸三級丁酯（110 mg，0.08 mmol）在i-PrOH（3 mL）中的溶液中添加K_2CO_3（22 mg，0.16 mmol）。將小瓶密封並且在110℃下微波輻照一小時。一小時後，將反應混合物在真空中濃縮，用DCM和水稀釋，轉移至分液漏斗中，並且用DCM萃取三次。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 24 g）上純化（用DCM/i-PrOH 100/0至90/10洗脫），以得到48 mg（42%產率）的呈白色固體的2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氫呋喃並[3,4-b][1,4]噁𠯿-4-甲酸三級丁酯。

【1422】 **步驟3**：(外消旋)-[4-[2-(3,4,4a,5,7,7a-六氫-2H-呋喃並[3,4-b][1,4]噁𠯿-2-基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮和(外消旋)-2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氫呋喃並[3,4-b][1,4]噁𠯿-4-甲酸



【1423】 向2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑

並[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氫呋喃並[3,4-b][1,4]噁吩-4-甲酸三級丁酯(65 mg，0.096 mmol)在DCM(5 mL)中的溶液中添加0.19 mL的在二噁烷中的4M HCl溶液（0.19 mL，0.78 mmol），並且將所得反應混合物在室溫下攪拌48小時。然後，將反應混合物在真空中濃縮，用AcOEt和水稀釋，轉移至含有飽和$NaHCO_3$水溶液的分液漏斗中，並且用AcOEt萃取兩次。然後將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並且濃縮。將所得殘餘物在矽膠（SiO_2 12 g）上純化（用DCM/i-PrOH 100/0至90/10洗脫），以得到12 mg（18%產率）的呈白色固體的(外消旋)-2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氫呋喃並[3,4-b][1,4]噁吩-4-甲酸和10 mg（17%產率）的呈白色固體的(外消旋)-[4-[2-(3,4,4a,5,7,7a-六氫-2H-呋喃並[3,4-b][1,4]噁吩-2-基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮。

【1424】 實例452：LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值578.5, 實測值578.4

【1425】 實例455：LC/MS (m/z, M+H, 方法1): 計算值622.1, 實測值622.4

【1426】 **實例453和454**：(反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和(順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1427】 實例453和454透過使用方法CS14對實例391的化合物進行異構體分離來獲得。

【1428】 實例453(反式異構體)：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 550；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.82 (br d, J=11.4 Hz, 2 H), 2.35 - 2.43 (m, 4 H),

2.59 - 2.69 (m, 2 H), 3.10 (t, J=12.5 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 3.48 - 3.60 (m, 1 H), 3.61 - 3.70 (m, 1 H), 4.06 - 4.25 (m, 3 H), 5.45 (br s, 2 H), 7.01 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.23 (br d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.10 (br s, 1 H), 12.42 - 12.72 (m, 1 H)

【1429】 實例454（順式異構體）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 550；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.77 - 1.86 (m, 2 H), 2.24 - 2.37 (m, 4 H), 2.61 - 2.71 (m, 2 H), 3.05 - 3.16 (m, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.21 - 3.28 (m, 1 H), 3.49 - 3.63 (m, 1 H), 3.88 - 3.97 (m, 1 H), 4.09 - 4.22 (m, 2 H), 5.44 (br s, 2 H), 7.02 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.10 (br s, 1 H), 12.37 - 12.77 (m, 1 H)

【1430】 **實例456**：(外消旋)-[4-[2-(1,1-二側氧基-1,4-噻噻烷-2-基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮

【1431】 依據與實例364的步驟2的程序類似的程序使用4-三級丁氧基羰基-1,1-二側氧基-1,4-噻噻烷-2-甲酸以得到2-[[2-胺基-5-氟-4-[1-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3-吡啶基]胺基甲醯基]-1,1-二側氧基-1,4-噻噻烷-4-甲酸三級丁酯，隨後依據與實例355和356的步驟7的程序類似的程序製備實例456。

【1432】 **實例457**：[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

【1433】 依據與實例429的程序類似的程序（在步驟3中使用3-甲氧基環丁烷-1-甲醛）製備實例457。LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 493；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C, 非對映異構體的混合物90/10) δ ppm 1.81 (br d, J=13.1 Hz, 2 H), 2.17 - 2.44 (m, 4 H), 2.59 - 2.73 (m, 2 H), 3.04 - 3.16 (m, 2 H), 3.16 - 3.30 (m, 4 H), 3.49 - 3.61 (m, 0,9 H), 3.61 - 3.72 (m, 0,1 H), 3.87 - 3.98 (m, 0,9 H), 4.10 - 4.29 (m,

2,10 H), 7.39 (br d, J=7.9 Hz, 2 H), 7.53 - 7.59 (m, 2 H), 8.10 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 12.16 - 13.01 (m, 1 H)

【1434】 **實例458**：(2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1435】 依據與實例451的程序類似的程序（在步驟2中使用3-甲氧基環丁烷-1-甲醛）製備實例458。LC/MS (m/z, M+H, 方法3): 508；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6和乙酸-d4, 100°C, 非對映異構體的混合物70/30) δ ppm 1.81 (br d, J=12.6 Hz, 2 H), 2.19 - 2.44 (m, 4 H), 2.60 - 2.72 (m, 2 H), 3.02 - 3.15 (m, 2 H), 3.17 - 3.31 (m, 4 H), 3.55 (ddd, J=12.1, 8.5, 4.1 Hz, 0,7 H), 3.67 (tt, J=9.6, 4.5 Hz, 0,3 H), 3.87 - 4.02 (m, 0,7 H), 4.10 - 4.28 (m, 2,30 H), 6.46 - 6.54 (m, 1 H), 6.70 (br s, 1 H), 7.11 - 7.21 (m, 1 H), 8.06 - 8.14 (m, 1 H)

【1436】 **實例459和460**：(順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮和(反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮

【1437】 依據與實例451的程序類似的程序（在步驟2中使用4-甲氧基環己烷甲醛）製備實例459和460。

【1438】 實例459（順式異構體）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 536；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.54 - 1.65 (m, 2 H), 1.74 - 1.84 (m, 4 H), 1.85 - 1.94 (m, 2 H), 1.94 - 2.07 (m, 2 H), 2.19 - 2.38 (m, 2 H), 2.88 - 3.02 (m隱藏, 1 H), 3.08 (td, J=12.8, 2.0 Hz, 2 H), 3.26 (s, 3 H), 3.38 - 3.46 (m, 1 H), 3.47 - 3.62 (m, 1 H), 4.17 (br d, J=12.8 Hz, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 6.49 (br d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.65 - 6.73 (m, 1 H),

7.15 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 12.11 - 12.73 (m, 1 H)

【1439】 實例460（反式異構體）：LC/MS (m/z, M+H, 方法2): 536.5；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 100°C) δ ppm 1.23 - 1.39 (m, 2 H), 1.60 - 1.75 (m, 2 H), 1.80 (br d, J=12.5 Hz, 2 H), 2.11 (br d, J=10.8 Hz, 4 H), 2.19 - 2.36 (m, 2 H), 2.84 (tt, J=11.5, 3.3 Hz, 1 H), 3.01 - 3.12 (m, 2 H), 3.21 (tt, J=10.3, 3.7 Hz, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.46 - 3.58 (m, 1 H), 4.17 (br d, J=12.1 Hz, 2 H), 5.34 (s, 2 H), 6.49 (dd, J=8.3, 1.1 Hz, 1 H), 6.66 - 6.74 (m, 1 H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=3.4 Hz, 1 H), 12.11 - 12.69 (m, 1 H)

【1440】 **實例461**：(外消旋)-7-[6-氟-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-2-氧雜-5-氮雜螺[3.5]壬烷-5-甲酸

【1441】 依據與實例364的步驟2的程序類似的程序使用5-三級丁氧基羰基-2-氧雜-5-氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸鈉和[4-(2,3-二胺基-5-氟-4-吡啶基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮（在實例429的步驟2中所述），隨後依據與實例378類似的程序製備實例461。

【1442】 實例462-化合物的ERK5抑制活性

【1443】 進行以下兩種測定來評估實例的化合物的ERK5抑制活性：一種基於細胞的測定和一種無細胞的生化測定。測定的結果示於下表2中。

【1444】 *細胞ERK5活性的抑制*

【1445】 使用標準感染方案透過來自SBI的慢病毒pGreenFire1 MEF2 EF1 Neo（參考號TR030VA-N）轉導腎癌細胞株SN12C。pGreenFire1 MEF2 EF1 Neo允許在帶有MEF2轉錄應答元件的最小啟動子的控制下表現螢光素酶基因。透過遺傳黴素處理來選擇攜帶報告構築體的細胞。然後透過基於piggyback的質粒

pCM4007對所選擇的細胞進行轉座，從而允許在TREG3啟動子（一種多西環素調節的啟動子）的控制下表現組成性啟動的MEK5DD。透過嘌呤黴素處理來選擇轉座的細胞。在多西環素處理（1 μg/ml）後，MEK5DD得到表現。MEK5DD啟動磷酸化MEF2C蛋白的ERK5。啟動的MEF2C蛋白可以與其轉錄應答元件結合。然後，螢光素酶得到表現。在96孔板（96F nuncleon ref137101，thermofisher）中，將50,000個細胞接種在142.5 μl的含有10%胎牛血清、1%麩醯胺酸和1 μg/ml多西環素的RPMI培養基中。24小時後，在7.5 μl培養基（含2% DMSO，以得到0.1%的最終濃度）中添加化合物，以獲得所需的濃度（0.3-10000 nM）。根據製造商的方案使用Bright Glo發光細胞測定套組（目錄號E2610）（Promega）測量螢光素酶活性。使用Tecan SPARK每孔讀取0.2秒來測定發光。使用用於Microsoft Excel的XLFIT5採用方法205計算IC_{50}值。IC_{50}值表示與DMSO處理的對照細胞相比將可測量的發光訊號抑制50%的化合物濃度。

【1446】 *ERK5抑制的無細胞測定*

【1447】 進行測定來測量每種化合物抑制ERK5酶活性的能力。透過時間分辨福斯特共振能量轉移（FRET）系統評價化合物效力。將催化結構域啟動的蛋白ERK5（CarnaBiosciences #04-146）以4 nM與不同濃度的化合物混合，並且在室溫下培育30分鐘。添加1 mM ATP和1 μM生物素化合成肽的混合物（Biosyntan GmbH）。該合成肽代表在N末端生物素化的真核生物轉譯起始因子4E結合蛋白1（參見例如，登錄號NP_004086.1下的序列）的胺基酸30-52。在37℃下30分鐘後，透過添加由12.5 μg/ml鏈黴親和素-XL665、1 nM抗P-4EBP1抗體和300 ng/ml抗兔K抗體組成的FRET試劑來測量ERK5對肽的磷酸化。在室溫下90分鐘後，在來自BMG Labtech的Pherastar FSX多模式檢測器上讀取螢光訊號（Exc

340 nm，Em1 620 nm，Em2 665 nm）。IC_{50}值表示與僅DMSO對照相比將可測量的螢光訊號抑制50%的化合物濃度。

【1448】 **表2：基於細胞的測定和無細胞測定的結果**

化合物（實例編號）	基於細胞的測定（IC_{50}，以nM計）	無細胞測定（IC_{50}，以nM計）
1	95	108
2	134	140
3	35	21
4	35	38
5	26	22
6	420	77
7	57	54
8	87	58
9	47	37
10	3582	2737
11	37	65
12	31	47
13	75	44
14	1025	2813
15	23	64
16	341	56
17	42	366
18	765	1200
19	115	386
20	122	213
21	2441	637
22	32	24
23	211	185
24	150	148
25	179	148
26	79	140
27	98	151
28	83	110
29	23	11
30	279	377
31	229	324
32	240	353
33	328	678
34	86	102
35	2337	1700

化合物（實例編號）	基於細胞的測定（IC_{50}，以nM計）	無細胞測定（IC_{50}，以nM計）
36	143	136
37	47	47
38	416	845
39	236	302
40	664	1460
41	644	2250
42	192	424
43	115	147
44	52	40
45	311	519
46	149	207
47	111	157
48	3046	4490
49	1178	2170
50	189	145
51	158	89
52	2955	15300
53	>10000	262
54	534	776
55	1998	3520
56	216	288
57	57	85
58	>10000	-
59	5294	23360
60	471	1039
61	291	495
62	627	492
63	368	74
64	869	1017
65	97	46
66	914	2345
67	163	181
68	146	198
69	122	367
70	57	90
71	383	963
72	83	25
73	200	60
74	305	74
75	25	73
76	77	165

化合物（實例編號）	基於細胞的測定（IC_{50}，以nM計）	無細胞測定（IC_{50}，以nM計）
77	166	648
78	3603	-
79	7890	-
80	6609	5410
81	296	259
82	272	361
83	3929	3020
84	>10000	26800
85	>10000	-
86	>10000	25200
87	>10000	-
88	7898	15600
89	3160	-
90	223	562
91	284	667
92	2253	-
93	1356	191
94	106	59
95	215	268
96	87	83
97	13	8
98	55	91
99	2993	5720
100	161	56
101	39	18
102	63	141
103	111	157
104	1720	2290
105	6638	6910
106	>10000	25700
107	>10000	-
108	1043	825
109	7944	-
110	>10000	-
111	>10000	-
112	>10000	14900
113	8313	10400
114	3560	5390
115	>10000	-
116	>10000	16400
117	>10000	-

化合物（實例編號）	基於細胞的測定（IC_{50}，以nM計）	無細胞測定（IC_{50}，以nM計）
118	>10000	18000
119	191	179
120	>10000	6600
121	26	63
122	88	258
123	303	25
124	876	129
125	33	68
126	96	117
127	34	12
128	19	8
129	355	415
130	130	151
131	32	57
132	57	123
133	17	40
134	939	4810
135	>10000	-
136	344	1110
137	202	696
138	342	557
139	3270	-
140	57	27
141	1094	3440
142	491	890
143	126	242
144	98	102
145	195	152
146	27	21
147	1106	2040
148	156	69
149	70	29
150	13	13
151	226	10
152	328	16
153	195	-
154	34	44
155	72	89
156	19	11
157	290	494
158	797	1570

化合物（實例編號）	基於細胞的測定（IC_{50}，以nM計）	無細胞測定（IC_{50}，以nM計）
159	164	53
160	129	121
161	192	159
162	261	-
163	888	952
164	410	449
165	>10000	-
166	34	179
167	54	115
168	420	290
169	141	24
170	43	8
171	1366	3590
172	617	1590
173	6	8
174	32	17
175	124	46
176	381	270
177	656	334
178	23	16
179	156	104
180	467	395
181	165	68
182	266	111
183	250	136
184	69	47
185	62	35
186	27	-
187	41	-
188	106	37
189	37	36
190	979	-
191	179	36
192	839	793
193	3933	11100
194	373	286
195	57	80
196	105	169
197	21	30
198	32	67
199	22	106

化合物（實例編號）	基於細胞的測定（IC_{50}，以nM計）	無細胞測定（IC_{50}，以nM計）
200	47	56
201	908	1610
202	103	45
203	252	224
204	43	23
205	266	107
206	838	1140
207	1037	4670
208	146	30
209	5220	533
210	245	294
211	953	1600
212	71	748
213	456	227
214	975	1850
215	429	785
216	130	220
217	801	2000
218	1238	1250
219	98	33
220	544	63
221	713	1700
222	40	19
223	2271	1940
224	619	237
225	372	312
226	2346	953
227	201	76
228	174	597
229	587	421
230	6477	-
231	73	84
232	712	1050
233	899	6300
234	116	215
235	435	310
236	1306	2320
237	14	9
238	70	93
239	121	67
240	276	521

化合物（實例編號）	基於細胞的測定（IC_{50}，以nM計）	無細胞測定（IC_{50}，以nM計）
241	162	233
242	106	505
243	302	539
244	64	91
245	68	113
246	221	347
247	215	53
248	71	67
249	60	30
250	303	386
251	32	29
252	139	65
253	15	18
254	203	207
255	1572	1660
256	26	13
257	196	104
258	195	53
259	473	601
260	332	201
261	281	142
262	92	20
263	5348	909
264	>10000	98
265	121	93
266	404	93
267	520	113
268	53	34
269	163	92
270	19	8
271	86	25
272	405	479
273	257	513
274	486	135
275	371	176
276	2892	185
277	389	67
278	575	282
279	849	208
280	233	91
281	102	43

化合物（實例編號）	基於細胞的測定（IC_{50}，以nM計）	無細胞測定（IC_{50}，以nM計）
282	54	26
283	13	23
284	45	35
285	63	13
286	270	122
287	116	21
288	180	33
289	91	12
290	67	279
291	172	257
292	149	199
293	404	810
294	66	138
295	281	327
296	144	175
297	50	69
298	163	166
299	758	1372
300	227	283
301	284	273
302	97	95
303	715	123
304	167	202
305	35	68
306	110	150
307	421	41
308	99	97
309	113	145
310	328	501
311	94	58
312	124	145
313	196	137
314	210	73
315	268	224
316	106	93
317	456	745
318	175	37
319	220	62
320	127	88
321	307	568
322	435	314

化合物（實例編號）	基於細胞的測定（IC_{50}，以nM計）	無細胞測定（IC_{50}，以nM計）
323	142	297
324	481	269
325	1214	2018
326	506	105
327	158	128
328	199	56
329	395	71
330	303	2965
331	169	68
332	151	477
333	124	1838
334	156	65
335	167	75
336	173	587
337	623	1281
338	303	488
339	222	735
340	161	477
341	1240	5174
342	295	1063
343	168	30
344	68	140
345	282	115
346	397	55
347	742	2248
348	1194	5875
349	67	55
350	21	94
351	66	386
352	1364	17026
353	135	655
354	146	492
355	126	836
356	37	487
357	31	182
358	445	1917
359	755	8433
360	1017	6575
361	670	4666
362	1016	13071
363	1373	14075

化合物（實例編號）	基於細胞的測定（IC_{50}，以nM計）	無細胞測定（IC_{50}，以nM計）
364	54	141
365	44	1289
366	33	604
367	97	2150
368	460	713
369	317	1301
370	82	243
371	68	815
372	32	229
373	340	5709
374	130	458
375	75	480
376	193	646
377	62	449
378	1282	3350
379	118	1108
380	318	11000
381	22	385
382	45	400
383	-	385
384	90	456
385	41	79
386	156	2470
387	1061	315
388	251	1990
389	475	3736
390	161	193
391	125	3450
392	123	85
393	414	2830
394	469	5810
395	278	2420
396	920	7860
397	188	457
398	36	90
399	97	801
400	104-165	684
401	107	688
402	522	1660
403	84	549
404	72	778

化合物（實例編號）	基於細胞的測定（IC_{50}，以nM計）	無細胞測定（IC_{50}，以nM計）
405	49	70
406	235	465
407	414	1150
408	227	331
409	63	6540
410	257	3370
411	377	1590
412	427	3790
413	226	2070
414	103	688
415	133	1141
416	64	770
417	99	1475
418	40	238
419	179	1576
420	59	324
421	454	2561
422	88	149
423	65	124
424	308	157
425	113	3124
426	10	69
427	37	199
428	5	28
429	30	97
430	661	16068
431	-	535
432	16-43	3866
433	78	2461
434	158	6852
435	41	25
436	38-88	4502
437	107	518
438	110	1767
439	194	3646
440	59	105
441	65	289
442	110	705
443	9	74
444	51	199
445	-	-

化合物（實例編號）	基於細胞的測定（IC_{50}，以nM計）	無細胞測定（IC_{50}，以nM計）
446	-	487
447	9	82
448	-	175
449	-	280
450	-	10513
451	19	59
452	3556	19925
453	82	1350
454	169	2501
455	-	6465
456	872	2951
457	121	408
458	75	117
459	58	273
460	9	43
461	-	244

「-」表示未測量到值或未確定值

【1449】 表2中的資料表明，在基於細胞的系統和無細胞系統中，所合成的大多數化合物在微莫耳或奈莫耳濃度範圍內都具有活性。

* * * * *

【1450】 應理解，雖然已經結合以上實施例對本公開文本進行了描述，但前面的描述和實例旨在說明而非限制本公開文本的範圍。在本公開文本的範圍內的其他態樣、優點和修改對於本公開文本所屬領域的具有通常知識者而言將是清楚的。

【1451】 另外，在特徵或態樣按馬庫西群組（Markush group）來描述的情況下，本領域具有通常知識者將認識到，此類特徵或方面因此也按馬庫西群組的任何單獨成員或成員亞組來描述。

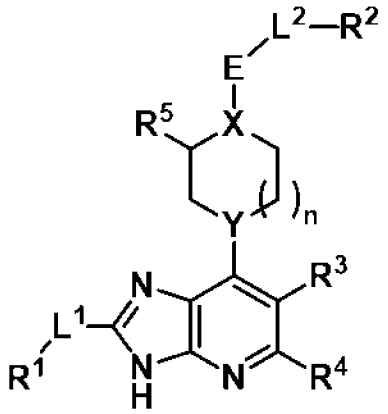
【1452】 將本文提及的所有出版物、專利申請、專利和其他參考文獻都透過引用以其整體明確地併入，其程度如同將每一個透過引用單獨併入。在發生

衝突的情況下，將以包括定義在內的本說明書為准。

【符號說明】無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】　一種式 (I) 的化合物



式 (I)

或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 選自-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_7)環烷基、-(C_4-C_8)環烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至10員雜環烷基、5至8員雜環烯基和5至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個R^A取代，

其中每個**R^A**獨立地選自鹵基、-OH、-NHR’、-CN、側氧基、-SO_2CH_3、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-C(O)R”、-C(O)NHR’、-NHC(O)R”、-(C_3-C_6)環烷基、3至6員雜環烷基、苯基和吡啶基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH、-NH_2和-CN的基團取代，

和/或其中兩個**R^A**能夠和它們所附接的一個或多個原子一起形成(C_3-C_6)環烷基或3至6員雜環烷基，

其中每個**R’**獨立地選自-H、甲基和苯基，並且

其中每個**R”**獨立地選自-OH、甲基、任選地被-OCF_3取代的苯基、和四氫呋喃基；

L^1 選自直接鍵、-O-、$-CH_2-$和-CH=；

R^2 選自-(C_3-C_6)環烷基、5至10員雜環烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，

其中每個**R^B**選自鹵基、-OH、側氧基、$-NH_2$、-NHMe、$-NO_2$、-CN、$-SF_5$、$-SiMe_3$、$-B(OH)_2$、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、$-SO_2CH_3$、-NHC(O)Me、苯基、苄基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基和吡啶基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、苯基和苄基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH、$-NH_2$和$-CF_3$的基團取代，

並且進一步地其中，當R^2是-(C_3-C_6)環烷基時，R^2在一個環原子處任選地被螺環羥吲哚基取代；

L^2 選自直接鍵、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$和$-CH_2O-$，其中當存在時，L^2任選地被$-NH_2$或甲基取代；

R^3 選自-H、鹵基、-OH和任選地被-OH取代的甲基；

R^4 是-H或$-NH_2$；

R^5 是-H或甲基；

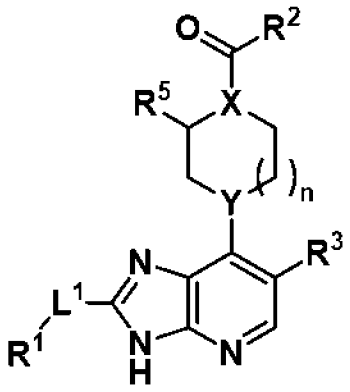
X 是CH或N；

Y 選自CH、CF和N（條件是當Y是N時，X也是N）；

E 選自-C(O)-、$-S(O)_2-$和-O-（條件是當E是-O-時，X和Y都是CH）；並且

n 是0、1或2。

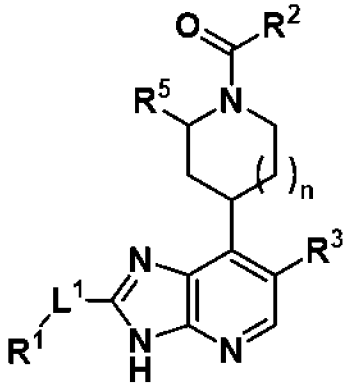
【請求項2】 如請求項1所述的化合物，其中該化合物是式(I-A)的化合物



式 (I-A)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1、R^2、R^3、R^5、L^1、X、Y和n是如在請求項1中所定義的。

【請求項3】　如請求項1或請求項2所述的化合物，其中該化合物是式 (I-B) 的化合物



式 (I-B)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1、R^2、R^3、R^5、L^1和n是如在前述請求項中的任一項中所定義的。

【請求項4】　如請求項1至3中任一項所述的化合物，其中：

R^1 選自-H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_7)環烷基、-(C_4-C_8)環烯基、-(C_6-C_{10})芳基、4至10員雜環烷基、5至8員雜環烯基和5至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個R^A取代，

其中每個**R^A**獨立地選自鹵基、-OH、-NHR'、-CN、側氧基、-SO_2CH_3、

-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-C(O)R”、-C(O)NHR’、-NHC(O)R”、-(C_3-C_6)環烷基、3至6員雜環烷基、苯基和吡啶基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH、-NH_2和-CN的基團取代，

和/或其中兩個**R^A**能夠和它們所附接的一個或多個原子一起形成(C_3-C_6)環烷基或3至6員雜環烷基，

其中每個**R’**獨立地選自-H、甲基和苯基，並且

其中每個**R”**獨立地選自甲基、任選地被-OCF_3取代的苯基、和四氫呋喃基；

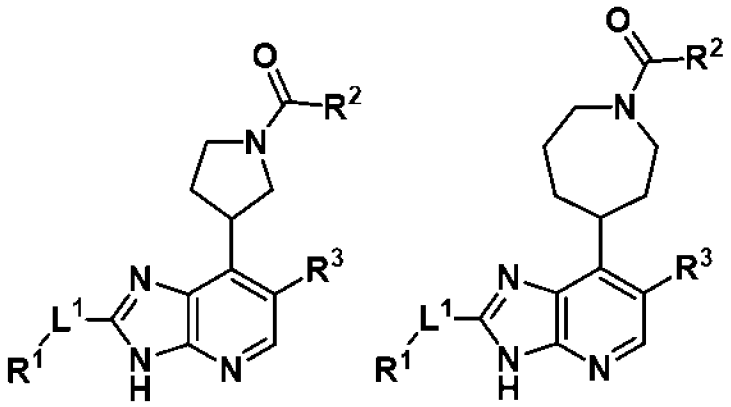
R^2 選自-(C_3-C_6)環烷基、5至10員雜環烷基、-(C_6-C_{10})芳基和5至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，

其中每個**R^B**選自鹵基、-OH、-NH_2、-NO_2、-CN、-SF_5、-$B(OH)_2$、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、-SO_2CH_3、苯基、苄基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基和吡啶基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、-(C_3-C_6)環烷基、苯基和苄基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH、-NH_2和-CF_3的基團取代，

並且進一步地其中，當R^2是-(C_3-C_6)環烷基時，R^2在一個環原子處任選地被螺環羥吲哚基取代；並且

X和**Y**各自獨立地選自CH和N（條件是當Y是N時，X也是N）。

【請求項5】　如請求項1至4中任一項所述的化合物，其中該化合物是式(I-C) 或式 (I-D) 的化合物

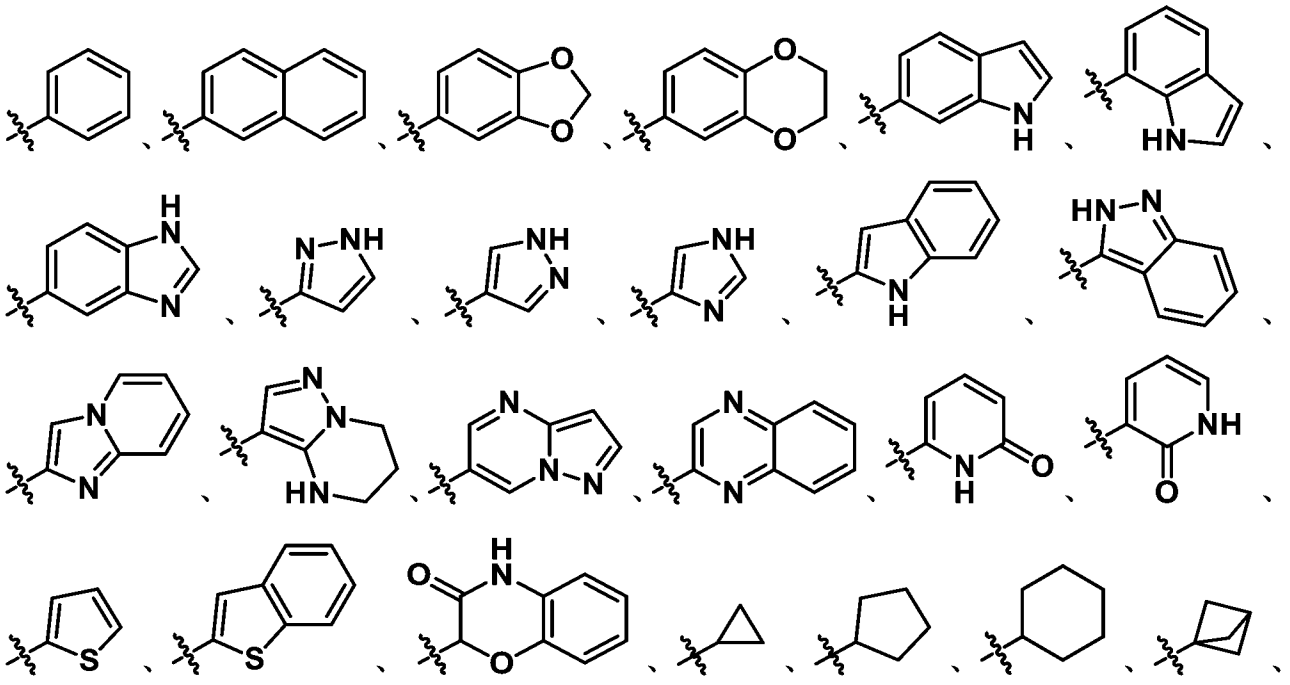


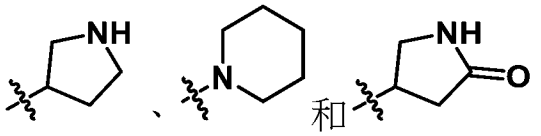
式 (I-C)　　式 (I-D)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1、R^2、R^3和L^1是如在前述請求項中的任一項中所定義的。

【請求項6】　如請求項1至5中任一項所述的化合物，其中R^2選自-(C_3-C_6)環烷基、5至6員雜環烷基、9至10員雜環烷基、-(C_6-C_{10})芳基、5至6員雜芳基和9至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個如在前述請求項中的任一項中所定義的R^B取代。

【請求項7】　如請求項1至6中任一項所述的化合物，其中R^2選自：

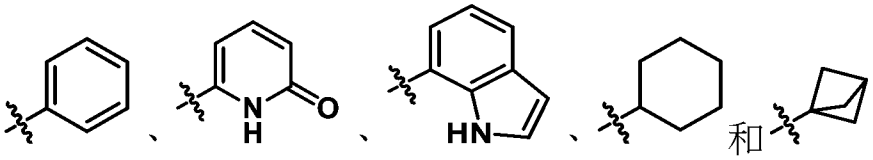




和，

其中R^2任選地被一個或多個如在前述請求項中的任一項中所定義的R^B取代。

【請求項8】　如請求項1至7中任一項所述的化合物，其中R^2選自：

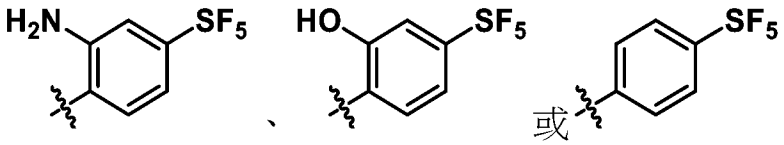


和，

其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，其中每個R^B獨立地選自鹵基、$-NH_2$、$-O(C_1-C_3)$烷基、$-(C_1-C_3)$烷基、$-(C_3-C_6)$環烷基、$-SF_5$和$-NO_2$，並且其中$-O(C_1-C_3)$烷基、$-(C_1-C_3)$烷基和$-(C_3-C_6)$環烷基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基和$-CF_3$的基團取代。

【請求項9】　如請求項1至8中任一項所述的化合物，其中至少一個R^B是$-SF_5$。

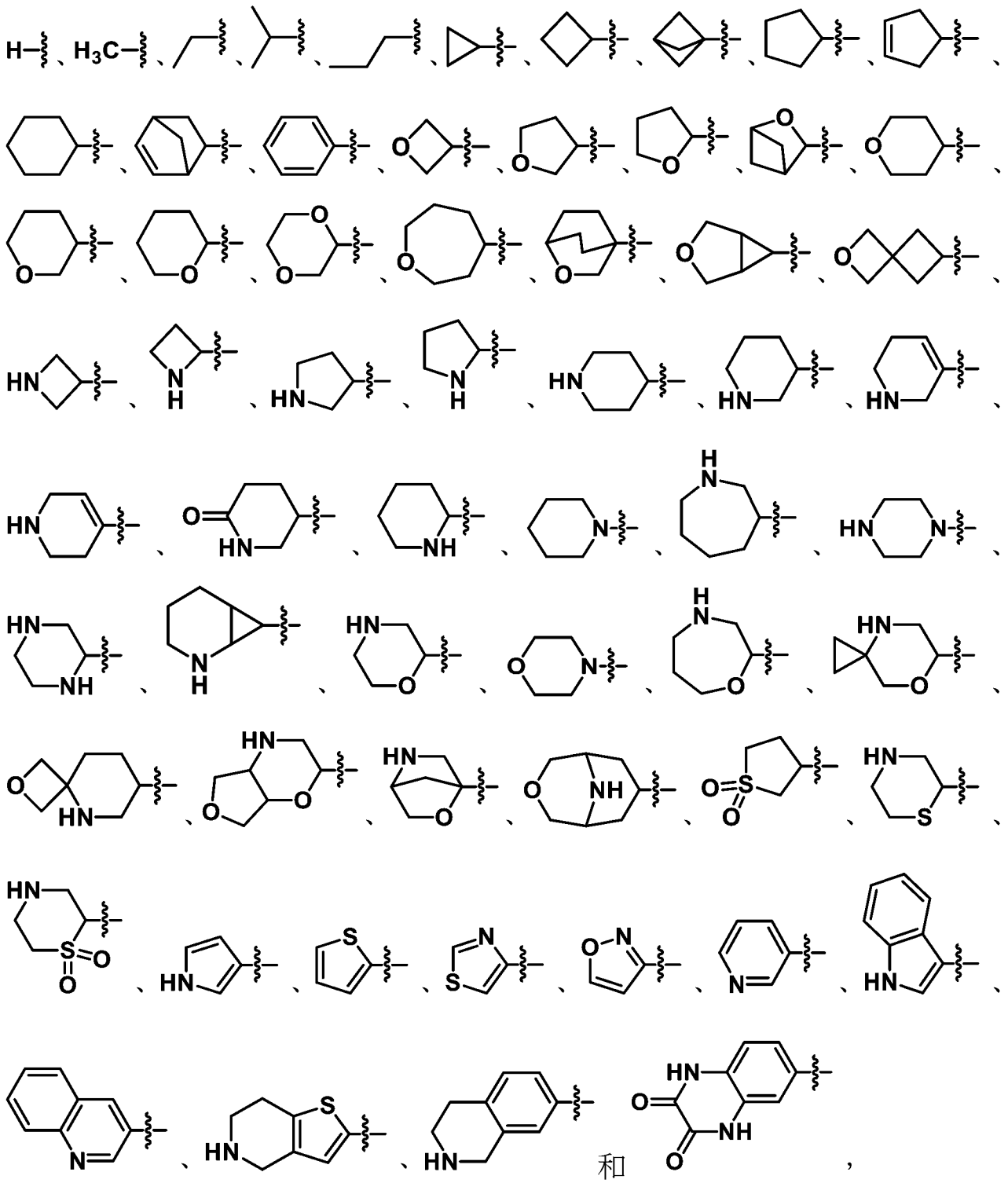
【請求項10】　如請求項1至9中任一項所述的化合物，其中R^2是：



或。

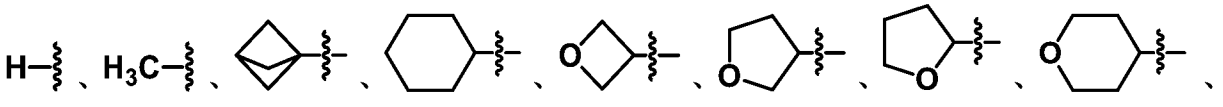
【請求項11】　如請求項1至10中任一項所述的化合物，其中R^1選自-H、$-(C_1-C_3)$烷基、$-(C_3-C_6)$環烷基、$-(C_5-C_7)$環烯基、$-(C_6-C_{10})$芳基、4至9員雜環烷基、6員雜環烯基、5至6員雜芳基和9至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個如在前述請求項中的任一項中所定義的R^A取代。

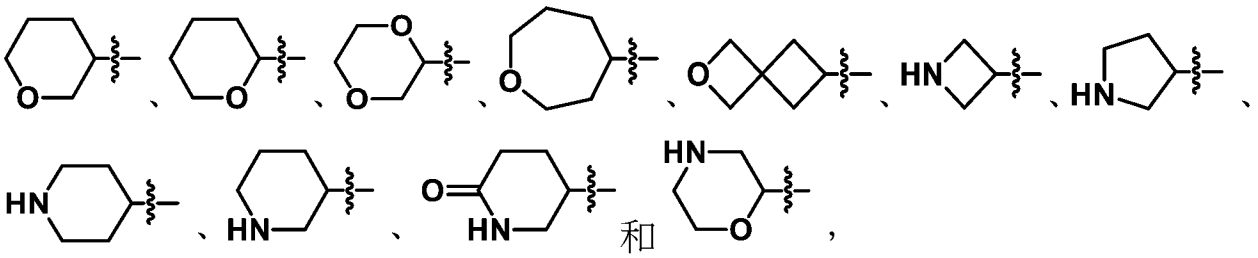
【請求項12】　如請求項1至11中任一項所述的化合物，其中R^1選自：



其中R^1任選地被一個或多個如在前述請求項中的任一項中所定義的R^A取代。

【請求項13】　如請求項1至12中任一項所述的化合物，其中R^1選自：



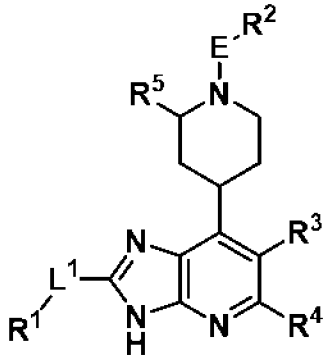


其中R^1任選地被一個或多個R^A取代，其中每個R^A獨立地選自-鹵基、-OH、$-NH_2$、側氧基、$-(C_1-C_3)$烷基、-C(O)R”和$-O(C_1-C_3)$烷基，其中每個(C_1-C_3)烷基能夠任選地被一個或多個鹵基取代，並且其中每個R”獨立地選自甲基、任選地被$-OCF_3$取代的苯基、和四氫呋喃基。

【請求項14】　如請求項1至13中任一項所述的化合物，其中R^1選自$-(C_4-C_8)$環烯基、$-(C_6-C_{10})$芳基、7至10員多環（例如，雙環）雜環烷基、5至8員雜環烯基和7至10員多環（例如，雙環）雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個如在前述請求項中的任一項中所定義的R^A取代，或R^1是被一個或多個選自-OH、$-NH_2$和$-O(C_1-C_3)$烷基的取代基取代的$-(C_1-C_6)$烷基。

【請求項15】　如請求項1至14中任一項所述的化合物，其中L^1是直接鍵或$-CH_2-$。

【請求項16】　一種式 (II) 的化合物



式 (II)

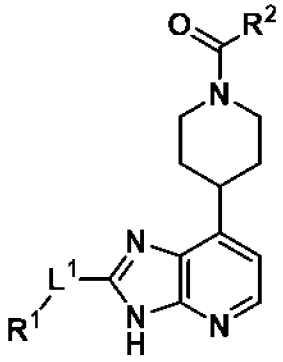
或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1、L^1、R^3、R^4和R^5是如在前述請求項中的任一項中所定義的，並且其中：

R^2 選自-(C_3-C_6)環烷基（例如，環丙基）、-(C_6-C_{10})芳基、5至10員雜環烷基和5至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，其中每個R^B獨立地選自鹵基，-OH，側氧基，-NO_2，-NH_2，-NHMe，-CN，-SF_5，-SO_2CH_3，-NHC(O)Me，-$SiMe_3$，任選地被一個或多個鹵基取代的-(C_1-C_3)烷基，任選地被一個或多個鹵基取代的-O(C_1-C_3)烷基，任選地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)環烷基，任選地被一個或多個鹵基、-OH或-CF_3取代的苯基，任選地被鹵基取代的苄基，和1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基，

並且進一步地其中，當R^2是環丙基時，R^2在一個環原子處任選地被螺環羥吲哚基取代；並且

E 是-C(O)-或-$S(O)_2$-。

【請求項17】 一種式 (III) 的化合物



式 (III)

或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^1 是-H、-(C_1-C_3)烷基、-(C_4-C_6)環烷基、-(C_5-C_7)環烯基、-(C_6-C_{10})芳基或4至9員雜環烷基、6員雜環烯基、5至6員雜芳基和9至10員雜芳基，其中R^1任選地被一個或多個R^A取代，其中每個R^A獨立地選自鹵基、-OH、側氧基、-NH_2、-NHMe、-C(O)OH、-C(O)Me、-SO_2CH_3、-NHC(O)R”、-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、環丙基、氧雜環丁烷基、環丁碸基、苯基、苄基和吡啶基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)

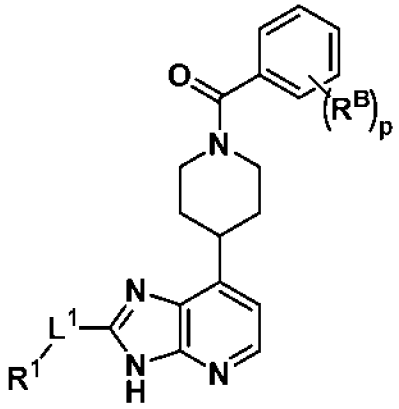
烷基和苯基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-OH和-NH_2的基團取代，

其中每個R”獨立地選自甲基和四氫呋喃基；

L^1 是直接鍵或-CH_2-；並且

R^2 選自-(C_3-C_6)環烷基、-(C_6-C_{10})芳基、5至6員雜環烷基和5至10員雜芳基，其中R^2任選地被一個或多個R^B取代，其中每個R^B獨立地選自鹵基、-NO_2、-NH_2、-NHMe、-NHAc、-O(C_1-C_3)烷基、-SF_5、-$SiMe_3$、-(C_1-C_3)烷基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基、苯基、苄基和任選地被-CF_3取代的(C_3-C_6)環烷基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、苯基和苄基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-NH_2和-CF_3的基團取代，並且進一步地其中，當R^2是環丙基時，R^2在一個環原子處任選地被螺環羥吲哚基取代。

【請求項18】　一種式 (IV) 的化合物



式 (IV)

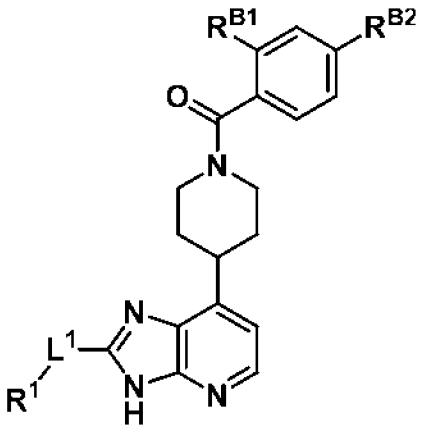
或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1和L^1是如在前述請求項中的任一項中所定義的，並且其中：

p　是1、2、3、4或5；並且

每個**R^B**獨立地選自鹵基、-NO_2、-NH_2、-NHMe、-NHAc、-OCH_3、-OCF_3、

-SF_5、$SiMe_3$、(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基、1-λ^6-2-噻唑烷-1,1-二酮基、苯基和任選地被-CF_3取代的-(C_3-C_6)環烷基，其中-(C_1-C_3)烷基、-O(C_1-C_3)烷基和苯基中的每一個任選地被一個或多個獨立地選自鹵基、-NH_2和-CF_3的基團取代。

【請求項19】　一種式 (V) 的化合物



式 (V)

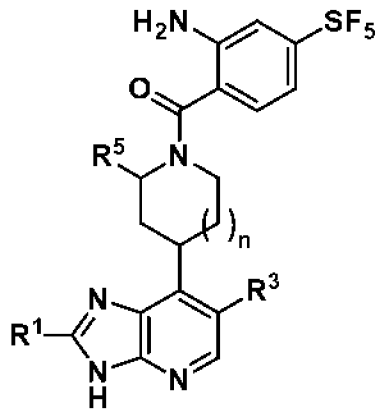
或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1和L^1是如在前述請求項中的任一項中所定義的，並且其中：

R^{B1}　是-H，或選自鹵基（例如，-F或-Cl）、-OH、-NH_2、-NHMe、-NHAc和-NO_2；並且

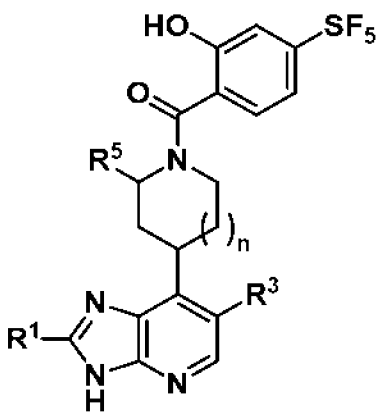
R^{B2}　選自鹵基（例如，-Br）、-SF_5、-SO_2CH_3、-$SiMe_3$、任選地被一個或多個鹵基取代的-(C_1-C_3)烷基、任選地被一個或多個鹵基取代的-O(C_1-C_3)烷基、1-三氟甲基環丙-1-基和任選地被一個或多個獨立地選自鹵基或-NH_2的基團取代的苯基。

【請求項20】　如請求項19所述的化合物，其中R^{B2}是-SF_5。

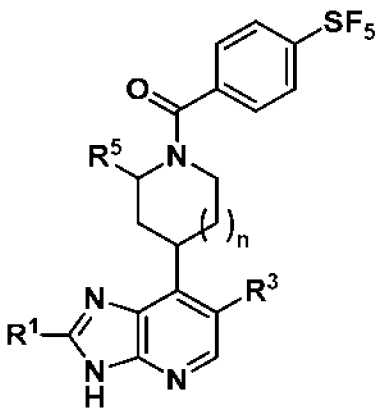
【請求項21】　一種式 (VIII)、(IX) 或 (X) 的化合物



式 (VIII)



式 (IX)



式 (X)

或其醫藥上可接受的鹽，其中R^1、R^3、R^5和n是如在前述請求項中的任一項中所定義的。

【請求項22】　一種化合物，該化合物選自：

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 反式-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 順式-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 順式-[4-[2-(4-胺基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶

基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 1-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]氮雜環丁烷-1-基]乙酮，

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-甲基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- 5-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮，

- [4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(氧雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-

咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(氮雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(2,2-二甲基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(6,6-二甲基四氫吡喃-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(4-甲基味啉-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶

基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- (4-氯-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [2-硝基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(四氫呋喃-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(1,1,2,2,2-五氟乙基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]

吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- (順 式)-[4-(2-四 氫 吡 喃-4-基-3H-咪 唑 並[4,5-b]吡 啶-7-基)-1-哌 啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)環己基]甲酮，

- (反 式)-[4-(2-四 氫 吡 喃-4-基-3H-咪 唑 並[4,5-b]吡 啶-7-基)-1-哌 啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)環己基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧雜螺[3.3]庚-6-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- (4-甲氧基-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- 6-[4-(2-四 氫 吡 喃-4-基-3H-咪 唑 並[4,5-b]吡 啶-7-基)哌 啶-1-羰基]-3-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮，

- [4-(2-四 氫 吡 喃-4-基-3H-咪 唑 並[4,5-b]吡 啶-7-基)-1-哌 啶基]-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]甲酮，

- [4-(三 氟 甲 氧 基)苯 基]-[4-[2-(三 氟 甲 基)-3H-咪 唑 並[4,5-b]吡 啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]

吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- (3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]甲酮，

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-[1-(三氟甲基)環丙基]苯基]甲酮，

- [4-[2-(5,5-二氟-3-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮，

- [4-(2-吡咯啶-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-[2-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮，

- [4-[2-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

- [4-(2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，和

- [4-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌

啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮，

及其醫藥上可接受的鹽。

【請求項23】　一種化合物，該化合物選自：

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(氧雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[吡咯啶-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- 2-萘基-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- 1H-吲唑-3-基-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[7-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氫吡唑並[1,5-a]嘧啶-3-基]甲酮；

- (1-甲基-5-苯基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (3-胺基-2-萘基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶

基]甲酮；

- (2-胺基-3,4,5,6-四氟-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [1-異丙基-2-(三氟甲基)苯並咪唑-5-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (2-胺基-4-甲基磺醯基-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [3-(1,1-二側氧基-1,2-噻唑烷-2-基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-(3-羥基苯基)環丙基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- 2-[2-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]-1-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]丙-1-酮；

- (3-苯基環戊基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-羥基-1-[2-(三氟甲基)苯基]吡唑-3-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [3-胺基-4-苯基-5-(三氟甲基)-2-噻吩基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (7-羥基-1H-吲哚-2-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-

基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- 1-[4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)環己基]甲酮；

- 1-[4-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1-哌啶基]乙酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-環己基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,4-二噁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- 2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]苯並噻吩-5-甲腈；

- (5-胺基-1-苯基-吡唑-4-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- 2-[2-側氧基-2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶

基]乙基]-4H-1,4-苯並噁吡-3-酮；

- 1-(3,4-二氟苯基)-4-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮；

- [4-(3-氯-4-氟-苯基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (7-胺基-2-甲基-吡唑並[1,5-a]嘧啶-6-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- 1-[(2-氯苯基)甲基]-4-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮；

- 1-(4-氟苯基)-4-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]吡咯啶-2-酮；

- [1-[(2-氯苯基)甲基]吡唑-4-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-胺基苯基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (3,6-二氯咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (4-胺基-1-乙基-吡唑-3-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (3-胺基喹喔啉-2-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- 2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]螺[環丙

烷-1,3'-吲哚啉]-2'-酮；

- [1-(2-氯苯基)吡咯啶-3-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (2-胺基-4,5-二氯-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [1-(4-氟苯基)咪唑-4-基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-環己基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基丙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)環己基]甲酮；

- [3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-

基)-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[(4-甲基哌啉-1-基)甲基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[2-(5-氯-2-羥基-苯基)噻唑-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(2-氟-5-羥基-苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- N-[3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]四氫呋喃-2-甲醯胺；

- [4-[2-[5-(羥基甲基)異噁唑-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- 1-乙基-3-羥基-6-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]喹喔啉-2-酮；

- [3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- (4-溴苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲

酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-二噁烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- 4-[7-[1-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己酮；

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-(4-三甲基甲矽烷基苯基)甲酮；

- (順式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (2,2-二氟-1,3-苯並二氧雜環戊-5-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並

[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (4-溴-1H-吲哚-7-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基]甲酮；

- [4-(環丙氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[5,5-二氟-3-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- 2-四氫吡喃-4-基-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯基]磺醯基-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-胺基四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]-[4-(三氟甲

氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-甲基味啉-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[6,6-二甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-(2-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)

苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-3-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[外消旋-(2R,3S)-3-胺基四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (順式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)環己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)環己基]-[4-(三氟甲氧基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-環戊-3-烯-1-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲

氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (2-胺基-4-溴-苯基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- N-[2-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-5-(三氟甲氧基)苯基]乙醯胺；

- (反式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-5-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-苯基吡咯啶-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-氟吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(2-胺基-3,3,3-三氟-丙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[6-(胺基甲基)-3-吡啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[外消旋-(3R,4S)-4-(4-吡啶基)吡咯啶-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶

-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基-2-雙環[2.2.1]庚-5-烯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基-2-噻吩基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- 4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-4-甲腈；

- [4-[2-[2-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(4-胺基四氫吡喃-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基-4-甲氧基-苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(2-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[吡咯啶-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基-5-羥基-苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三

氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1H-吲哚-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(4,5,6,7-四氫噻吩並[3,2-c]吡啶-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(氮雜環丁烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮2,2,2-三氟乙酸鹽

- [4-[2-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-7-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(4-胺基-3-吡啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[哌啡-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-胺基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[3-(甲基胺基)苯基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(2-氮雜雙環[4.1.0]庚-7-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-羥基-6-(三氟甲基)-3-喹啉基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-氧雜雙環[3.1.0]己-6-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶

基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- N-[4-羥基-2-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]苯基]乙醯胺；

- 5,6-二甲基-3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡啶-2-酮；

- 1-[3,5-二甲基-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-1H-吡咯-2-基]乙酮；

- [4-[2-[1-(1,1-二側氧基硫雜環戊烷-3-基)-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1-甲基磺醯基氮雜環丁烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-羥基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(1,1,2,2,2-五氟乙氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-苯基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]

甲酮；

- (2,2,3,3-四氟-1,4-苯並二噁英-6-基)-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[外消旋-(1S,3S)-3-胺基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-(2-環戊基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(4-甲基哌呾-1-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[7-氧雜-4-氮雜螺[2.5]辛-6-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-環戊-3-烯-1-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(氮雜環庚烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-環戊基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[4-胺基-1-甲基-2-氧雜雙環[2.1.1]己-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-

基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(3-羥基苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[外消旋-(1R,3S)-3-胺基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- [4-[2-(3-氟-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- 3-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]雙環[1.1.1]戊烷-1-甲酸；

- 3-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌啶-1-羰基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮；

- [4-(二氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,1-二側氧基硫雜環戊烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶

基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[1,4-氧雜氮雜環庚烷-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- (反式)-4-[7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環己烷甲酸；

- (順式)-[4-[2-[3-胺基四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1,1-二側氧基硫雜環戊烷-3-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(4-羥 基-4-甲 基-環 己 基)-3H-咪 唑 並[4,5-b]吡 啶-7-基]-1-哌 啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(4-羥基-4-甲基-環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-3H-咪唑並

[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[氮雜環庚烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[2-[氮雜環庚烷-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-環戊基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-環戊基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-

基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮鹽酸鹽；

- [4-[2-[味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-N-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-N-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡

啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[4-[2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-(甲基胺基)-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲基-4-哌啶基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑

並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[4-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- [4-[2-[2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並

[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- 3-甲基-3-[7-[1-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]環丁酮；

- [4-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(1-羥基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [(順式)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [(反式)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-氟-4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-

基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [2-羥基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(順式)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[(反式)-2-甲基-4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)氮雜環庚烷-1-基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]-[3-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)吡咯啶-1-基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-

硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-氟-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (順式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑

並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(氧雜環庚烷-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-3-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-[6-甲基吡啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-(6-氟-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並

[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[2-[4-(羥基甲基)-1-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-四氫吡喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-1-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[2-[3-甲氧基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-硫代味啉-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五

氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[6-甲基味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氫呋喃-3-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[味啉-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- 5-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]哌啶-2-酮；

- (反式)-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-(2-環戊基-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-[3-甲氧基環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[氧雜環庚烷-4-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[四氫呋喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五

氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-羥基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(2-環戊基-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基-1-雙環[1.1.1]戊基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-5-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-(2-四氫吡喃-4-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(1-環丙基-4-哌啶基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊

基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-[四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-(6-氟-2-呋喃-2-基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[2-羥基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[3-(三氟甲基)-1-雙環[1.1.1]戊基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-[四氫吡喃-2-基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ⁶-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-羥基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (反式)-(4-(6-氟-2-(4-羥基-4-甲基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)哌

啶-1-基)(4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基)甲酮；

- (順式)-[4-[6-氟-2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-(3-羥基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- 4-(6-氟-2-N-N-味啉基-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基)-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[4-[6-氟-2-[4-羥基-4-(三氟甲基)環己基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-4-基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- [4-[2-(3,4,4a,5,7,7a-六氫-2H-呋喃並[3,4-b][1,4]噁唒-2-基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- 2-[6-氟-7-[1-[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-2,3,4a,5,7,7a-六氫呋喃並[3,4-b][1,4]噁唒-4-甲酸；

- [4-[2-(1,1-二側氧基-1,4-噻嗪烷-2-基)-6-氟-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-

基]-1-哌啶基]-[4-(五氟-λ^6-硫烷基)苯基]甲酮；

- [4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮；

- (2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(3-甲氧基環丁基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (順式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；

- (反式)-[2-胺基-4-(三氟甲氧基)苯基]-[4-[6-氟-2-(4-甲氧基環己基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-1-哌啶基]甲酮；和

- 7-[6-氟-7-[1-[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]-4-哌啶基]-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-2-基]-2-氧雜-5-氮雜螺[3.5]壬烷-5-甲酸，

及其醫藥上可接受的鹽。

【請求項24】 如前述請求項中任一項所述的化合物，其中該化合物對ERK5的IC_{50}值小於約2 μM，例如小於約1 μM、0.5 μM、0.2 μM、100 nM或50 nM。

【請求項25】 一種醫藥組成物，該醫藥組成物包含如請求項1-24中任一項所述的化合物和至少一種醫藥上可接受的賦形劑或載劑。

【請求項26】 如請求項1至24中任一項所述的化合物或如請求項25所述的醫藥組成物，係用於治療。

【請求項27】 如請求項1至24中任一項所述的化合物或如請求項25所述的醫藥組成物，係用治療或預防癌症。

【請求項28】 如請求項27所使用的化合物或醫藥組成物，其中該癌症的特徵在於*MAPK7*表現增加和/或ERK5活性增加。

【請求項29】　如請求項27或請求項28所使用的化合物或醫藥組成物，其中該癌症選自白血病、乳腺癌、多發性骨髓瘤、結腸癌、腎細胞癌、間皮瘤、腺癌、神經母細胞瘤和肝細胞癌。