200817409

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：P61285518

※ 申請日期：P6.8.3　　※IPC 分類：C07D 487/04 A61K 31/505 A61P 25/00

一、發明名稱：（中文/英文）

稠合雜環衍生物及其用途

FUSED HETEROCYCLIC DERIVATIVE AND USE THEREOF

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

武田藥品工業股份有限公司

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

代表人：（中文/英文）長谷川閑史 / HASEGAWA, YASUCHIKA

住居所或營業所地址：（中文/英文）

日本國大阪府大阪市中央區道修町四丁目 1 番 1 號

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan

國　籍：（中文/英文）　日本國 / JAPAN

三、發明人：（共 4 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 坂井望　　/ SAKAI, NOZOMU
2. 今村真一　/ IMAMURA, SHINICHI
3. 宮本直樹　/ MIYAMOTO, NAOKI
4. 平山孝治　/ HIRAYAMA, TAKAHARU

國　籍：（中文/英文）

1.至 4. 日本國 / JAPAN

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本國；2006 年 08 月 04 日；特願 2006-213981（主張優先權）
2. 日本國；2006 年 12 月 07 日；特願 2006-331230（主張優先權）
3. 日本國；2007 年 05 月 30 日；特願 2007-144072（主張優先權）

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種稠合雜環衍生物及其用途。更特定言之，本發明係有關具有強力激酶抑制活性且適用於預防或治療癌症等之咪唑并嗒哄衍生物。

【先前技術】

當固體腫瘤生長至一定大小或更大時，基本上需要血管分佈形成作用(angiogenesis)，以確保充分供應養份與氧氣至癌症細胞(參見例如：New England Journal of Medicine, 1971, vol. 285, No. 21, pp 1182-1186)。已知造成血管分佈形成作用以致形成腫瘤之重要因素之一為血管內皮生長因子(VEGF)。VEGF係與表現在血管內皮細胞上之血管內皮生長因子受體(VEGFR)結合，並傳遞訊號供細胞生長(參見例如：Endocrine Reviews 1997, vol. 18, No. 1, pp. 4-25)。因此，抑制VEGF-VEGFR訊號轉導系統應可壓抑血管分佈形成作用與腫瘤生長(參見例如：Drug Discovery Today, 2001, vol. 6, No. 19, pp. 1005-1024)。此外，由於腫瘤血管涉及癌症血源性轉移，因此抑制血管分佈形成作用應可有效壓抑癌症轉移。

已知抑制受體型酪胺酸激酶之化合物包括VEGFR、酞哄衍生物(參見例如：WO 98/35958)、經吡咯取代之2-吲哚啉酮衍生物(參見例如：WO 01/60814)、喹唑啉衍生物(參見例如：WO 01/32651)、ω-羧芳基取代之二苯基脲衍生物(參見例如：WO 00/42012)、喹啉衍生物與喹唑啉衍生物(參

見例如：WO 00/43366)、含氮芳香環衍生物(參見例如：WO 02/32872)等。

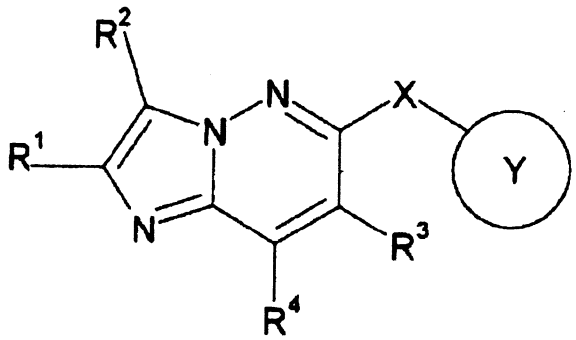
【發明內容】

在激酶親和性、效力表現、藥物動力學、溶解性、與其他藥物之交互作用、安全性與安定性均優異之激酶抑制劑應具有優異之醫療效果。然而目前仍未發現此等具有優異激酶親和性，且在效力表現、藥物動力學、溶解性、與其他藥物之交互作用、安全性與安定性均充分令人滿意之抑制劑。因此仍舊需要發展一種具有優異之激酶親和性且可作為充分令人滿意之藥物產品之化合物。因此本發明之目的為提供一種具有優異之激酶抑制活性、低毒性且可作為充分令人滿意之藥物產品之化合物。

本發明者已進行深入研究，試圖解決上述問題且發現由下列化學式所表示之化合物及其鹽具有優異之激酶抑制活性，因而完成本發明。

因此，本發明係提供下列者：

[1]式(I)表示之化合物或其鹽：



(I)

其中

環 Y 為可視需要經取代之環狀基；

X 為 -O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$ 或 -NR-（其中 R 為氫原子或取代基）；

R^1 為氫原子或取代基；

R^2 為氫原子或取代基；

R^3 為氫原子或取代基；

R^4 為氫原子或取代基；

但其限制條件為：

當 R^1 不為可視需要經取代之胺基時，環 Y 為經可視需要經取代之胺基取代之環狀基，

其中該環狀基可視需要再經取代，且下列化合物除外：

[6-(苯基硫基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸甲酯，

[6-(苯基亞磺醯基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸甲酯，

6-(4-乙醯胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-甲酸乙酯，

6-[4-(4-乙醯基哌吡-1-基)苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-甲酸乙酯，

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺，

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-7,7-二甲基-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺，

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-2,5-二側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-基 1 苯甲醯胺，

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-7-甲基-2,5-二側

氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺，

N-[(5E)-5-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基亞聯胺基)-7-甲基-2-側氧基-4a,5,6,7,8,8a-六氫-2H-色烯-3-基]苯甲醯胺，

(6R,7R)-3-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基硫基)-8-側氧基-7-[(苯基乙醯基)胺基]-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸 4-甲氧苯甲酯，

4-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)硫基]-N,N-二甲基苯胺，

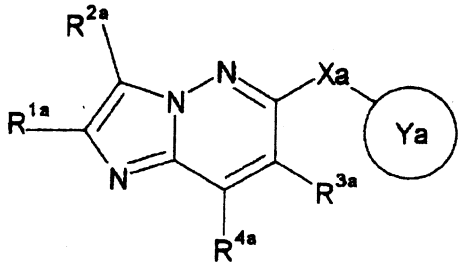
3-甲氧基-6-(3-硝基苯氧基)-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒吡，

3-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯胺

與

3-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-N,N-二甲基苯胺。

[2]如上述[1]之化合物，其係由式(II)表示之化合物或其鹽：



(II)

其中

Ya環為可視需要經取代之環狀基；

Xa 為-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-或-NR^a-(其中 R^a 為氫原子或取代基)；

R^{1a} 為可視需要經取代之胺基；

R^{2a} 為氫原子或取代基；

R^{3a} 為氫原子或取代基；

R^{4a} 為氫原子或取代基；

但其限制條件為下列化合物除外：

[6-(苯基硫基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸甲酯與[6-(苯基亞磺醯基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸甲酯。

[3]如上述[2]之化合物，其中 R^{1a} 為

(1)胺基，

(2)可視需要經取代之烷基羰基胺基，

(3)可視需要經取代之烯基羰基胺基，

(4)可視需要經取代之炔基羰基胺基，

(5)可視需要經取代之環烷基羰基胺基，

(6)可視需要經取代之環烷基-烷基羰基胺基，

(7)可視需要經取代之 6 員雜環基-羰基胺基，

(8)可視需要經取代之胺基羰基胺基，

(9)可視需要經取代之烷氧羰基胺基，

(10)可視需要經取代之烷基磺醯基胺基，

(11)可視需要經取代之環烷基磺醯基胺基，

(12)可視需要經取代之芳基胺基，或

(13)可視需要經取代之雜環基胺基。

[4]如上述[2]之化合物，其中 R^{1a} 為

(1)胺基，

(2)C_{1-4}烷基-羰基胺基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子，

(b)羥基，

(c)C_{1-4}烷氧基，

(d)C_{1-4}烷基-羰基氧基，

(e)C_{1-4}烷基胺基，

(f)二-C_{1-4}烷基胺基，

(g)C_{1-4}烷基磺醯基，及

(h)6員雜環基，其可視需要具有1至3個C_{1-4}烷基，

(3)C_{2-4}烯基-羰基胺基，其可視需要具有C_{1-4}烷氧基，

(4)C_{2-4}炔基-羰基胺基，

(5)C_{3-6}環烷基-羰基胺基，其可視需要經1至4個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子，

(b)羥基，

(c)C_{1-4}烷基，其可視需要具有羥基，

(d)C_{1-4}烷氧基，

(e)C_{1-4}烷氧基-羰基，及

(f)C_{1-4}烷基-羰基氧基，

(6)C_{3-6}環烷基-C_{1-4}烷基-羰基胺基，

(7)6員雜環基-羰基胺基，其可視需要經1至3個選自下

列之取代基取代：

(a)鹵原子，

(b)氰基，及

(c)C_{1-4}烷基，其可視需要具有1至3個鹵原子，

(8)胺基羰基胺基，其可視需要經1或2個選自下列之取代基取代：

(a)C_{1-4}烷基，其可視需要具有1至3個可視需要具有1至3個羥基之C_{1-4}烷氧基，及

(b)C_{1-4}烷氧基，

(9)C_{1-4}烷氧基-羰基胺基，其可視需要經1至3個鹵原子取代，

(10)C_{1-4}烷基磺醯基胺基，

(11)C_{3-6}環烷基磺醯基胺基，

(12)C_{6-10}芳基胺基，或

(13)雜環基胺基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子，及

(b)C_{1-4}烷基胺基。

[5]如上述[2]之化合物，其中R^{2a}為氫原子。

[6]如上述[2]之化合物，其中R^{3a}為氫原子。

[7]如上述[2]之化合物，其中R^{4a}為氫原子。

[8]如上述[2]之化合物，其中Xa為-O-、-S-或-NH-。

[9]如上述[2]之化合物，其中Ya環為可視需要經取代之芳香族烴基或可視需要經取代之芳香族雜環基。

[10]如上述[2]之化合物，其中 Ya 環為

(1)C_{6-10}芳基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子，

(b)C_{1-4}烷基，

(c)C_{1-4}烷氧基，

(d)胺基，其可視需要經選自下列之取代基取代：

(i)C_{1-4}烷基，其可視需要經可視需要經 1 至 3 個C_{1-4}烷基取代之 5-員芳香族雜環基取代，

(ii)C_{1-4}烷基-羰基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(i')羥基，

(ii')C_{1-4}烷基磺醯基，及

(iii')6 員芳香族雜環基，

(iii)C_{2-4}烯基-羰基，其可視需要經C_{6-10}芳基取代，

(iv)C_{2-4}炔基-羰基，其可視需要經C_{6-10}芳基取代，

(v)C_{3-6}環烷基-羰基，

(vi)C_{3-6}環烯基-羰基，

(vii)C_{6-10}芳基-羰基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(i')鹵原子，

(ii')C_{1-4}烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：鹵原子、氰基、羥基與C_{3-6}環烷基，

(iii')C_{3-6}環烷基，其可視需要經氰基取代，

(iv')C_{1-4}烷氧基，其可視需要經1至5個鹵原子取代，

(v')C_{1-4}烷氧基-羰基，及

(vi')5-或6員雜環基，其可視需要經氰基或側氧基取代，

(viii)5-或6員雜環基-羰基，除碳原子外，尚包含1至3個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環構成原子，且其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i')鹵原子，

(ii')C_{1-4}烷基，其可視需要經1至3個選自鹵原子、氰基、羥基與C_{1-4}烷氧基之取代基取代，

(iii')C_{6-10}芳基，

(iv')C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基，

(v')C_{1-4}烷氧基，其可視需要經C_{1-4}烷氧基取代，

(vi')C_{1-4}烷基磺醯基，

(vii')C_{1-4}烷基-羰基，及

(viii'')側氧基，

(ix)芳香族稠合之雜環基-羰基，

(x)C_{1-4}烷基-胺基羰基，

(xi)C_{6-10}芳基-胺基羰基，其可視需要經可視需要

經 1 至 3 個鹵原子取代之 C_{1-4} 烷基取代，

(xii)C_{1-4} 烷氧基-胺基羰基，

(xiii)5-員雜環基-胺基羰基，其可視需要經 1 至 3 個選自：C_{1-4} 烷基與 C_{6-10} 芳基之取代基取代，

(xiv)胺基硫羰基，其可視需要經 C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-羰基取代，及

(xv)5-員芳香族雜環基-磺醯基，其可視需要經 1 至 3 個 C_{1-4} 烷基取代，

(e)C_{1-4} 烷基-胺基羰基，其可視需要具有 C_{6-10} 芳基，

(f)5-員雜環基-胺基羰基，其可視需要經 1 至 3 個選自：C_{1-4} 烷基與 C_{6-10} 芳基之取代基取代，

(g)C_{6-10} 芳基-胺基羰基，其可視需要經可視需要經 1 至 3 個選自：鹵原子與氰基之取代基取代之 C_{1-4} 烷基取代，

(h)羧基，及

(i)硝基，

(2)單環芳香族雜環，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子，及

(b)C_{6-10} 芳基-羰基胺基，其可視需要經可視需要經 1 至 3 個鹵原子取代之 C_{1-4} 烷基取代，或

(3)稠合之芳香族雜環，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(a)C_{1-4} 烷基，及

(b)C_{6-10}芳基胺基，其可視需要經可視需要經1至3個鹵原子取代之C_{1-4}烷基取代。

[11]一種選自下列化合物所成組群之化合物或其鹽：

N-{3-[(2-{(2-(甲基胺基)嘧啶-4-基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺，

N-[2-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-[3-({2-[(N,N-二甲基甘胺醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]苯甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}

氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-乙基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-[2-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-2-乙基-4-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺；

N-[3-((2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[5-({2-環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基)-2-甲基苯基]苯甲醯胺；

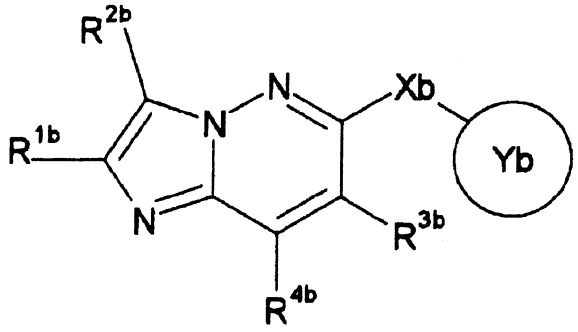
N-[3-({2-[(N,N-二甲基甘胺醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；及

N-{6-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基)胺基)苯氧基]

咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基}環丙烷甲醯胺。

[12]如上述[1]之化合物，其係式(III)之化合物或其鹽：



(III)

其中

Yb環為經可視需要經取代之胺基取代之環狀基，其中該環狀基可視需要再經取代；

Xb為-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$或$-NR^b-$(其中R^b為氫原子或取代基)；

R^{1b}為氫原子或取代基(但其限制條件為不包括可視需要經取代之胺基)；

R^{2b}為氫原子或取代基；

R^{3b}為氫原子或取代基；

R^{4b}為氫原子或取代基；

但其限制條件為下列化合物除外：

6-(4-乙醯胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-甲酸乙酯，

6-[4-(4-乙醯基哌哄-1-基)苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-甲酸乙酯，

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基胺基)-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺，

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基胺基)-7,7-二甲基-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基-苯甲醯胺，

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基胺基)-2,5-二側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-基]苯甲醯胺，

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基胺基)-7-甲基-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺，

N-[(5E)-5-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基亞聯胺基)-7-甲基-2-側氧基-4a,5,6,7,8,8a-六氫-2H-色烯-3-基]苯甲醯胺，

(6R,7R)-3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基硫基)-8-側氧基 7-[(苯基乙醯基)胺基]-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸 4-甲氧苯甲酯，

4-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)硫基]-N,N-二甲基苯胺，

3-甲氧基-6-(3-硝基苯氧基)-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒哄，

3-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]苯胺與

3-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]-N,N-二甲基苯胺。

[13]如上述[1]之化合物之前藥。

[14]一種藥劑，其包含如上述[1]之化合物或其前藥。

[15]如上述[14]之藥劑，其為激酶抑制劑。

[16]如上述[14]之藥劑，其為血管內皮生長因子受體(VEGFR)之抑制劑。

[17]如上述[14]之藥劑，其為血管內皮生長因子受體(VEGFR)2之抑制劑。

[18]如上述[14]之藥劑，其為血小板-衍生之生長因子受體(PDGFR)之抑制劑。

[19]如上述[14]之藥劑，其為Raf抑制劑。

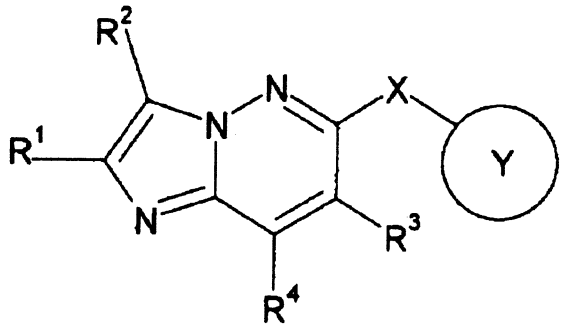
[20]如上述[14]之藥劑，其為血管分佈形成作用抑制劑。

[21]如上述[14]之藥劑，其為預防或治療癌症之藥劑。

[22]如上述[14]之藥劑，其為癌症生長抑制劑。

[23]如上述[14]之藥劑，其為癌症轉移壓抑劑(suppressor)。

[24]一種預防或治療癌症之方法，其包括對哺乳動物投與有效量之式(I)化合物或其鹽或其前藥，



(I)

其中

環Y為可視需要經取代之環狀基；

X為-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$或-NR-(其中R為氫原子或取代基)；

R^1為氫原子或取代基；

R^2為氫原子或取代基；

R^3為氫原子或取代基；

R^4為氫原子或取代基；

但其限制條件為

當R^1不為可視需要經取代之胺基時，環Y為經可視需要經取代之胺基取代之環狀基，其中該環狀基可視需要再經取代，且下列化合物除外：

[6-(苯基硫基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸甲酯，

[6-(苯基亞磺醯基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸甲酯，

6-(4-乙醯胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-甲酸乙酯，

6-[4-(4-乙醯基哌吡-1-基)苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-甲酸乙酯，

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺，

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-7,7-二甲基-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺，

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-2,5-二側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-基]苯甲醯胺，

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-7-甲基-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺，

N-[(5E)-5-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基亞聯胺基)-7-甲基-2-側氧基-4a,5,6,7,8,8a-六氫-2H-色烯-3-基]苯甲醯胺，

(6R,7R)-3-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基硫基)-8-側氧基 7-

[(苯基乙醯基)胺基]-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸 4-甲氧苯甲酯，

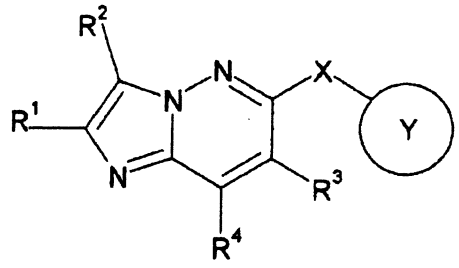
4-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基)硫基]-N,N-二甲基苯胺，

3-甲氧基-6-(3-硝基苯氧基)-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒呯，

3-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基)氧基]苯胺，與

3-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基)氧基]-N,N-二甲基苯胺。

[25]一種式(I)之化合物，其鹽或其前藥之用途，其係用於製造預防或治療癌症之藥劑：



(I)

其中

環 Y 為可視需要經取代之環狀基；

X 為-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-或-NR-(其中 R 為氫原子或取代基)；

R^1為氫原子或取代基；

R^2為氫原子或取代基；

R^3為氫原子或取代基；

R^4為氫原子或取代基；

但其限制條件為

當 R^1 不為可視需要經取代之胺基時，環 Y 為經可視需要經取代之胺基取代之環狀基，其中該環狀基可視需要再經取代，且下列化合物除外：

[6-(苯基硫基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸甲酯，

[6-(苯基亞磺醯基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸甲酯，

6-(4-乙醯胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-甲酸乙酯，

6-[4-(4-乙醯基哌吡-1-基)苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-甲酸乙酯，

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺，

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-7,7-二甲基-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺，

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-2,5-二側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-基]苯甲醯胺，

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-7-甲基-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺，

N-[(5E)-5-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基亞聯胺基)-7-甲基-2-側氧基-4a,5,6,7,8,8a-六氫-2H-色烯-3-基]苯甲醯胺，

(6R,7R)-3-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基硫基)-8-側氧基-7-[(苯基乙醯基)胺基]-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸 4-甲氧苯甲酯，

4-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)硫基]-N,N-二甲基苯胺，

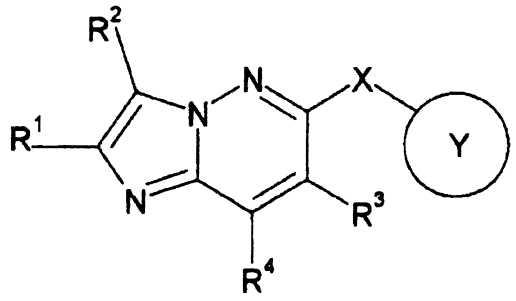
3-甲氧基-6-(3-硝基苯氧基)-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒哄，

3-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]苯胺，與

3-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]-N,N-二甲基苯胺。

本發明亦包括下列：

[26]一種式(IV)之化合物或其鹽：



(IV)

其中環Y為可視需要經取代之環狀基；

X為-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$或-NR-(其中R為氫原子或取代基)；

R^1為氫原子或取代基；

R^2為氫原子或取代基；

R^3為氫原子或取代基；

R^4為氫原子或取代基；

但其限制條件為

當R^1不為可視需要經取代之胺基時，環Y為經可視需要經取代之胺基取代之環狀基，其中該環狀基可視需要再經取

代。

[27]一種激酶抑制劑，其包含如上述[26]之化合物或其前藥。

[28]如上述[27]之激酶抑制劑，其中該激酶為血管內皮生長因子受體(VEGFR)。

[29]如上述[27]之激酶抑制劑，其中該激酶為血管內皮生長因子受體(VEGFR)2。

[30]如上述[27]之激酶抑制劑，其中該激酶為血小板衍生生長因子受體(PDGFR)。

[31]如上述[27]之激酶抑制劑，其中該激酶為 Raf。

[32]一種血管分佈形成作用抑制劑，其包含如上述[26]之化合物或其前藥。

[33]一種預防或治療癌症之藥劑，其包含如上述[26]之化合物或其前藥。

[34]一種癌症生長抑制劑，其包含如上述[26]之化合物或其前藥。

[35]一種癌症轉移壓抑劑，其包含如上述[26]之化合物或其前藥。

[36]一種預防或治療癌症之方法，其包括對哺乳動物投與有效量之如上述[26]之化合物或其前藥。

[37]一種以如上述[26]之化合物或其前藥之用途，其係用於製造預防或治療癌症之藥劑。

【實施方式】

由式(I)至(IV)表示之本發明化合物或其鹽或其前藥

對激酶(如：血管內皮生長因子受體、血小板衍生生長因子受體等具有強力抑制活性，且具有強力血管分佈形成作用抑制活性。因此，其可提供臨床上作為預防或治療癌症之藥劑、癌症生長抑制劑或癌症轉移壓抑劑。此外，由式(I)至(IV)表示之本發明化合物或其鹽或其前藥可作為預防或治療癌症以外之疾病(如：慢性風濕、糖尿病性視網膜病變等)之臨床用藥劑，且具有優異之效力表現、藥物動力學、溶解性、與其他藥物之交互作用、安全性與安定性。

下文將更詳細說明本發明。

下文說明本發明由式(I)表示之化合物(下文中稱為化合物(I))與式(IV)表示之化合物(下文中稱為化合物(IV))。

化合物(I)與(IV)中，環 Y 中“可視需要經取代之環狀基”之“環狀基”實例包括芳香族烴基、芳香族雜環基(例如：單環芳香族雜環基、稠合之芳香族雜環基)、非芳香族環狀烴基、非芳香族雜環基、其稠合環基等。

芳香烴基實例包括 C_{6-14} 芳基等。明確言之，可述及苯基、1-萘基、2-萘基、聯苯基、蒽基、菲基、乙烯合萘基等。

單環芳香族雜環基實例包括除了碳原子外，尚包含 1 至 4 個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子之 5-至 7-員單環芳香族雜環基等。

單環芳香族雜環基實例明確言之包括：呋喃基(例如：2-呋喃基、3-呋喃基)、噻吩基(例如：2-噻吩基、3-噻吩

基）、吡啶基（例如：2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基）、嘧啶基（例如：2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基）、嗒吩基（例如：3-嗒吩基、4-嗒吩基）、吡吩基（例如：2-吡吩基）、吡咯基（例如：1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基）、咪唑基（例如：1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基）、吡唑基（例如：1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基）、噻唑基（例如：2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基）、異噻唑基、噁唑基（例如：2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基）、異噁唑基、噁二唑基（例如：1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基）、噻二唑基（例如：1,3,4-噻二唑-2-基）、三唑基（例如：1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-4-基）、四唑基（例如：四唑-1-基、四唑-5-基）、三吩基等

稠合之芳香族雜環基實例包括由除了碳原子外，尚包含1至4個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子之5-至7-員單環芳香族雜環基等與C_{6-14}芳基等稠合形成之基團；由上述之5-至7-員單環芳香族雜環基稠合形成之基團等。

稠合之芳香族雜環基實例明確言之包括：喹啉基（例如：2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、異喹啉基）、喹唑啉基（例如：2-喹唑啉基、4-喹唑啉基）、喹噁啉基（例如：2-喹噁啉基）、苯并呋喃基（例如：2-苯并呋喃基、3-苯并呋喃基）、苯并噻吩基（例如：2-苯并噻吩基、3-苯并噻吩基）、苯并噁唑基（例如：2-苯并噁唑基）、苯并噻唑基（例如：2-

苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基)、苯并咪唑基(例如：苯并咪唑-1-基、苯并咪唑-2-基、苯并咪唑-5-基、苯并咪唑-6-基)、吲哚基(例如：吲哚-1-基、吲哚-3-基、吲哚-4-基、吲哚-5-基、吲哚-6-基)、吲唑基(例如：1H-吲唑-3-基)、吡咯并吡啉基(例如：1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-2-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-6-基)、咪唑并吡啶基(例如：1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)、咪唑并吡啉基(例如：1H-咪唑并[4,5-b]吡啉-2-基)、苯并異噁唑基、苯并三唑基、吡唑并吡啶基、吡唑并噻吩基、吡唑并三啉基等。

非芳香族環狀烴基實例包括：環烷基、環烯基、環鏈二烯基等，其分別可視需要與苯環稠合。

非芳香族環狀烴基實例明確言之包括C_{3-10}環烷基(例如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基)、C_{3-10}環烯基(例如：環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基、環壬烯基、環癸烯基)、C_{4-10}環鏈二烯基(例如：環丁二烯基、環戊二烯基、環己二烯基、環庚二烯基、環辛二烯基、環壬二烯基、環癸二烯基)、由此等基團與苯環稠合形成之稠合環(例如：茚滿基(例如：1-茚滿基)、四氫萘基(例如：1,2,3,4-四氫萘-1-基)、芴基(例如：9-芴基)等)等。

非芳香族雜環基實例包括3-至8-員(較佳為5-或6員)飽和或不飽和(較佳為飽和)非芳香族雜環基等。

非芳香族雜環基實例明確言之包括：環氧乙烷基、氮

雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、硫雜環己烷基、哌啶基、四氫吡喃基、噻烷基(thianyl)、嗎啉基(morpholinyl)、硫嗎啉基、哌啡基、氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、硫氮雜環庚烷基、氮雜環辛烷基、氧雜環辛烷基、硫雜環辛烷基、氧氮雜環辛烷基、硫氮雜環辛烷基、二噁啡基等。

環Y之“可視需要經取代之環狀基”中“環狀基”以芳香族烴基，芳香族雜環基較佳。芳香族烴基以C_{6-14}芳基較佳，以C_{6-10}芳基更佳，及以苯基特別佳。芳香族雜環基中，以單環雜環基或稠合之芳香族雜環基較佳，以吡啶環，或由除了碳原子外，尚包含1或2個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子之5-員單環芳香族雜環基與苯環稠合形成之稠合芳香族雜環基(例如：苯并噻唑基、苯并咪唑基、吲哚基等)更佳，以苯并噻唑基(例如：5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基)、苯并咪唑基(例如：苯并咪唑-5-基、苯并咪唑-6-基)、吲哚基(例如：吲哚-4-基、吲哚-5-基、吲哚-6-基)等特別佳。

環Y之“可視需要經取代之環狀基”可具有1至任何可取代位置可接受之最高數量取代基。若該環狀基經兩個或更多個取代基取代時，該等取代基可相同或相異，且較佳係視需要可具有1至5個，更佳為1至3個，特別佳為為1或2個取代基。

環Y之“可視需要經取代之環狀基”之“取代基”可

述及例如：

(i)鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘)，

(ii)氰基，

(iii)硝基，

(iv)可視需要經取代之烴基，

(v)羥基，

(vi)可視需要經取代之烴-氧基，

(vii)可視需要經取代之胺基磺醯基，

(viii)可視需要經取代之胺基羰基，

(ix)醯基，

(x)可視需要經取代之胺基，

(xi)可視需要經取代之硫基，

(xii)可視需要經取代之雜環基，

(xiii)可視需要經取代之雜環基-氧基，

(xiv)側氧基，

(xv)可視需要經取代之亞磺醯基，

(xvi)可視需要經取代之胺基硫羰基，

(xvii)可視需要經酯化之羧基等

(上述取代基於本說明書中稱為取代基群組(1))。

下文將說明取代基群組(1)所列之取代基。

取代基群組(1)(iv)中“可視需要經取代之烴基”可述及分別可視需要經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、環烷基-烷基、環烯基-烷基、芳基-烷基、環鏈二烯基等。

本說明書中，“烷基”實例可包括具有1至8個，較佳為1至6個，更佳為 1至4個碳之直鏈或分支鏈烷基等，明確言之為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、第三戊基、新戊基、己基、異己基、庚基、辛基等。“烷基”可在例如：任何可取代之位置具有1個至可接受之最高數量之選自下列取代基群組之取代基(下文中簡稱“取代基群組(2)”)：

(1)鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘)；

(2)氰基；

(3)硝基；

(4)羥基；

(5)C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基等)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘)與C_{1-6}烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基等)；

(6)C_{2-6}烯基氧(例如：乙烯基氧基、丙烯基氧基、丁烯基氧基、戊烯基氧基、己烯基氧基等)，其可視需要具有1至3個鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘)；

(7)C_{2-6}炔基氧(例如：乙炔基氧基、丙炔基氧基、丁炔基氧基、戊炔基氧基、己炔基氧基等)，其可視需要具有1至3個鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘)；

(8)C_{3-6}環烷基氧基(例如：環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、環己基氧基)，其可視需要具有1至3個鹵原子

（例如：氟、氯、溴、碘）；

(9)C_{3-6}環烯基氧基（例如：環丙烯基氧基、環丁烯基氧基、環戊烯基氧基、環己烯基氧基等），其可視需要具有1至3個鹵原子（例如：氟、氯、溴、碘）；

(10)C_{6-10}芳基氧（例如：苯基氧基，1-萘基氧基、2-萘基氧基等），其可視需要具有1至3個鹵原子（例如：氟、氯、溴、碘）；

(11)C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基（例如：環丙基甲基氧基、環丙基乙基氧基、環丁基甲基氧基、環戊基甲基氧基、環己基甲基氧基、環己基乙基氧等），其可視需要具有1至3個鹵原子（例如：氟、氯、溴、碘）；

(12)C_{3-6}環烯基-C_{1-6}烷氧基（例如：環戊烯基甲基氧基、環己烯基甲基氧基、環己烯基乙基氧基、環己烯基丙基氧基等），其可視需要具有1至3個鹵原子（例如：氟、氯、溴、碘）；

(13)C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷氧基（例如：苯基甲基氧基、苯基乙基氧等），其可視需要具有1至3個鹵原子（例如：氟、氯、溴、碘）；

(14)C_{1-6}烷基-胺基磺醯基（例如：甲基胺基磺醯基、乙基胺基磺醯基、丙基胺基磺醯基等）；

(15)二-C_{1-6}烷基-胺基磺醯基（例如：二甲基胺基磺醯基、二乙基胺基磺醯基、二丙基胺基磺醯基等）；

(16)C_{1-6}烷基-胺基羰基（例如：甲基胺基羰基、乙基胺基羰基、丙基胺基羰基等）；

(17)二-C_{1-6}烷基-胺基羰基(例如：二甲基胺基羰基、二乙基胺基羰基、二丙基胺基羰基等)；

(18)甲醯基；

(19)C_{1-6}烷基-羰基(例如：乙醯基、乙基羰基、丙基羰基、異丙基羰基等)；

(20)C_{2-6}烯基-羰基(例如：乙烯基羰基、丙烯基羰基、丁烯基羰基、戊烯基羰基、己烯基羰基等)；

(21)C_{2-6}炔基-羰基(例如：乙炔基羰基、丙炔基羰基、丁炔基羰基、戊炔基羰基、己炔基羰基等)；

(22)C_{3-6}環烷基-羰基(例如：環丙基羰基、環丁基羰基、環戊基羰基、環己基羰基)；

(23)C_{3-6}環烯基-羰基(例如：環丙烯基羰基、環丁烯基羰基、環戊烯基羰基、環己烯基羰基等)；

(24)C_{6-10}芳基-羰基(例如：苯甲醯基、1-萘基羰基、2-萘基羰基等)；

(25)C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷基-羰基(例如：環丙基甲基羰基、環丙基乙基羰基、環丁基甲基羰基、環戊基甲基羰基、環己基甲基羰基、環己基乙基羰基等)；

(26)C_{3-6}環烯基-C_{1-6}烷基-羰基(例如：環戊烯基甲基羰基、環己烯基甲基羰基、環己烯基乙基羰基、環己烯基丙基羰基等)；

(27)C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-羰基(例如：苯甲基羰基、苯基乙基羰基等)；

(28)5-或6員單環芳香族雜環基-羰基(例如：呋喃基羰

基、噻吩基羰基、吡咯基羰基、噁唑基羰基、異噁唑基羰基、噻唑基羰基、異噻唑基羰基、咪唑基羰基、吡啶基羰基、吡唑基羰基等）；

(29)8-至 12-員稠合之芳香族雜環基-羰基(例如：苯并呋喃基羰基、異苯并呋喃基羰基、苯并噻吩基羰基、異苯并噻吩基羰基、吲哚基羰基、異吲哚基羰基、1H-吲唑基羰基、苯并咪唑基羰基、苯并噁唑基羰基等)；

(30)5-或 6 員非芳香族雜環基-羰基(例如：環氧乙烷基羰基、氮雜環丁基羰基、氧雜環丁基羰基、硫雜環丁基羰基、吡咯啶基羰基、四氫呋喃基羰基、硫雜環己烷基羰基、哌啶基羰基等)；

(31)C_{1-6}烷基磺醯基(例如：甲基磺醯基、乙基磺醯基等)；

(32)C_{2-6}烯基磺醯基(例如：乙烯基磺醯基、丙烯基磺醯基等)；

(33)C_{2-6}炔基磺醯基(例如：乙炔基磺醯基、丙炔基磺醯基、丁炔基磺醯基、戊炔基磺醯基、己炔基磺醯基等)；

(34)C_{3-6}環烷基磺醯基(例如：環丙基磺醯基、環丁基磺醯基等)；

(35)C_{3-6}環烯基磺醯基(例如：環丙烯基磺醯基、環丁烯基磺醯基等)；

(36)C_{6-10}芳基磺醯基(例如：苯基磺醯基等)；

(37)C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷基-磺醯基(例如：環丙基甲基磺醯基等)；

(38)C_{3-6}環烯基-C_{1-6}烷基-磺醯基(例如：環戊烯基甲基磺

醯基等）；

（39）C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基-磺醯基（例如：苯甲基磺醯基等）；

（40）5-或6員單環芳香族雜環基-磺醯基（例如：呋喃基磺醯基、噻吩基磺醯基、吡啶基磺醯基等）；

（41）8-至12-員稠合之芳香族雜環基-磺醯基（例如：苯并呋喃基磺醯基、異苯并呋喃基磺醯基等）；

（42）5-或6員非芳香族雜環基-磺醯基（例如：環氧乙烷基磺醯基、氮雜環丁基磺醯基等）；

（43）胺基；

（44）單-C_{1-6}烷基胺基（例如：甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基、異丁基胺基、第三丁基胺基等）；

（45）二-C_{1-6}烷基胺基（例如：二甲基胺基、二乙基胺基、二丙基胺基、二異丙基胺基、二丁基胺基、二異丁基胺基、二-第三丁基胺基等）；

（46）單-（C_{1-6}烷基-羰基）胺基（例如：乙醯基胺基、乙基羰基胺基、丙基羰基胺基、第三丁基羰基胺基等），其可視需要具有1至3個鹵原子（例如：氟、氯、溴、碘）；

（47）單-（C_{3-6}環烷基-羰基）胺基（例如：環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環戊基羰基胺基、環己基羰基胺基等）；

（48）單-（C_{6-10}芳基-羰基）胺基（例如：苯甲醯基胺基等），其可視需要具有1至3個鹵原子（例如：氟、氯、溴、碘）；

（49）單-（5-或6員單環芳香族雜環基-羰基）胺基（例如：呋喃基羰基胺基、噻吩基羰基胺基、吡咯基羰基胺基、噁唑

基羰基胺基、異噁唑基羰基胺基、噻唑基羰基胺基、異噻唑基羰基胺基、咪唑基羰基胺基、吡啶基羰基胺基、吡唑基羰基胺基等）；

(50)單-(8-至 12-員稠合之芳香族雜環基-羰基)胺基(例如：苯并呋喃基羰基胺基、異苯并呋喃基羰基胺基、苯并噻吩基羰基胺基、異苯并噻吩基羰基胺基等)；

(51)單-(5-或 6 員非芳香族雜環基-羰基)胺基(例如：環氧乙烷基羰基胺基、氮雜環丁基胺基、氧雜環丁基羰基胺基等)；

(52)硫醇基；

(53)C_{1-6}烷基硫基(例如：甲基硫基、乙基硫基等)；

(54)C_{2-6}烯基硫基(例如：乙烯基硫基、丙烯基硫基等)；

(55)C_{2-6}炔基硫基(例如：乙炔基硫基、丙炔基硫基、丁炔基硫基、戊炔基硫基、己炔基硫基等)；

(56)C_{3-6}環烷基硫基(例如：環丙基硫基、環丁基硫基等)；

(57)C_{3-6}環烯基硫基(例如：環丙烯基硫基、環丁烯基硫基等)；

(58)C_{6-10}芳基硫基(例如：苯基硫基等)；

(59)C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷基-硫基(例如：環丙基甲基硫基等)；

(60)C_{3-6}環烯基-C_{1-6}烷基-硫基(例如：環戊烯基甲基硫基等)；

(61)5-或 6 員單環芳香族雜環基(例如：呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡啶基、吡唑基等)，其可視需要具有 1 至 3 個 C_{1-4}烷基(例

如：甲基、乙基等）；

(62)8-至 12-員稠合之芳香族雜環基(例如：苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、異苯并噻吩基、吲哚基、異吲哚基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基等）；

(63)5-或 6 員非芳香族雜環基(例如：環氧乙烷基、氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、硫雜環己烷基、哌啶基等）；

(64)5-或 6 員單環芳香族雜環基氧基(例如：呋喃基氧基、噻吩基氧基、吡咯基氧基、噁唑基氧基、異噁唑基氧基、噻唑基氧基、異噻唑基氧基、咪唑基氧基、吡啶基氧基、吡唑基氧基等）；

(65)8-至 12-員稠合之芳香族雜環基氧基(例如：苯并呋喃基氧基、異苯并呋喃基氧基、苯并噻吩基氧基、異苯并噻吩基氧基、吲哚基氧基、異吲哚基氧基、1H-吲唑基氧基、苯并咪唑基氧基、苯并噁唑基氧基等）；

(66)5-或 6 員非芳香族雜環基氧基(例如：環氧乙烷基氧基、氮雜環丁基氧基、氧雜環丁基氧基、硫雜環丁基氧基、吡咯啶基氧基、四氫呋喃基氧基、硫雜環己烷基氧基、哌啶基氧基等）；

(67)側氧基；

(68)C_{1-6}烷基亞磺醯基(例如：甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基等）；

(69)C_{2-6}烯基亞磺醯基(例如：乙烯基亞磺醯基、丙烯基亞磺醯基等）；

(70)C_{2-6}炔基亞磺醯基(例如：乙炔基亞磺醯基、丙炔基亞磺醯基、丁炔基亞磺醯基、戊炔基亞磺醯基、己炔基亞磺醯基等)；

(71)C_{3-6}環烷基亞磺醯基(例如：環丙基亞磺醯基、環丁基亞磺醯基等)；

(72)C_{3-6}環烯基亞磺醯基(例如：環丙烯基亞磺醯基、環丁烯基亞磺醯基等)；

(73)C_{6-10}芳基亞磺醯基(例如：苯基亞磺醯基等)；

(74)C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷基-亞磺醯基(例如：環丙基甲基亞磺醯基等)；

(75)C_{3-6}環烯基-C_{1-6}烷基-亞磺醯基(例如：環戊烯基甲基亞磺醯基等)；

(76)經C_{1-6}烷基或C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-羰基取代之胺基硫羰基(例如：甲基胺基硫羰基、乙基胺基硫羰基、丙基胺基硫羰基、苯甲基羰基胺基硫羰基等)；

(77)二-C_{1-6}烷基-胺基硫羰基(例如：二甲基胺基硫羰基、二乙基胺基硫羰基、二丙基胺基硫羰基等)；

(78)羧基；

(79)C_{1-6}烷氧羰基(例如：甲氧羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基羰基、異丁氧基羰基、第三丁氧基羰基等)；

(80)C_{2-6}烯基氧-基-羰基(例如：乙烯基氧基羰基、丙烯基氧基羰基、丁烯基氧基羰基、戊烯基氧羰基、己烯基氧羰基等)；

(81)C_{2-6}炔基氧-羰基(例如：乙炔基氧羰基、丙炔基氧羰基、丁炔基氧羰基、戊炔基氧羰基、己炔基氧羰基等)；

(82)C_{3-6}環烷基-氧基-羰基(例如：環丙基氧羰基、環丁基氧羰基、環戊基氧羰基、環己基氧羰基等)；

(83)C_{3-6}環烯基氧-羰基(例如：環丙烯基氧羰基、環丁烯基氧羰基、環戊烯基氧羰基、環己烯基氧羰基等)；

(84)C_{6-10}芳基氧基-羰基(例如：苯基氧羰基、1-萘基氧羰基、2-萘基氧羰基等)；

(85)C_{3-6}環烷基-C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：環丙基甲基氧羰基、環丙基乙基氧羰基、環丁基甲基氧羰基、環戊基甲基氧羰基、環己基甲基氧羰基、環己基乙基氧羰基等)；

(86)C_{3-6}環烯基-C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：環戊烯基甲基氧羰基、環己烯基甲基氧羰基、環己烯基乙基氧羰基、環己烯基丙基氧羰基等)；及

(87)C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：苯基甲基氧羰基、苯基乙基氧羰基等)。

若烷基經兩個或更多個取代基取代時，該等取代基可相同或相異，且取代基數目較佳為1至5個，更佳為1至3個。

“烯基”可述及例如：具有2至8個，較佳為2至4個碳之直鏈或分支鏈烯基等，明確言之者為乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、丁二烯基等。“烯基”可在任何可取代之位置具有1個至可接受之最高數量之選自上述取代基群組(2)與C_{6-10}芳基(例如：

苯基等)之取代基。若該烯基經兩個或更多個取代基取代時，該等取代基可相同或相異，且取代基數目較佳為1至5個，更佳為1至3個。

“炔基”可述及例如：具有2至8個，較佳為2至4個碳之直鏈或分支鏈炔基等，明確言之者例如：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基等。“炔基”可在任何可取代之位置具有1個至可接受之最高數量之選自上述取代基群組(2)與C_{6-10}芳基(例如：苯基等)中之取代基。若該炔基經兩個或更多個取代基取代時，該等取代基可相同或相異，且取代基數目較佳為1至5個，更佳為1至3個。

“環烷基”可述及例如：具有3至8個，較佳為3至6個碳之環烷基等，明確言之者為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基與環辛基等。“環烷基”可在任何可取代之位置具有1個至可接受之最高數量之選自下列之取代基：(a)C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基等)，其可視需要具有1至3個選自鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘)與羥基之取代基，與(b)選自上述取代基群組(2)中之取代基。若該環烷基經兩個或更多個取代基取代時，該等取代基可相同或相異，且取代基數目較佳為1至5個，更佳為1至3個。

“環烯基”可述及例如：具有3至8個，較佳為3至6個碳之環烯基等，明確言之可述及環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基等。“環烯基”

可在任何可取代之位置具有1個至可接受之最高數量之選自可視需要具有1至3個鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘)之C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基等)及選自上述取代基群組(2)中之取代基。若該環烯基經兩個或更多個取代基取代時，該等取代基可相同或相異，且取代基數目較佳為1至5個，更佳為1至3個。

“芳基”可述及例如：具有6至18個，較佳為6至14個，更佳為6至10個，特別佳為6個碳之芳基等，明確言之可述及苯基、1-萘基、2-萘基、聯苯基、2-蒽基、菲基、乙烯合萘基等。該“芳基”可在任何可取代之位置具有1個至可接受之最高數量之選自下列之取代基：(a)可視需要具有1至3個選自鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘)、氰基、羥基與C_{3-6}環烷基(例如：環丙基等)之取代基之C_{1-4}烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基等)，及(b)選自上述取代基群組(2)(側氧基除外)中之取代基。若該芳基經兩個或更多個取代基取代時，該等取代基可相同或相異且取代基數目較佳為1至5個，更佳為1至3個。

“環烷基-烷基”可述及例如：由具有3至8個，較佳為3至6個碳之環烷基等與具有1至6個，較佳為1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烷基結合之基團(例如：C_{3-8}環烷基-C_{1-4}烷基)等，明確言之可述及環丙基甲基、環丙基乙基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環己基乙基

等。該“環烷基-烷基”可在任何可取代之位置具有1個至可接受之最高數量之選自下列之取代基：可視需要具有1至3個鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘)之C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基等)，與選自上述取代基群組(2)中之取代基。若該環烷基-烷基經兩個或更多個取代基取代時，該等取代基可相同或相異，且取代基數目較佳為1至5個，更佳為1至3個。

“環烯基-烷基”可述及例如：由具有3至8個，較佳為3至6個碳之環烯基等與具有1至6個，較佳為1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烷基結合之基團(例如：C_{3-8}環烯基-C_{1-4}烷基)，明確言之可述及環戊烯基甲基、環己烯基甲基、環己烯基乙基、環己烯基丙基、環庚烯基甲基、環庚烯基乙基等。該“環烯基-烷基”可在任何可取代之位置具有1個至可接受之最高數量之選自可視需要具有1至3個鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘)之C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基等)，與選自上述取代基群組(2)中之取代基。若該環烯基-烷基經兩個或更多個取代基取代時，該等取代基可相同或相異，且取代基數目較佳為1至5個，更佳為1至3個。

“芳基-烷基”可述及例如：由具有6至18個，更佳為6至10個碳，特別佳為6個碳之芳基與具有1至6個，較佳為1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烷基結合之基團(例如：C_{6-18}芳基-C_{1-4}烷基)等，明確言之可述及苯基甲基(苯甲基)、苯基乙基(苯乙基)等。該“芳基-烷基”可在任何

可取代之位置具有1個至可接受之最高數量之選自可視需要具有1至3個鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘)之C_{1-6}烷基(例如：乙基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基等)及選自上述取代基群組(2)中之取代基。若該芳基-烷基經兩個或更多個取代基取代時，該等取代基可相同或相異，且取代基數目較佳為1至5個，更佳為1至3個。

“環鏈二烯基”可述及例如：C_{4-6}環鏈二烯基，如：2,4-環戊二烯-1-基、2,4-環己二烯-1-基、2,5-環己二烯-1-基等。該“環鏈二烯基”可在任何可取代之位置具有1個至可接受之最高數量之選自下列之取代基：可視需要具有1至3個鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘)之C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基等)與選自上述取代基群組(2)中之取代基。若該環鏈二烯基經兩個或更多個取代基取代時，該等取代基可相同或相異，且取代基數目較佳為1至5個，更佳為1至3個。

取代基群組(1)(vi)中“可視需要經取代之烴-氧基”可述及可各自視需要經取代之烷基-氧基、烯基-氧基、炔基-氧基、環烷基-氧基、環烯基-氧基、芳基-氧基、環烷基-烷基-氧基、環烯基-烷基-氧基、芳基-烷基-氧基等。烷基-氧基之“烷基”、烯基-氧基之“烯基”、炔基-氧基之“炔基”、環烷基-氧基之“環烷基”、環烯基-氧基之“環烯基”、芳基-氧基之“芳基”、環烷基-烷基-氧基之“環烷基-烷基”、環烯基-烷基-氧基之“環烯基-烷基”、芳基-烷基-氧基之“芳基-烷基”分別可述及彼等類

似上述取代基群組(1)(vi)中“可視需要經取代之烴基”所例舉之“烴基”。

取代基群組(1)(vii)中“可視需要經取代之胺基磺醯基”可具有1或2個取代基。若該胺基磺醯基經兩個取代基取代時，該等取代基可相同或相異。

“可視需要經取代之胺基磺醯基”之“取代基”可述及例如：彼等類似上述取代基群組(1)(iv)中“可視需要經取代之烴基”所例舉之“烴基”及下文中取代基群組(1)(xii)中“可視需要經取代之雜環基”之基團。

取代基群組(1)(viii)中“可視需要經取代之胺基羰基”可具有1或2個取代基。若該胺基羰基經兩個取代基取代時，該等取代基可相同或相異。

“可視需要經取代之胺基羰基”之“取代基”可述及例如：彼等類似上述取代基群組(1)(iv)中“可視需要經取代之烴基”所例舉之基團、如上述取代基群組(1)(vi)中“可視需要經取代之烴-氧基”中例舉之基團及下文中取代基群組(1)(xii)中“可視需要經取代之雜環基”之基團。

取代基群組(1)(ix)之“醯基”可述及例如：可視需要經取代之烴-羰基、可視需要經取代之雜環基-羰基、可視需要經取代之烴-磺醯基、可視需要經取代之雜環基-磺醯基等。

“可視需要經取代之烴-羰基”之“可視需要經取代之烴”可述及例如：彼等類似上述取代基群組(1)(iv)中

“可視需要經取代之烴基”所例舉之基團。

“可視需要經取代之烴-磺醯基”之“可視需要經取代之烴”可述及例如：彼等類似上述取代基群組(1)(iv)中"可視需要經取代之烴基"所例舉之基團。

“可視需要經取代之雜環基-羰基”與“可視需要經取代之雜環基-磺醯基”之“可視需要經取代之雜環”可述及例如：彼等類似上述取代基群組(1)(xii)中“可視需要經取代之雜環基”所例舉之基團。

取代基群組(1)(x)中“可視需要經取代之胺基”可具有1或2個取代基。若該胺基經兩個取代基取代時，該等取代基可相同或相異。“可視需要經取代之胺基”之“取代基”可述及例如：彼等類似上述取代基群組(1)(iv)中“可視需要經取代之烴基”所例舉之基團、上述取代基群組(1)(viii)中“可視需要經取代之胺基羰基”所例舉之基團、上述取代基群組(1)(ix)中“醯基”所例舉之基團、上述取代基群組(1)(xii)中在下文中稱為“可視需要經取代之雜環基”之基團、及選自上述取代基群組(1)(xviii)中“可視需要經酯化之羧基”之基團。

取代基群組(1)(xi)中，“可視需要經取代之硫基”之“取代基”可述及例如：彼等類似上述取代基群組(1)(iv)中“可視需要經取代之烴基”所例舉之基團。

取代基群組(1)(xii)中“可視需要經取代之雜環基”之“雜環基”可述及芳香族雜環基(例如：單環芳香族雜環基、稠合之芳香族雜環基)、非芳香族雜環基等，及例如：

5至12員芳香族雜環基(單環芳香族雜環基或稠合之芳香族雜環基等)、飽和或不飽和非芳香族雜環等，除碳原子外，尚具有一個或多個(較佳為1至4個，更佳為1或2個)1至3種，較佳為1或2種選自氧原子、可視需要經氧化之硫原子與氮原子等雜原子(較佳為氧原子、硫原子與氮原子等)作為環組成原子。

單環芳香族雜環基可述及例如：5-或6員單環芳香族雜環基等。

單環芳香族雜環基明確言之可述及呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基(例如：1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、呋咱基、噻二唑基(例如：1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基)、三唑基(例如：1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、四唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡吡基、三吡基等。

稠合之芳香族雜環基可述及例如：8至12員稠合之芳香族雜環基，特別述及由如上述5-或6員單環芳香族雜環基與苯環稠合形成之雜環基或由相同或相異之兩個上述5-或6員單環芳香族雜環基稠合形成之雜環基。

稠合之芳香族雜環基實例明確言之包括苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、異苯并噻吩基、吲哚基、異吲哚基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、1,2-苯并異噁唑基、苯并噻唑基、1,2-苯并異噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹噁啉基、

酞啉基、萘啶基、噻唑基、蝶啶基、咔唑基、α-咔啉基、β-咔啉基、γ-咔啉基、吖啶基、吩噁啉基、吩噻啉基、吩啉基、吩噁噻啉基、噻蒽基、菲啶基、菲繞啉基、吲哚啉基、吡咯并[1,2-b]嗒啉基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]嗒啉基、咪唑并[1.2-a]嘧啶基、1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶基、1,2,4-三唑并[4,3-b]嗒啉基等。

非芳香族雜環基實例包括3至8員(較佳為5-或6員)飽和或不飽和(較佳為飽和)非芳香族雜環基等。

非芳香族雜環基實例明確言之包括環氧乙烷基、氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、硫雜環己烷基、哌啶基、四氫吡喃基、噻烷基、嗎啉基、硫嗎啉基、哌啉基、氮雜環庚基、氧雜環庚基、硫雜環庚基、氧氮雜環庚基、硫氮雜環庚基、氮雜環辛基、氧雜環辛基、硫雜環辛基、氧氮雜環辛基、硫氮雜環辛基、二噁啉基等。

或者，非芳香族雜環基可與苯環或上述單環芳香族雜環基稠合，形成稠合之非芳香族雜環基。由非芳香族雜環基與苯環稠合之非芳香族雜環基可述及例如：苯并二噁啉基、四氫異喹啉基等。

“可視需要經取代之雜環基”可在任何可取代之位置具有1個至可接受之最高數量之取代基。若該雜環基經兩個或更多個取代基取代時，該等取代基可相同或相異，且取代基數目較佳為1至5個，更佳為1至3個。

“可視需要經取代之雜環基”之“取代基”實例包括(a)C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基等)，其可視需要具有1至3個選自下列之取代基：鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘)、氰基、羥基與C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基)；(b)C_{6-10}芳基(例如：苯基)，(c)C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基(例如：苯甲基等)與(d)彼等類似選自上述取代基群組(2)之基團。

例如：上述取代基群組(2)中經側氧基取代之雜環基中，經側氧基取代之非芳香族雜環基明確實例可述及2-側氧基氮雜環丁基、2-側氧基吡咯啶基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基氮雜環庚烷基、2-側氧基氮雜環辛烷基、2-側氧基四氫呋喃基、2-側氧基四氫吡喃基、2-側氧基硫雜環己烷基、2-側氧基噻烷基、2-側氧基哌呾基、2-側氧基氧雜環庚基、2-側氧基氧氮雜環庚基、2-側氧基硫雜環庚基、2-側氧基硫氮雜環庚基、2-側氧基氧雜環辛基、2-側氧基硫雜環辛基、2-側氧基氧氮雜環辛基、2-側氧基硫氮雜環辛基、2-側氧基二噁呾基等。

取代基群組(1)(xiii)中“可視需要經取代之雜環基-氧基”之“可視需要經取代之雜環”可述及彼等類似上述取代基群組(1)(xii)中“可視需要經取代之雜環”所例舉之基團。

取代基群組(1)(xv)中“可視需要經取代之亞磺醯基”之“取代基”可述及例如：彼等類似上述取代基群組(1)(iv)中“可視需要經取代之烴基”所例舉之基團。

取代基群組(1)(xvi)中“可視需要經取代之胺基硫羰基”可具有1或2個取代基。若該胺基硫羰基經2個取代基取代時，該等取代基可相同或相異。

“可視需要經取代之胺基硫羰基”之“取代基”可述及例如：1或2個類似上述取代基群組(1)(iv)中“可視需要經取代之烴基”所例舉之基團。

取代基群組(1)(xvii)中“可視需要經酯化之羧基”可述及例如：上述取代基群組(1)(iv)中“可視需要經取代之烴基”所例舉之可視需要經酯化之羧基。

環Y之“可視需要經取代之環狀基”之“取代基”較佳為

(1)鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘)，

(2)可視需要經取代之烷基，

(3)可視需要經取代之烷氧基，

(4)可視需要經取代之胺基羰基，

(5)可視需要經取代之胺基，

(6)可視需要經酯化之羧基，

(7)硝基，

等。

其中較佳為

(1)鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘)，

(2)可視需要經取代之烷基，

(3)可視需要經取代之胺基，

等。

下文將詳細說明環Y之“可視需要經取代之環狀基”之“取代基”之較佳實例。

(1)鹵原子中以氟、氯、溴等較佳。

(2)可視需要經取代之烷基中，以可視需要經取代之C_{1-8}烷基較佳，以可視需要經取代之C_{1-4}烷基更佳，以未經取代之C_{1-4}烷基又更佳。明確言之，以甲基、乙基等較佳。

(3)可視需要經取代之烷氧基中，以可視需要經取代之C_{1-8}烷氧基較佳，以可視需要經取代之C_{1-4}烷氧基更佳，以未經取代之C_{1-4}烷氧基又更佳。明確言之，以甲氧基等較佳。

(4)可視需要經取代之胺基羰基之“取代基”中，以例如：分別可視需要經取代之C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烯基、C_{3-8}環炔基、C_{6-18}芳基、雜環基等較佳。其中，以可視需要經取代之C_{1-4}烷基、可視需要經取代之C_{6-12}芳基與可視需要經取代之5-員雜環基等較佳。特定言之，以(a)可視需要具有C_{6-12}芳基(例如：苯基)之C_{1-4}烷基(例如：甲基、乙基)(明確實例為苯甲基、乙基)，(b)5-員雜環基(例如：吡唑基)，其可視需要經1至3個選自C_{1-4}烷基(例如：甲基)與C_{6-12}芳基(例如：苯基)之取代基取代，(c)C_{6-12}芳基，其可視需要經可視需要經1至3個選自鹵原子(例如：氟)與氰基之取代基取代之C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代(明確實例：三氟甲基、第三丁基、1-氰基-1-甲基乙基)較佳。

(5)可視需要經取代之胺基之“取代基”以可視需要經取代之烷基、可視需要經取代之胺基羰基、醯基、可視需要

經取代之胺基硫羰基等較佳。

可視需要經取代之胺基中，以可視需要經1或2個選自下列之取代基取代之胺基較佳：(a)可視需要經取代之烷基，(b)可視需要經取代之胺基羰基，(c)醯基與(d)可視需要經取代之胺基硫羰基。

可視需要經取代之烷基中，以可視需要經取代之C_{1-4}烷基較佳。其中以可視需要經可視需要經1至3個C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代之5-員雜環基(例如：吡唑基)取代之C_{1-4}烷基(例如：甲基)較佳(明確實例：1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基甲基)。

可視需要經取代之胺基羰基中，以各自可視需要經取代之C_{1-8}烷基-胺基羰基、C_{6-18}芳基-胺基羰基、C_{6-18}芳基-C_{1-4}烷基-胺基羰基、雜環基-胺基羰基、C_{3-8}環烷基-胺基羰基、C_{1-8}烷氧基-胺基羰基等較佳。其中以可視需要經取代之C_{1-8}烷基-胺基羰基、可視需要經取代之C_{6-18}芳基-胺基羰基、可視需要經取代之雜環基-胺基羰基、可視需要經取代之C_{1-8}烷氧基-胺基羰基等較佳。特定言之，(i)C_{1-4}烷基-胺基羰基(例如：乙基胺基羰基)，(ii)C_{6-10}芳基-胺基羰基(例如：苯基胺基羰基)，其可視需要經可視需要經1至3個鹵原子(例如：氟)取代之C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代(明確實例：苯基胺基羰基、3-(三氟甲基)苯基羰基)，(iii)C_{1-4}烷氧基-胺基羰基(例如：甲氧胺基羰基，異丁氧基胺基羰基)，(iv)5員雜環基-胺基羰基(例如：吡唑基)，其可視需要經1至3個選自C_{1-4}烷基(例如：甲基)與C_{6-10}芳基取

代(明確實例：1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基-胺基羰基)等較佳。

醯基可述及各自可視需要經取代之C_{1-8}烷基-羰基、C_{2-8}烯基-羰基、C_{2-8}炔基-羰基、C_{3-8}環烷基-羰基、C_{3-8}環烯基-羰基、C_{6-18}芳基-羰基、C_{6-18}芳基-C_{1-4}烷基-羰基、C_{1-8}烷基磺醯基、C_{6-18}芳基-磺醯基、雜環基-羰基、雜環基-磺醯基等較佳。其中以分別可視需要經取代之C_{1-8}烷基-羰基、C_{2-8}烯基-羰基、C_{2-8}炔基-羰基、C_{3-8}環烷基-羰基、C_{3-8}環烯基-羰基、C_{3-8}芳基-羰基、雜環基-羰基較佳。

可視需要經取代之C_{1-8}烷基-羰基中，以可視需要經取代之C_{1-4}烷基-羰基較佳。特定言之，以可視需要經1至3個選自下列之取代基取代之C_{1-4}烷基-羰基(例如：甲基羰基、第三丁基羰基、3-甲基丁醯基)較佳：(a)羥基，(b)C_{1-4}烷基磺醯基(例如：甲基磺醯基)與(c)6員雜環基(例如：吡啶基)(明確實例：甲基磺醯基甲基羰基、2-吡啶基甲基羰基、第三丁基羰基、3-羥基-3-甲基丁醯基)。

可視需要經取代之C_{2-8}烯基-羰基中，以可視需要經取代之C_{2-4}烯基-羰基較佳。特定言之，以可視需要經C_{6-10}芳基(例如：苯基)取代之C_{2-4}烯基-羰基(例如：3-甲基-2-丁烯醯基)(明確實例：3-甲基-2-丁烯醯基)較佳。

可視需要經取代之C_{2-8}炔基-羰基中，以可視需要經取代之C_{2-4}炔基-羰基較佳。特定言之，以可視需要經C_{6-10}芳基(例如：苯基)取代之C_{2-4}炔基-羰基(例如：2-丁炔醯基)(明確實例：2-丁炔醯基)較佳。

可視需要經取代之 C_{3-8} 環烷基-羰基中，以 C_{3-6} 環烷基-羰基較佳，明確言之，以環丙基羰基、環戊基羰基與環己基羰基較佳。

可視需要經取代之 C_{3-8} 環烯基-羰基中，以 C_{3-6} 環烯基-羰基(例如：環戊烯羰基)(明確實例：1-環戊烯羰基)較佳。

可視需要經取代之 C_{6-18} 芳基-羰基中，以可視需要經取代之 C_{6-10} 芳基-羰基較佳。特定言之，以可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代之 C_{6-10} 芳基-羰基(例如：苯甲醯基)較佳：(a)鹵原子(例如：氟)，(b) C_{1-4} 烷基(例如：甲基、乙基、異丙基、第三丁基)，其可視需要經 1 至 3 個選自鹵原子(例如：氟)、氰基、羥基與 C_{3-6} 環烷基(例如：環丙基)取代(明確實例：三氟甲基)，(c) C_{3-6} 環烷基(例如：環丙基、環丁基、環己基)，其可視需要經氰基取代，(d) C_{1-4} 烷氧基(例如：異丙氧基、第三丁氧基)，其可視需要經 1 至 5 個鹵原子(例如：氟)取代，(e) C_{1-4} 烷氧基-羰基(例如：甲氧羰基)，與(f)5 或 6 員雜環基(例如：四氫吡喃基、吡咯啶基)，其可視需要經氰基或側氧基取代。明確言之，以苯基羰基(苯甲醯基)、3-(三氟甲基)苯基羰基、4-(三氟甲基)苯基羰基、3-氟苯基羰基、3-氯苯基羰基、3-(1-氰基環丙基)苯基羰基、3-(1-氰基環丁基)苯基羰基、3-(1-氰基環己基)苯基羰基、2-氟-3-(三氟甲基)苯基羰基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基羰基、3-氟-5-(三氟甲基)苯基羰基、4-氯-3-(三氟甲基)苯基羰基、2-氯-3-(三氟甲基)苯基羰基、2-氯-5-(三氟甲基)苯基羰基、3-異丙氧基苯基羰基、

3-(第三丁氧基)苯基羰基、3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基羰基、3-甲氧苯基羰基、3-甲氧羰基苯基羰基、3-(三氟甲氧基)羰基苯基羰基、3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基羰基、3-(4-氰基四氫吡喃-4-基)苯基羰基、3,5-二(三氟甲基)苯基羰基、3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基羰基、4-(第三丁基)苯基羰基、(1-氰基乙基)苯基羰基、3-(1-氰基-2-環丙基-1-甲基乙基)苯基羰基等較佳。

可視需要經取代之 C_{6-18} 芳基-C_{1-4} 烷基-羰基中，以 C_{6-10} 芳基-C_{1-4} 烷基-羰基較佳。

可視需要經取代之 C_{1-8} 烷基磺醯基中，以 C_{1-4} 烷基磺醯基較佳。

可視需要經取代之 C_{6-18} 芳基-磺醯基中，以 C_{6-10} 芳基-磺醯基較佳。

可視需要經取代之雜環基-羰基中“雜環”部份基團以除碳原子外尚包含 1 至 3 個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子之 5-或 6 員單環雜環基等較佳，明確言之以吡啶基、呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、二氫噁唑基、嗒吡基、吡吡基、二氫吡唑基、吡咯基、吡咯啶基、嘧啶基等較佳。可視需要經取代之雜環基-羰基之“取代基”以(1)鹵原子(例如：氯)，(2)C_{1-4} 烷基(例如：甲基、乙基、異丙基、第三丁基)，其可視需要經 1 至 3 個選自鹵原子(例如：氟)、氰基、羥基與 C_{1-4} 烷氧基(例如：甲氧基)之取代基取代(明確

實例：甲基、三氟甲基、乙基、甲氧乙基、2,2,2-三氟乙基、異丙基、第三丁基），(3)C_{6-18}芳基（例如：苯基），(4)C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基（例如：苯甲基），(5)C_{1-4}烷氧基（例如：甲氧基、乙氧基），其可視需要經C_{1-4}烷氧基（例如：甲氧基）取代（明確實例：甲氧基、乙氧基、甲氧乙氧基），(6)C_{1-4}烷基磺醯基（例如：甲基磺醯基、乙基磺醯基），(7)C_{1-4}烷基羰基（例如：乙醯基），(8)側氧基等較佳。

可視需要經取代之雜環基-羰基中，以2-吡啶基羰基、3-吡啶基羰基、4-吡啶基羰基、2-甲基-6-吡啶基羰基、3-甲基-2-吡啶基羰基、4-甲基-2-吡啶基羰基、2-甲基-3-吡啶基羰基、2-(三氟甲基)-3-吡啶基羰基、2-(三氟甲基)-4-吡啶基羰基、2-(三氟甲基)-6-吡啶基羰基、2-氯-6-甲基-4-吡啶基羰基、2,6-二氯-4-吡啶基羰基、2-呋喃基羰基、2,5-二甲基呋喃-3-羰基、5-甲基-2-(三氟甲基)-3-呋喃羰基、3-甲基噻吩-2-羰基、5-乙醯基磺醯基噻吩-2-羰基、5-乙基磺醯基噻吩-2-羰基、4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-羰基、異噁唑-5-羰基、1H-吡唑-5-羰基、1-甲基-1H-吡唑-3-羰基、1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、1-乙基-1H-吡唑-3-羰基、1-乙基-1H-吡唑-5-羰基、3-甲基-1H-吡唑-5-羰基、3-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基、1-甲基-3-甲氧基-1H-吡唑-5-羰基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羰基、3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-羰基、3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、3-(2-甲氧乙氧基)-1-甲基

-1H-吡唑-5-羰基、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-羰基、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基、3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-羰基、5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-3-羰基、3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、1-第三丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基、3-第三丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、1-甲氧乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羰基、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羰基、1,4-二甲基-1H-吡唑-3-羰基、1,4-二甲基-1H-吡唑-5-羰基、1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羰基、3-甲基異噁唑-4-羰基、3-甲基異噁唑-5-羰基、5-甲基異噁唑-3-羰基、5-甲基異噁唑-4-羰基、3,5-二甲基異噁唑-4-羰基、1,3-噻唑-2-羰基、2-甲基-1,3-噻唑-4-羰基、4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基、5-甲基-1,3-噻唑-4-羰基、2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-羰基、2-氯-4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基、4-甲氧基-2-甲基-1,3-噻唑-5-羰基、2-(1-羥基-1-甲基乙基)-1,3-噻唑-5-羰基、2-(1-氰基-1-甲基乙基)-1,3-噻唑-5-羰基、2-甲基-1,3-噁唑-4-羰基、4-甲基-1,3-噁唑-5-羰基、2-乙基-4-甲基-1,3-噁唑-5-羰基、2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-羰基、2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-羰基、1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羰基、1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羰基、1-甲基-1H-咪唑-2-羰基、1-甲基-1H-咪唑-5-羰基、2-吡咯基羰基、1-甲基吡咯-2-羰基、1-苯甲基吡咯-3-羰基、1,2,5-三甲基吡咯-3-羰基、1-甲基吡咯啶-2-羰基、2-(三氟甲基)嘧啶-4-羰基

等特別佳。

可視需要經取代之雜環基-磺醯基之“雜環”部份基團以除碳原子外尚包含1至3個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子之5-或6員單環芳香族雜環基等較佳，且以噻唑基等特別佳。可視需要經取代之雜環基-羰基之“取代基”以C_{1-4}烷基(例如：甲基)等較佳。

可視需要經取代之雜環基-磺醯基中，明確言之，以2,5-二甲基-1,3-噻唑-4-磺醯基等較佳。

可視需要經取代之胺基硫羰基中，以可視需要經C_{6-18}芳基-C_{1-4}烷基-羰基(例如：苯甲基羰基)取代之胺基羰基等較佳。

(6)可視需要經酯化之羧基中，以羧基與C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：甲氧羰基)較佳。

較佳者，環Y為

(1)C_{6-10}芳基(例如：苯基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子(例如：氟、氯、溴)，

(b)C_{1-4}烷基(例如：甲基、乙基)，

(c)C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基)，

(d)胺基，其可視需要經選自下列之取代基取代：

(i)C_{1-4}烷基(例如：甲基)，其可視需要經可視需要經1至3個C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代之5-員芳香族雜環基(例如：吡唑基)取代，

(ii)C_{1-4}烷基-羰基(例如：甲基羰基、異丁基羰基、

第三丁基羰基），其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(i')羥基，

(ii')C_{1-4}烷基磺醯基(例如：甲基磺醯基)，及

(iii')6 員芳香族雜環基(例如：吡啶基)，

(iii)C_{2-4}烯基-羰基(例如：2-甲基-1-丙烯基羰基、乙烯基羰基)，其可視需要經 C_{6-10}芳基(例如：苯基)取代，

(iv)C_{2-4}炔基-羰基(例如：乙炔基羰基、1-丙炔基羰基)，其可視需要經 C_{6-10}芳基(例如：苯基)取代，

(v)C_{3-6}環烷基-羰基(例如：環丙基羰基、環戊基羰基、環己基羰基)，

(vi)C_{3-6}環烯基-羰基(例如：環戊烯基羰基)，

(vii)C_{6-10}芳基-羰基(例如：苯甲醯基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(i')鹵原子(例如：氟、氯)，

(ii')C_{1-4}烷基(例如：甲基、乙基、異丙基、第三丁基)，其可視需要經 1 至 3 個選自鹵原子(例如：氟)、氰基、羥基與 C_{3-6}環烷基(例如：環丙基)之取代基取代，

(iii')C_{3-6}環烷基(例如：環丙基、環丁基、環己基)，其可視需要經氰基取代，

(iv')C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基、異丙氧基、第三丁氧基)，其可視需要經 1 至 5

個鹵原子(例如：氟)取代，

(v')C_{1-4}烷氧基-羰基(例如：甲氧羰基)，及

(vi')5-或6員雜環基(例如：四氫吡喃基、吡咯啶基)，其可視需要經氰基或側氧基取代，

(viii)除碳原子外，尚包含1至3個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子之5-或6員雜環基-羰基(例如：呋喃基羰基、四氫呋喃基羰基、噻吩基羰基、吡咯基羰基、吡咯啶基羰基、咪唑基羰基、噻唑基羰基、噻二唑基羰基、二氫噁唑基羰基、噁唑基羰基、異噁唑基羰基、吡唑基羰基、二氫吡唑基羰基、三唑基羰基、吡啶基羰基、嘧啶基羰基、吡啡基羰基、嗒啡基羰基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i')鹵原子(例如：氯)，

(ii')C_{1-4}烷基(例如：甲基、乙基、異丙基、第三丁基)，其可視需要經1至3個選自鹵原子(例如：氟)、氰基、羥基與C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基)之取代基取代，

(iii')C_{6-10}芳基(例如：苯基)，

(iv')C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基(例如：苯甲基)，

(v')C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基)，其可視需要經C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基)取代，

(vi')C_{1-4}烷基磺醯基(例如：甲基磺醯基、乙基磺醯基)，

(vii')C_{1-4}烷基-羰基(例如：乙醯基)，及

(viii')側氧基，

(ix)芳香族稠合之雜環基-羰基(例如：苯并吡唑基羰基、吲哚基羰基)，

(x)C_{1-4}烷基-胺基羰基(例如：乙基胺基羰基)，

(xi)C_{6-10}芳基-胺基羰基(例如：苯基胺基羰基)，其可視需要經可視需要經1至3個鹵原子(例如：氟)取代之C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代，

(xii)C_{1-4}烷氧基-胺基羰基(例如：甲氧基胺基羰基、異丁氧基胺基羰基)，

(xiii)5-員雜環基-胺基羰基(例如：異噁唑基胺基羰基、吡唑基胺基羰基)，其可視需要經1至3個選自C_{1-4}烷基(例如：甲基、第三丁基)與C_{6-10}芳基(例如：苯基)之取代基取代，

(xiv)胺基硫羰基，其可視需要經C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-羰基(例如：苯甲基羰基)取代，及

(xv)5-員芳香族雜環基-磺醯基(例如：噻唑基磺醯基)，其可視需要經1至3個C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代，

(e)C_{1-4}烷基-胺基羰基(例如：甲基胺基羰基)，其可視需要具有C_{6-10}芳基(例如：苯基)，

(f)5-員雜環基-胺基羰基(例如：吡唑基胺基羰基)，其可視需要經1至3個選自C_{1-4}烷基(例如：甲基)與C_{6-10}芳基之取代基取代，

(g)C_{6-10}芳基-胺基羰基(例如：苯基胺基羰基)，其可視需要經可視需要經1至3個選自鹵原子(例如：氟)與氰基之取代基取代之C_{1-4}烷基(例如：甲基、異丙基、第三丁基)取代，

(h)羧基，及

(i)硝基，

(2)單環芳香族雜環(例如：吡啶基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子(例如：溴)，及

(b)C_{6-10}芳基-羰基胺基(例如：苯甲醯基胺基)，其可視需要經可視需要經1至3個鹵原子(例如：氟)取代之C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代，或

(3)稠合之芳香族雜環(例如：吲哚基、苯并噻唑基、苯并咪唑基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)C_{1-4}烷基(例如：甲基)，及

(b)C_{6-10}芳基胺基(例如：苯基胺基)，其可視需要經可視需要經1至3個鹵原子(例如：氟)取代之C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代，

等。

環Y可明確述及3-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基羰基]-3-苯基、3-胺基苯基、4-胺基苯基、3-{[(乙基胺基)羰基]胺基}苯基、4-{[(苯基胺基)羰基]胺基}苯基、3-{[(苯基胺基)羰基]胺基}苯基、3-({[3-(三氟甲基苯基)胺基]羰基}胺基)苯基、3-({[4-(三氟甲基苯基)胺基]羰基}

胺基)苯基、3-[(第三丁基羰基)胺基]苯基、3-[(環丙基羰基)胺基]苯基，3-[(環己基羰基)胺基]苯基、3-[(苯基羰基)胺基]苯基、3-{[3-(三氟甲基苯基)羰基]胺基}苯基、3-{[3-(氟苯基)羰基]胺基}苯基、3-{[3-(氯苯基)羰基]胺基}苯基、3-{[3-(吡啶基)羰基]胺基}苯基、3-{[2-(呋喃基)羰基]胺基}苯基、3-{[3-(2,5-二甲基呋喃)羰基]胺基}苯基、3-{[2-(3-甲基噻吩)羰基]胺基}苯基、3-{[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑)羰基]胺基}苯基、3-{[5-(異噁唑)羰基]胺基}苯基、3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、3-{[5-(3-甲基異噁唑)羰基]胺基}苯基、3-{[3-(5-甲基異噁唑)羰基]胺基}苯基、3-({5-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑]羰基}胺基)苯基、5-甲基-2-(三氟甲基)-3-呋喃羰基胺基苯基、3-{[5-(2,4-二甲基-1,3-噻唑)羰基]胺基}苯基、3-{[4-(2,5-二甲基-1,3-噁唑)羰基]胺基}苯基、3-{5-(1-甲基-1H-吡唑)羰基}胺基}苯基、3-{[3-(1,5-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、3-{[4-(3,5-二甲基異噁唑)羰基]胺基}苯基、3-{[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑)羰基]胺基}苯基、3-{[4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑)羰基]胺基}苯基、3-{[2-(1-甲基-1H-咪唑)羰基]胺基}苯基、3-{[5-(1-甲基-1H-咪唑)羰基]胺基}苯基、1H-吲哚-6-基、2-甲基-1H-吲哚-6-基、1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基、1H-吲哚-4-基 2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基、2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基、5-胺基-2-甲基苯基、3-胺基-2-甲基苯基、3-胺基-4-甲基苯基、3-胺基-4-氯苯基、5-胺基

-2-氯苯基、5-胺基-2-甲氧苯基、6-甲基-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、2-甲基-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、4-甲基-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、4-氯-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、6-氯-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、4-氟-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、6-甲氧基-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、4-氯-3-(環丙基羰基胺基)苯基、3-胺基-4-氟苯基、4-氟-3-{[4-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基等。

化合物(I)與(IV)中，由X所定義之NR中之R之取代基可述及彼等類似上述取代基群組(1)(iv)中“可視需要經取代之烴基”所例舉之基團、上述取代基群組(1)(viii)中“可視需要經取代之胺基羰基”所例舉之基團、上述取代基群組(1)(ix)中“醯基”所例舉之基團及上述取代基群組(1)(xii)中“可視需要經取代之雜環基”所例舉之基團。

R之取代基以可視需要經取代之烴基等較佳。

X較佳為-O-、-S-或-NH-，更佳為-O-或-S-，特別佳為-O-。

化合物(I)與(IV)中，R^1為氫原子或取代基(但其限制條件為當R^1不為可視需要經取代之胺基時，環Y為經可視需要經取代之胺基取代之環狀基，其中該環狀基可視需要再經取代)。

R^1之“取代基”可述及彼等類似上述取代基群組(1)之取代基。其中以可視需要經取代之胺基、可視需要經取代之胺基羰基、可視需要經取代之烷基等較佳。

較佳之R^1為

(1)氫原子，

(2)胺基，

(3)可視需要經取代之烷基羰基胺基，

(4)可視需要經取代之烯基羰基胺基，

(5)可視需要經取代之炔基羰基胺基，

(6)可視需要經取代之環烷基羰基胺基，

(7)可視需要經取代之環烷基-烷基羰基胺基，

(8)其可視需要經取代之6員雜環基-羰基胺基，

(9)可視需要經取代之胺基羰基胺基，

(10)可視需要經取代之烷氧羰基胺基，

(11)可視需要經取代之烷基磺醯基胺基，

(12)可視需要經取代之環烷基磺醯基胺基，

(13)可視需要經取代之芳基胺基，

(14)可視需要經取代之雜環基胺基，

(15)可視需要經取代之胺基羰基，

(16)可視需要經取代之烷基，

(17)可視需要經酯化之羧基，等。

其中，較佳之R^1為

(1)氫原子，

(2)胺基，

(3)C_{1-4}烷基-羰基胺基(例如：乙醯基胺基、乙基羰基胺基、異丙基羰基胺基、異丁基羰基胺基、第三丁基羰基胺基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：(a)鹵原子(例如：氯)，(b)羥基，(c)C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基)，(d)C_{1-4}烷基-羰基氧基(例如：甲基羰基氧基)，(e)C_{1-4}烷基胺基(例如：甲基胺基)，(f)二-C_{1-4}烷基胺基(例如：二甲基胺基)，(g)C_{1-4}烷基磺醯基(例如：甲基磺醯基)，與(h)6員雜環基(例如：哌啉基、嗎啉基)，其可視需要具有1至3個C_{1-4}烷基(例如：甲基)，

(4)C_{2-4}烯基-羰基胺基(例如：乙烯基羰基胺基、2-甲基-1-丙烯基羰基胺基)，其可視需要具有C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基)，

(5)C_{2-4}炔基-羰基胺基(例如：1-丙炔基羰基胺基)，

(6)C_{3-6}環烷基-羰基胺基(例如：環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環戊基羰基胺基、環己基羰基胺基)，其可視需要經1至4個選自下列之取代基取代：(a)鹵原子(例如：氟)，(b)羥基，(c)C_{1-4}烷基(例如：甲基、異丙基)，其可視需要具有羥基，(d)C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基)，(e)C_{1-4}烷氧基-羰基(例如：甲氧基羰基)，與(f)C_{1-4}烷基-羰基氧(例如：乙醯氧基)，

(7)C_{3-6}環烷基-C_{1-4}烷基-羰基胺基(例如：環丙基甲基羰基胺基)，

(8)6員雜環基-羰基胺基(例如：四氫吡喃基羰基胺基、吡啶基羰基胺基、嘧啶基羰基胺基、嗎啉基羰基胺基、哌啉

基羰基胺基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：(a)鹵原子(例如：氟、氯)，(b)氰基，與(c)C_{1-4}烷基(例如：甲基)，其可視需要具有1至3個鹵原子(例如：氟)，(9)胺基羰基胺基，其可視需要經1或2個選自下列之取代基取代：(a)C_{1-4}烷基(例如：乙基)，其可視需要具有1至3個C_{1-4}烷氧基(例如：乙氧基)，其可視需要具有1至3個羥基，與(b)C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基)，

(10)C_{1-4}烷氧基-羰基胺基(例如：甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，其可視需要經1至3個鹵原子(例如：氯)取代，

(11)C_{1-4}烷基磺醯基胺基(例如：甲基磺醯基胺基)，

(12)C_{3-6}環烷基磺醯基胺基(例如：環丙基磺醯基胺基)，

(13)C_{6-10}芳基胺基(例如：苯基胺基)，

(14)雜環基胺基(例如：噻唑基胺基、嘧啶基胺基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：(a)鹵原子(例如：氯)，(b)C_{1-4}烷基胺基(例如：甲基胺基)，

(15)胺基羰基，其可視需要經C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代，

(16)C_{1-4}烷基(例如：甲基)，其可視需要經羥基取代，

(17)羧基，

(18)C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：乙氧基羰基)，

等。

可述及之明確R^1包括氫原子、胺基、乙醯基胺基、氯乙醯基胺基、4-嗎啉基乙醯基胺基、甲基羰基氧基甲基羰基胺基、甲基胺基甲基羰基胺基、羥基甲基羰基胺基、甲

氧甲基羰基胺基、乙基羰基胺基、異丙基羰基胺基、二甲基胺基甲基羰基胺基、4-甲基哌啡-1-基乙醯基胺基、甲基磺醯基甲基羰基胺基、3-羥基-3-甲基丁醯基胺基、羥基乙基羰基胺基、3-甲基-2-丁烯醯基胺基、3-甲氧基-2-丙烯醯基胺基、2-丁炔醯基胺基、(環丙基羰基)胺基、(1-甲氧羰基環丙基羰基)胺基、(1-羥基環丙基羰基)胺基、(2-甲基環丙基羰基)胺基、(2-甲氧環丙基羰基)胺基、(2-甲基羰基環丙基羰基)胺基、(2-羥基甲基羰基環丙基羰基)胺基、(2-(1-羥基-1-甲基乙基)環丙基)羰基胺基、(2,2-二甲基環丙基羰基)胺基、(2,2-二氟環丙基羰基)胺基、(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)胺基、(環丁基羰基)胺基、(環戊基羰基)胺基、(環己基羰基)胺基、環丙基甲基羰基胺基、(四氫-2H-吡喃-4-基羰基)胺基、(3-吡啶基羰基)胺基、(4-吡啶基羰基)胺基、(6-甲基-3-吡啶基羰基)胺基、(6-氟-3-吡啶基羰基)胺基、(6-氯-3-吡啶基羰基)胺基、(6-氰基-3-吡啶基羰基)胺基、(6-(三氟甲基)-3-吡啶基羰基)胺基、(5-嘧啶基羰基)胺基、4-嗎啉基羰基胺基、甲氧脲基、乙基脲基、2-羥基乙氧基乙基脲基、甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、2,2,2-三氯乙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基、甲基磺醯基胺基、(環丙基磺醯基)胺基、苯基胺基、2-甲基胺基嘧啶-4-基胺基、2-氯嘧啶-4-基胺基、1,3-噻唑-2-基胺基、甲基胺基羰基、羥基甲基、羧基、乙氧基羰基等。

化合物(I)與(IV)中，R^2之“取代基”可述及彼等類似

取代基群組(1)之取代基。

其中，R^2為氫原子較佳。

化合物(I)與(IV)中，R^3之“取代基”可述及彼等類似取代基群組(1)之取代基。

其中，R^3為氫原子較佳。

化合物(I)與(IV)中，R^4之“取代基”可述及彼等類似取代基群組(1)之取代基。

其中，R^4為氫原子較佳。

化合物(I)與(IV)之較佳實例可述及例如：下列化合物。

一種化合物，其中

環Y為

(1)C_{6-10}芳基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代

(a)鹵原子，

(b)C_{1-4}烷基，

(c)C_{1-4}烷氧基，

(d)胺基，其可視需要經選自下列之取代基取代：

(i)C_{1-4}烷基，其可視需要經可視需要經1至3個C_{1-4}烷基取代之5-員芳香族雜環基取代，

(ii)C_{1-4}烷基-羰基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i')羥基，

(ii')C_{1-4}烷基磺醯基，及

(iii')6員芳香族雜環基，

(iii)C_{2-4}烯基-羰基，其可視需要經C_{6-10}芳基取代，

(iv)C_{2-6}炔基-羰基，其可視需要經C_{6-10}芳基取代，

(v)C_{3-6}環烷基-羰基，

(vi)C_{3-6}環烯基-羰基，

(vii)C_{6-10}芳基-羰基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i')鹵原子，

(ii')C_{1-4}烷基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：鹵原子、氰基、羥基與C_{3-6}環烷基，

(iii')C_{3-6}環烷基，其可視需要經氰基取代，

(iv')C_{1-4}烷氧基，其可視需要經1至5個鹵原子取代，

(v')C_{1-4}烷氧基-羰基，及

(vi')5-或6員雜環基，其可視需要經氰基或側氧基取代，

(viii)5-或6員雜環基-羰基，除碳原子外，尚包含1至3個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i')鹵原子，

(ii')C_{1-4}烷基，其可視需要經1至3個選自：鹵原子、氰基、羥基與C_{1-4}烷氧基之取代基取

代，

(iii')C_{6-10}芳基，

(iv')C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基，

(v')C_{1-4}烷氧基，其可視需要經C_{1-4}烷氧基取代，

(vi')C_{1-4}烷基磺醯基，

(vii')C_{1-4}烷基-羰基，及

(viii')側氧基，

(ix)芳香族稠合之雜環基-羰基，

(x)C_{1-4}烷基-胺基羰基，

(xi)C_{6-10}芳基-胺基羰基，其可視需要經可視需要經1至3個鹵原子取代之C_{1-4}烷基取代，

(xii)C_{1-4}烷氧基-胺基羰基，

(xiii)5-員雜環基-胺基羰基，其可視需要經1至3個選自：C_{1-4}烷基與C_{6-10}芳基之取代基取代，

(xiv)胺基硫羰基，其可視需要經C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-羰基取代，及

(xv)5-員芳香族雜環基-磺醯基，其可視需要經1至3個C_{1-4}烷基取代，

(e)C_{1-4}烷基-胺基羰基，其可視需要具有C_{6-10}芳基，

(f)5-員雜環基-胺基羰基，其可視需要經1至3個選自：C_{1-4}烷基與C_{6-10}芳基之取代基取代，

(g)C_{6-10}芳基-胺基羰基，其可視需要經可視需要經1至3個選自鹵原子與氰基之取代基取代之C_{1-4}烷基取

代，

(h)羧基，及

(i)硝基，

(2)單環芳香族雜環，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子，及

(b)C_{6-10}芳基-羰基胺基，其可視需要經可視需要經1至3個鹵原子取代之C_{1-4}烷基取代，或

(3)稠合之芳香族雜環，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)C_{1-4}烷基，及

(b)C_{6-10}芳基胺基，其可視需要經可視需要經1至3個鹵原子取代之C_{1-4}烷基取代；

X為-O-、-S-或-NH-(更佳為-O-或-S-，特別佳為-O-)；

R^1為

(1)氫原子，

(2)胺基，

(3)C_{1-4}烷基-羰基胺基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子，

(b)羥基，

(c)C_{1-4}烷氧基，

(d)C_{1-4}烷基-羰基氧基，

(e)C_{1-4}烷基胺基，

(f)二-C_{1-4}烷基胺基，

(g)C_{1-4}烷基磺醯基，及

(h)6員雜環基，其可視需要具有1至3個C_{1-4}烷基，

(4)C_{2-4}烯基-羰基胺基，其可視需要具有C_{1-4}烷氧基，

(5)C_{2-4}炔基-羰基胺基，

(6)C_{3-6}環烷基-羰基胺基，其可視需要經1至4個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子，

(b)羥基，

(c)C_{1-4}烷基，其可視需要具有羥基，

(d)C_{1-4}烷氧基，

(e)C_{1-4}烷氧基-羰基，及

(d)C_{1-4}烷基-羰基氧基，

(7)C_{3-6}環烷基-C_{1-4}烷基-羰基胺基，

(8)6員雜環基-羰基胺基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子，

(b)氰基，及

(c)C_{1-4}烷基，其可視需要具有1至3個鹵原子，

(9)胺基羰基胺基，其可視需要經1或2個選自下列之取代基取代：

(a)C_{1-4}烷基，其可視需要具有1至3個可視需要具有1至3個羥基之C_{1-4}烷氧基，及

(b)C_{1-4}烷氧基，

(10)C_{1-4}烷氧基-羰基胺基，其可視需要經1至3個鹵原子取代，

(11)C_{1-4}烷基磺醯基胺基，

(12)C_{3-6}環烷基磺醯基胺基，

(13)C_{6-10}芳基胺基，

(14)雜環基胺基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子，及

(b)C_{1-4}烷基胺基，

(15)經C_{1-4}烷基(例如：甲基等)取代之胺基羰基，

(16)C_{1-4}烷基(例如：甲基)，其可視需要經羥基取代，

(17)羧基，或

(18)C_{1-6}烷氧基-羰基(例如：乙氧基羰基)；及

R^2、R^3與R^4分別為氫原子。

化合物(I)與(IV)之明確實例可述及例如：實施例1至440、442與445之化合物。

特別佳實例可包括下列化合物或其鹽。

N-{3-[(2-{[2-(甲基胺基)嘧啶-4-基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(實施例70)；

N-[2-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(實施例97)；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}

氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(實施例 111)；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基)苯基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺(實施例 114)；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]-2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺(實施例 117)；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(實施例 148)；

N-[3-({2-[(N,N-二甲基甘胺醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(實施例 149)；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}硫基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(實施例 150)；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺(實施例 161)；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]苯甲醯胺(實施例 165)；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺(實施例

173）；

N-[5-（{2-[（環丙基羰基）胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基）-2-氟苯基]-1-乙基-1H-吡唑-5-甲醯胺（實施例174）；

N-[5-（{2-[（環丙基羰基）胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基）-2-氟苯基]-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺（實施例180）；

N-[5-（{2-[（環丙基羰基）胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基）-2-氟苯基]-3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺（實施例208）；

N-[2-氯-5-（（2-[（環丙基羰基）胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基）苯基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺（實施例254）；

N-[5-（{2-[（環丙基羰基）胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基）-2-氟苯基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺（實施例287）；

N-[5-（{2-[（環丙基羰基）胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基）-2-氟苯基]-2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺（實施例289）；

N-[5-（{2-[（環丙基羰基）胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基）-2-氟苯基]-2-乙基-4-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺（實施例314）；

N-[3-（（2-[（環丙基羰基）胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基）苯基]-3-（三氟甲基）苯甲醯胺（實施例319）；

3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]苯甲醯胺(實施例330)；

N-[3-({2-[(N,N-二甲基甘胺醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(實施例398)；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(實施例427)；

N-{6-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基J環丙烷甲醯胺(實施例431)。

將說明由式(II)表示之本發明化合物(下文中稱為化合物(II))。

Ya環之“可視需要經取代之環狀基”之“環狀基”可述及彼等類似化合物(I)之環Y中“可視需要經取代之環狀基”之“環狀基”所例舉之基團。

“可視需要經取代之環狀基”之以Ya環表示之“環狀基”係以芳香族烴基、芳香族雜環基較佳。芳香族烴基中，以C_{6-14}芳基較佳，以C_{6-10}芳基更佳，以苯基特別佳。芳香族雜環基中，以單環芳香族雜環基、稠合之芳香族雜環基較佳，以吡啶環，及由苯環與除碳原子外，尚包含1或2個選自硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子之5-員單環芳香族雜環基稠合形成之稠合芳香族雜環基(例如：苯并噻唑基、苯并咪唑基、吲哚基等)更佳，以苯并噻唑基(例如：5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基)、苯并咪唑基(例

如：苯并咪唑-5-基、苯并咪唑-6-基）、吲哚基（例如：吲哚-4-基、吲哚-5-基、吲哚-6-基）等特別佳。

Ya環之“可視需要經取代之環狀基”可在任何可取代之位置具有1個至可接受之最高數量之取代基。若該環狀基經兩個或更多個取代基取代時，該等取代基可相同或相異，且該環狀基可視需要具有較佳為1至5個，更佳為1至3個之取代基。

Ya環之“可視需要經取代之環狀基”之“取代基”可述及彼等類似化合物(I)之環Y之“可視需要經取代之環狀基”之“取代基”所例舉之基團。

Ya環之“可視需要經取代之環狀基”之“取代基”較佳為：

(1)鹵原子（例如：氟、氯、溴、碘），

(2)可視需要經取代之烷基，

(3)可視需要經取代之烷氧基，

(4)可視需要經取代之胺基羰基，

(5)可視需要經取代之胺基，

(6)羧基，

等。

其中，較佳為

(1)鹵原子（例如：氟、氯、溴、碘），

(2)可視需要經取代之烷基，

(3)可視需要經取代之胺基，

等。

下文將更詳細說明上述 Ya 環之“可視需要經取代之環狀基”之“取代基”之較佳實例。

(1)鹵原子中，以氟、氯、溴等較佳。

(2)可視需要經取代之烷基中，以可視需要經取代之 C_{1-8} 烷基較佳，以可視需要經取代之 C_{1-4} 烷基更佳，以未經取代之 C_{1-4} 烷基更佳。明確言之，以甲基、乙基等較佳。

(3)可視需要經取代之烷氧基中，以可視需要經取代之 C_{1-8} 烷氧基較佳，以可視需要經取代之 C_{1-4} 烷氧基更佳，以未經取代之 C_{1-4} 烷氧基又更佳。明確言之，以甲氧基等較佳。

(4)可視需要經取代之胺基羰基之“取代基”中，以例如：各自可視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烯基、C_{3-8} 環炔基、C_{6-18} 芳基、雜環基等較佳。其中，以可視需要經取代之 C_{1-4} 烷基、可視需要經取代之 C_{6-12} 芳基與可視需要經取代之 5-員雜環基等較佳。特定言之，以 C_{6-12} 芳基較佳，其可視需要經可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代之 C_{1-4} 烷基取代：(a)可視需要具有 C_{6-12} 芳基之 C_{1-4} 烷基，(b)5-員雜環基，其可視需要經 1 至 3 個選自 C_{1-4} 烷基與 C_{6-12} 芳基之取代基取代，(c)鹵原子，與(d)氰基。

(5)可視需要經取代之胺基之“取代基”以可視需要經取代之烷基、可視需要經取代之胺基羰基、醯基、可視需要經取代之雜環基-磺醯基等較佳。

可視需要經取代之胺基中，以可視需要經 1 或 2 個選自下列之取代基取代之胺基較佳：(a)可視需要經取代之烷

基，(b)可視需要經取代之胺基羰基，(c)醯基，(d)可視需要經取代之胺基硫羰基，與(e)可視需要經取代之雜環基-磺醯基。

可視需要經取代之烷基中，以可視需要經取代之 C_{1-4} 烷基較佳。其中以可視需要經可視需要經 1 至 3 個 C_{1-4} 烷基取代之 5-員雜環基取代之 C_{1-4} 烷基較佳。

可視需要經取代之胺基羰基中，以各自可視需要經取代之 C_{1-8} 烷基-胺基羰基、C_{6-18} 芳基-胺基羰基、C_{6-18} 芳基-C_{1-4} 烷基-胺基羰基、雜環基-胺基羰基、C_{3-8} 環烷基-胺基羰基、C_{1-8} 烷氧基-胺基羰基等較佳。其中，以可視需要經取代之 C_{1-8} 烷基-胺基羰基、可視需要經取代之 C_{6-18} 芳基-胺基羰基、可視需要經取代之雜環基-胺基羰基、可視需要經取代之 C_{1-8} 烷氧基-胺基羰基等較佳。特定言之，以(i)C_{1-4} 烷基-胺基羰基，(ii)C_{6-10} 芳基-胺基羰基，其可視需要經可視需要經 1 至 3 個鹵原子取代之 C_{1-4} 烷基取代，(iii)C_{1-4} 烷氧基-胺基羰基，(iv)5-員雜環基-胺基羰基，其可視需要經 1 至 3 個選自：C_{1-4} 烷基與 C_{6-10} 芳基之取代基取代等較佳。

醯基中，以各自可視需要經取代之 C_{1-8} 烷基-羰基、C_{2-8} 烯基-羰基、C_{2-8} 炔基-羰基、C_{3-8} 環烷基-羰基、C_{3-8} 環烯基-羰基、C_{6-18} 芳基-羰基、C_{6-18} 芳基-C_{1-4} 烷基-羰基、C_{1-8} 烷基磺醯基、C_{6-18} 芳基-磺醯基、雜環基-羰基、雜環基-磺醯基等較佳。其中，以各自可視需要經取代之 C_{1-8} 烷基-羰基、C_{2-8} 烯基-羰基、C_{2-8} 炔基-羰基、C_{3-8} 環烷基-羰基、C_{3-8}

環烯基-羰基、C_{6-18}芳基-羰基、雜環基-羰基較佳。

可視需要經取代之C_{1-8}烷基-羰基中，以可視需要經取代之C_{1-4}烷基-羰基較佳。特定言之，以可視需要經1至3個選自下列之取代基取代之C_{1-4}烷基-羰基(例如：甲基羰基、第三丁基羰基、3-甲基丁醯基)較佳：(a)羥基，(b)C_{1-4}烷基磺醯基(例如：甲基磺醯基)與(c)6員雜環基(例如：吡啶基)(明確實例：甲基磺醯基甲基羰基、2-吡啶基甲基羰基、第三丁基羰基、3-羥基-3-甲基丁醯基)較佳。

可視需要經取代之C_{2-8}烯基-羰基中，以可視需要經取代之C_{2-4}烯基-羰基較佳。特定言之，以可視需要經C_{6-10}芳基(例如：苯基)取代之C_{2-4}烯基-羰基(例如：3-甲基-2-丁烯醯基)(明確實例：3-甲基-2-丁烯醯基)較佳。

可視需要經取代之C_{2-8}炔基-羰基中，以可視需要經取代之C_{2-4}炔基-羰基較佳。特定言之，以可視需要經C_{6-10}芳基(例如：苯基)取代之C_{2-4}炔基-羰基(例如：2-丁炔醯基)(明確實例：2-丁炔醯基)較佳。

可視需要經取代之C_{3-8}環烷基-羰基中，以C_{3-6}環烷基-羰基較佳，且以環丙基羰基、環戊基羰基、環己基羰基等特別佳。

可視需要經取代之C_{3-8}環烯基-羰基中，以C_{3-6}環烯基-羰基(例如：環戊烯羰基)(明確實例：1-環戊烯羰基)較佳。

可視需要經取代之C_{6-18}芳基-羰基中，以可視需要經取代之C_{6-10}芳基-羰基較佳。特定言之，以可視需要經1至3個選自下列之取代基取代之C_{6-10}芳基-羰基(例如：苯

甲醯基)較佳：(a)鹵原子(例如：氟)，(b)C_{1-4}烷基(例如：甲基、乙基、異丙基、第三丁基)，其可視需要經1至3個選自：鹵原子(例如：氟)、氰基、羥基與C_{3-6}環烷基(例如：環丙基)之取代基取代(明確實例：三氟甲基)，(c)C_{3-6}環烷基(例如：環丙基、環丁基、環己基)，其可視需要經氰基取代，(d)C_{1-4}烷氧基(例如：異丙氧基、第三丁氧基)，其可視需要經1至5個鹵原子(例如：氟)取代，(e)C_{1-4}烷氧基-羰基(例如：甲氧羰基)，與(f)5或6員雜環基(例如：四氫吡喃基、吡咯啶基)，其可視需要經氰基或側氧基取代。明確言之，以苯基羰基(苯甲醯基)、3-(三氟甲基)苯基羰基、4-(三氟甲基)苯基羰基、3-氟苯基羰基、3-氯苯基羰基、3-(1-氰基環丙基)苯基羰基、3-(1-氰基環丁基)苯基羰基、3-(1-氰基環己基)苯基羰基、2-氟-3-(三氟甲基)苯基羰基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基羰基、3-氟-5-(三氟甲基)苯基羰基、4-氯-3-(三氟甲基)苯基羰基、2-氯-3-(三氟甲基)苯基羰基、2-氯-5-(三氟甲基)苯基羰基、3-異丙氧基苯基羰基、3-(第三丁氧基)苯基羰基、3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基羰基、3-甲氧苯基羰基、3-甲氧羰基苯基羰基、3-(三氟甲氧基)羰基苯基羰基、3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基羰基、3-(4-氰基四氫吡喃-4-基)苯基羰基、3,5-二(三氟甲基)苯基羰基、3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基羰基、4-(第三丁基)苯基羰基、3-(1-氰基乙基)苯基羰基、3-(1-氰基-2-環丙基-1-甲基乙基)苯基羰基等較佳。

可視需要經取代之C_{6-18}芳基-C_{1-4}烷基-羰基中，以C_{6-10}

芳基-C_{1-4}烷基-羰基較佳。

可視需要經取代之C_{1-8}烷基磺醯基中，以C_{1-4}烷基磺醯基較佳。

可視需要經取代之C_{6-18}芳基-磺醯基中，以C_{6-10}芳基-磺醯基較佳。

可視需要經取代之雜環基-羰基之“雜環”部份，以除碳原子外尚包含1至3個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子之5-或6員單環雜環基等較佳，且以吡啶基、呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、二氫噁唑基、嗒哄基、吡哄基、二氫吡唑基、吡咯基、吡咯啶基、嗎啶基等特別佳。可視需要經取代之雜環基-羰基之“取代基”中，以(1)鹵原子(例如：氯)，(2)C_{1-4}烷基(例如：甲基、乙基、異丙基、第三丁基)，其可視需要經1至3個選自：鹵原子(例如：氟)、氰基、羥基與C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基)之取代基取代(明確實例：甲基、三氟甲基、乙基、甲氧乙基、2,2,2-三氟乙基、異丙基、第三丁基)，(3)C_{6-18}芳基(例如：苯基)，(4)C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基(例如：苯甲基)，(5)C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基)，其可視需要經C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基)取代(明確實例：甲氧基、乙氧基、甲氧乙氧基)，(6)C_{1-4}烷基磺醯基(例如：甲基磺醯基、乙基磺醯基)，(7)C_{1-4}烷基羰基(例如：乙醯基)，(8)側氧基等較佳。

可視需要經取代之雜環基-羰基中，以如上述可視需要

經可視需要經鹵化之C_{1-4}烷基等取代之5-或6員單環芳香族雜環基-羰基等較佳。

明確言之，以下列者為佳：2-吡啶基羰基、3-吡啶基羰基、4-吡啶基羰基、2-甲基-6-吡啶基羰基、3-甲基-2-吡啶基羰基、4-甲基-2-吡啶基羰基、2-甲基-3-吡啶基羰基、2-(三氟甲基)-3-吡啶基羰基、2-(三氟甲基)-4-吡啶基羰基、2-(三氟甲基)-6-吡啶基羰基、2-氯-6-甲基-4-吡啶基羰基、2,6-二氯-4-吡啶基羰基、2-呋喃基羰基、2,5-二甲基呋喃-3-羰基、5-甲基-2-(三氟甲基)-3-呋喃羰基、3-甲基噻吩-2-羰基、5-乙醯基磺醯基噻吩-2-羰基、5-乙基磺醯基噻吩-2-羰基、4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-羰基、異噁唑-5-羰基、1H-吡唑-5-羰基、1-甲基-1H-吡唑-3-羰基、1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、1-乙基-1H-吡唑-3-羰基、1-乙基-1H-吡唑-5-羰基、3-甲基-1H-吡唑-5-羰基、3-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羰基、1-甲基-3-甲氧基-1H-吡唑-5-羰基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羰基、3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-羰基、3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、3-(2-甲氧乙氧基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-羰基、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基、3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-羰基、5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-3-羰基、3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、1-第三丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基、3-

第三丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、1-甲氧乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羰基、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羰基、1,4-二甲基-1H-吡唑-3-羰基、1,4-二甲基-1H-吡唑-5-羰基、1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羰基、3-甲基異噁唑-4-羰基、3-甲基異噁唑-5-羰基、5-甲基異噁唑-3-羰基、5-甲基異噁唑-4-羰基、3,5-二甲基異噁唑-4-羰基、1,3-噻唑-2-羰基、2-甲基-1,3-噻唑-4-羰基、4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基、5-甲基-1,3-噻唑-4-羰基、2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-羰基、2-氯-4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基、4-甲氧基-2-甲基-1,3-噻唑-5-羰基、2-(1-羥基-1-甲基乙基)-1,3-噻唑-5-羰基、2-(1-氰基-1-甲基乙基)-1,3-噻唑-5-羰基、2-甲基-1,3-噁唑-4-羰基、4-甲基-1,3-噁唑-5-羰基、2-乙基-4-甲基-1,3-噁唑-5-羰基、2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-羰基、2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-羰基、1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羰基、1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羰基、1-甲基-1H-咪唑-2-羰基、1-甲基-1H-咪唑-5-羰基、2-吡啉基羰基、1-甲基吡咯-2-羰基、1-苯甲基吡咯-3-羰基、1,2,5-三甲基吡咯-3-羰基、1-甲基吡咯啶-2-羰基、2-(三氟甲基)嘧啶-4-羰基等。

可視需要經取代之雜環基-磺醯基之“雜環”部份，以除碳原子外尚包含1至3個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子之5-或6員單環芳香族雜環基等較佳，且以噻唑基等特別佳。可視需要經取代之雜環基-羰基之“取代基”中，以C_{1-4}烷基(例如：甲基)等較佳。

可視需要經取代之雜環基-磺醯基中，明確言之，以2,5-二甲基-1,3-噻唑-4-磺醯基等較佳。

可視需要經取代之胺基硫羰基中，以可視需要經C_{6-18}芳基-C_{1-4}烷基-羰基(例如：苯甲基羰基)等取代之胺基硫羰基較佳。

較佳者，Ya環為

(1)C_{6-10}芳基(例如：苯基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子(例如：氟、氯、溴)，

(b)C_{1-4}烷基(例如：甲基、乙基)，

(c)C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基)，

(d)胺基，其可視需要經選自下列之取代基取代：

(i)C_{1-4}烷基(例如：甲基)，其可視需要經可視需要經1至3個C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代之5-員芳香族雜環基(例如：吡唑基)取代，

(ii)C_{1-4}烷基-羰基(例如：甲基羰基、異丁基羰基、第三丁基羰基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i')羥基，

(ii')C_{1-4}烷基磺醯基(例如：甲基磺醯基)，及

(iii')6員芳香族雜環基(例如：吡啶基)，

(iii)C_{2-4}烯基-羰基(例如：2-甲基-1-丙烯基羰基、乙烯基羰基)，其可視需要經C_{6-10}芳基(例如：苯基)取代，

(iv)C_{2-4}炔基-羰基(例如：乙炔基羰基、1-丙炔基羰基)，其可視需要經C_{6-10}芳基(例如：苯基)取代，

(v)C_{3-6}環烷基-羰基(例如：環丙基羰基、環戊基羰基、環己基羰基)，

(vi)C_{3-6}環烯基-羰基(例如：環戊烯基羰基)，

(vii)C_{6-10}芳基-羰基(例如：苯甲醯基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i')鹵原子(例如：氟、氯)，

(ii')C_{1-4}烷基(例如：甲基、乙基、異丙基、第三丁基)，其可視需要經1至3個選自：鹵原子(例如：氟)、氰基、羥基與C_{3-6}環烷基(例如：環丙基)之取代基取代，

(iii')C_{3-6}環烷基(例如：環丙基、環丁基、環己基)，其可視需要經氰基取代，

(iv')C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基、異丙氧基、第三丁氧基)，其可視需要經1至5個鹵原子(例如：氟)取代，

(v')C_{1-4}烷氧基-羰基(例如：甲氧羰基)，及

(vi')5-或6員雜環基(例如：四氫吡喃基、吡咯啶基)，其可視需要經氰基或側氧基取代，

(viii)除碳原子外尚包含1至3個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子之5-或6員雜環基羰基(例如：呋喃基羰基、四氫呋喃基羰基、噻吩基羰基、吡咯基羰基、吡咯啶基羰基、

咪唑基羰基、噻唑基羰基、噻二唑基羰基、二氫噁唑基羰基、噁唑基羰基、異噁唑基羰基、吡唑基羰基、二氫吡唑基羰基、三唑基羰基、吡啶基羰基、嘧啶基羰基、吡啡基羰基），其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i')鹵原子(例如：氯)，

(ii')C_{1-4}烷基(例如：甲基、乙基、異丙基、第三丁基)，其可視需要經1至3個選自鹵原子(例如：氟)、氰基、羥基與C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基)之取代基取代，

(iii')C_{6-10}芳基(例如：苯基)，

(iv')C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基(例如：苯甲基)，

(v')C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基)，其可視需要經C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基)取代，

(vi')C_{1-4}烷基磺醯基(例如：甲基磺醯基、乙基磺醯基)，

(vii')C_{1-4}烷基-羰基(例如：乙醯基)，及

(viii')側氧基，

(ix)芳香族稠合之雜環基-羰基(例如：苯并吡唑基羰基、吲哚基羰基)，

(x)C_{1-4}烷基-胺基羰基(例如：乙基胺基羰基)，

(xi)C_{6-10}芳基-胺基羰基(例如：苯基胺基羰基)，其可視需要經可視需要經1至3個鹵原子(例如：氟)取代之C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代，

(xii)C_{1-4}烷氧基-胺基羰基(例如：甲氧胺基羰基、異丁氧基胺基羰基)，

(xiii)5-員雜環基-胺基羰基(例如：異噁唑基胺基羰基、吡唑基胺基羰基)，其可視需要經1至3個選自：C_{1-4}烷基(例如：甲基、第三丁基)與C_{6-10}芳基(例如：苯基)之取代基取代，

(xiv)胺基硫羰基，其可視需要經C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-羰基(例如：苯甲基羰基)取代，及

(xv)5-員芳香族雜環基-磺醯基(例如：噻唑基磺醯基)，其可視需要經1至3個C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代，

(e)C_{1-4}烷基-胺基羰基(例如：甲基胺基羰基)，其可視需要具有C_{6-10}芳基(例如：苯基)，(f)5-員雜環基-胺基羰基(例如：吡唑基胺基羰基)，其可視需要經1至3個選自：C_{1-4}烷基(例如：甲基)與C_{6-10}芳基之取代基取代，

(g)C_{6-10}芳基-胺基羰基(例如：苯基胺基羰基)，其可視需要經可視需要經1至3個選自鹵原子(例如：氟)與氰基之取代基取代之C_{1-4}烷基(例如：甲基、異丙基、第三丁基)取代，

(h)羧基，及

(i)硝基，

(2)單環芳香族雜環(例如：吡啶基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子(例如：溴)，及

(b)C_{6-10}芳基-羰基胺基(例如：苯甲醯基胺基)，其可視需要經可視需要經1至3個鹵原子(例如：氟)取代之C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代，或

(3)稠合之芳香族雜環(例如：吲哚基、苯并噻唑基、苯并咪唑基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)C_{1-4}烷基(例如：甲基)，及

(b)C_{6-10}芳基胺基(例如：苯基胺基)，其可視需要經可視需要經1至3個鹵原子(例如：氟)取代之C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代。

Ya環中，明確言之，可述及(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基羰基-3-苯基、3-胺基苯基、4-胺基苯基、3-{[(乙基胺基)羰基]胺基}苯基、4-{[(苯基胺基)羰基]胺基}苯基、3-{[(苯基胺基)羰基]胺基}苯基、3-({[3-(三氟甲基苯基)胺基]羰基}胺基)苯基、3-({[4-(三氟甲基苯基)胺基]羰基}胺基)苯基、3-[(第三丁基羰基)胺基]苯基、3-[(環丙基羰基)胺基]苯基，3-[(環己基羰基)胺基]苯基、3-[(苯基羰基)胺基]苯基、3-{[3-(三氟甲基苯基)羰基]胺基}苯基、3-{[3-(氟苯基)羰基]胺基}苯基、3-{[3-(氯苯基)羰基]胺基}苯基、3-{[3-(吡啶基)羰基]胺基}苯基、3-{[2-(呋喃基)羰基]胺基}苯基、3-{[3-(2,5-二甲基呋喃)羰基]胺基}苯基、3-{[2-(3-甲基噻吩)羰基]胺基}苯基、3-{[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑)羰基]胺基}苯基、3-{[5-異噁唑]羰基}胺基}苯基、3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}

苯基、3-{[5-(3-甲基異噁唑)羰基]胺基}苯基、3-{[3-(5-甲基異噁唑)羰基]胺基}苯基、3-({5-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑]羰基}胺基)苯基、5-甲基-2-(三氟甲基)-3-呋喃羰基胺基苯基、3-{[5-(2,4-二甲基-1,3-噻唑)羰基]胺基}苯基、3-{[4-(2,5-二甲基-1,3-噁唑)羰基]胺基}苯基、3-{[5-(1-甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、3-{[3-(1,5-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、3-{[4-(3,5-二甲基異噁唑)羰基]胺基}苯基、3-{[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑)羰基]胺基}苯基、3-{[4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑)羰基]胺基}苯基、3-{[2-(1-甲基-1H-咪唑)羰基]胺基}苯基、3-{[5-(1-甲基-1H-咪唑)羰基]胺基}苯基、1H-吲哚-6-基、2-甲基-1H-吲哚-6-基、1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基、1H-吲哚-4-基、2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基、2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基、5-胺基-2-甲基苯基、3-胺基-2-甲基苯基、3-胺基-4-甲基苯基、3-胺基-4-氯苯基、5-胺基-2-氯苯基、5-胺基-2-甲氧苯基、6-甲基-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、2-甲基-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、4-甲基-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、4-氯-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、6-氯-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、4-氟-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、6-甲氧基-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、4-氯-3-(環丙基羰基胺基)苯基、3-胺基-4-氟苯基、4-氟-3-{[4-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}

苯基等。

化合物(II)中，NR^a中Xa所定義之R^a之取代基可述及彼等類似選自上述取代基群組(1)(iv)中“可視需要經取代之烴基”所例舉之基團、上述取代基群組(1)(viii)中“可視需要經取代之胺基羰基”所例舉之基團、上述取代基群組(1)(ix)中“醯基”所例舉之基團、及上述取代基群組(1)(xii)中“可視需要經取代之雜環基”所例舉之基團。

R^a之取代基中，以可視需要經取代之烴基等較佳。

Xa較佳為-O-、-S-或-NH-，更佳為-O-或-S-，特別佳為-O-。

化合物(II)中，R^{1a}之“可視需要經取代之胺基”可述及彼等類似上述取代基群組(1)(x)中“可視需要經取代之胺基”所例舉之基團。

R^{1a}之“可視需要經取代之胺基”中，以(1)胺基，(2)可視需要經取代之烷基羰基胺基，(3)可視需要經取代之烯基羰基胺基，(4)可視需要經取代之炔基羰基胺基，(5)可視需要經取代之環烷基羰基胺基，(6)可視需要經取代之環烷基-烷基羰基胺基，(7)可視需要經取代之6員雜環基-羰基胺基，(8)可視需要經取代之胺基羰基胺基，(9)可視需要經取代之烷氧羰基胺基，(10)可視需要經取代之烷基磺醯基胺基，(11)可視需要經取代之環烷基磺醯基胺基，(12)可視需要經取代之芳基胺基與(13)可視需要經取代之雜環基胺基較佳。

其中 R^{1a} 較佳為

(1)胺基，

(2)C_{1-4}烷基-羰基胺基(例如：乙醯基胺基、乙基羰基胺基、異丙基羰基胺基、異丁基羰基胺基、第三丁基羰基胺基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代:(a)鹵原子(例如：氯)，(b)羥基，(c)C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基)，(d)C_{1-4}烷基-羰基氧基(例如：甲基羰基氧基)，(e)C_{1-4}烷基胺基(例如：甲基胺基)，(f)二-C_{1-4}烷基胺基(例如：二甲基胺基)，(g)C_{1-4}烷基磺醯基(例如：甲基磺醯基)，與(h)6員雜環基(例如：哌啡基、嗎啉基)，其可視需要經1至3個C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代，

(3)C_{2-4}烯基-羰基胺基(例如：乙烯基羰基胺基、2-甲基-1-丙烯基羰基胺基)，其可視需要具有C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基)，

(4)C_{2-4}炔基-羰基胺基(例如：1-丙炔基羰基胺基)，

(5)C_{3-6}環烷基-羰基胺基(例如：環丙基羰基胺基、環丁基羰基胺基、環戊基羰基胺基、環己基羰基胺基)，其可視需要經1至4個選自下列之取代基取代：(a)鹵原子(例如：氟)，(b)羥基，(c)C_{1-4}烷基(例如：甲基、異丙基)，其可視需要具有羥基，(d)C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基)，(e)C_{1-4}烷氧羰基(例如：甲氧羰基)，與(f)C_{1-4}烷基-羰基氧基(例如：乙醯氧基)，

(6)C_{3-6}環烷基-C_{1-4}烷基-羰基胺基(例如：環丙基甲基羰基胺基)，

(7)6員雜環基-羰基胺基(例如：四氫吡喃基羰基胺基、吡啶基羰基胺基、嘧啶基羰基胺基、嗎啉基羰基胺基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：(a)鹵原子(例如：氟、氯)，(b)氰基，與(c)C_{1-4}烷基(例如：甲基)，其可視需要具有1至3個鹵原子(例如：氟)，(8)胺基羰基胺基，其可視需要經1或2個選自下列之取代基取代：(a)C_{1-4}烷基(例如：乙基)，其可視需要具有1至3個可視需要具有1至3個羥基之C_{1-4}烷氧基(例如：乙氧基)，與(b)C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基)，

(9)C_{1-4}烷氧基-羰基胺基(例如：甲氧羰基胺基、乙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基)，其可視需要經1至3個鹵原子(例如：氯)取代，

(10)C_{1-4}烷基磺醯基胺基(例如：甲基磺醯基胺基)，

(11)C_{3-6}環烷基磺醯基胺基(例如：環丙基磺醯基胺基)，

(12)C_{6-10}芳基胺基(例如：苯基胺基)，及

(13)雜環基胺基(例如：噻唑基胺基、嘧啶基胺基)，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：(a)鹵原子(例如：氯)，與(b)C_{1-4}烷基胺基(例如：甲基胺基)等。

R^{1a}中，明確言之，可述及胺基、乙醯基胺基、氯乙醯基胺基、4-嗎啉基乙醯基胺基、甲基羰基氧基甲基羰基胺基、甲基胺基甲基羰基胺基、羥基甲基羰基胺基、甲氧甲基羰基胺基、乙基羰基胺基、異丙基羰基胺基、二甲基胺基甲基羰基胺基、4-甲基哌啡-1-基乙醯基胺基、甲基磺醯基甲基羰基胺基、3-羥基-3-甲基丁醯基胺基、羥基乙基羰

基胺基、3-甲基-2-丁烯醯基胺基、3-甲氧基-2-丙烯醯基胺基、2-丁炔醯基胺基、(環丙基羰基)胺基、(1-甲氧羰基環丙基羰基)胺基、(1-羥基環丙基羰基)胺基、(2-甲基環丙基羰基)胺基、(2-甲氧基環丙基羰基)胺基、(2-甲基羰基環丙基羰基)胺基、(2-羥基甲基羰基環丙基羰基)胺基、(2-(1-羥基-1-甲基乙基)環丙基)羰基胺基、(2,2-二甲基環丙基羰基)胺基、(2,2-二氟環丙基羰基)胺基、(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)胺基、(環丁基羰基)胺基、(環戊基羰基)胺基、(環己基羰基)胺基、環丙基甲基羰基胺基、(四氫-2H-吡喃-4-基羰基)胺基、(3-吡啶基羰基)胺基、(4-吡啶基羰基)胺基、(6-甲基-3-吡啶基羰基)胺基、(6-氟-3-吡啶基羰基)胺基、(6-氯-3-吡啶基羰基)胺基、(6-氰基-3-吡啶基羰基)胺基、(6-(三氟甲基)-3-吡啶基羰基)胺基、(5-嘧啶基羰基)胺基、4-嗎啉基羰基胺基、甲氧脲基、乙基脲基、2-羥基乙氧基乙基脲基、甲氧羰基胺基、乙氧基羰基胺基、2,2,2-三氯乙氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基、甲基磺醯基胺基、(環丙基磺醯基)胺基、苯基胺基、2-甲基胺基嘧啶-4-基胺基、2-氯嘧啶-4-基胺基、1,3-噻唑-2-基胺基等。

化合物(II)中，R^{2a}之“取代基”可述及彼等類似上述取代基群組(1)之取代基。

其中，R^{2a}以氫原子較佳。

化合物(II)中，R^{3a}之“取代基”可述及彼等類似上述取代基群組(1)之取代基。

其中，R^{3a}以氫原子較佳。

化合物(II)中，R^{4a}之“取代基”可述及彼等類似上述取代基群組(1)之取代基。

其中，R^{4a}以氫原子較佳。

化合物(II)之較佳實例可述及下列化合物。

一種化合物，其中

Ya環為

(1)C_{6-10}芳基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代

(a)鹵原子，

(b)C_{1-4}烷基，

(c)C_{1-4}烷氧基，

(d)胺基，其可視需要經選自下列之取代基取代：

(i)C_{1-4}烷基，其可視需要經可視需要經1至3個C_{1-4}烷基取代之5-員芳香族雜環基取代，

(ii)C_{1-4}烷基-羰基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i')羥基，

(ii')C_{1-4}烷基磺醯基，及

(iii')6員芳香族雜環基，

(iii)C_{2-4}烯基-羰基，其可視需要經C_{6-10}芳基取代，

(iv)C_{2-4}炔基-羰基，其可視需要經C_{6-10}芳基取代，

(v)C_{3-6}環烷基-羰基，

(vi)C_{3-6}環烯基-羰基，

(vii)C_{6-10}芳基-羰基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i')鹵原子，

(ii')C_{1-4}烷基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：鹵原子、氰基、羥基與C_{3-6}環烷基，

(iii')C_{3-6}環烷基，其可視需要經氰基取代，

(iv')C_{1-4}烷氧基，其可視需要經1至5個鹵原子取代，

(v')C_{1-4}烷氧基-羰基，及

(vi')5-或6員雜環基，其可視需要經氰基或側氧基取代，

(viii)除碳原子外，尚包含1至3個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子之5-或6員雜環基-羰基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i')鹵原子，

(ii')C_{1-4}烷基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：鹵原子、氰基、羥基與C_{1-4}烷氧基，

(iii')C_{6-10}芳基，

(iv')C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基，

(v')C_{1-4}烷氧基，其可視需要經C_{1-4}烷氧基取代，

(vi')C_{1-4}烷基磺醯基，

(vii')C_{1-4}烷基-羰基，及

(viii')側氧基，

(ix)芳香族稠合之雜環基-羰基，

(x)C_{1-4}烷基-胺基羰基，

(xi)C_{6-10}芳基-胺基羰基，其可視需要經可視需要經1至3個鹵原子取代之C_{1-4}烷基取代，

(xii)C_{1-4}烷氧基-胺基羰基，

(xiii)5-員雜環基-胺基羰基，其可視需要經1至3個選自：C_{1-4}烷基與C_{6-10}芳基之取代基取代，

(xiv)胺基硫羰基，其可視需要經C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-羰基取代，及

(xv)5-員芳香族雜環基-磺醯基，其可視需要經1至3個C_{1-4}烷基取代，

(e)C_{1-4}烷基-胺基羰基，其可視需要具有C_{6-10}芳基，

(f)5-員雜環基-胺基羰基，其可視需要經1至3個選自：C_{1-4}烷基與C_{6-10}芳基之取代基取代，

(g)C_{6-10}芳基-胺基羰基，其可視需要經可視需要經1至3個選自鹵原子與氰基之取代基取代之C_{1-4}烷基取代，

(h)羧基，及

(i)硝基，

(2)單環芳香族雜環，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子，及

(b)C_{6-10}芳基-羰基胺基，其可視需要經可視需要經1至3個鹵原子取代之C_{1-4}烷基取代，或

(3)稠合之芳香族雜環，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)C_{1-4}烷基，及

(b)C_{6-10}芳基胺基，其可視需要經可視需要經1至3個鹵原子取代之C_{1-4}烷基取代；

Xa為-O-、-S-或-NH-(更佳為-O-或-S，特別佳為-O-)；

R^{1a}為

(1)胺基，

(2)C_{1-4}烷基-羰基胺基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子，

(b)羥基，

(c)C_{1-4}烷氧基，

(d)C_{1-4}烷基-羰基氧基，

(e)C_{1-4}烷基胺基，

(f)二-C_{1-4}烷基胺基，

(g)C_{1-4}烷基磺醯基，及

(h)6員雜環基，其可視需要具有1至3個C_{1-4}烷基，

(3)C_{2-4}烯基-羰基胺基，其可視需要具有C_{1-4}烷氧基，

(4)C_{2-4}炔基-羰基胺基，

(5)C_{3-6}環烷基-羰基胺基，其可視需要經1至4個選自下

列之取代基取代：

(a)鹵原子，

(b)羥基，

(c)C_{1-4}烷基，其可視需要具有羥基，

(d)C_{1-4}烷氧基，及

(e)C_{1-4}烷氧基-羰基，

(6)C_{3-6}環烷基-C_{1-4}烷基-羰基胺基，

(7)6員雜環基-羰基胺基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子，

(b)氰基，及

(c)C_{1-4}烷基，其可視需要具有1至3個鹵原子，

(8)胺基羰基胺基，其可視需要經1或2個選自下列之取代基取代：

(a)C_{1-4}烷基，其可視需要具有1至3個可視需要具有1至3個羥基之C_{1-4}烷氧基，及

(b)C_{1-4}烷氧基，

(9)C_{1-4}烷氧基-羰基胺基，其可視需要經1至3個鹵原子取代，

(10)C_{1-4}烷基磺醯基胺基，

(11)C_{3-6}環烷基磺醯基胺基，

(12)C_{6-10}芳基胺基，及

(13)雜環基胺基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子，及

(b)C_{1-4}烷基胺基；及

R^{2a}、R^{3a}與R^{4a}分別為氫原子。

化合物(II)之明確實例可述及例如：實施例1至60、64、66至72、74至123、126至138與147至439之化合物。

其中，以下列化合物較佳。

N-{3-[(2-{[2-(甲基胺基)嘧啶-4-基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(實施例70)；

N-[2-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(實施例97)；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(實施例111)；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺(實施例114)；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺(實施例117)；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(實施例

148）；

N-[3-({2-[(N,N-二甲基甘胺醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺（實施例 149）；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}硫基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺（實施例 150）；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺（實施例 161）；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]苯甲醯胺（實施例 165）；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺（實施例 173）；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-乙基-1H-吡唑-5-甲醯胺（實施例 174）；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺（實施例 180）；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺（實施例 208）；

N-[2-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基)苯基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺(實施例 254)；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(實施例 287)；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基)-2-氟苯基]-2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺(實施例 289)；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基)-2-氟苯基]-2-乙基-4-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺(實施例 314)；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(實施例 319)；

3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基)-2-甲基苯基]苯甲醯胺(實施例 330)；

N-[3-({2-[(N,N-二甲基甘胺醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(實施例 398)；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}硫基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(實施例 427)；

N-{6-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基}環丙烷甲醯胺(實施例 431)。

由式(III)表示之本發明化合物(下文中稱為化合物(III))茲說明如下。

Yb環中“經可視需要經取代之胺基取代之環狀基，其中該環狀基可再經取代”中之“環狀基”可述及彼等類似化合物(I)之環Y中“可視需要經取代之環狀基”之“環狀基”所例舉之基團。

Yb環中“經可視需要經取代之胺基取代之環狀基，其中該環狀基可再經取代”中之“環狀基”以芳香族烴基、芳香族雜環基較佳。芳香族烴基中，以C_{6-14}芳基較佳，以C_{6-10}芳基更佳，且以苯基特別佳。芳香族雜環基中，以稠合之芳香族雜環基較佳，以由除碳原子外尚包含1或2個選自硫原子與氮原子之雜原子之5-員單環芳香族雜環基與苯環稠合形成之稠合芳香族雜環基(例如：苯并噻唑基、苯并咪唑基、吲哚基等)更佳，且以苯并噻唑基(例如：5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基)、苯并咪唑基(例如：苯并咪唑-5-基、苯并咪唑-6-基)、吲哚基(例如：吲哚-4-基、吲哚-5-基、吲哚-6-基)等特別佳。

Yb環中“經可視需要經取代之胺基取代之環狀基，其中該環狀基可再經取代”係於任何可取代之位置經可視需要經取代之胺基取代，其可於任何可取代之位置再具有1個至可接受之最高數量，較佳為1至5個，更佳為1至3個取代基。若該環狀基經兩個或更多個取代基取代時，該等取代基可相同或相異。

Yb環中“經可視需要經取代之胺基取代之環狀基，其

中該環狀基可再經取代”中之“可視需要經取代之胺基”可述及彼等類似化合物(I)之環Y中“可視需要經取代之環狀基”之“取代基”所例舉之“可視需要經取代之胺基”(取代基群組(1)(x))中例舉之基團。用於進一步取代之取代基可述及彼等類似化合物(I)之環Y中“可視需要經取代之環狀基”之“取代基”所例舉之基團。

Yb環中“經可視需要經取代之胺基取代之環狀基，其中該環狀基可再經取代”中之“可視需要經取代之胺基”之“取代基”以上述取代基群組(1)(viii)之“可視需要經取代之胺基羰基”與上述取代基群組(1)(ix)之“醯基”所例舉之取代基較佳。其中，以(1)C_{6-18}芳基-胺基羰基(例如：苯基胺基羰基等)，其可視需要經可視需要具有鹵原子(例如：氟)之C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代(明確實例：苯基胺基羰基、3-三氟甲基苯基胺基羰基、4-三氟甲基苯基胺基羰基等)，(2)C_{6-18}芳基-羰基(例如：苯基羰基等)，其可視需要經可視需要具有鹵原子(例如：氟)之C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代(明確實例：苯基羰基、3-三氟甲基苯基羰基等)與(3)除碳原子外，尚包含1至3個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子之5-或6員單環芳香族雜環(例如：吡唑基等)-羰基，其可視需要經C_{1-4}烷基(例如：甲基)等取代(明確實例：1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羰基等)等較佳。

如上述例舉之取代基中，視需要可取代“環狀基”之“取代基”較佳為

(1)鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘)，

(2)可視需要經取代之烷基，

(3)可視需要經取代之烷氧基，

(4)可視需要經取代之胺基羰基，

(5)可視需要經取代之胺基，

等。

其中，以

(1)鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘)，

(2)可視需要經取代之烷基，

(3)可視需要經取代之胺基，

等較佳。

下文中舉例詳細說明上述 Yb 環中“經可視需要經取代之胺基取代之環狀基，其中該環狀基可再經取代”中進一步取代該環狀基之取代基之較佳實例。

(1)鹵原子中，以氟、氯、溴等較佳。

(2)可視需要經取代之烷基中，以可視需要經取代之 C_{1-8} 烷基較佳，以可視需要經取代之 C_{1-4} 烷基更佳，以未經取代之 C_{1-4} 烷基又更佳。明確言之，以甲基、乙基等較佳。

(3)可視需要經取代之烷氧基中，以可視需要經取代之 C_{1-8} 烷氧基較佳，以可視需要經取代之 C_{1-4} 烷氧基更佳，以未經取代之 C_{1-4} 烷氧基又更佳。明確言之，以甲氧基等較佳。

(4)可視需要經取代之胺基羰基之“取代基”中，以例如：各自可視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 環烷基、C_{3-8} 環烯基、C_{3-8} 環炔基、C_{6-18} 芳基、雜環基等較

佳。其中，以可視需要經取代之雜環基等更佳，以可視需要經取代之芳香族雜環基特別佳。可視需要經取代之胺基羰基中，以可視需要經可視需要經 C_{1-4} 烷基取代之芳香族雜環基取代之胺基羰基等較佳，以 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基-胺基羰基等特別佳。

(5)可視需要經取代之胺基之“取代基”以可視需要經取代之胺基羰基、醯基等較佳。

可視需要經取代之胺基中，以未經取代之胺基、可視需要經可視需要經取代之胺基羰基取代之胺基、可視需要經醯基取代之胺基等較佳。

可視需要經取代之胺基羰基中，以各自可視需要經取代之 C_{1-8} 烷基-胺基羰基、C_{6-18} 芳基-胺基羰基、C_{6-18} 芳基-C_{1-4} 烷基-胺基羰基、雜環基-胺基羰基、C_{3-8} 環烷基-胺基羰基等較佳。其中，以可視需要經取代之 C_{1-8} 烷基-胺基羰基等較佳，及以可視需要經取代之 C_{1-4} 烷基-胺基羰基更佳。明確言之，以乙基胺基羰基等較佳。或者，以可視需要經取代之 C_{6-18} 芳基-胺基羰基等較佳，以可視需要經取代之 C_{6-10} 芳基-胺基羰基更佳，以及其中芳基部份為未經取代之苯基者；可視需要經鹵原子(例如：氟、氯)或可視需要經鹵化之 C_{1-4} 烷基(例如：三氟甲基)等取代之苯基等特別佳。明確言之，以苯基胺基羰基(苯胺基羰基)、3-三氟甲基苯基胺基羰基(3-三氟甲基苯胺基羰基)、4-三氟甲基苯基胺基羰基(4-三氟甲基苯胺基羰基)等較佳。

醯基中，以各自可視需要經取代之 C_{1-8} 烷基-羰基、C_{6-18}

芳基-羰基、C_{6-18}芳基-C_{1-4}烷基-羰基、C_{1-8}烷基磺醯基、C_{6-18}芳基-磺醯基、雜環基-羰基、雜環基-磺醯基、C_{3-8}環烷基-羰基等較佳。其中，以各自可視需要經取代之C_{1-8}烷基-羰基、C_{3-8}環烷基-羰基、C_{6-18}芳基-羰基、雜環基-羰基較佳。

可視需要經取代之C_{1-8}烷基-羰基中，以C_{1-4}烷基-羰基較佳，且以第三丁基羰基等特別佳。

可視需要經取代之C_{3-8}環烷基-羰基中，以C_{3-6}環烷基-羰基較佳，以環丙基羰基、環己基羰基等特別佳。

可視需要經取代之C_{6-18}芳基-羰基中，以可視需要經取代之C_{6-10}芳基-羰基較佳，以可視需要經取代之苯基-羰基更佳。可視需要經取代之C_{6-18}芳基-羰基之“取代基”以鹵原子(例如：氟、氯)、可視需要經鹵化之C_{1-4}烷基(例如：三氟甲基)等較佳。可視需要經取代之C_{6-18}芳基-羰基中，以其中“芳基”部份為未經取代之苯基；可視需要經鹵原子(例如：氟、氯)或可視需要經鹵化之C_{1-4}烷基(例如：三氟甲基)等取代之苯基等較佳。明確言之，以苯基羰基(苯甲醯基)、3-三氟甲基苯基羰基、3-氟苯基羰基、3-氯苯基羰基等較佳。

可視需要經取代之雜環基-羰基中之“雜環”部份以除碳原子外，尚包含1至3個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子之5-或6員單環芳香族雜環基等較佳，且明確言之，以吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、

1,2,3-噻二唑基、嗒呯基等特別佳。可視需要經取代之雜環基-羰基之“取代基”以可視需要經鹵化之 C_{1-4} 烷基(例如：甲基、三氟甲基)等較佳。

可視需要經取代之雜環基-羰基中，以可視需要經可視需要經鹵化之 C_{1-4} 烷基等取代之上述 5-或 6 員單環芳香族雜環基-羰基等較佳。明確言之，以 3-吡啶基羰基、2-呋喃基羰基、2,5-二甲基呋喃-3-羰基、3-甲基噻吩-2-羰基、4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-羰基、異噁唑-5-羰基、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羰基、3-甲基異噁唑-5-羰基、5-甲基異噁唑-3-羰基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羰基、5-甲基-2-(三氟甲基)-3-呋喃羰基、2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-羰基、2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-羰基、1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羰基、3,5-二甲基異噁唑-4-羰基、1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羰基、1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羰基、1-甲基-1H-咪唑-2-羰基、1-甲基-1H-咪唑-5-羰基等較佳。

較佳者，Yb 環為

(1)經可視需要經選自下列之取代基取代之胺基取代之 C_{6-14} 芳基(例如：苯基等)：(1')C_{6-18} 芳基-胺基羰基(例如：苯基胺基羰基等)，其可視需要經可視需要具有鹵原子(例如：氟)之 C_{1-4} 烷基(例如：甲基)取代(明確實例：苯基胺基羰基、3-三氟甲基苯基胺基羰基、4-三氟甲基苯基胺基羰基等)，(2')C_{6-18} 芳基-羰基(例如：苯基羰基等)，其可視需要經可視需要具有鹵原子(例如：氟)之 C_{1-4} 烷基(例

如：甲基)取代(明確實例：苯基羰基、3-三氟甲基苯基羰基等)，與(3')除碳原子外，尚包含1至3個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子之5-或6員單環芳香族雜環(例如：吡唑基等)-羰基，其可視需要經C_{1-4}烷基(例如：甲基)等取代(明確實例：1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羰基等)，其中該C_{6-14}芳基可視需要再經1或2個選自下列之取代基取代：

(i)鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘等)，

(ii)C_{1-4}烷基(例如：甲基等)，

(iii)C_{1-4}烷氧基(例如：甲氧基等)，

(iv)經可視需要經C_{1-4}烷基(例如：甲基等)取代之芳香族雜環基(例如：吡唑基等)取代之胺基羰基，及

(v)胺基，其可視需要經選自下列之取代基取代

(a)C_{1-4}烷基-羰基(例如：第三丁基羰基等)，

(b)C_{3-6}環烷基-羰基(例如：環丙基羰基、環己基羰基等)，

(c)C_{6-18}芳基-羰基(例如：苯基羰基等)，其可視需要經選自鹵原子(例如：氟、氯)與可視需要經鹵化之C_{1-4}烷基(例如：三氟甲基)之取代基取代(明確實例：苯基羰基(苯甲醯基)、3-三氟甲基苯基羰基、3-氟苯基羰基、3-氯苯基羰基等)，及

(d)除碳原子外尚包含1至3個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子之5-或6員單環芳香族雜環基(例如：吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、

咪唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-噻二唑基、嗒吡基等)-羰基，其可視需要經可視需要具有鹵原子(例如：氟)之 C_{1-4} 烷基(例如：甲基)等取代(明確實例：3-吡啶基羰基、2-呋喃基羰基、2,5-二甲基呋喃-3-羰基、3-甲基噻吩-2-羰基、4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-羰基、異噁唑-5-羰基、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羰基、3-甲基異噁唑-5-羰基、5-甲基異噁唑-3-羰基、1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羰基、5-甲基-2-(三氟甲基)-3-呋喃羰基、2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-羰基、2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-羰基、1-甲基-1H-吡唑-5-羰基、1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羰基、3,5-二甲基異噁唑-4-羰基、1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羰基、1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羰基、1-甲基-1H-咪唑-2-羰基、1-甲基-1H-咪唑-5-羰基等)，等，

(2)經可視需要經下列取代基取代之胺基所取代之稠合芳香族雜環[例如：苯并噻唑基(例如：5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基)、苯并咪唑基(例如：苯并咪唑-5-基、苯并咪唑-6-基)、吲哚基(例如：吲哚-4-基、吲哚-5-基、吲哚-6-基)等]：(1')C_{6-18} 芳基-胺基羰基(例如：苯基胺基羰基等)，其可視需要經可視需要具有鹵原子(例如：氟)之 C_{1-4} 烷基(例如：甲基)取代(明確實例：苯基胺基羰基、3-三氟甲基苯基胺基羰基、4-三氟甲基苯基胺基羰基等)，(2')C_{6-18} 芳基-羰基(例如：苯基羰基等)，其可視需要經可視需

要具有鹵原子(例如：氟)之 C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代(明確實例：苯基羰基、3-三氟甲基苯基羰基等)，與(3')除碳原子外尚包含1至3個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子之5-或6員單環芳香族雜環(例如：吡唑基等)-羰基，其可視需要經 C_{1-4}烷基(例如：甲基)等取代(明確實例：1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羰基等)，其中該稠合之芳香族雜環進一步具有1或2個 C_{1-4}烷基(例如：甲基等)，

等。

特定言之，較佳為經可視需要經下列取代基取代之胺基所取代之 C_{6-14}芳基(例如：苯基等)：(1) C_{6-18}芳基-胺基羰基(例如：苯基胺基羰基等)，其可視需要經可視需要具有鹵原子(例如：氟)之 C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代(明確實例：苯基胺基羰基、3-三氟甲基苯基胺基羰基、4-三氟甲基苯基胺基羰基等)，(2) C_{6-18}芳基-羰基(例如：苯基羰基等)，其可視需要經可視需要具有鹵原子(例如：氟)之 C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代(明確實例：苯基羰基、3-三氟甲基苯基羰基等)，與(3)除碳原子外尚包含1至3個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子之5-或6員單環芳香族雜環(例如：吡唑基等)-羰基，其可視需要經 C_{1-4}烷基(例如：甲基)等取代(明確實例：1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羰基等)，其中該 C_{6-14}芳基不具有其他取代基。

Yb環中，較佳者為：3-胺基苯基、4-胺基苯基、3-{[(乙基胺基)羰基]胺基}苯基、4-{[(苯基胺基)羰基]胺基}苯

基、3-{[(苯基胺基)羰基]胺基}苯基、3-({[3-(三氟甲基苯基)胺基]羰基}胺基)苯基、3-({[4-(三氟甲基苯基)胺基]羰基}胺基)苯基、3-[(第三丁基羰基)胺基]苯基、3-[(環丙基羰基)胺基]苯基、3-[(環己基羰基)胺基]苯基、3-[(苯基羰基)胺基]苯基、3-{[3-(三氟甲基苯基)羰基] 胺基}苯基、3-{[3-(氟苯基)羰基]胺基}苯基、3-{[3-(氯苯基)羰基]胺基}苯基、3-{[3-(吡啶基)羰基]胺基}苯基、3-{[2-呋喃基]羰基}胺基}苯基、3-{[3-(2,5-二甲基呋喃)羰基]胺基}苯基、3-{[2-(3-甲基噻吩)羰基]胺基}苯基、3-{[5-(4-甲基-1,2,3-噻二唑)羰基]胺基}苯基、3-{[5-(異噁唑)羰基]胺基}苯基、3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、3-{[5-(3-甲基異噁唑)羰基]胺基}苯基、3-{[3-(5-甲基異噁唑)羰基]胺基}苯基、3-({5-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑]羰基}胺基)苯基、5-甲基-2-(三氟甲基)-3-呋喃羰基胺基苯基、3-{[5-(2,4-二甲基-1,3-噻唑)羰基]胺基}苯基、3-{[4-(2,5-二甲基-1,3-噁唑)羰基]胺基}苯基、3-{[5-(1-甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、3-{[3-(1,5-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、3-{[4-(3,5-二甲基異噁唑)羰基]胺基}苯基、3-{[5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑)羰基]胺基}苯基、3-{[4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑)羰基]胺基}苯基、3-{[2-(1-甲基-1H-咪唑)羰基]胺基}苯基、3-{[5-(1-甲基-1H-咪唑)羰基]胺基}苯基、5-胺基-2-甲基苯基、3-胺基-2-甲基苯基、3-胺基-4-甲基苯基、3-胺基-4-氯苯基、5-胺基-2-氯苯基、5-

胺基-2-甲氧苯基、6-甲基-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、2-甲基-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、4-甲基-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、4-氯-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、6-氯-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、4-氟-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、6-甲氧基-3-{[5-(1,3-二甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基、4-氯-3-(環丙基羰基胺基)苯基、3-胺基-4-氟苯基等。其中以3-胺基苯基、4-胺基苯基、4-{[(苯基胺基)羰基]胺基}苯基、3-{[(苯基胺基)羰基]胺基}苯基、3-({[3-三氟甲基苯基]胺基}羰基)胺基)苯基、3-({[4-(三氟甲基苯基)胺基]羰基}胺基)苯基、3-{[5-([1,3-二甲基-1H-吡唑]羰基)胺基]苯基、4-氟-3-{[4-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑)羰基]胺基}苯基等較佳。

化合物(III)中，Xb所定義之NR^b之R^b之取代基可述及彼等類似選自上述取代基群組(1)之取代基。

R^b之取代基以可視需要經取代之烴基等較佳。

Xb較佳為-O-、-S-或-NH-，特別佳為-O-。

R^{1b}之“取代基(可視需要經取代之胺基除外)”可述及彼等類似上述取代基群組(1)中除了“可視需要經取代之胺基”以外之取代基。其中，以可視需要經取代之胺基羰基等較佳。

R^{1b}較佳為

(1)氫原子，

(2)可視需要經取代之胺基羰基，

(3)可視需要經取代之烷基，

(4)可視需要經酯化之羧基，

等。

其中，更佳 R^{1b} 為

(1)氫原子，

(2)胺基羰基，其可視需要經可視需要經取代之烷基取代，

(3)烷基，其可視需要經羥基取代，

(4)羧基，

(5)C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如：乙氧基羰基)，

等。

下文將詳細說明 R^{1b} 之“取代基”之較佳實例。

如上述(2)中“可視需要經取代之烷基”之“烷基”中，以 C_{1-8} 烷基等較佳，以 C_{1-4} 烷基等更佳，以甲基等特別佳。

如上述(3)中“可視需要經羥基取代之烷基”之“烷基”中，以 C_{1-8} 烷基等較佳，以 C_{1-4} 烷基等更佳，以甲基等特別佳。

R^{1b} 可明確述及羥基甲基、$-C(O)NH-CH_3$、氫原子、羧基、乙氧基羰基等。

化合物(III)中，R^{2b} 之“取代基”可述及彼等類似上述取代基群組(1)之取代基。

其中，R^{2b} 以氫原子較佳。

化合物(III)中，R^{3b} 之“取代基”可述及彼等類似上

述取代基群組(1)之取代基。

其中，R^{3b}以氫原子較佳。

化合物(III)中，R^{4b}之“取代基”可述及彼等類似上述取代基群組(1)之取代基。

其中，R^{4b}以氫原子較佳。

化合物(III)之較佳實例可述及例如：下列化合物：

一種化合物，其中

Yb環為經可視需要經下列取代基所取代之胺基所取代之C_{6-14}芳基(例如：苯基等)：(1)C_{6-18}芳基-胺基羰基(例如：苯基胺基羰基等)，其可視需要經可視需要具有鹵原子(例如：氟)之C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代(明確實例：苯基胺基羰基、3-三氟甲基苯基胺基羰基、4-三氟甲基苯基胺基羰基等)，(2)C_{6-18}芳基-羰基(例如：苯基羰基等)，其可視需要經可視需要具有鹵原子(例如：氟)之C_{1-4}烷基(例如：甲基)取代(明確實例：苯基羰基、3-三氟甲基苯基羰基等)，與(3)除碳原子外尚包含1至3個選自氧原子、硫原子與氮原子之雜原子作為環組成原子之5-或6員單環芳香族雜環(例如：吡唑基等)-羰基，其可視需要經C_{1-4}烷基(例如：甲基)等取代(明確實例：1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羰基等)， 其中該C_{6-14}芳基不具有其他取代基；

Xb為-O-、-S-或-NH-(較佳為-O-)；

R^{1b}為

(1)氫原子，

(2)-C(O)NH-CH_3，或

(3)羥基甲基；與

R^{2b}、R^{3b}與R^{4b}分別為氫原子。

化合物(III)之明確實例包括實施例61至63、65、73、124、125、139至146、440、442與445。

化合物(I)至(IV)之鹽類之實例金屬鹽、銨鹽、有機鹼鹽、無機酸鹽、有機酸鹽、鹼性或酸性胺基酸鹽等。金屬鹽之較佳實例包括鹼金屬鹽，如：鈉鹽、鉀鹽等；鹼土金屬鹽，如：鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽等；鋁鹽等。有機鹼鹽之較佳實例包括與三甲基胺、三乙基胺、吡啶、皮考啉、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、環己基胺、二環己基胺、N,N'-二苯甲基乙二胺等所形成之鹽類。無機酸鹽之實例包括與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成之鹽類。有機酸鹽類之較佳實例包括與甲酸、乙酸、三氟乙酸、酞酸、富馬酸、草酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等形成之鹽類。鹼性胺基酸鹽類之較佳實例包括與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等形成之鹽類；酸性胺基酸鹽類之較佳實例包括與天冬胺酸、麩胺酸等形成之鹽類。

其中以醫藥上可接受之鹽類較佳。例如：當化合物具有酸性官能基時，可述及無機鹽，如：鹼金屬鹽類(例如：鈉鹽、鉀鹽等)、鹼土金屬鹽類(例如：鈣鹽、鎂鹽等)等，銨鹽等。或者，當化合物具有鹼性官能基時，可述及例如：與無機酸如：鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成之鹽類，或與有機酸如：乙酸、酞酸、富馬酸、草酸、酒石

酸、馬來酸、檸檬酸、琥珀酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等形成之鹽類較佳。

下文將詳細說明本發明化合物(I)至(IV)之製法。

本發明化合物(I)至(IV)可依據例如下列反應流程圖所示之方法或其類似方法等而製備(雖然下文中舉例說明化合物(II)與(III)之製法，但化合物(I)與(IV)亦可依類似反應流程圖所示方法或其類似方法等而製備)。

下列反應流程圖之各化合物均包括鹽類，且此等鹽類，例如：彼等類似化合物(I)至(IV)等之鹽類均可使用。

各步驟所得化合物可以反應混合物形式或粗產物形式使用於下一個反應。此外，可依據習知方法自反應混合物中單離出化合物，且很容易利用分離方法純化，如：再結晶法、蒸餾法、層析法等。

圖示之反應式示於下文中，其中各代號均如上述定義。

此外，製法中各術語定義如下：

“鹵原子”指氟、氯、溴或碘。

“可視需要經取代之烷基磺醯基”指 C_{1-6}烷基磺醯基(例如：甲基磺醯基、乙基磺醯基等)，其可視需要經選自鹵原子、可視需要鹵化之 C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、三氟甲基)與硝基之取代基(1 或多個)取代。

“可視需要經取代之烷基磺醯基氧基”指 C_{1-6}烷基磺醯基氧基(例如：甲基磺醯基氧基、乙基磺醯基氧基等)，其可視需要經選自鹵原子、可視需要鹵化之 C_{1-6}烷基(例如：甲基、乙基、三氟甲基)與硝基之取代基(1 或多個)取

代。

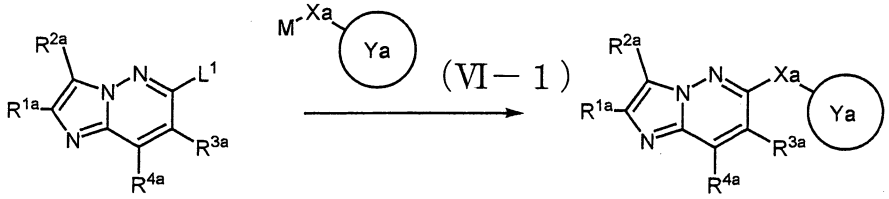
“可視需要經取代之芳基磺醯基氧基”指 C_{6-14} 芳基磺醯基氧基(例如：苯基磺醯基氧基等)，其可視需要經選自鹵原子、可視需要鹵化之 C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、三氟甲基)與硝基之取代基(1 或多個)取代。

“可視需要經取代之芳基氧基”指 C_{6-14} 芳基氧基(例如：苯基氧基等)，其可視需要經選自鹵原子、可視需要鹵化之 C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、三氟甲基)與硝基之取代基(1 或多個)取代。

“可視需要經取代之烷氧基”指 C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基等)，其可視需要經選自鹵原子、可視需要經鹵化之 C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、三氟甲基)與硝基之取代基(1 或多個)取代。

[製造方法 1]

(反應流程圖 1)



(V－1)　　(II)

其中 L^1 為脫離基，M 為氫原子或金屬原子，其他代號則如上述定義。

L^1 之脫離基可使用例如：鹵原子、可視需要經取代之烷基磺醯基、可視需要經取代之烷基磺醯基氧基、可視需要經取代之芳基磺醯基氧基等。

M主要為氫離子，但亦可為鹼金屬如：鋰、鈉、鉀、銫等，或鹼土金屬如：鎂、鈣等。

化合物(II)可由化合物(V-1)與化合物(VI-1)反應而製備。化合物(VI-1)之用量對化合物(V-1)為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。必要時可添加鹼。鹼可使用無機鹼或有機鹼等。明確言之，可述及例如：氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、碳酸氫鈉、三乙基胺、N-乙基二異丙基胺、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、4-(二甲基胺基)吡啶、N,N-二甲基苯胺、甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀、氫化鈉、胺化鈉、二異丙基胺化鋰等。相對於化合物(V-1)，鹼之用量為1至30當量，較佳為1至10當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。溶劑沒有特別限制，只要反應可以進行即可，例如：醇類，如：甲醇、乙醇、2-丙醇、2-甲基-2-丙醇等；醚類，如：乙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等；烴類，如：苯、甲苯、環己烷、己烷等；酯類，如：乙酸乙酯等；酮類，如：丙酮、甲基乙基酮等；醯胺類，如：N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯啶酮等；鹵化烴類，如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；腈類，如：乙腈等、亞碸類，如：二甲亞碸等；吡啶、水等，該等可單獨使用或混合使用。雖然反應時間會隨所使用試劑與溶劑之種類變化，但通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。雖然反應溫度會隨所使用試劑與溶劑之種類變化，但通常為

-100 至 250℃，較佳為-78 至 200℃。該反應可採用微波合成器進行。

本發明範圍內之化合物亦可採用本身已知之方法於所製得之本發明化合物(II)導入取代基並轉化官能基而製備。轉化官能基時，可採用習知之方法。可述及例如：利用酯之水解轉化成羧基，利用羧基之醯胺化轉化成胺甲醯基，利用羧基之還原轉化成羥基甲基，利用羰基之還原或烷化轉化成醇化合物，羰基之還原性胺化，羰基之肟酸化，胺基之醯化，尿素化、磺醯化或烷化，活性鹵原子以胺取代與胺化，硝基之還原胺化，羥基之烷化，羥基之取代與胺化等。當導入取代基及轉化官能基期間，有引起非主要反應之反應性取代基存在時，可依需要，以本身已知之方法事先導入保護基至反應性取代基，且在主反應之後再採用本身已知之方法脫除保護基，藉以產生亦在本發明範圍內之化合物。

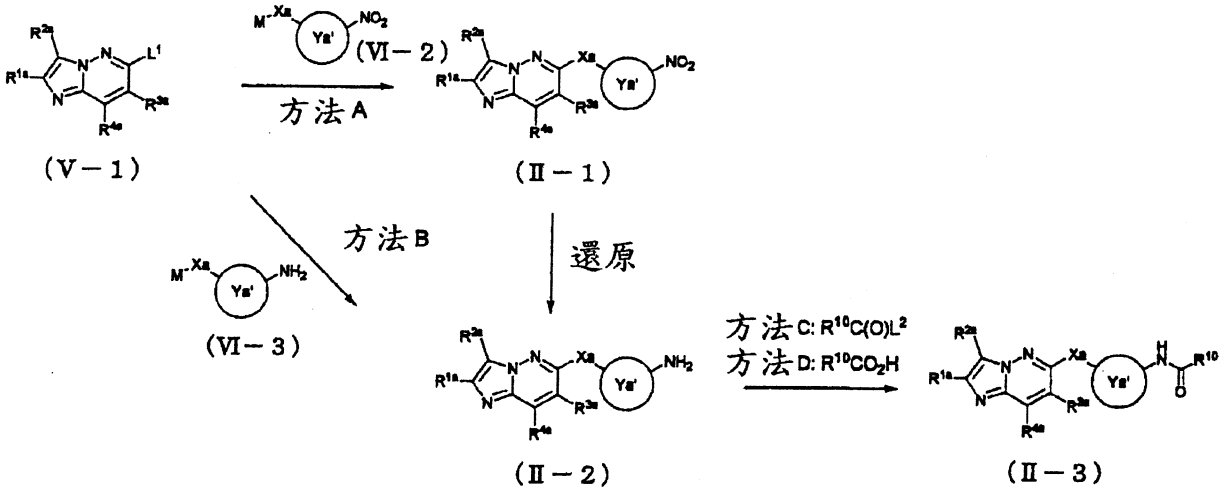
化合物(VI-1)可自商品取得或可依本身已知方法製造，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第 4 版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第 2 版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

[製造方法 2]

可進一步視需要經取代之化合物(II)，亦即 Ya 為經可視需要經取代之醯胺取代者，亦可依據例如：反應流程圖 2 之方法製造。化合物(II-1)、(II-2)與(II-3)均包括在

化合物(II)內。

(反應流程圖 2)



其中 L^2 為脫離基，Ya' 為 Ya 之環狀基，R^{10} 為醯基部份(但不包括羰基部份)所示之基團，該醯基為化合物(I)中環 Y 之“可視需要經取代之環狀基”中取代基之一的“可視需要經取代之胺基”所例舉之取代基，其他代號如上述定義。

L^2 之脫離基可使用例如：鹵原子、可視需要經取代之芳基氧基、可視需要經取代之烷氧基、1-咪唑基等。

方法 A 中，化合物(II-2)係由化合物(V-I)與化合物(VI-2)，於鹼之存在下反應，並還原化合物(II-1)之硝基即可製備。相對於化合物(V-1)，化合物(VI-2)之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。其鹼可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼。相對於化合物(V-1)鹼之用量為 1 至 30 當量，較佳為 1 至 10 當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳

為-78℃至200℃。化合物(VI-2)可自商品取得或可依本身已知之方法製備。例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第4版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第2版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。所得之化合物(II-1)可以反應混合物或粗產物之形式用於下一個反應。可依據習知方法自反應混合物中單離。硝基之還原可依據本身已知之方法進行，例如：於實驗化學第四系列(the fourth series of experimental chemistry)第20卷，279-280所述之方法等，或其類似方法。

方法B中，化合物(II-2)係由化合物(V-1)與化合物(VI-3)，於鹼之存在下反應而製備。相對於化合物(V-1)化合物(VI-3)之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。可使用類似反應流程圖1所例舉之鹼作為鹼。相對於化合物(V-1)，鹼之用量為1至30當量，較佳為1至10當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。化合物(VI-3)可自商品取得或可依本身已知之方法製造，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第4版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第2版”(Richard C. Larock)等所說

明之方法或其類似方法。

方法C中，化合物(II-3)係由化合物(II-2)與式$R^{10}C(O)L^2$所表示之化合物反應而製備。相對於化合物(II-2)，式$R^{10}C(O)L^2$所表示之化合物之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。相對於化合物(II-2)，鹼之用量為0.01至10當量，較佳為0.03至5當量。可使用類似反應流程圖1所例舉之鹼作為鹼。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。式$R^{10}C(O)L^2$所表示之化合物可自商品取得或可依本身已知之方法製造，例如："高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第4版"(Jerry March)、"有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第2版"(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

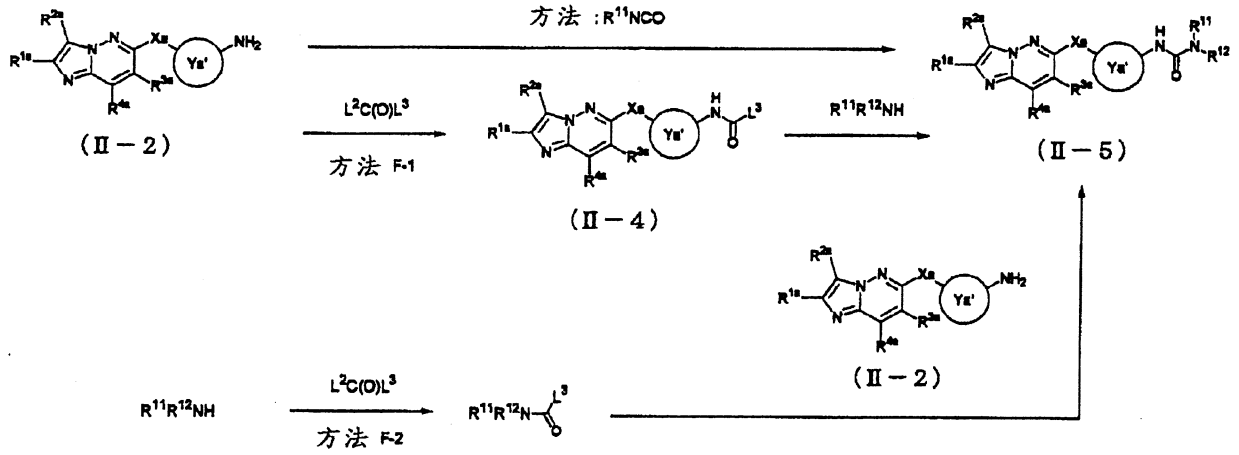
方法D中，(II-3)係由化合物(II-2)與羧酸($R^{10}CO_2H$)，於縮合劑之存在下反應而製備。當化合物(II-2)與羧酸($R^{10}CO_2H$)於縮合劑之存在下反應時，相對於化合物(II-2)，羧酸($R^{10}CO_2H$)之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。縮合劑可使用例如：1-乙基-1-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、1,3-二環己基碳化二亞胺、氰基磷酸二乙酯、二苯基磷醯疊氮化物、1,1'-羰基二咪唑、苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶鏻六氟磷酸鹽、O-(苯并

三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)- N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽等。相對於化合物(II-2)，縮合劑之用量為1至10當量，較佳為1至5當量。必要時，可使用適當縮合促進劑(例如：1-羥基苯并三唑、N-羥基琥珀醯亞胺等)。相對於化合物(II-2)，縮合促進劑之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。當添加鹼時，此反應可能更順暢。可使用類似反應流程圖1所例舉之鹼作為鹼。相對於化合物(II-2)，鹼之用量為0.01至10當量，較佳為0.03至5當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。羧酸($R^{10}CO_2H$)可自商品取得或可依本身已知之方法製造，例如："高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第4版"(Jerry March)、"有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第2版"(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

[製造方法3]

化合物(II)中，當Ya經可視需要經取代之脲基取代，且可視需要再經取代時，例如：該化合物亦可依據反應流程圖3所示方法製備。化合物(II-2)、(II-4)與(II-5)均包括在化合物(II)內。

（反應流程圖 3）



其中 L^3 為脫離基，$-NR^{11}R^{12}$ 為可視需要經取代之胺基羰基部份所示之基團（但不包括羰基部份），該可視需要經取代之胺基羰基係化合物(I)中環 Y 之“可視需要經取代之環狀基”中取代基之一之“可視需要經取代之胺基”所例舉之取代基，且其他代號如上述定義。

L^3 脫離基可使用例如：鹵原子、可視需要經取代之芳基氧基、可視需要經取代之烷氧基、1-咪唑基等。

方法 E 中，化合物(II-5)係由化合物(II-2)與異氰酸酯衍生物($R^{11}NCO$)反應而製備。相對於化合物(II-2)，異氰酸酯衍生物($R^{11}NCO$)之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。鹼之用量為 0.01 至 10 當量，較佳為 0.01 至 3 當量。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作為鹼。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。異氰酸酯衍生物($R^{11}NCO$)

可自商品取得或可依本身已知之方法製備，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第 4 版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第 2 版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

方法 F-1 中，化合物(II-5)係先由化合物(II-2)與如式 $L^2C(O)L^3$ 表示之化合物反應，產生化合物(II-4)，然後使化合物(II-4)與胺衍生物($R^{11}R^{12}NH$)反應而製備。相對於化合物(II-2)，式 $L^2C(O)L^3$ 表示之化合物之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。鹼之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作為鹼。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。如式 $L^2C(O)L^3$ 表示之化合物可自商品取得或可依本身已知之方法製備。所得化合物(II-4)可呈反應混合物或粗產物形式用於下一個反應。其亦可依據習知方法自反應混合物中單離及純化後才用於下一個反應。相對於化合物(II-4)，胺衍生物($R^{11}R^{12}NH$)之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。此外，鹼之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作為鹼。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常

為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。該胺衍生物($R^{11}R^{12}NH$)可自商品取得或可依本身已知之方法製備，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第 4 版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第 2 版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

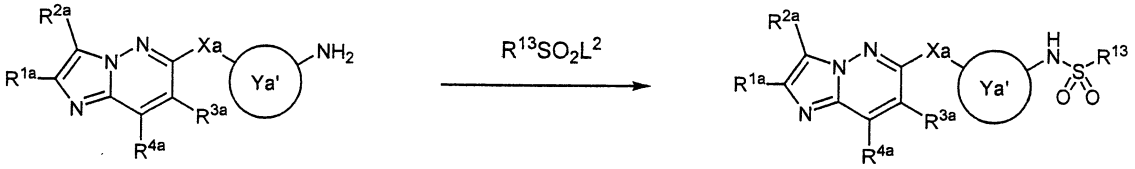
方法 F-2 中，化合物(II-5)係先由如式 $R^{11}R^{12}NH$ 表示之化合物依序與如式 $L^2C(O)L^3$ 表示之化合物及化合物(II-2)反應，產生化合物(II-5)而製備。如式 $L^2C(O)L^3$ 表示之化合物用量為相對於胺衍生物($R^{11}R^{12}NH$)之 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。鹼之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作為鹼。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。胺衍生物($R^{11}R^{12}NH$)與如式 $L^2C(O)L^3$ 表示之化合物可自商品取得或可依據本身已知之方法製備，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第 4 版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第 2 版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。所得由式 $R^{11}R^{12}NC(O)L^3$ 表示之化合物可呈反應混合物或粗產物形式用於下一個反應。其亦

可依據習知方法自反應混合物中單離及純化後才用於下一個反應。相對於式 $R^{11}R^{12}NC(O)L^3$ 表示之化合物，化合物(II-2)之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。此外，鹼之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作為鹼。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。

[製造方法 4]

化合物(II)中，當 Ya 經可視需要經取代之磺醯胺取代，且可視需要再經取代時，例如：該化合物亦可由反應流程圖 4 所示之方法製備。化合物(II-6)包括在化合物(II)內。

(反應流程圖 4)



(Ⅱ－2)　　(Ⅱ－6)

其中 R^{13} 為醯基部份所示之基團(但不包括羰基部份)，該醯基為化合物(I)中環 Y 之“可視需要經取代之環狀基”中取代基之一之“可視需要經取代之胺基”所例舉之取代基，且其他代號如上述定義。

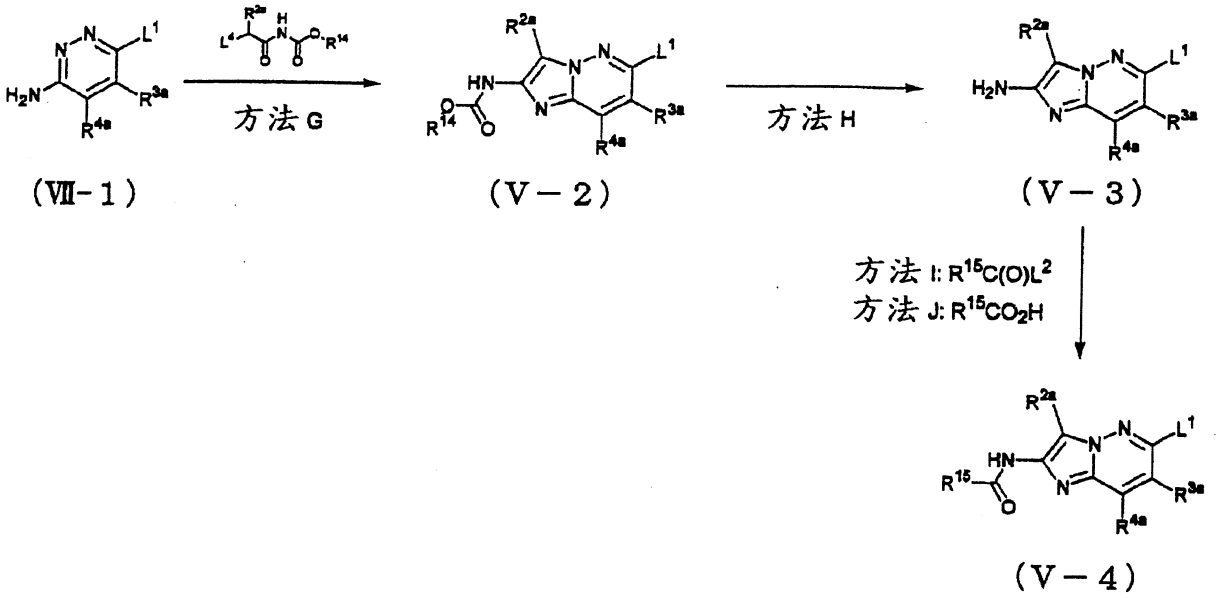
化合物(II-6)可由化合物(II-2)與磺酸之反應性衍生物($R^{13}SO_2L^2$)反應而製備。相對於化合物(II-2)，磺酸之反

應性衍生物($R^{13}SO_2L^2$)之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。本方法中，該反應通常在鹼之存在下進行，但不一定必要。可使用類似反應流程圖1所例舉之鹼作為鹼。相對於化合物(II-2)，鹼之用量為0.01至10當量，較佳為0.03至5當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。磺酸之反應性衍生物($R^{13}SO_2L^2$)可自商品取得或可依本身已知之方法製造，例如："高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第4版"(Jerry March)、"有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第2版"(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

[製造方法5-]

反應流程圖1與2所示之化合物(V-1)可例如：依下列反應流程圖所示方法或其類似方法等製備。化合物(V-2)、(V-3)與(V-4)均包括在化合物(V-1)中。

（反應流程圖 5）



（Ⅶ-1）　（Ⅴ－2）　（Ⅴ－3）

（Ⅴ－4）

其中 L^4 為脫離基，R^{14} 為可視需要經取代之烴基，R^{15} 為可視需要經取代之烴基或可視需要經取代之環狀基，且其他代號如上述定義。

L^4 之脫離基可使用氯、溴、碘等。

R^{14} 之可視需要經取代之烴基實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基等。

R^{15} 之可視需要經取代之烴基、可視需要經取代之環狀基包括醯基部份所示之基團（但不包括羰基部份），該醯基為之實例為化合物(I)中 R^{1a} 之“可視需要經取代之胺基”所例舉之取代基等。

方法 G 中，化合物(V-2)係由化合物(VII-1)與乙醯基胺基甲酸衍生物($L^4CHR^{2a}C(O)NHC(O)OR^{14}$)反應而製備。相對於化合物(VII-1)，乙醯基胺基甲酸衍生物之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 5 當量。鹼之用量為相對於化合物(VII-1)之 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 5 當量。可使

用無機鹼或有機鹼等，明確言之，可使用例如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、碳酸氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸氫二鉀、磷酸氫二鈣、三乙基胺、N-乙基二異丙基胺、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、4-(二甲基胺基)吡啶、N,N-二甲基苯胺等。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。該乙醯基胺基甲酸衍生物($L^4CHR^{2a}C(O)NHC(O)OR^{14}$)可自商品取得或可依據本身已知之方法製備，例如："Journal of Organic Chemistry, 50, 2480-2499 (1985)"等說明之方法或其類似方法。

方法 H 中，化合物(V-3)係將化合物(V-2)使用鹼或酸處理而製得。鹼可述及例如：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銫、氫氧化鋇等。相對於化合物(V-2)，鹼之用量為 0.01 至 10 當量，較佳為 0.03 至 5 當量。可使用之酸為例如：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、三氟乙酸等。相對於化合物(V-2)，酸之用量為 0.1 至 20 當量，較佳為 0.3 至 10 當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。

方法 I 中，化合物(V-4)係由化合物(V-3)與如式 $R^{15}C(O)L^3$ 表示之化合物反應而製備。相對於化合物(V-3)，式 $R^{15}C(O)L^3$ 表示之化合物之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作

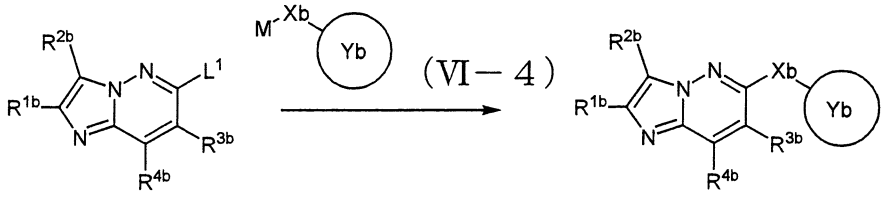
為鹼。相對於化合物(V-3)，鹼之用量為 0.01 至 10 當量，較佳為 0.03 至 5 當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。如式 $R^{15}C(O)L^3$ 表示之化合物可自商品取得或可依本身已知之方法製備，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第 4 版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第 2 版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

方法 J 中，(V-4)係由化合物(V-3)與羧酸($R^{15}CO_2H$)，於縮合劑之存在下反應而製備。當化合物(V-3)與羧酸($R^{15}CO_2H$)於縮合劑之存在下反應時，相對於化合物(V-3)，羧酸($R^{15}CO_2H$)之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。可使用例如：1-乙基-1-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、1,3-二環己基碳化二亞胺、氰基磷酸二乙酯、二苯基磷醯基疊氮化物、1,1'-羰基二咪唑、苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶鏻六氟磷酸鹽、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽等作為縮合劑。相對於化合物(V-3)，縮合劑之用量為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。必要時，可使用適當縮合促進劑(例如：1-羥基苯并三唑、N-羥基琥珀醯亞胺等)。相對於化合物(V-3)，該

等縮合促進劑之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。當添加鹼時，此反應可能更順暢。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作為鹼。相對於化合物(V-3)，鹼之用量為 0.01 至 10 當量，較佳為 0.03 至 5 當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。羧酸($R^{15}CO_2H$)可自商品取得或可依本身已知之方法製造，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第 4 版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第 2 版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

[製造方法 6]

(反應流程圖 6)



(V－5)　　(III)

其中各代號係如上述定義。

化合物(III)可由化合物(V-5)與化合物(VI-4)反應而製備。相對於化合物(V-5)，化合物(VI-4)之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。若必要時，可添加鹼。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作為鹼。相對於化合

物(V-5)，此等鹼之用量為1至30當量，較佳為1至10當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間會隨所使用試劑及溶劑變化，且通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。雖然反應溫度會隨所使用試劑與溶劑種類變化，但通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。該反應可採用微波合成器進行。

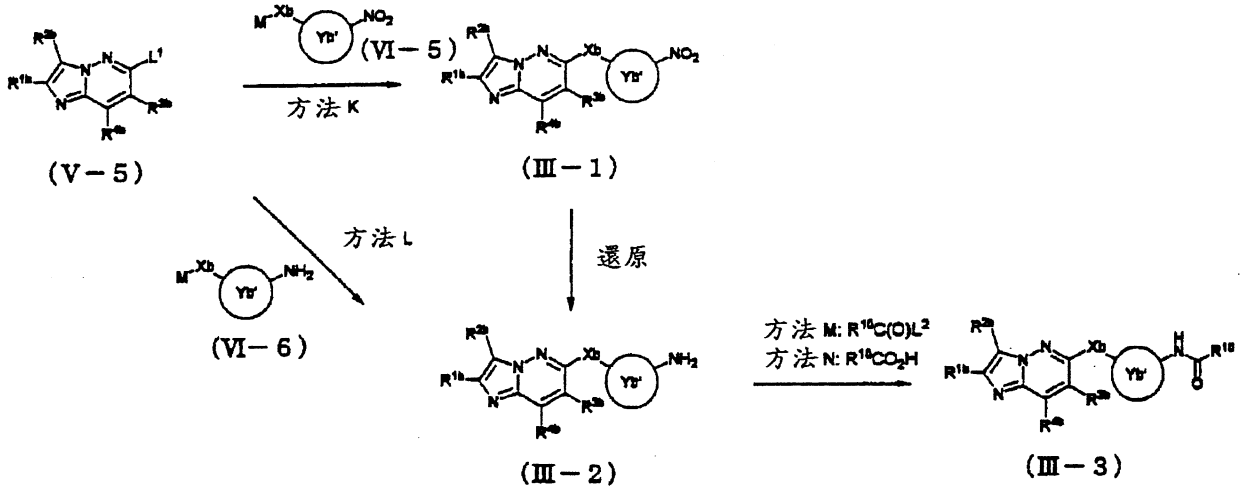
本發明範圍內之化合物亦可採用本身已知之方法對本發明已獲得之化合物(III)引進取代基及轉化官能基。轉化官能基時，可採用習知之方法。可述及例如：利用酯水解轉化成羧基，利用羧基之醯胺化轉化成胺甲醯基，利用羧基之還原轉化成羥基甲基，利用羰基之還原或烷化轉化成醇化合物，羰基之還原胺化，羰基之肟酸化，胺基之醯化，尿酸化、磺醯化或烷化，活性鹵原子經胺之取代與胺化，羥基之烷化，羥基之取代與胺化等方法。當引進取代基及轉化官能基期間有引起非主要反應之反應性取代基存在時，可依需要，採用本身已知之方法事先引進保護基至反應性取代基中，且在主反應之後再採用本身已知之方法脫除保護基，藉以產生亦在本發明範圍內之化合物。

化合物(VI-4)可自商品取得或可依本身已知方法製造，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第4版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第2版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

[製造方法 7]

化合物(III)中，當 Yb 之可視需要經取代之胺基之取代基為醯基時，例如：亦可採用反應流程圖 7 所示方法製備該化合物。化合物(III-1)、(III-2)與(III-3)均包括在化合物(III)中。

(反應流程圖 7)



其中 Yb 之 Yb'為環狀基，其他代號如上述定義。

方法 K 中，化合物(III-2)係先由化合物(V-5)與化合物(VI-5)，於鹼之存在下反應，產生化合物(III-1)，然後還原化合物(III-1)之硝基而製備。相對於化合物(V-5)，化合物(VI-5)之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作為鹼。相對於化合物(V-5)，鹼之用量為 1 至 30 當量，較佳為 1 至 10 當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。化合物

(VI-5)可自商品取得或可依本身已知之方法製備。例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第 4 版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第 2 版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。所得之化合物(III-1)可呈反應混合物或粗產物形式用於下一個反應。或者，其亦可依據習知方法自反應混合物中單離及純化後才用於下一個反應。硝基之還原法可依據本身已知之方法進行。例如：說明於實驗化學第四系列(the fourth series of experimental chemistry)第 20 卷，279-280 等，或其類似方法。

方法 L 中，化合物(III-2)係由化合物(V-5)與化合物(VI-6)於鹼之存在下反應而製備。相對於化合物(V-5)，化合物(VI-6)之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作為鹼。相對於化合物(V-5)，鹼之用量為 1 至 5 當量，較佳為 1 至 2 當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。化合物(VI-6)可自商品取得或可依本身已知之方法製造，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第 4 版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第 2 版”(Richard C. Larock)等所說

明之方法或其類似方法。

方法M中，化合物(III-3)係由化合物(III-2)與如式$R^{10}C(O)L^2$表示之化合物反應而製備。相對於化合物(III-2)，式$R^{10}C(O)L^2$表示之化合物之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。相對於化合物(III-2)，鹼之用量為0.01至10當量，較佳為0.03至5當量。可使用類似反應流程圖1所例舉之鹼作為鹼。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。如式$R^{10}C(O)L^2$表示之化合物可自商品取得或可依本身已知之方法製備。例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第4版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第2版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

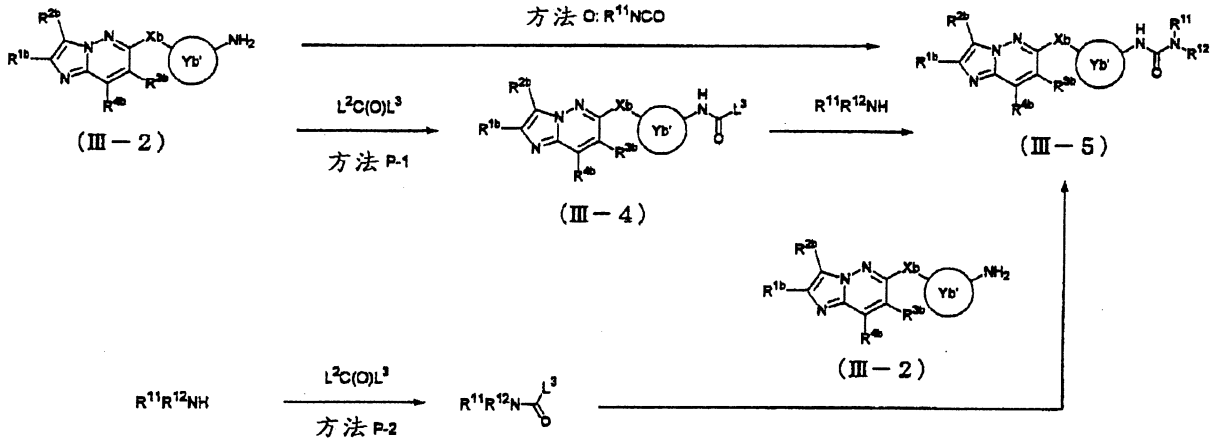
方法N中，化合物(III-3)係由化合物(III-2)與羧酸($R^{10}CO_2H$)於縮合劑之存在下反應而製備。當化合物(III-2)與羧酸($R^{10}CO_2H$)於縮合劑之存在下反應時，相對於化合物(III-2)，羧酸($R^{10}CO_2H$)之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。可使用例如：1-乙基-1-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、1,3-二環己基碳化二亞胺、氰基磷酸二乙酯、二苯基磷醯基疊氮化物、1,1'-羰基二咪唑、苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶鏻六氟磷酸鹽、O-(苯并三唑-1-

基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽等作為縮合劑。相對於化合物(III-2)，縮合劑之用量為1至10當量，較佳為1至5當量。若必要時，可使用適當之縮合促進劑(例如：1-羥基苯并三唑、N-羥基琥珀醯亞胺等)。相對於化合物(III-2)，縮合促進劑之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。當添加鹼時，此反應可能更順暢。可使用類似反應流程圖1所例舉之鹼作為鹼。相對於化合物(III-2)，鹼之用量為0.01至10當量，較佳為0.03至5當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。羧酸($R^{10}CO_2H$)可自商品取得或可依本身已知方法製造，例如："高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第4版"(Jerry March)、"有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第2版"(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

[製造方法8]

化合物(III)，其中Yb經可視需要經取代之脲基取代，且可視需要進一步經取代，其亦可依據例如：反應流程圖8所示之方法製備。化合物(III-2)、(III-4)與(III-5)均包括在化合物(III)內。

（反應流程圖 8）



其中各代號係如上述定義。

方法 O 中，化合物(111-5)係由化合物(III-2)與異氰酸酯衍生物($R^{11}NCO$)反應而製備。相對於化合物(III-2)，異氰酸酯衍生物($R^{11}NCO$)之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。鹼之用量為 0.01 至 10 當量，較佳為 0.01 至 3 當量。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作為鹼。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為 -100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。異氰酸酯衍生物($R^{11}NCO$)可自商品取得或可依本身已知方法製備，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第 4 版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第 2 版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

方法 P-1 中，化合物(III-5)係先由化合物(III-2)與式 $L^2C(O)L^3$ 表示之化合物反應，產生化合物(III-4)，然後

使化合物(III-4)與胺衍生物($R^{11}R^{12}NH$)反應而製備。相對於化合物(III-2)，式 $L^2C(O)L^3$ 表示之化合物之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。鹼之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作為鹼。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。如式 $L^2C(O)L^3$ 表示之化合物可自商品取得或可依本身已知方法製備。所得化合物(III-4)可呈反應混合物或粗產物形式用於下一個反應。其亦可依據習知方法自反應混合物中單離及純化後才用於下一個反應。相對於化合物(III-4)，胺衍生物($R^{11}R^{12}NH$)之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。鹼之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作為鹼。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。該胺衍生物($R^{11}R^{12}NH$)可自商品取得或可依本身已知方法製備，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第 4 版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第 2 版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

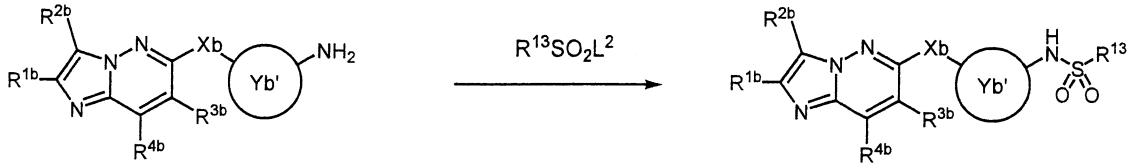
方法P-2中，化合物(III-5)係先使胺衍生物($R^{11}R^{12}NH$)與式$L^2C(O)L^3$表示之化合物反應，接著與化合物(III-2)反應而製備。相對於胺衍生物($R^{11}R^{12}NH$)，式$L^2C(O)L^3$表示之化合物用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。鹼之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。可使用類似反應流程圖1所例舉之鹼作為鹼。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。胺衍生物($R^{11}R^{12}NH$)與式$L^2C(O)L^3$表示之化合物可自商品取得或可依據本身已知之方法製備，例如："高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第4版"(Jerry March)、"有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第2版"(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。所得以式$R^{11}R^{12}NC(O)L^3$表示之化合物可呈反應混合物或粗產物形式用於下一個反應。其亦可依據習知方法自反應混合物中單離及純化後才用於下一個反應。相對於式$R^{11}R^{12}NC(O)L^3$表示之化合物，化合物(III-2)之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。此外，鹼之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。可使用類似反應流程圖1所例舉之鹼作為鹼。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100

℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。

[製造方法9]

化合物(III)中，當Yb之可視需要經取代之胺基之取代基為磺醯基時，其亦可例如：依反應流程圖9所示方法製備。化合物(III-6)包括在化合物(III)內。

(反應流程圖9)



(Ⅲ－2)　　(Ⅲ－6)

其中各代號係如上述定義。

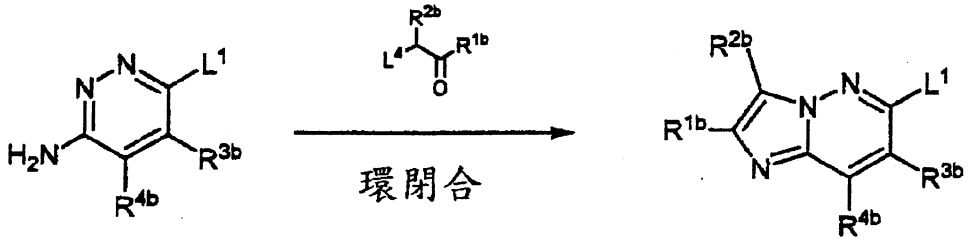
化合物(III-6)可由化合物(III-2)與磺酸之反應性衍生物($R^{13}SO_2L^2$)反應而製備。相對於化合物(III-2)，磺酸之反應性衍生物($R^{13}SO_2L^2$)之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。本方法中，該反應通常在鹼之存在下進行，但非必要。可使用類似反應流程圖1所例舉之鹼作為鹼。相對於化合物(III-2)，鹼之用量為0.01至10當量，較佳為0.03至5當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。磺酸之反應性衍生物($R^{13}SO_2L^2$)可自商品取得或可依本身已知之方法製造，例如："高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第4版"(Jerry March)、"有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第

2版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

[製造方法10]

反應流程圖6與7所示之化合物(V-5)可例如：依WO 00/23450或其類似方法等製備。

(反應流程圖10)



(Ⅶ－2)　　(Ⅴ－5)

其中各代號係如上述定義。

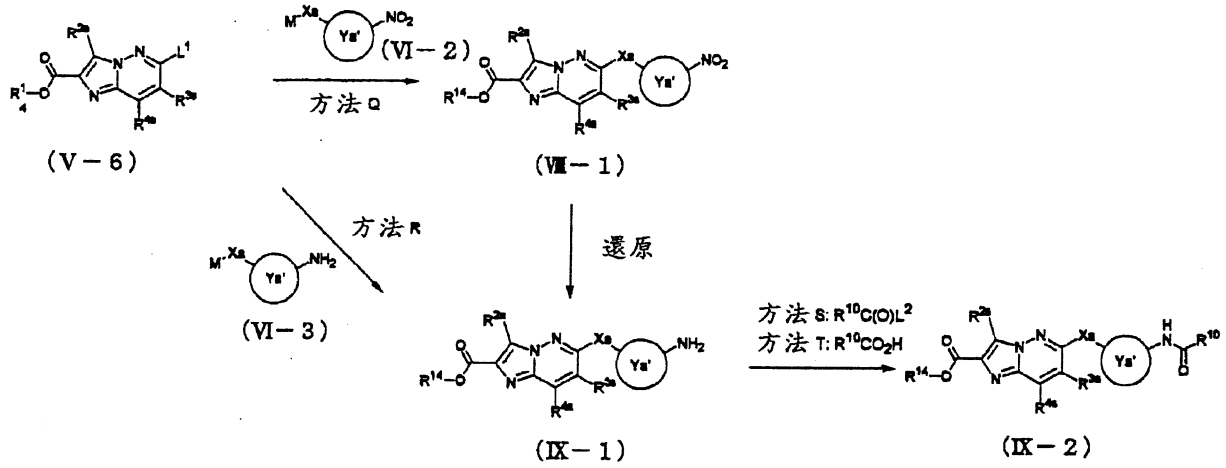
化合物(V-5)係由化合物(VII-2)與羰基衍生物($L^4CHR^{2b}C(O)R^{1b}$)反應而製備。相對於化合物(VII-2)，羰基衍生物之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至5當量。相對於化合物(VII-2)，鹼之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至5當量。可使用類似反應流程圖1所例舉之鹼作為鹼。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。羰基衍生物($L^4CHR^{2b}C(O)R^{1b}$)可自商品取得或依據本身已知之方法製備，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第4版”(Jerry March)、“有機轉化法精解

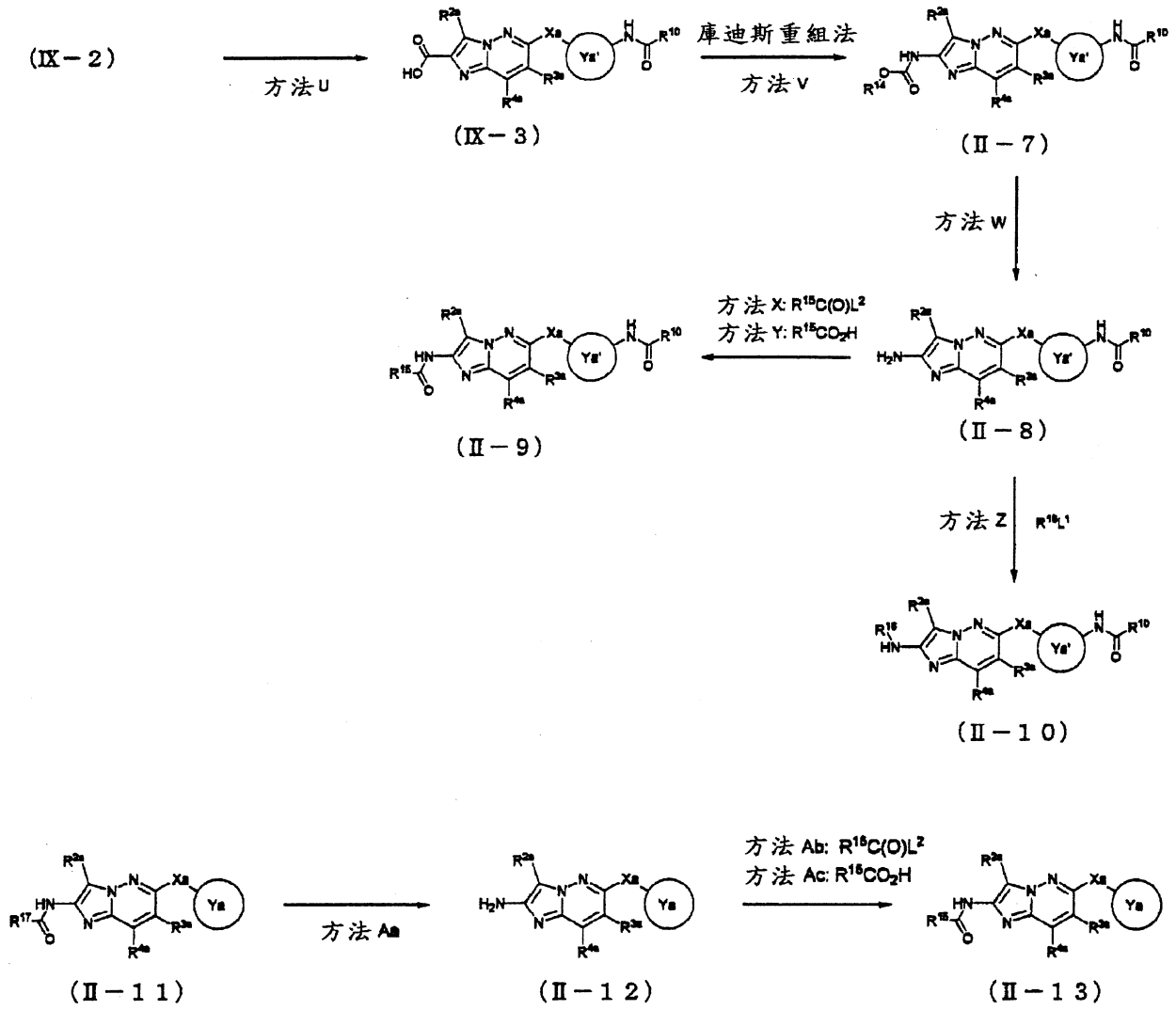
(Comprehensive Organic Transformations)，第 2 版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

[製造方法 11]

化合物(II)亦可依反應流程圖 11 所示方法製備。化合物(IX-1)、(IX-2)與(IX-3)均包括在化合物(III)中，且化合物(II-7)、(II-8)、(II-9)、(II-10)、(II-11)、(II-12)與(II-13)均包括在化合物(II)中。

(反應流程圖 11)





(II－11)　(II－12)　(II－13)

其中 R^{16} 為可視需要經取代之芳基或可視需要經取代之雜環基，R^{17} 為可視需要經取代之烷基或可視需要經取代之環烷基，且其他代號均如上述定義。

R^{16} 為上述 R^1 中，$R^{16}NH$-之“可視需要經取代之芳基胺基”或“可視需要經取代之雜環基胺基”所例舉較佳取代基之基團。

R^{17} 為上述 R^1 中，$R^{17}CONH$-之“可視需要經取代之烷基羰基胺基”或“可視需要經取代之環烷基羰基胺基”所例舉較佳取代基之基團。

方法Q中，化合物(IX-1)係先使化合物(V-6)與化合物

(VI-2)於鹼之存在下反應，產生化合物(VIII-1)，然後還原化合物(VIII-1)之硝基而製備。相對於化合物(V-6)，化合物(VI-2)之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。可使用類似反應流程圖1所例舉之鹼作為鹼。相對於化合物(V-6)鹼之用量為1至30當量，較佳為1至10當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。化合物(VI-2)可自商品取得或可依本身已知方法製備。所得之化合物(VIII-1)可呈反應混合物或粗產物形式用於下一個反應。其可依據習知方法自反應混合物中單離及純化後才用於下一個反應。硝基之還原可依據本身已知之方法進行。例如：說明於實驗化學第四系列(the fourth series of experimental chemistry)第20卷，279-280等，或其類似方法。

方法R中，化合物(IX-1)係由化合物(V-6)與化合物(VI-3)於鹼之存在下反應而製備。相對於化合物(V-6)，化合物(VI-3)之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。可使用類似反應流程圖1所例舉之鹼作為鹼。鹼之用量為相對於化合物(V-6)之1至30當量，較佳為1至10當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。化合物(VI-3)可

自商品取得或可依本身已知方法製造。

方法S中，化合物(IX-2)係由化合物(IX-1)與如式$R^{10}C(O)L^2$表示之化合物反應而製備。相對於化合物(IX-1)，式$R^{10}C(O)L^2$表示之化合物之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。相對於化合物(IX-1)，鹼之用量為0.01至10當量，較佳為0.03至5當量。可使用類似反應流程圖1所例舉之鹼作為鹼。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。如式$R^{10}C(O)L^2$表示之化合物可自商品取得或可依本身已知之方法製備。例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第4版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第2版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

方法T中，化合物(IX-2)係由化合物(IX-1)與羧酸($R^{10}CO_2H$)於縮合劑之存在下反應而製備。當化合物(IX-1)與羧酸($R^{10}CO_2H$)於縮合劑之存在下反應時，相對於化合物(IX-1)，羧酸($R^{10}CO_2H$)之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。可使用例如：1-乙基-1-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、1,3-二環己基碳化二亞胺、氰基磷酸二乙酯、二苯基磷醯基疊氮化物、1,1'-羰基二咪唑、苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶鏻六氟磷酸鹽、O-(苯并三唑-1-

基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)- N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽等作為縮合劑。相對於化合物(IX-1)，縮合劑之用量為1至10當量，較佳為1至5當量。必要時，可使用適當縮合促進劑(例如：1-羥基苯并三唑、N-羥基琥珀醯亞胺等)。相對於化合物(IX-1)，縮合促進劑之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。當添加鹼時，此反應可能更順暢。可使用類似反應流程圖1所例舉之鹼作為鹼。相對於化合物(IX-1)，鹼之用量為0.01至10當量，較佳為0.03至5當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。羧酸($R^{10}CO_2H$)可自商品取得或可依本身已知之方法製造，例如："高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第4版"(Jerry March)、"有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第2版"(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

方法U中，化合物(IX-3)係將化合物(IX-2)以鹼或酸處理而製備。鹼可述及例如：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銫、氫氧化鋇等。相對於化合物(IX-2)，鹼之用量為0.01至10當量，較佳為0.03至5當量。可使用之酸為例如：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、三氟乙酸等。相對於化合物(IX-2)，酸之用量為0.1至20當量，較佳為0.3至10

當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。

方法 V 中，化合物(II-7)係由化合物(IX-3)與二苯基磷醯基疊氮化物，於鹼之存在下反應而製備。相對於化合物(IX-3)，二苯基磷醯基疊氮化物之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 5 當量。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作為鹼。用於此方法之鹼以例如：三乙基胺、N-乙基二異丙基胺、N-甲基嗎啉、吡啶等較佳。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。例如：醇類，如：甲醇、乙醇、2-丙醇、2-甲基-2-丙醇等較佳。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。

方法 W 中，化合物(II-8)係將化合物(II-7)以鹼或酸處理而製備。鹼可述及例如：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銫、氫氧化鋇等。相對於化合物(II-7)，鹼之用量為 0.01 至 10 當量，較佳為 0.03 至 5 當量。可使用之酸為例如：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、三氟乙酸等。酸之用量為相對於化合物(II-7)之 0.1 至 20 當量，較佳為 0.3 至 10 當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。

方法 X 中，化合物(II-9)係由化合物(II-8)與如式 $R^{15}C(O)L^2$ 表示之化合物反應而製備。相對於化合物(II-8)，該如式 $R^{15}C(O)L^2$ 表示之化合物之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。相對於化合物(II-8)，鹼

之用量為0.01至10當量，較佳為0.03至5當量。可使用類似反應流程圖1所例舉之鹼作為鹼。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。如式$R^{15}C(O)L^2$表示之化合物可自商品取得或可依本身已知之方法製備，例如“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第4版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第2版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

方法Y中，化合物(II-9)係由化合物(II-8)與羧酸($R^{15}CO_2H$)於縮合劑之存在下反應而製備。當化合物(II-8)與羧酸($R^{15}CO_2H$)於縮合劑之存在下反應時，相對於化合物(II-8)，羧酸($R^{15}CO_2H$)之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。可使用例如：1-乙基-1-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、1,3-二環己基碳化二亞胺、氰基磷酸二乙酯、二苯基磷醯基疊氮化物、1,1'-羰基二咪唑、苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶鏻六氟磷酸鹽、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)- N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽等作為縮合劑。相對於化合物(II-8)，縮合劑之用量為1至10當量，較佳為1至5當量。必要時，可使用適當縮合促進劑(例如：1-羥基苯并三唑、N-羥基琥珀醯亞胺等)。相對於化合物

(II-8)，縮合促進劑之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。當添加鹼時，此反應可能更順暢。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作為鹼。相對於化合物(II-8)鹼之用量為 0.01 至 10 當量，較佳為 0.03 至 5 當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。羧酸($R^{15}CO_2H$)可自商品取得或可依本身已知之方法製造，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第 4 版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第 2 版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

方法 Z 中，化合物(II-10)係由化合物(II-8)與由式 $R^{16}L^1$ 表示之化合物於鹼之存在下反應而製備。相對於化合物(II-8)，該由式 $R^{16}L^1$ 表示之化合物之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作為鹼。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。由式 $R^{16}L^1$ 表示之化合物可自商品取得或可依本身已知之方法製備，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第 4 版”(Jerry March)、“有機轉

化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第2版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

方法Aa中，化合物(II-12)係將化合物(II-11)以鹼或酸處理而製備。鹼可述及例如：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銫、氫氧化鋇等。相對於化合物(II-11)，鹼之用量為0.01至10當量，較佳為0.03至5當量。可使用之酸為例如：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、三氟乙酸等。相對於化合物(II-11)，酸之用量為0.1至20當量，較佳為0.3至10當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。

方法Ab中，化合物(II-13)係由化合物(II-12)與如式$R^{15}C(O)L^2$表示之化合物反應而製備。相對於化合物(II-12)，該如式$R^{15}C(O)L^2$表示之化合物之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。相對於化合物(II-12)，鹼之用量為0.01至10當量，較佳為0.03至5當量。可使用類似反應流程圖1所例舉之鹼作為鹼。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。如式$R^{15}C(O)L^2$表示之化合物可自商品取得或可依本身已知之方法製備，例如“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第4版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic

Transformations)，第 2 版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

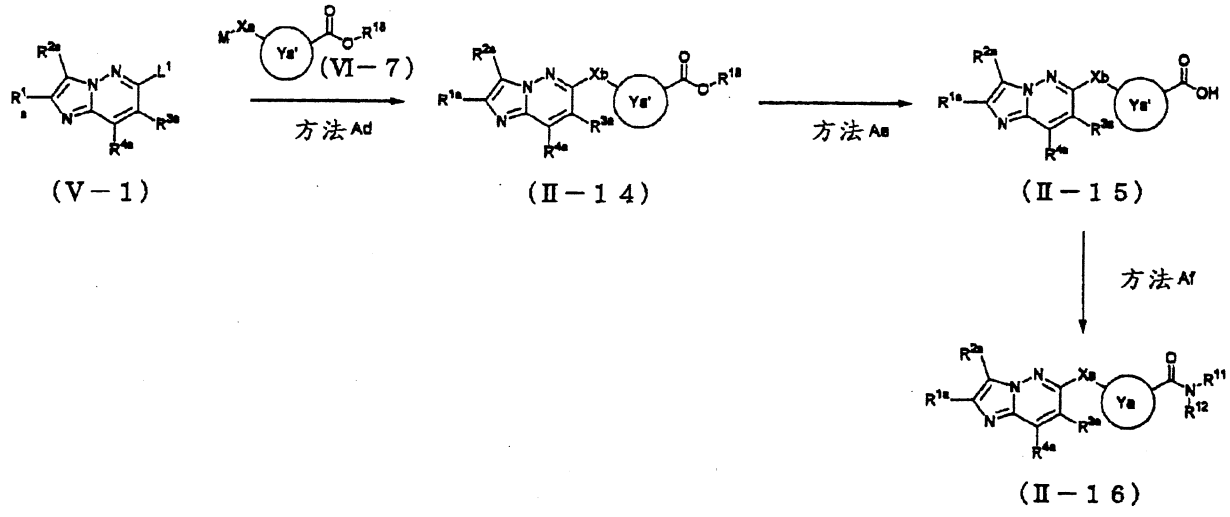
方法 Ac 中，化合物(II-13)係由化合物(II-12)與羧酸($R^{15}CO_2H$)於縮合劑之存在下反應而製備。當化合物(II-12)與羧酸($R^{15}CO_2H$)於縮合劑之存在下反應時，相對於化合物(II-12)，羧酸($R^{15}CO_2H$)之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。可使用例如：1-乙基-1-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、1,3-二環己基碳化二亞胺、氰基磷酸二乙酯、二苯基磷醯基疊氮化物、1,1'-羰基二咪唑、苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶鏻六氟磷酸鹽、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)- N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽等作為縮合劑。相對於化合物(II-12)，縮合劑之用量為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。必要時，可使用適當縮合促進劑(例如：1-羥基苯并三唑、N-羥基琥珀醯亞胺等)。相對於化合物(II-12)，縮合促進劑之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。當添加鹼時，此反應可能更順暢。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作為鹼。相對於化合物(II-12)，鹼之用量為 0.01 至 10 當量，較佳為 0.03 至 5 當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。羧酸($R^{15}CO_2H$)可自商品取得或可依本身已知方法製造，例如：“高級有機化學

(Advanced Organic Chemistry)，第 4 版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第 2 版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

[製造方法 12]

化合物(II)，其中 Ya 係經可視需要經取代之胺基羰基取代，且可視需要進一步經取代者，其製法為例如：依反應流程圖 12 所示方法進行。化合物(II-14)、(II-15)與(II-16)均包括在化合物(II)中。

(反應流程圖 12)



其中 R^{18} 為烷基，其他代號均如上述定義。

R^{18} 之烷基可述及例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基等。

方法 Ad 中，化合物(II-14)可由化合物(V-1)與化合物(VI-7)反應而製備。相對於化合物(V-1)，化合物(VI-7)之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。必要時，可添加鹼。可使用之鹼為無機鹼或有機鹼等。明確言之，

可述及例如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、碳酸氫鈉、三乙基胺、N-乙基二異丙基胺、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、4-(二甲基胺基)吡啶、N,N-二甲基苯胺、甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀、氫化鈉、胺化鈉、二異丙基胺化鋰等。相對於化合物(V-1)，此等鹼之用量為1至30當量，較佳為1至10當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。化合物(VI-7)可自商品取得或可依本身已知之方法製造，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第4版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第2版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。該反應可採用微波合成器進行。

方法Ae中，化合物(II-15)係將化合物(II-14)以鹼或酸處理而製備。鹼可述及例如：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銫、氫氧化鋇等。相對於化合物(II-14)，鹼之用量為0.01至10當量，較佳為0.03至5當量。可使用之酸為例如：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、三氟乙酸等。相對於化合物(II-14)，酸之用量為0.1至20當量，較佳為0.3至10當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。

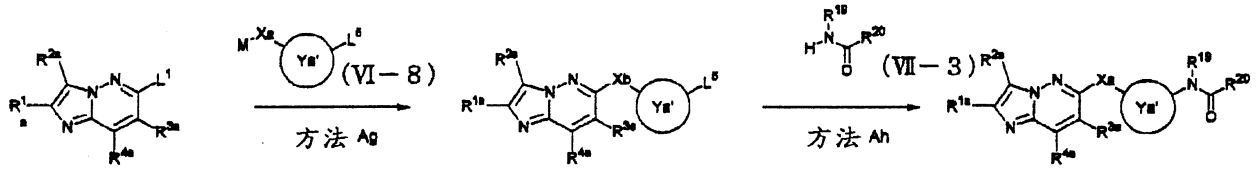
方法Af中，化合物(II-16)係由化合物(II-15)與胺衍

生物($R^{11}R^{12}NH$)於縮合劑之存在下反應而製備。相對於化合物(II-15)，胺衍生物($R^{11}R^{12}NH$)之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。可使用例如：1-乙基-1-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽、1,3-二環己基碳化二亞胺、氰基磷酸二乙酯、二苯基磷醯基疊氮化物、1,1'-羰基二咪唑、苯并三唑-1-基氧基三吡咯啶鏻六氟磷酸鹽、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽等作為縮合劑。相對於化合物(II-15)，縮合劑之用量為 1 至 10 當量，較佳為 1 至 5 當量。必要時，可使用適當縮合促進劑(例如：1-羥基苯并三唑、N-羥基琥珀醯亞胺等)。相對於化合物(II-15)，縮合促進劑之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。當添加鹼時，此反應可能更順暢。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之鹼作為鹼。相對於化合物(II-15)，鹼之用量為 0.01 至 10 當量，較佳為 0.03 至 5 當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100 小時。反應溫度通常為-100℃至 250℃，較佳為-78℃至 200℃。胺衍生物($R^{11}R^{12}NH$)可自商品取得或可依本身已知之方法製造，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第 4 版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第 2 版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

[製造方法 13]

化合物(II)，其中 Ya 為經可視需要經取代之醯胺取代，且可視需要再經取代者，其亦可採用製造方法 2 所示之方法及例如：反應流程圖 13 之方法製備。化合物(II-17)與(II-18)均包括在化合物(II)中。

(反應流程圖 13)



(V－1)　　(II－17)　　(II－18)

其中 L^5 為脫離基，R^{19} 與 R^{20} 如 $NR^{19}C(O)R^{20}$ 之所示，其胺基分別為經作為上述環 Y 之取代基“C_{1-8}-烷基-羰基、C_{2-8} 烯基-羰基、C_{2-8} 炔基-羰基、C_{3-8} 環烷基-羰基、C_{3-8} 環烯基-羰基、C_{6-18} 芳基-羰基、C_{6-18} 芳基-C_{1-4} 烷基-羰基或雜環基-羰基，其分別可視需要經取代”所取代，其他代號如上述定義。

L^5 之脫離基可使用鹵原子。

方法 Ag 中，化合物(II-17)可由化合物(V-1)與化合物(VI-8)反應而製備。相對於化合物(V-1)，化合物(VI-8)之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.3 至 3 當量。必要時，可添加鹼。可使用之鹼為無機鹼或有機鹼等。明確言之，可述及例如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、碳酸氫鈉、三乙基胺、N-乙基二異丙基胺、N-甲基嗎啉、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、4-(二甲基胺基)吡啶、N,N-二甲基苯胺、甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀、氫化鈉、胺

化鈉、二異丙基胺化鋰等。相對於化合物(V-1)，此等鹼之用量為1至30當量，較佳為1至10當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。化合物(VI-8)可自商品取得或可依本身已知之方法製造，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第4版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第2版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。該反應可採用微波合成器進行。

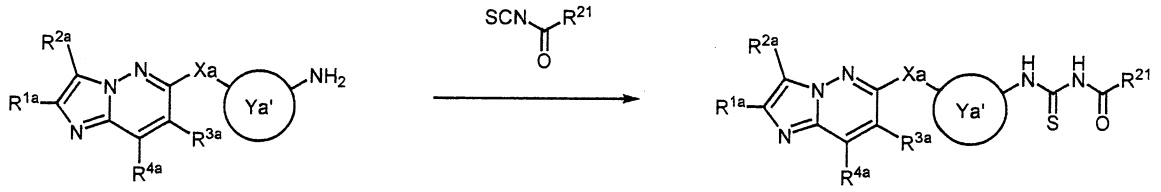
方法Ah中，化合物(II-18)係由化合物(II-17)與化合物(VII-3)於銅觸媒之存在下進行反應而製備。相對於化合物(VII-17)，化合物(II-3)之用量為0.1至10當量，較佳為0.3至3當量。可使用之銅觸媒為例如：碘化銅與三氟甲磺酸銅(II)。必要時，可添加鹼。明確言之，可述及例如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、碳酸氫鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、磷酸三鉀、反式-1,2-環己烷二胺、1,10-菲繞啉、N,N-二甲基乙二胺等。相對於化合物(II-17)，此等鹼之用量為1至30當量，較佳為1至10當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖1所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為1分鐘至200小時，較佳為10分鐘至100小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。化合物

(VII-3)可自商品取得或可依本身已知之方法製造，例如：“高級有機化學(Advanced Organic Chemistry)，第 4 版”(Jerry March)、“有機轉化法精解(Comprehensive Organic Transformations)，第 2 版”(Richard C. Larock)等所說明之方法或其類似方法。

[製造方法 14]

化合物(II)，其中 Ya 為經可視需要經取代之醯基硫脲基取代，且可視需要再經取代者，其製法亦可為例如：依反應流程圖 14 之方法進行。化合物(II-19)包括在化合物(II)中。

(反應流程圖 14)



其中 R^{21} 為如 -C(S)NHC(O)R^{21}，為上述環 Y 取代基之“經可視需要經取代之胺基硫羰基所取代之胺基”之取代基，其他代號如上述定義。

化合物(II-19)可由化合物(II-2)與醯基硫氰酸酯衍生物(R^{21}C(O)NCS)反應而製備。相對於化合物(II-19)，醯基硫氰酸酯衍生物(R^{21}C(O)NCS)之用量為 0.1 至 10 當量，較佳為 0.5 至 5 當量。此反應宜採用對反應為惰性之溶劑進行。可使用類似反應流程圖 1 所例舉之溶劑作為溶劑。反應時間通常為 1 分鐘至 200 小時，較佳為 10 分鐘至 100

小時。反應溫度通常為-100℃至250℃，較佳為-78℃至200℃。該醯基硫氰酸酯衍生物($R^{21}C(O)NCS$)可自商品取得或可依本身已知之方法製造。

本發明範圍內之化合物亦可採用本身已知之方法使化合物(I)至(IV)(例如：依上述方法製得之化合物(II)與化合物(III))引進取代基並轉化官能基而製備。可採用習知之方法轉化取代基。可述及例如：利用酯之水解轉化成羧基，利用羧基之醯胺化轉化成胺甲醯基，利用羧基之還原轉化成羥基甲基，利用羰基之還原或烷化轉化成醇化合物，羰基之還原性胺化，羰基之肟酸化，胺基之醯化，尿酸化、磺醯化或烷化，活性鹵原子經胺取代法與胺化，硝基之還原胺化，羥基之烷化，羥基之取代與胺化等方法。當引進取代基及轉化官能基期間存在有會引起非主要反應之反應性取代基時，可依需要，採用本身已知方法事先引進保護基至反應性取代基中，且在主反應之後再採用本身已知方法脫除保護基，藉以產生亦在本發明範圍內之化合物。

化合物(I)至(IV)(例如：依上述方法製得之化合物(II)與化合物(III))可依本身已知方式單離及純化，如：相轉移法、濃縮法、溶劑萃取法、區分法、液體轉化法、結晶法、再結晶法、層析法等。當所得化合物(I)至(IV)為游離化合物時，其可依本身已知方法或其改良法轉化成所需鹽類；反之，當所得化合物為鹽類時，其可依據本身已知之方法或其改良法轉化成游離型或其他所需鹽類之形式。

化合物(I)至(IV)(下文中，亦稱為化合物(I)等)可作為前藥使用。化合物(I)之前藥等係指可於活體內，於生理條件下，利用酵素、胃酸等之反應，轉化成化合物(I)等之化合物，亦即可利用酵素之氧化、還原、水解等反應轉化成化合物(I)等之化合物；可利用胃酸等之水解反應轉化成化合物(I)等之化合物。

化合物(I)等之前藥可為化合物(I)等之胺基進行醯化、烷化或磷酸化反應後所得之化合物(例如：由化合物(I)等之胺基進行二十烷醯化(eicosanoylation)反應、丙胺醯化反應、戊基胺基羰化反應、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二噁茂烯-4-基)甲氧羰化反應、四氫呋喃化反應、吡咯啶基甲基化反應、特戊醯氧基甲基化反應或第三丁基化反應後所得之化合物)；化合物(I)等之羥基進行醯化、烷化反應、磷酸化反應或硼酸化反應後所得之化合物(例如：由化合物(I)等之羥基進行乙醯化反應、棕櫚醯基化反應、丙醯化反應、特戊醯基化反應、琥珀醯基化反應、富馬醯基化反應、丙胺醯基化反應或二甲基胺基甲基羰基化反應所得之化合物)；化合物(I)等之羧基進行酯化或醯胺化所得之化合物(例如：由化合物(I)等之羧基進行乙基酯化反應、苯基酯化反應、羧基甲基酯化反應、二甲基胺基甲基酯化反應、特戊醯氧基甲基酯化反應、乙氧基羰基氧基乙基酯化反應、酞基酯化反應、(5-甲基-2-側氧基 1,3-二噁茂烯-4-基)甲基酯化反應、環己氧基羰基乙基酯化反應或甲基醯胺化反應所得之化合物)等。任何其中一種化合物均可由化合

物(I)等依據本身已知之方法製備。

化合物(I)等之前藥亦可為可於生理條件下轉化成化合物(I)等之化合物，如：於 IYAKUHIN no KAIHATSU(藥物發展學)，第 7 卷，分子設計學(Design of Molecules)，p.163-198，HIROKAWA SHOTEN 出版(1990)所說明者。

當化合物(I)等具有異構物，如：光學異構物、立體異構物、位置異構物、旋轉異構物等時，任何異構物與混合物均包括在化合物(I)等範圍內。例如：當化合物(I)等具有光學異構物時，自消旋物中分離出之光學異構物亦包括在化合物(I)等之範圍內。此等異構物可依本身已知之合成方法或分離方法(濃縮法、溶劑萃取法、管柱層析法、再結晶法等)得到獨立之產物。

化合物(I)等可為結晶，且單一結晶及與結晶混合物兩種均包括在化合物(I)等中。結晶可依據本身已知之結晶法進行結晶而製得。

化合物(I)等可為共結晶。

化合物(I)等可為溶劑合物(例如：水合物等)或非溶劑合物，兩種均包括在化合物(I)等中。

同位素(例如：^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{125}I 等)標識之化合物亦包括在化合物(I)等中。

本發明化合物(I)至(IV)、其鹽與其前藥(下文中，亦稱為本發明化合物)具有例如，對具有此等磷酸化作用之激酶具有磷酸化-抑制活性。本文所使用之激酶不僅包括其本身具有磷酸化作用之物質整體，而且亦包括具有磷酸化作

用之其一部份物質。激酶所具有之磷酸化作用包括對其本身之磷酸化作用及對其他物質之磷酸化作用。

激酶之實例包括血管內皮生長因子受體(VEGFR)、血小板衍生之生長因子受體(PDGFR)、Raf 等。血管內皮生長因子受體(VEGFR)包括血管內皮生長因子受體 1(VEGFR1、Flt-1)、血管內皮生長因子受體 2(VEGFR2、KDR、Flk-1)，血管內皮生長因子受體 3(VEGFR3、Flt-4)等。其中，以血管內皮生長因子受體 2(VEGFR2)較佳。血小板衍生之生長因子受體(PDGFR)之實例包括血小板衍生之生長因子受體 α(PDGFRα)、血小板衍生之生長因子受體 β(PDGFRβ)等。Raf 之實例包括 A-Raf、B-Raf、C-Raf 等。特定言之，較佳激酶為血管內皮生長因子受體 2(VEGFR2)、血小板衍生之生長因子受體(PDGFR)與 Raf。

此外，亦可使用之激酶為具有 Ig 與 EGF 同系功能部位(domain)2(TIE2)之酪胺酸激酶、纖維母細胞生長因子受體 1(FGFR1)、纖維母細胞生長因子受體 2(FGFR2)、纖維母細胞生長因子受體 3(FGFR3)、纖維母細胞生長因子受體 4(FGFR4)、幹細胞因子受體(c-Kit)、Aurora A、Aurora B、CDK、MEK1、MEK2、Akt、ERK、MAPK、Src、MET、表皮細胞生長因子受體(EGFR)、人類表皮生長因子受體 2(HER2)、人類表皮生長因子受體 4(HER4)、Abl、Fgr、Fms 等。

例如：本發明化合物對血管內皮生長因子受體 2 之抑制活性可依據試驗例 1 決定，血管內皮細胞生長之抑制活性可依據試驗例 2 決定，抗腫瘤活性可依據試驗例 3 決定，

血小板衍生之生長因子受體α之抑制活性可依據試驗例4決定，血小板衍生之生長因子受體β之抑制活性可依據試驗例5決定，及B-Raf之抑制活性可依據試驗例6決定。

本發明對血管內皮生長因子受體(VEGFR)展現特別強力之抑制活性，對血管內皮生長因子受體2(VEGFR2、KDR、Flk-1)具有特別高選擇性，且對VEGFR1、PDGFR及Raf具有強力之激酶抑制活性。此外，由於本發明化合物具有優異之效力、藥物動力學(吸收性、分佈性、代謝性、排泄性等)、溶解性(水溶解性等)、與其他藥物之交互作用、安全性(急性毒性、慢性毒性、基因毒性、生殖毒性、心臟毒性、致癌性等)與安定性(化學安定性、對酵素之安定性等)，因此適用為藥劑。

因此，本發明化合物適用為哺乳動物(例如：小鼠、大鼠、倉鼠、兔子、貓、狗、牛、綿羊、猴、人類等)之激酶抑制劑，較佳為血管內皮生長因子受體(VEGFR)抑制劑、血小板衍生之生長因子受體(PDGFR)抑制劑、Raf抑制劑，更佳為血管內皮生長因子受體2(VEGFR2、KDR、Flk-1)抑制劑。此外，本發明化合物適用為血管分佈形成作用抑制劑或血管內皮細胞生長抑制劑。本發明化合物係用為藥劑，如：用於預防或治療可能受血管內皮生長因子影響之疾病，例如：癌症[例如：結腸直腸癌(例如：家族性結腸直腸癌、遺傳性非息肉結腸直腸癌、胃腸基底瘤等)、肺癌(例如：非小細胞肺癌、小細胞肺癌、惡性間皮瘤等)、間皮瘤、胰臟癌(例如：胰導管癌等)、胃癌(例如：乳頭狀腺癌瘤、

黏蛋白腺癌瘤、腺鱗狀癌等）、乳癌（例如：侵入性導管癌瘤、原位導管癌、炎性乳癌等）、卵巢癌症（例如：卵巢表皮癌、外生殖腺胚細胞腫瘤、卵巢胚細胞腫瘤、卵巢低惡性潛在腫瘤等）、攝護腺癌（例如：與激素相關之攝護腺癌、與激素無關之攝護腺癌等）、肝癌（例如：原生肝癌、外肝膽導管癌等）、甲狀腺癌（例如：髓狀甲狀腺癌等）、腎臟癌（例如：腎細胞癌瘤、腎盂與輸尿管轉移細胞癌等）、子宮癌、腦瘤（例如：松果體星細胞瘤、毛囊性星細胞瘤、擴散性星細胞瘤、退行性星細胞瘤等）、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌、血癌，包括多發性脊髓瘤等]、糖尿病視網膜病變、類風濕關節炎、乾癬、動脈粥樣硬化、卡波西氏肉瘤、COPD、疼痛、氣喘、子宮內膜異位、腎炎、炎症如：骨關節炎等與高血壓之藥劑、癌症生長抑制劑、癌症轉移壓抑劑、細胞凋亡促進劑等。其中，其可有效處理例如：結腸直腸癌、肺癌、胰臟癌、胃癌、乳癌、卵巢癌、攝護腺癌、肝癌、甲狀腺癌、腎癌、腦腫瘤、黑色素瘤、膀胱癌與血癌。特定言之，本發明化合物可有效治療罹患肺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、攝護腺癌或腎癌之患者。

本發明化合物可以其本身或與醫藥上可接受之載劑形成混合物，以經口或非經腸方式投藥。

本發明化合物之經口投藥劑型為例如：錠劑（包括糖衣錠劑、膜衣錠劑）、丸劑、粒劑、粉劑、膠囊（包括軟膠囊、微膠囊）、糖漿、乳液、懸浮液等，且非經腸式投藥劑型為例如：注射、注射劑、點滴、栓劑等。此外，亦可將化合

物與合適基質(例如：丁酸聚合物、乙醇酸聚合物、丁酸-乙醇酸共聚物、丁酸聚合物與乙醇酸聚合物之混合物、聚甘油脂肪酸酯等)組合而製備有效之持續釋放製劑。

製備如上述劑型之本發明化合物之方法可採用適當領域常用之製法。當製造上述劑型時，依製造法之需要，可適當添加適當領域常用之適量添加劑，如：賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、界面活性劑、懸浮劑、乳化劑等。

當將本發明化合物製成錠劑時，例如：其製造可添加賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑等，而當製備丸劑或粒劑時，其製造可添加賦形劑、結合劑、崩解劑等。製備粉劑或膠囊時，其製造可添加賦形劑等，當製備糖漿時，其製造可添加甜味劑等，當製備乳液或懸浮液時，其製造可添加懸浮劑、界面活性劑、乳化劑等。

賦形劑之實例包括乳糖、蔗糖、葡萄糖、澱粉、蔗糖、微晶纖維素、甘草粉、甘露糖醇、碳酸氫鈉、磷酸鈣、硫酸鈣等。

結合劑之實例包括5至10重量%澱粉液態糊狀物、10至20重量%阿拉伯膠溶液或明膠溶液、1至5重量%黃耆膠溶液、羧甲基纖維素溶液、藻酸鈉溶液、甘油等。

崩解劑之實例包括澱粉、碳酸鈣等。

潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂酸鈣、純化之滑石等。

甜味劑之實例包括例如：葡萄糖、果糖、轉化糖、山

二醇等)、防腐劑(例如：苯甲醇、酚等)等。製成之注射劑通常填入安瓿中。

雖然本發明藥劑中之本發明化合物含量會隨醫藥劑型變化，但其通常占製劑總量之約 0.01 至 100 重量%，較佳為約 2 至 85 重量%，更佳為約 5 至 70 重量%。

雖然本發明藥劑中之添加物含量會隨醫藥劑型變化，但其通常占製劑總量約 1 至 99.9 重量%，較佳為約 10 至 90 重量%。

本發明化合物係安定且低毒性，可安全使用。雖然每日劑量會隨患者條件與體重、化合物種類、投藥途徑等變化，例如：當患者經口投藥治療癌症時，對成人(體重約 60 公斤)之每日劑量為約 1 至 1000 毫克，較佳為約 3 至 300 毫克，更佳為約 10 至 200 毫克活性成份(本發明化合物)，其可一天投藥一次或分 2 至 3 次投藥。

當本發明化合物非經腸投藥時，其通常呈液體形式(例如：注射)投藥。雖然劑量會隨投藥個體、標靶器官、症狀、投藥方法等而異，但注射形式中，每 1 公斤體重使用例如：約 0.01 毫克至約 100 毫克，較佳為約 0.01 至約 50 毫克，更佳為約 0.01 至約 20 毫克，以靜脈注射較佳。

本發明化合物可與其他藥物同時使用。明確言之，本發明化合物可併用如：激素治療劑、化療劑、免疫治療劑、抑制細胞生長因子或細胞生長因子受體作用之藥劑等。下文中，可與本發明化合物組合使用之藥物簡稱為併用藥物。

“激素治療劑”之實例包括例如：弗菲唑

梨糖醇、木糖醇、甘油、單糖漿等。

界面活性劑之實例包括月桂基硫酸鈉、聚山梨酸酯80、山梨糖醇酐單脂肪酸酯、polyoxyl 40 硬脂酸酯等。

懸浮劑之實例包括例如：阿拉伯膠、藻酸鈉、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、皂土等。

乳化劑之實例包括例如：阿拉伯膠、黃耆膠、明膠、聚山梨酸酯 80 等。

此外，當本發明化合物製成上述劑型時，可依需要適量添加製備領域中常用之著色劑、防腐劑、風味劑、矯味劑、安定劑、增稠劑等。

注射劑可述及靜脈注射及皮下注射、皮內注射、肌內注射、輸液注射等，持續釋放製劑可述及經皮離子導入劑(iontophoresis transdermal agent)等。

此等注射劑可依本身已知之方法製備，或使本發明化合物於無菌水性或油性液體中溶解、懸浮或乳化。注射用之水性液體可述及生理食鹽水、含葡萄糖或其他輔藥(例如：D-山梨糖醇、D-甘露糖醇、氯化鈉等)之等張性溶液等，且其可與適當之溶解助劑組合使用，如：醇類(例如：乙醇)、多元醇類(例如：丙二醇、聚乙二醇)、非離子性界面活性劑(例如：聚山梨酸酯 80、HCO-50)等。油性液體可述及芝麻油、大豆油等，其可與溶解助劑組合使用，如：苯甲酸苯甲酯、苯甲醇等。此外，可述及緩衝劑(例如：磷酸鹽緩衝劑、乙酸鈉緩衝劑)、緩解劑(例如：氯苄烷銨、普魯卡因鹽酸鹽等)、安定劑(例如：人類血清白蛋白、聚乙

(fosfestrol)、二乙基斯迪貝唑(diethylstilbestrol)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、甲羥孕酮乙酸鹽(medroxy progesterone acetate)、甲地孕酮乙酸鹽(megestrol acetate)、氯地孕酮乙酸鹽(chlormadinone acetate)、環丙孕酮乙酸鹽(cyproterone acetate)、達那唑(danazol)、烯丙基雌烯醇、孕三烯酮、甲帕黴素(mepartricin)、洛希吩(raloxifene)、歐希吩(ormeloxifene)、左旋美希吩(levormeloxifene)、抗雌激素(例如：塔莫希吩(tamoxifen)檸檬酸鹽、特美吩(toremifene)檸檬酸鹽等)、丸劑型、美斯丹(mepitiostane)、睪內酯(testrolactone)、胺基苯乙哌啶酮(aminoglutethimide)、LH-RH促效劑(例如：戈舍瑞林(goserelin)乙酸鹽、布舍瑞林(buserelin)、利普瑞林(leuprorelin)等)、朵希吩(droloxifene)、抑普斯丹(epitiostanol)、乙炔基雌二醇磺酸鹽、芳構酶抑制劑(例如：弗達唑(fadrozole)鹽酸鹽、安斯唑(anastrozole)、利特唑(retrozole)、抑美丹(exemestane)、弗洛唑(vorozole)、弗美丹(formestane)等)、抗雄激素(例如：弗塔醯胺(flutamide)、必卡醯胺(bicartamide)、尼塔醯胺(nilutamide)等)、5α-還原酶抑制劑(例如：非那司提(finasteride)、依那司提(epristeride)等)、腎上腺皮質激素藥物(例如：地塞美松(dexamethasone)、氫化潑尼松(prednisolone)、貝他美松(betamethasone)、氟羥脫皮固醇(triamcinolone)等)、雄激素合成抑制劑(例如：阿必特

酮(abiraterone)等)、類視黃素及延緩類視黃素代謝之藥物(例如：利唑(liarozole)等)。

“化療劑”之實例包括例如：烷化劑、抗代謝劑、抗癌抗生素與衍生自植物之抗癌劑。

“烷化劑”之實例包括例如：氮芥、氮芥-N-氧化物鹽酸鹽、苯丁酸氮芥、環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、硫替派(thiotepa)、卡布醌(carboquone)、抑普速芬(improsulfan)甲苯磺酸鹽、白消安(busulfan)、尼莫司汀(nimustine)鹽酸鹽、米特普(mitobronitol)、左旋苯丙胺酸氮芥(melphalan)、達卡巴啡(dacarbazine)、雷米司汀(ranimustine)、抑特司汀(estramustine)磷酸鈉鹽、三伸乙基蜜胺、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈佐星(streptozocin)、派普溴滿(pipobroman)、抑格喜(etoglucid)、卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、米鉑(miboplatin)、尼鉑(nedaplatin)、草鉑(oxaliplatin)、六甲蜜胺(altretamine)、安布司汀(ambamustine)、迪普斯定(dibrospidium)鹽酸鹽、弗特司汀(fotemustine)、得尼司汀(prednimustine)、普替派(pumitepa)、洛普司汀(ribomustin)、特莫醯胺(temozolomide)、特舒芬(treosulphan)、參磷醯胺(trophosphamide)、辛諾抑制素(zinostatin stimalamer)、阿朵辛(adozelesin)、希莫司汀(cystemustine)、必利辛(bizelesin)、其 DDS 製劑等。

“抗代謝物”之實例包括例如：氫硫基嘌呤、6-氫硫

基嘌呤核糖苷、硫肌苷、胺甲蝶呤、抑塔本(enocitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷歐弗酸鹽(cytarabine ocfosfate)、安希塔本(ancitabine)鹽酸鹽、5-FU 藥物(例如：氟尿嘧啶、特加弗(tegafur)、UFT、朵西弗定(doxifluridine)、卡莫弗(carmofur)、加弗希本(gallocitabine)、安米特弗(emmitefur)、卡西汀(capecitabine)等)、胺基蝶呤、尼賽本(nelzarabine)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)鈣鹽、塔布得(tabloid)、布克辛(butocine)、亞葉酸鈣、左旋亞葉酸鈣、克奇本(cladribine)、抑特弗(emitefur)、氟達拉本(fludarabine)、真希達本(gemcitabine)、羥基脲、噴司它汀(pentostatin)、吡特辛(piritrexim)、碘苷(idoxuridine)、米格松(mitoguazone)、噻唑靈(thiazoplirine)、安莫司汀(ambamustine)、本達司汀(bendamustine)、其 DDS 製劑等。

“抗癌症抗生素”之實例包括例如：放射黴素 D、放射黴素 C、絲裂黴素 C、色黴素 A3、博萊黴素鹽酸鹽、博萊黴素硫酸鹽、普洛黴素(peplomycin)硫酸鹽、柔紅黴素(daunorubicin)鹽酸鹽、道紅黴素(doxorubicin)鹽酸鹽、阿克拉紅黴素 (aclarubicin)鹽酸鹽、皮洛紅黴素(pirarubicin)鹽酸鹽、表紅黴素(epirubicin)鹽酸鹽、新卡抑制素(neocarzinostatin)、米拉黴素(mithramycin)、賽克黴素(sarcomycin)、卡辛諾吩(carzinophilin)、米特丹(mitotane)、索紅黴素(zorubicin)鹽酸鹽、米托蒽醌

(mitoxantrone)鹽酸鹽、抑達紅黴素(idarubicin)鹽酸鹽、其 DDS 製劑等。

“衍生自植物之抗癌劑”之實例包括例如：依托泊苷(etoposide)、依托泊苷磷酸鹽、長春花鹼硫酸鹽、長春新鹼硫酸鹽、長春地新硫酸鹽、鬼臼毒苷(teniposide)、紫杉醇(paclitaxel)、朵賽醇(docetaxel)、長春瑞賓(vinorelbine)、其 DDS 製劑等。

“免疫治療劑(BRM)”之實例包括例如：溶鏈菌制劑(picibanil)、雲芝多醣(krestin)、西佐糖(sizofiran)、香菇多醣(lentinan)、烏苯美司(ubenimex)、干擾素、間白素、巨噬細胞群落刺激因子、粒細胞群落刺激因子、促紅血球生成素、淋巴毒素、BCG 疫苗、單核細胞增多性李斯德菌(Corynebacterium parvum)、佐旋咪唑(levamisole)、多醣 K、普達唑(procodazole)、抗 CTLA4 抗體等。

“抑制細胞生長因子或細胞生長因子受體作用之藥劑”中“細胞生長因子”之實例包括任何可促進細胞增生之物質，其通常為分子量不超過 20,000 且在低濃度下即具有結合受體之活性之肽，包括(1)EGF(表皮生長因子)或實質上具有與 EGF 相同活性之物質[例如：TGFα 等]，(2)胰島素或實質上具有與胰島素相同活性之物質[例如：胰島素、IGF(似胰島素生長因子)-1、IGF-2 等]，(3)FGF(纖維母細胞生長因子)或實質上具有與 FGF 相同活性之物質[例如：酸性 FGF、鹼性 FGF、KGF(角質形成細胞生長因子)、

FGF-10 等]，(4)其他細胞生長因子[例如：CSF(菌落刺激因子)、EPO(促紅血球生成素)、IL-2(間白素-2)、NGF(神經生長因子)、PDGF(血小板衍生之生長因子)、TGFβ(轉形生長因子β)、HGF(肝細胞生長因子)、VEGF(血管內皮生長因子)、生長因子配體(heregulin)、血管形成素等]。

“細胞生長因子受體”之實例包括任何可與上述生長因子結合之受體，包括 EGF 受體、生長因子配體(heregulin)受體(HER3 等)、胰島素受體、IGF 受體-1、IGF 受體-2、FGF 受體-1 或 FGF 受體-2、VEGF 受體、血管形成素受體(Tie2 等)、PDGF 受體等。

“抑制細胞生長因子或細胞生長因子受體作用之藥劑”可使用 EGF 抑制劑、TGFα 抑制劑、生長因子配體抑制劑、胰島素抑制劑、IGF 抑制劑、FGF 抑制劑、KGF 抑制劑、CSF 抑制劑、EPO 抑制劑、IL-2 抑制劑、NGF 抑制劑、PDGF 抑制劑、TGFβ 抑制劑、HGF 抑制劑、VEGF 抑制劑、血管形成素抑制劑、EGF 受體抑制劑、HER2 抑制劑、HER4 抑制劑、胰島素受體、IGF-1 受體抑制劑、IGF-2 受體抑制劑、FGF 受體-1 抑制劑、FGF 受體-2 抑制劑、FGF 受體-3 抑制劑、FGF 受體-4 抑制劑、VEGF 受體抑制劑、Tie-2 抑制劑、PDGF 受體抑制劑、Abl 抑制劑、Raf 抑制劑、FLT3 抑制劑、c-Kit 抑制劑、Src 抑制劑、PKC 抑制劑、Trk 抑制劑、Ret 抑制劑、mTOR 抑制劑、Aurora 抑制劑、PLK 抑制劑、MEK(MEK1/2)抑制劑、MET 抑制劑、CDK 抑制劑、Akt 抑制劑、ERK 抑制劑等較佳。更明確言之，可使用抗-VEGF 抗體(貝瓦奇麻

(Bevacizumab)等)、抗-HER2抗體(參次麻(Trastuzumab)、普次麻(Pertuzumab)等)、抗-EGFR抗體(西奇麻(Cetuximab)、班特麻(Panitumumab)、美奇麻(Matuzumab)、諾奇麻(Nimotuzumab)等)、抗-VEGFR抗體、依麥替尼布(Imatinib)、抑替尼布(Erlotinib)、克替尼布(Gefitinib)、索樂尼布(Sorafenib)、森替尼布(Sunitinib)、達替尼布(Dasatinib)、樂替尼布(Lapatinib)、瓦替尼布(Vatalanib)、4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯啶基)丙氧基]喹唑啉(AZD-2171)、利替尼布(Lestaurtinib)、帕本尼布(Pazopanib)、甘替尼布(Canertinib)、丹替尼布(Tandutinib)、3-(4-溴-2,6-二氟苯甲基氧基)-5-[3-[4-(1-吡咯啶基)丁基]脲基]異噻唑-4-甲醯胺(CP-547632)、亞替尼布(Axitinib)、N-(3,3-二甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-6-基)-2-(吡啶-4-基甲基胺基)吡啶-3-甲醯胺(AMG-706)、尼替尼布(Nilotinib)、6-[4-(4-乙基哌啉-1-基甲基)苯基]-N-[1(R)-苯基乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(AEE-788)、凡替尼布(Vandetanib)、丹西樂姆(Temsirolimus)、艾樂姆(Everolimus)、安特靈(Enzastaurin)、N-[4-[4-(4-甲基哌啉-1-基)-6-(3-甲基-1H-吡唑-5-基胺基)嘧啶-2-基硫基]苯基]環丙烷甲醯胺(VX-680)、磷酸 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-氟苯基)胺甲醯基甲基]-1H-吡唑-3-基胺基]喹唑啉-7-基氧基]丙基]-N-乙基胺基]乙酯(AZD-1152)、4-[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-

嘧啶并[5,4-d][2]苯氮呼-2-基胺基]苯甲酸(MLN-8054)、N-[2-甲氧基-5-[(E)-2-(2,4,6-三甲氧苯基)乙烯基磺醯基甲基]苯基]甘胺酸鈉鹽(ON-1910Na)、4-[8-環戊基-7(R)-乙基-5-甲基-6-側氧基-5,6,7,8-四氫喋啶-2-基胺基]-3-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺(BI-2536)、5-(4-溴-2-氯苯基胺基)-4-氟-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-羧肟酸 2-羥基乙酯(AZD-6244)、N-[2(R),3-二羥基丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基胺基)苯甲醯胺(PD-0325901)等較佳。

除了上述藥物外，亦可能使用 L-天冬醯胺酸酶、醋葡醛內酯(aceglatone)、甲基苄肼(procarbazine)鹽酸鹽、原卟啉-鈷錯化鹽、原卟啉汞-鈉、拓樸異構酶 I 抑制劑(例如：依利替康(irinotecan)、特替康(topotecan)等)、拓樸異構酶 II 抑制劑(例如：索布佐生(sobuzoxane)等)、分化誘導劑(例如：類視黃素、維生素 D 等)、其他血管分佈形成作用抑制劑(例如：humagillin、鯊魚抽出物、COX-2 抑制劑等)、α-阻斷劑(例如：坦索羅辛(tamsulosin)鹽酸鹽等)、雙膦酸鹽類(帕米膦酸鹽(pamidronate)、索忍卓酸鹽(zoledronate)等)、沙利竇邁(thalidomide)、5-氮雜胞嘧啶核苷、地西它賓(decitabine)、伯特米(bortezomib)、抗腫瘤抗體，如：抗-CD20 抗體等、毒素標記之抗體等。

藉由組合本發明化合物與併用藥物可得到優異效果，如：

(1)本發明化合物或併用藥物之劑量可低於單獨使用時之

劑量，

(2)與本發明化合物組合之藥物可依據患者之病症(中度、嚴重等)加以選擇，

(3)可以延長治療期，

(4)可設計持續之醫療效果，

(5)本發明化合物與併用藥物組合使用，可達到增效性效果，

等。

本說明書中，本發明化合物與組合用之併用藥物簡稱為“本發明之組合製劑”。

當使用本發明之組合製劑時，本發明化合物與併用藥物之投藥時間並無限制；本發明化合物與併用藥物可同時或不同時投藥。併用藥物之劑量可依據臨床用劑量調整，且可依投藥對象、投藥途徑、疾病、組合等適當選擇。

本發明化合物與併用藥物組合使用之投藥模式之實例包括下列方法：

(1)本發明化合物與併用藥物共同製成單一劑型後，同時投藥，(2)本發明化合物與併用藥物分開製成兩種劑型，依相同投藥途徑同時投藥，(3)本發明化合物與併用藥物分開製成兩種劑型，依相同投藥途徑，在不同時間投藥，(4)本發明化合物與併用藥物分開製成兩種劑型，依不同投藥途徑，同時投藥，(5)本發明化合物與併用藥物分開製成兩種劑型，依不同投藥途徑，在不同時間投藥(例如：本發明化合物與併用藥物依該順序或相反順序投藥)。併用藥物之劑

量可依據臨床劑量調整，且可依投藥對象、投藥途徑、疾病、組合等決定本發明化合物與併用藥物之比例。例如：當投藥對象為人類時，該併用藥物相對於本發明化合物之用量為 0.01 至 100(w/w)。

本發明之組合製劑毒性低，且例如：本發明化合物與/或上述併用藥物可依據本身已知之方法，與醫藥上可接受之載劑混合，產生醫藥組成物，如：錠劑(包括糖衣錠劑、膜衣錠劑)、粉劑、粒劑、膠囊(包括軟膠囊)、溶液、注射劑、栓劑、持續釋放藥劑等，其可安全地以經口或非經腸方式投藥(例如：局部、經直腸、靜脈等)。注射劑可經靜脈內、肌內、皮下或組織內直接投藥至病灶處。

可用於製備本發明組合製劑之醫藥上可接受之載劑可述及彼等類似上述可用於製造本發明藥劑之醫藥上可接受之載劑。若必要時，亦可使用適量之上述添加物以製造本發明之藥劑，如：防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑、吸附劑、濕化劑等。

本發明之組合製劑中，本發明化合物與併用藥物之用量比例可依投藥對象、投藥途徑、疾病等適當選擇。

例如：本發明組合製劑中之本發明化合物之含量可依製劑之劑型而異，但通常占製劑總重量之約 0.01 至 100 重量%，較佳為約 0.1 至 50 重量%，更佳為約 0.5 至 20 重量%。

本發明組合製劑中併用藥物之含量可依製劑之劑型而異，但通常占製劑總重量之約 0.01 至 90 重量%，較佳為約

0.1 至 50 重量%，更佳為約 0.5 至 20 重量%。

本發明組合製劑中之添加物，如：載劑等之含量可依製劑之劑型而異，但通常占製劑總重量之約 1 至 99.99 重量%，較佳為約 10 至 90 重量%。

當本發明化合物與併用藥物分開製備時，亦可能採用相同用量。

此等製劑可依製法中常用之本身已知方法製造。

例如：可使用下列物質將本發明化合物與併用藥物共同製成水性注射劑：勻散劑(例如：Tween 80(美國 Atlas Power 公司製造)、HCO 60(Nikko Chemicals 公司製造)、聚乙二醇、羧甲基纖維素、藻酸鈉、羥丙基甲基纖維素、糊精等)、安定劑(例如：抗壞血酸、焦亞硫酸鈉等)、界面活性劑(例如：聚山梨酸酯 80、聚乙二醇等)、溶解劑(例如：甘油、乙醇等)、緩衝劑(例如：磷酸或其鹼金屬鹽類、檸檬酸或其鹼金屬鹽類等)、等張性劑(例如：氯化鈉、氯化鉀、甘露糖醇、山梨糖醇、葡萄糖等)、pH 調整劑(例如：鹽酸、氫氧化鈉等)、防腐劑(例如：對羥基苯甲酸乙酯、苯甲酸、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲醇等)、溶解劑(例如：濃縮甘油、葡甲胺等)、溶解助劑(例如：丙二醇、蔗糖等)、平滑劑(例如：葡萄糖、苯甲醇等)等，或可於植物油如：橄欖油、芝麻油、棉籽油、玉米油等或溶解助劑如：丙二醇等中溶解、懸浮或乳化，而製成油性注射劑。

此外，可根據本發明本身已知方法，在本發明化合物

或併用藥物中添加賦形劑(例如：乳糖、蔗糖、澱粉等)、崩解劑(例如：澱粉、碳酸鈣等)、結合劑(例如：澱粉、阿拉伯膠、羧甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、羥丙基纖維素等)、潤滑劑(例如：滑石、硬脂酸鎂、聚乙二醇 6000 等)等，並壓縮及模塑所得之混合物，必要時，採用本身已知之方法包覆模塑之產物，以遮避味道或於腸中分解或持續釋出，而製成口服用藥劑。為此目的所使用之包覆劑包括例如：羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙二醇、Tween 80、Prulonic F68、纖維素乙酸酯酞酸酯、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、羥甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯、Eudragit(德國 Rohm 公司製造，甲基丙烯酸/丙烯酸共聚物)與染料(例如：氧化鐵、二氧化鈦等)等。口服劑型可呈任何立即釋放劑型或持續釋放劑型。

此外，可由本發明化合物與併用藥物與油性基質、水性基質或凝膠基質混合，依本身已知技術製成油性或水性固態、半固態或液態栓劑。如上述之油性基質可述及例如：較高碳數脂肪酸之甘油酯[例如：可可奶油、Witepsols(德國 Dynamite Nobel 公司製造)等]、中鏈長脂肪酸之甘油酯[例如：Miglyols(德國 Dynamite Nobel 公司製造)等]或植物油(例如：芝麻油、大豆油、棉籽油等)等。水性基質可述及例如：聚乙二醇、丙二醇等。水性凝膠基質可述及例如：天然膠、纖維素衍生物、乙烯聚合物、丙烯酸聚合物等。

上述持續釋放劑型可述及持續釋放性微膠囊等。持續

釋放性微膠囊可依本身已知方法製造，如：依下文說明之方法[2]製備。

本發明化合物最好模製成口服用劑型，如：固體劑型(例如：粉劑、顆粒劑、錠劑、膠囊)等，或模製成直腸投藥用劑型，如：栓劑等。特定言之，口服用劑型較佳。

併用藥物可依藥物種類製成如上述之劑型。

下文將明確說明[1]本發明化合物或併用藥物之注射劑與其製法，[2] 本發明化合物或併用藥物之持續釋放或立即釋放製劑與其製法，及[3] 本發明化合物或併用藥物之舌下、頰內或口內快速崩解劑與其製法。

[1]注射劑與其製法

注射劑之較佳製法係將本發明化合物或併用藥物溶於水中。該注射劑可包含苯甲酸鹽與/或水楊酸鹽。

注射劑製法係將本發明化合物或併用藥物與可視需要選用之苯甲酸鹽與/或水楊酸鹽溶於水中。

如上述之苯甲酸鹽與水楊酸鹽之實例包括其鹼金屬鹽類，如：鈉鹽與鉀鹽等、鹼土金屬鹽類，如：鈣鹽與鎂鹽等、銨鹽類、葡甲胺鹽類、有機鹼鹽類，如：胺基丁三醇鹽(tromethamol)等。

注射劑中本發明化合物或併用藥物之濃度為約 0.5 至 50 w/v %，較佳約 3 至 20 w/v %。苯甲酸鹽與/或水楊酸鹽濃度為 0.5 至 50 w/v %，較佳為 3 至 20 w/v %。

此外，本發明注射劑可適當混合注射劑常用之添加物，如：安定劑(抗壞血酸、焦亞硫酸鈉等)、界面活性劑(聚

山梨酸酯 80、聚乙二醇等）、溶解劑（甘油、乙醇等）、緩衝劑（磷酸與其鹼金屬鹽、檸檬酸與其鹼金屬鹽等）、等張性劑（氯化鈉、氯化鉀等）、勻散劑（羥丙基甲基纖維素、糊精）、pH 調整劑（鹽酸、氫氧化鈉等）、防腐劑（對羥基苯甲酸乙酯、苯甲酸等）、溶解劑（例如：濃縮甘油、葡甲胺等）、溶解助劑（例如：丙二醇、蔗糖等）、平滑劑（例如：葡萄糖、苯甲醇等）等。此等添加物通常依注射劑常用之比例混合添加。

注射劑係藉由添加 pH 調整劑而調整至 pH 2 至 12，較佳為 2.5 至 8.0。

注射劑製法為將本發明化合物或併用藥物與可視需要選用之苯甲酸鹽與/或水楊酸鹽，及必要時使用之如上述之添加物共同溶於水中。此等成份可依任何順序，依據常用於製造注射劑之相同方式適當溶解。

注射用水溶液最好依一般注射製劑製法加熱，或例如過濾除菌或高壓加熱殺菌等，製成注射劑。

注射用水溶液最好於 100 至 121℃ 下加熱 5 至 30 分鐘。

此外，製劑亦可製成具有抗細菌性質之溶液，供分批多次投藥。

[2]持續釋放或立即釋放製劑與其製法

持續釋放製劑之較佳製法為需要時，可將含有本發明化合物或併用藥物之核心以膜衣劑（如：水不溶性物質或膨脹性聚合物等）包覆。例如：以一天投藥一次之口服用持續

釋放製劑較佳。

用於膜衣劑之水不溶性物質為例如：纖維素醚類，如：乙基纖維素、丁基纖維素等、纖維素酯類，如：纖維素乙酸酯、纖維素丙酸酯等，聚乙烯酯類，如：聚乙烯乙酸酯、聚乙烯丁酸酯等，丙烯酸/甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯/甲基丙烯酸肉桂基乙酯/甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、甲基丙烯酸烷基醯胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚甲基丙烯酸酯、聚甲基丙烯醯胺、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、聚(甲基丙烯酸酐)、甲基丙烯酸縮水甘油基酯共聚物，特定言之，以丙烯酸為主之聚合物如：Eudoragit產品(Rohm Pharma)，如：Eudoragit RS-100、RL-100、RS-30D、RL-30D、RL-PO、RS-PO(丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯醯氯三甲基酯/銨乙基共聚物)與Eudoragit NE-30D(甲基丙烯酸甲酯/丙烯酸乙酯共聚物)等，氫化油類，如：氫化蓖麻油(例如：Lubri wax(Freund公司)等)，蠟類，如：巴西棕櫚蠟、脂肪酸甘油酯、石蠟等，聚甘油脂肪酸酯等。

較佳膨脹性聚合物為具有酸解離基且可隨pH變化而膨脹之聚合物，以具有酸解離基且在酸性範圍(如：胃中)之膨脹性較低，但於中性範圍(如：小腸與大腸中)則大幅膨脹之聚合物較佳。

具有酸解離基且可隨pH變化而膨脹之聚合物為例如：可交聯之聚丙烯酸共聚物，如：卡波姆(Carbomers)

934P、940、941、974P、980、1342 等，聚卡波菲(polycarbophil)與聚卡波菲鈣鹽(均由 BF Goodrich 公司製造)、Hiviswako 103、104、105 與 304(均由 Wako Pure Chemical Industries,Ltd.公司製造)等。

用於持續釋放製劑之膜衣劑可另包含親水性物質。

親水性物質為例如：可包含硫酸根之多醣(pullulan)，如：出芽短梗孢醣、糊精、鹼金屬藻酸鹽等；具有羥基烷基或羧基烷基之多醣，如：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉等，甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、聚乙烯醇、聚乙二醇等。

持續釋放製劑之膜衣劑中水不溶性物質之含量為約 30 至約 90% (w/w)，較佳為約 35 至約 80% (w/w)，更佳為約 40 至約 75%(w/w)，膨脹性聚合物之含量為約 3 至約 30% (w/w)； 較佳為約 3 至約 15% (w/w)。膜衣劑可再包含親水性物質，此時膜衣劑中之親水性物質含量為約 50%(w/w)或以下；較佳為約 5 至約 40%(w/w)，更佳為約 5 至約 35% (w/w)。

本文中，如上述之% (w/w)意指占膜衣劑組成物[自膜衣劑溶液去除溶劑(例如：水、低碳數醇類如：甲醇、乙醇等)所得之物]之重量%。

持續釋放製劑之製法為製造包含下文例舉之藥物核心後，以膜衣劑溶液包覆所得之核心，該膜衣劑溶液之製造係加熱溶解水不溶性物質、膨脹性聚合物等，或將此等物質溶解或勻散在溶劑中。

I.含藥物之核心之製法

需包覆膜衣劑之含藥物之核心(下文中有時候簡稱為核心)其形狀並無明確限制，但較佳為製成粒狀，如：顆粒、細粒等。

當核心為顆粒或細粒時，其平均粒子大小較佳為約150至約2,000μm，更佳為約500至約1,400μm。

核心可依習知方法製備。例如：由藥物與合適之賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、安定劑等混合，然後使混合物進行濕式擠壓製粒法、流化床製粒法等。

核心中藥物含量為約0.5至約95%(w/w)，較佳為約5.0至約80%(w/w)，更佳為約30至約70%(w/w)。

核心中所含之賦形劑為例如：醣類，如：蔗糖、乳糖、甘露糖醇、葡萄糖等； 澱粉、結晶纖維素、磷酸鈣、玉米澱粉等。其中以結晶纖維素與玉米澱粉較佳。

所使用之結合劑為例如：聚乙烯醇、羥丙基纖維素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啶酮、Pluronic F68、阿拉伯膠、明膠、澱粉等。崩解劑為例如：羧甲基纖維素鈣(ECG505)、交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-Di-Sol)、交聯聚乙烯吡咯啶酮(crospovidone)、低度取代之羥丙基纖維素(L-HPC)等。其中以羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮與低度取代之羥丙基纖維素較佳。可使用之潤滑劑與抗凝集劑為例如：滑石、硬脂酸鎂與其無機鹽類，可使用之潤滑劑為例如：聚乙二醇等。可使用之安定劑為例如：酸類，如：酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸等。

除了上述技術外，核心之製法亦可為例如：鼓轉製粒技術，其係分批添加藥物或藥物與賦形劑、潤滑劑等之混合物至惰性載劑粒子，其係噴灑溶於合適溶劑，如：水、低碳數醇(例如：甲醇、乙醇等)等中之結合劑時作為核心之中心，或盤式包覆法、流化床包覆法或熔融製粒法。惰性載劑粒子可使用例如：由蔗糖、乳糖、澱粉、結晶纖維素與蠟類製得之物，較佳為平均粒子大小約100μm至約1,500μm者。

為了分隔核心中所包含之藥物與膜衣劑，核心之表面可包覆保護劑。可使用之保護劑為例如：上述親水性物質與水不溶性物質等。較佳保護劑為聚乙二醇及具有羥基烷基或羧基烷基之多醣類，更佳為羥丙基甲基纖維素與羥丙基纖維素。該保護劑可包含作為安定劑之酸類，如：酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸等，與潤滑劑，如：滑石等。當使用保護劑時，其包覆量占核心之約1至約15%(w/w)，較佳為約1至約10%(w/w)，更佳為約2至約8%(w/w)。

保護劑可依習知包覆方法包覆，明確言之，可採用例如：流化床包覆法、盤式包覆法等，以保護劑噴灑包覆核心。

II.以膜衣劑包覆核心

如上述步驟I所製得之核心係採用由上述水不溶性物質與隨pH而膨脹之聚合物與親水性物質加熱溶解，或將此等物質溶解或勻散於溶劑中，製成膜衣劑溶液後進行包

覆，得到持續釋放製劑。

以膜衣劑溶液包覆核心之方法為例如：噴灑包覆法等。

膜衣劑溶液中水不溶性物質、膨脹性聚合物或親水性物質之組成比例可適當選擇，以使膜衣中此等成份之含量分別符合上述之含量。

膜衣劑之包覆量占核心(不包括保護劑包覆量)約1至約90%(w/w)，較佳約5至約50%(w/w)，更佳為約5至約35%(w/w)。

用於膜衣劑溶液之溶劑可單獨使用水或有機溶劑，或使用其混合物。當使用混合物時，水與有機溶劑之比例(水/有機溶劑:重量比)可在1至100%之範圍內變化，較佳為1至約30%。有機溶劑並無特別限制，只要可溶解水不溶性物質即可，可使用之溶劑為例如：低碳數醇類，如：甲醇、乙醇、異丙醇、正丁醇等，低碳數烷酮，如：丙酮等，乙腈、氯仿、二氯甲烷等。其中以低碳數醇較佳，以乙醇與異丙醇更佳。最好使用水及水與有機溶劑之混合物作為膜衣劑之溶劑。此時，若必要時可添加酸類，如：酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸等至膜衣劑溶液中，以安定膜衣劑溶液。

以噴灑包覆法進行包覆時，可採用習知包覆法進行。明確言之，採用流化床包覆法、盤式包覆法等方法在核心上噴灑膜衣劑溶液。此時，若必要時，亦可添加如：滑石、氧化鈦、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、輕質矽酸酐等作為潤滑劑，及添加如：甘油脂肪酸酯、氫化蓖麻油、檸檬酸三乙基酯、

鯨蠟醇、硬脂基醇等作為與增塑劑。

包覆膜衣劑後，若必要時，亦可混合抗靜電劑，如：滑石。

立即釋放製劑可為液體(溶液、懸浮液、乳液等)或固體(粒子、丸劑、錠劑等)。可使用口服製劑與非經腸式製劑，如：注射劑等作為立即釋放製劑，以口服製劑較佳。

除了作為活性成分之藥物外，立即釋放製劑中通常亦包含製藥界常用之載劑、添加物與賦形劑(下文中亦簡稱為賦形劑)。所用之賦形劑並無特別限制，只要是製藥界常用之賦形劑即可。例如：口服固體製劑用之賦形劑為乳糖、澱粉、玉米澱粉、結晶纖維素(Avicel PH101，Asahi Kasei公司製造等)、糖粉、粒狀糖、甘露糖醇、輕質矽酸酐、碳酸鎂、碳酸鈣、L-半胱胺酸等，以玉米澱粉與甘露糖醇等較佳。此等賦形劑可單獨使用或組合其中兩種或多種使用。賦形劑用量為例如：立即釋放製劑總重量之約 4.5 至約 99.4 w/w %，較佳為約 20 至約 98.5 w/w %，更佳為約 30 至約 97 w/w %。

立即釋放製劑中之藥物含量可在立即釋放製劑總量之約 0.5%至約 95%中適當選擇，較佳為約 1%至 60%。

當立即釋放製劑為口服用固體製劑時，該製劑中除了如上述成份外，尚包含崩解劑。可使用之崩解劑為例如：羧甲基纖維素鈣(ECG505，Gotoku Yakuhin 製造)、交聯羧甲基纖維素鈉(例如：Actisol，Asahi Kasei 公司製造)、交聯聚乙烯吡咯啶酮(例如：Kollidon CL，BASF 製造)、

低度取代之羥丙基纖維素(Shin-Etsu chemical Co., Ltd.製造)、羧甲基澱粉(Matsutani Kagaku K.K.製造)、羧甲基鈉澱粉(Exoprotab，Kimara Sangyo製造)、部份預糊化澱粉(PCS，Asahi Kasei公司製造)等。例如：可使用當吸水或與水接觸時會膨脹，而使顆粒崩解之崩解劑，或在構成核心之有效成份與賦形劑之間形成通道之崩解劑。任何此等崩解劑均可單獨使用或互相組合使用。崩解劑之用量可依所使用藥物之種類與混合量、釋放效能之設計等加以適當選擇。例如：為該立即釋放製劑總重量之約0.05至約30 w/w%，較佳約0.5至約15 w/w %。

當立即釋放製劑為口服固態製劑時，製劑中除了如上述成份外，亦可視需要包含固態製劑中常用之添加物。可使用之添加物為例如：結合劑(例如：蔗糖、明膠、粉狀阿拉伯膠、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、出芽短梗孢糖、糊精等)、潤滑劑(聚乙二醇、硬脂酸鎂、滑石、輕質矽酸酐(例如：矽膠(NIPPON AEROSIL))、界面活性劑(例如：陰離子性界面活性劑，如：烷基硫酸鈉等，非離子性界面活性劑，如：聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物等)、著色劑(例如：焦油著色劑、焦糖、紅色氧化鐵、氧化鈦、核黃素)，若必要時，可使用調味劑(例如：甜味劑、香料等)、吸附劑、防腐劑、濕化劑、抗靜電劑等。此外，亦可添加有機酸，如：酒石酸、檸檬酸、琥珀酸、富馬酸等作為安定劑。

上述結合劑最好使用羥丙基纖維素、聚乙二醇與聚乙烯吡咯啶酮等。

立即釋放製劑之製法可依據習知製藥技術混合上述成份，若必要時並捏拌混合物，然後模塑成型。如上述混合法可依習知方式進行，例如：混合、捏拌等。明確言之，若立即釋放製劑呈例如：粒型時，其可依據上述製備持續釋放製劑之核心之相同方法製備，其係採用直立式製粒器、多功能用捏拌器(Hata Tekkosho 製造)、流化床製粒器 FD-5S (Powrex 公司製造)等將各成分混合，然後將所得混合物經由濕式擠壓製粒法、流化床製粒法等製成顆粒。

所得之立即釋放製劑與持續釋放製劑分別可依一般方法呈其本身形式製成產品或與適當製備賦形劑共同製成產品，然後可同時投藥或可依任何投藥間隔組合投藥，或其本身可製成單一口服劑(例如：粒劑、細粒、錠劑、膠囊等)或與製備賦形劑等適當地共同製成單一口服劑。其亦可能製成顆粒或細粒，並填入同一膠囊中，作為口服用製劑使用。

[3]舌下、頰內或口內快速崩解劑與其製法

舌下、頰內或口內快速崩解劑可為固態製劑，如：錠劑等，或可為口腔黏膜貼片(膜)。

舌下、頰內或口內快速崩解劑較佳為包含本發明化合物或併用藥物與賦形劑之製劑。該製劑亦可包含輔劑，如：潤滑劑、等張性劑、親水性載劑、水可勻散性聚合物、安定劑等。此外，為促進吸收及加強活體使用效力，製劑亦

可包含 β-環糊精或 β-環糊精衍生物(例如：羥丙基-β-環糊精等)等。

上述之賦形劑為例如：乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、澱粉、結晶纖維素、輕質矽酸酐等。潤滑劑為例如：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、膠體矽石等，特定言之，以硬脂酸鎂與膠體矽石較佳。等張性劑為例如：氯化鈉、葡萄糖、果糖、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、蔗糖、甘油、尿素等，特定言之，以甘露糖醇較佳。親水性載劑為膨脹性親水性載劑，如：結晶纖維素、乙基纖維素、交聯聚乙烯吡咯啶酮、輕質矽酸酐、矽酸、磷酸二鈣、碳酸鈣等，特定言之，以結晶纖維素(例如：微結晶纖維素等)較佳。水可勻散性聚合物為例如：膠質(例如：黃耆膠、金合歡膠、瓜爾膠粉)、藻酸鹽(例如：藻酸鈉)、纖維素衍生物(例如：甲基纖維素、羧甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素)、明膠、水溶性澱粉、聚丙烯酸(例如：卡波姆(Carbomer))、聚甲基丙烯酸、聚乙烯醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚卡波菲(polycarbophil)、抗壞血酸、棕櫚酸酯(鹽)等，以羥丙基甲基纖維素、聚丙烯酸、藻酸鹽、明膠、羧甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮與聚乙二醇等較佳。特定言之，以羥丙基甲基纖維素較佳。安定劑為例如：半胱胺酸、硫代山梨糖醇、酒石酸、檸檬酸、碳酸鈉、抗壞血酸、甘胺酸、亞硫酸鈉等，特定言之，以檸檬酸與抗壞血酸較佳。

舌下、頰內或口內快速崩解劑之可依本身已知方法混

合本發明化合物或併用藥物與賦形劑而製備。此外，若需要時，亦可混合輔劑，如：潤滑劑、等張性劑、親水性載劑、水可勻散性聚合物、安定劑、著色劑、甜味劑、防腐劑等。同時或間隔一段時間將上述成份混合後，加壓模塑該混合物形成錠劑，即得到舌下、頰內或口內之快速崩解錠劑。為了得到合適硬度，若需要時，可在製錠步驟之前與之後使用溶劑，如：水、醇類等潤濕成份，模塑後再乾燥得到產品。

模塑黏膜貼片(膜)時，係將本發明化合物或併用藥物與上述水可勻散性聚合物(較佳為羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素)、賦形劑等溶於溶劑，如：水等中後，所得溶液再澆注成膜。此外，亦可添加添加物，如：增塑劑、安定劑、抗氧化劑、防腐劑、著色劑、緩衝劑、甜味劑等至製劑中。可添加二醇類，如：聚乙二醇、丙二醇等，賦與膜適當彈性，亦可添加生物黏著性聚合物(例如：聚卡波菲、卡伯波(carbopol))來加強膜與口腔黏膜層之黏著性。模塑法為傾倒溶液至非黏著性表面上，使用刮刀(如：醫生用刀片等)鋪平溶液形成均一厚度(較佳約 10 至 1000 微米(μ))，然後乾燥溶液使形成膜。所形成之膜於室溫或加熱下乾燥，然後切割成所需大小。

較佳之口內快速崩解劑為例如：固態型快速分散製劑，其係由包含本發明化合物或併用藥物及對本發明化合物或併用藥物呈惰性之水溶性或水可擴散性載劑之網狀體組成。此網狀體之形成法係將本發明化合物或併用藥物溶

解於合適溶劑中，再使所製成溶液中之構成溶劑自固態組合物中昇華。

除了本發明化合物或併用藥物外，口內快速崩解劑組合物最好包含母質形成劑與第二成份。

母質形成劑之實例包括：明膠、糊精及來自動物性或植物性蛋白質之如：大豆、小麥、車前草種子蛋白質等；橡膠物質，如：阿拉伯膠、關華豆膠、洋菜、三仙原膠等；多醣類；藻酸類；羧甲基纖維素；鹿角菜膠；環糊精；果膠；合成性聚合物，如：聚乙烯吡咯啶酮等；衍生自明膠-阿拉伯膠複合物之物質等。母質形成劑尚包括醣類，如：甘露糖醇、右旋糖、乳糖、半乳糖、海藻糖等；環狀醣類，如：環糊精等；無機鹽類，如：磷酸鈉、氯化鈉、矽酸鋁等；具有2至12個碳原子之胺基酸，如：甘胺酸、L-丙胺酸、L-天冬胺酸、L-麩胺酸、L-羥基脯胺酸、L-異白胺酸、L-白胺酸、L-苯基丙胺酸等。

溶液或懸浮液可在固化前添加一種或多種母質形成劑。母質形成劑可在含有界面活性劑下存在，或可在無界面活性劑下存在。母質形成劑不僅可形成母質本身，亦可促進本發明化合物或併用藥物擴散至溶液或懸浮液中。

組合物中可包含第二成份，如：防腐劑、抗氧化劑、界面活性劑、增稠劑、著色劑、pH控制劑、香料、甜味劑、口味遮蔽劑等。合適之著色劑為例如：紅色、黑色與黃色氧化鐵、Ellis & Everard製造之FD & C染料如：FD & C藍色2號與FD & C紅色40號等。合適香料之實例包括：

薄荷、覆盆子、甘草、柳橙、萊姆、葡萄柚、焦糖、香草、櫻桃、葡萄香料與其組合。合適之 pH 控制劑實例包括：檸檬酸、酒石酸、磷酸、鹽酸與馬來酸。合適之甜味劑實例包括：阿斯巴甜(aspartame)、代糖(acesulfame)K 與特美甜(thaumatin)等。合適之口味遮蔽劑之實例包括：碳酸氫鈉、離子交換樹脂、含環糊精化合物、吸附劑與微包埋之阿朴嗎啡。

製劑中本發明化合物或併用藥物之含量通常為約 0.1 至約 50 重量%，較佳約 0.1 至約 30 重量%，較佳製劑(如上述舌下錠、頰內等)可使 90%或更多之本發明化合物或併用藥物在約 1 至約 60 分鐘內溶解(於水中)，較佳約 1 分鐘至約 15 分鐘，更佳約 2 分鐘至約 5 分鐘，且該口內快速崩解劑可在置入口腔後約 1 至約 60 秒內崩解，較佳約 1 至約 30 秒，更佳約 1 至約 10 秒。

上述賦形劑之含量為製劑總重量之約 10 至約 99 重量%，較佳為約 30 至約 90 重量%。β-環糊精或 β-環糊精衍生物之含量為製劑總重量之約 0 至約 30 重量%。潤滑劑含量為製劑總重量之約 0.01 至約 10 重量%，較佳約 1 至約 5 重量%。等張性劑之含量為製劑總重量之約 0.1 至約 90 重量%，較佳約 10 至約 70 重量%。親水性載劑含量為製劑總重量之約 0.1 至約 50 重量%，較佳約 10 至約 30 重量%。水可勻散性聚合物含量為製劑總重量之約 0.1 至約 30 重量%，較佳約 10 至約 25 重量%。安定劑含量為製劑總重量之約 0.1 至約 10 重量%，較佳約 1 至約 5 重量%。若必要時，

上述製劑可另包含添加物，如：著色劑、甜味劑、防腐劑等。

本發明組合製劑之劑量係隨本發明化合物之種類、年齡、體重、病症、藥物劑型、投藥方法、投藥期等而變化，例如：對癌症患者而言(成人體重：約60公斤)，組合製劑係依分別以約0.01至約1000毫克/公斤/天，較佳約0.01至約100毫克/公斤/天，更佳約0.1至約100毫克/公斤/天，特定言之，約0.1至約50毫克/公斤/天，尤其約1.5至約30毫克/公斤/天之劑量，(其係本發明化合物或併用藥物之劑量)經靜脈內投藥，可一天投藥一次或分數次投藥。當然，上述劑量可隨各種不同條件變化，有時低於上述劑量之劑量可能已足夠，或有時候可能必需投與高於上述範圍之劑量。

併用藥物之量可設定在任何數值，只要無副作用之問題即可。併用藥物之一日劑量可隨症狀嚴重性、患者年齡、性別、體重與敏感性差異、投藥期與投藥間隔、及醫藥製劑之特性、藥理、製劑種類、有效成分之種類等而定，並無特別限制。例如：口服投藥時，藥物劑量通常為每1公斤哺乳動物使用約0.001至2000毫克;較佳約0.01至500毫克，更佳約0.1至100毫克；此劑量通常一天分成1至4次投藥。

當投與本發明組合製劑時，可先投與併用藥物後，再投與本發明化合物，或先投與本發明化合物後，再投與併用藥物，但亦可同時投藥。當間隔一段時間投藥時，其間

隔時間隨所投與之有效成分、劑型與投藥方法而異，例如：當先投與併用藥物時，本發明化合物之投藥法為例如：在投與併用藥物後1分鐘至3天內投藥，較佳為10分鐘至1天內，更佳為15分鐘至1小時內。當先投與本發明化合物時，併用藥物之投藥法為在投與本發明化合物後1分鐘至1天內投藥，較佳為10分鐘至6小時內，更佳為15分鐘至1小時內。

較佳投藥法為例如：經口投與每日劑量約0.001至200毫克/公斤併用藥物之經模塑成口服之劑型，約15分鐘後，經口投與每日劑量約0.005至100毫克/公斤本發明化合物之口服劑型。

此外，本發明化合物或本發明之組合製劑可與非藥物療法同時使用。正確地說，本發明化合物與本發明之組合製劑可與如：(1)手術，(2)使用血管收縮素II等之高血壓化療法，(3)基因療法，(4)熱療法，(5)冷凍療法，(6)雷射燒灼法，(7)放射療法等之非藥物療法組合使用。

例如：藉由在手術等之前或之後，或在其中兩種或三種處理組合之前或之後使用本發明化合物或本發明之組合製劑，可提供如：預防抗性出現、延長無疾病之存活、壓抑癌症轉移或復發、延長生命等效益。

此外，亦可組合使用本發明化合物或本發明之組合製劑與支持療法[(i)投與抗生素(例如：β-內醯胺型，如：泛司博林(pansporin)等，大環內酯型，如：卡拉黴素(clarithromycin)等)以處理多種不同之感染併發症，(ii)

投與完全非經腸式營養、胺基酸製劑或一般維生素製劑供改善營養不良，(iii)投與嗎啡，供緩和疼痛，(iv)投與改善副作用，如：噁心、嘔吐、厭食、下痢、白血球減少、血小板減少、血球濃度降低、落髮、肝病變、腎病變、DIC、發燒等之藥劑與(v)投與壓抑癌症之多重藥物抗性之藥劑等]。

較佳者，本發明之化合物或本發明之組合製劑係在進行上述處理之前或之後經口(包括持續釋放製劑)、經靜脈內(包括推注劑、輸液與導管)、皮下與肌內投藥(包括推注劑、輸液與持續釋放製劑)、經皮式、腫瘤內或其附近投藥。

至於本發明化合物或本發明之組合製劑於手術等之前之投藥時間可為例如：在手術等之前約30分鐘至24小時投藥1次，或在手術等之前約3個月至6個月投與1至3個循環。依此方式，手術等即很容易進行，因為例如：癌症組織因手術等之前投與之本發明化合物或本發明之組合製劑而可能縮減。

至於本發明化合物或本發明之組合製劑於手術等之後之投藥時間可為例如:在手術等之後約30分鐘至24小時，亦可數周至3個月重覆投藥。依此方式，即可在手術等之後投與本發明化合物或本發明之組合製劑以加強手術等之效果。

[實施例]

本發明係以下列參考例、實施例、配方例、實驗例以及試驗例具體說明，該等例子不應解釋為具有限制性。

實施例中 LC/MS 分析係於下列條件進行。

測量工具：Water Corporation ZQ

管柱：由 Shiseido Co., Ltd.所製造的 CAPCELL PAK C18 UG120 S-3 3μm，35×1.5 mm

溶劑：溶液 A；5 mM 氨水

乙酸鹽/乙腈=98/2

溶液 B；100 mM 氨水

乙酸鹽/乙腈=5/95

梯度循環：0.00 min（溶液 A/溶液 B=100/0），2.00 min（溶液 A/溶液 B=100/0），3.00 min（溶液 A/溶液 B=0/100），3.01 min（溶液 A/溶液 B=100/0），3.80 min（溶液 A/溶液 B=100/0）

流速：0.5 mL/min，管柱溫度為無溫度控制的室溫。

離子化方法：Electron Spray Ionization，偵測到 ESI 正離子峰與負離子峰。

以 UV 偵測之峰面積的百分率：以 220 nm 中所得的產物峰作為化合物的純度。

於實施例中，製備性 HPLC 係如下進行。

製備型 HPLC 工具：Gilson, Inc.高通量純化系統

管柱：YMC Combiprep Hydrosphere C18 S-5 5μm，12 nM. 50×20 mm

溶劑：溶液 A；水

溶液 B；乙腈

梯度循環：0.00 min（溶液 A/溶液 B=98/2），1.10 min（溶

液 A/溶液 B=98/2)，5.00 min（溶液 A/溶液 B=0/100)，6.40 min（溶液 A/溶液 B=0/100)，6.50 min（溶液 A/溶液 B=2/98)，6.52 min（溶液 A/溶液 B=2/98)

流速：25 mL/min，偵測方法：UV 220 nm

除非另行說明，參考例與實施例中係於 TLC(Thin layer chromatorgraphy；薄層色層層析)觀察下執行管柱層析之溶析。TLC 之觀察係使用 Merck 所製造之 60F254 或由 Fuji Silysia Chemical Ltd.所製造之 NH TLC 板作為 TLC 板，而且使用於管柱層析中之溶析溶劑作為展開溶劑。此外，對於偵測而言，則採用 UV 偵測器。對於用於管柱層析之矽膠而言，則使用 Merck 製造之矽膠 60(70-230 孔篩)與 Fuji Silysia Chemical Ltd.製造之 NH 矽膠(100 至 200 孔篩)。室溫通常表示約 10℃至 35℃。用於乾燥萃取物係使用無水乙酸鈉與無水乙酸鎂。

於配方例中，使用 Japanese Pharmacoepia 第 14 版或 Japanese Pharmaceutical Excipients 2003 中的相容產物為製劑添加物類(例如，乳糖、玉米澱粉、硬脂酸鎂、微晶纖維素)。實施例與參考例中的縮寫表示下列者。

LC：液相層析

MS：質譜測定

ESI：電噴灑離子化

FAB：快速原子束

M：分子離子峰

NMR：核磁共振譜

Hz：赫茲

J：耦合常數

m：多重峰

q：四重峰

t：三重峰

d：雙峰

s：單峰

br：寬

dt：雙三峰

brs：寬單峰

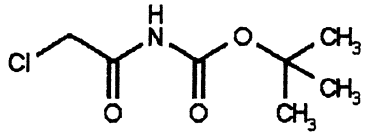
wt%：重量百分比

DMSO：二甲基亞碸

下文中，酚及苯酚均指 phemol。

參考例 1

(氯乙醯基)胺基甲酸三級丁酯之生產



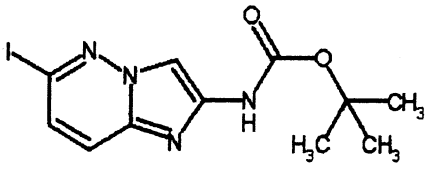
於 0℃逐滴添加草醯氯(28 mL，321 mmol)至 2-氯乙醯胺(25 g，267 mmol)於 1,2-二氯乙烷(125 mL)之懸浮液中。在加熱回流三小時之後，將混合物冷卻至 0℃，添加三級丁醇/1,2-二氯乙烷(75 mL，1/1)至混合物中，並且將混合物攪拌 20 分鐘。添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，

並且以1,2-二氯乙烷萃取混合物。在以碳酸氫鈉水溶液與水洗滌之後，以無水硫酸鎂乾燥萃取物並且過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物從環己烷中再結晶而得標題化合物(25.6 g，49%)之白色結晶。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$, 300 MHz) δ 1.58 (9H, s), 4.46 (2H, s), 7.59 (1H, br)。

參考例2

(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)胺基甲酸三級丁酯之生產

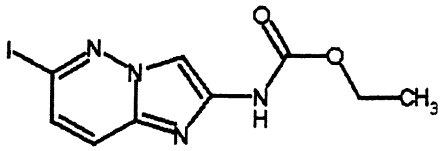


添加(氯乙醯基)胺基甲酸三級丁酯(14.0 g，72.4 mmol)與磷酸氫二鈉(16.1 g，113 mmol)至3-胺基-6-碘嗒吡(10.0 g，45.2 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(100 mL)之溶液，並且將混合物於120℃攪拌3小時。在混合物冷卻至0℃之後，添加水(400 mL)至混合物，並且將沈澱之結晶過濾，而且以乙腈與石油醚洗滌而得標題化合物(10.2 g，63%)之綠色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 1.49 (9H, s), 7.45 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.69 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.01 (1H, brs), 10.20 (1H, brs)。

參考例3

(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)胺基甲酸乙酯之生產

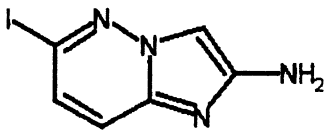


添加(氯乙醯基)胺基甲酸乙酯(32.4 g，195 mmol)與磷酸氫二鈉(43.4 g，305 mmol)至 3-胺基-6-碘嗒呯(27.0 g，122 mmol)之 N,N-二甲基乙醯胺(270 mL)溶液中，並且將混合物於 110℃攪拌 3 小時。在混合物冷卻至室溫之後，添加水(810 mL)，然後將沈澱之結晶過濾，並且以乙腈與醚洗滌而得標題化合物(33.0 g，81%)之深褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.26 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.17 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.47 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.70 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.06 (1H, s), 10.51 (1H, brs)。

參考例 4-1

6-碘咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-胺之生產

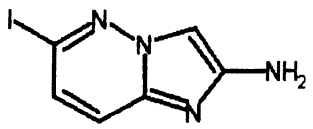


添加 4N 鹽酸/乙酸乙酯(75 mL)至(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)胺基甲酸三級丁酯(10.2 g，28.3 mmol)於乙酸乙酯(50 mL)之懸浮液中，並且將混合物於室溫攪拌 4 小時。添加乙醚(200 mL)至反應混合物，並且將沈澱物過濾。在以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌之後，將濾液以水、乙腈以及乙醚 洗滌而得標題化合物(4.9 g，67%)之綠色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 5.61 (2H, s), 7.22 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.36 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=8.7 Hz)。

參考例 4-2

6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-胺之生產

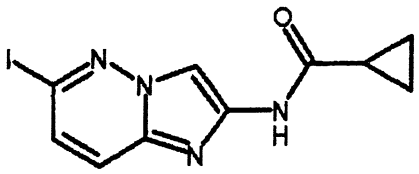


添加水(240 mL)至氫氧化鋇 8 水合物(14.5 g，46.1 mmol)，並且將該混合物於 80℃攪拌 15 分鐘。添加(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)胺基甲酸乙酯(10.2 g，30.7 mmol)於 N-甲基吡咯啶酮(80 mL)之溶液至混合物，並且將混合物於 120℃攪拌 8 小時。在混合物冷卻至室溫之後，添加水(480 mL)至混合物，並且將混合物攪拌 1 小時。將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取兩次，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，添加二異丙醚至殘留物，並且過濾收集沈澱之結晶而得標題化合物(6.1 g，76%)之褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 5.61 (2H, s), 7.22 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.36 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=8.7 Hz)。

參考例 5

N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)環丙烷甲醯胺之生產

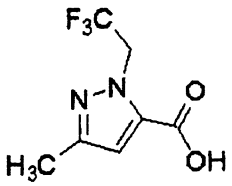


添加環丙基羰基氯(0.38 mL，4.23 mmol)至 6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-胺(1.0 g，3.85 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺之溶液(10 mL)中，並且將混合物於室溫攪拌 4 小時。添加水至反應混合物，並且以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取混合物。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且以己烷/乙酸乙酯(4/1)洗滌殘留物而得標題化合物(1.01 g，80%)之深褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.82-0.86 (4H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.73 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.23 (1H, s), 11.20 (1H,s)。

參考例 7

3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-羧酸之生產



於冰冷卻下以 10 分鐘逐滴添加 3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(5660 mg，36.8 mmol)至氫化鈉(1.62 g，40.4 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(250 mL)之懸浮液中。在完成逐滴添加之後，將反應混合物於 0℃攪拌 10 分鐘以及於室溫攪拌

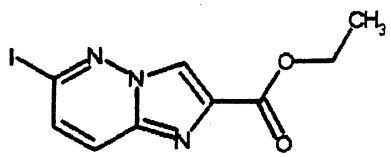
40 分鐘。添加三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯(9.87 g，40.4 mmol)至混合物，並且將混合物於室溫攪拌 3 小時。於冰冷卻下，添加 1N 鹽酸(36 mL)至混合物，並且將溶劑減壓蒸發。添加乙酸乙酯/四氫呋喃與飽和碳酸氫鈉水溶液至殘留物，並且以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取水層三次。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=5/95→60/40)將殘留物純化，然後從乙酸乙酯/己烷再結晶而得 3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.98 g，23%)之白色結晶。

添加 8N 氫氧化鈉(4.6 mL)至 3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.74 g，7.36 mmol)於四氫呋喃(5.0 mL)之溶液中，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。添加 6N 鹽酸(6.0 mL)至混合物(pH=3)，並且將水層以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取三次。將合併之有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物過濾，以及以乙酸乙酯/己烷洗滌而得標題化合物(1.28 g，84%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.19 (3H, s), 5.36 (2H, q, J=9.0 Hz), 6.76 (1H, s), 13.66 (1H, brs)。

參考例 8

6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-羧酸乙酯之生產

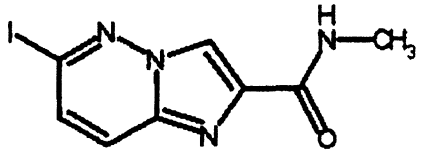


使用 3-胺基-6-碘嗒哄(2.0 g，9.05 mmol)、N,N-二甲基乙醯胺(20 mL)、3-溴-2-側氧基丙酸乙酯(1.82 mL，14.5 mmol)以及磷酸氫二鈉(3.21 g，22.6 mmol)並且以與參考例 3 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(1.2 g，44%)為綠色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.33 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.33 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.65 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.96 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.88 (1H, s)。

參考例 9

6-碘-N-甲基咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-甲醯胺之生產

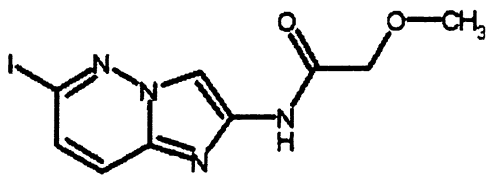


以滴加方式添加甲基胺/四氫呋喃溶液(2 mol/L，37.1 mL，74.2 mmol)至 6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-羧酸乙酯(4.5 g，14.8 mmol)之甲醇(13.5 mL)懸浮液中，並且將混合物於室溫攪拌 96 小時。將溶劑減壓乾燥，並以乙酸乙酯、飽和鹽水以及水洗滌殘留物而得標題化合物(3.2 g，71%)之深褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.79 (3H, d, J=4.8 Hz), 7.62 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.90 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.46-8.55 (1H, m), 8.65 (1H, s)。

參考例 10

N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-甲氧基乙醯胺之生產

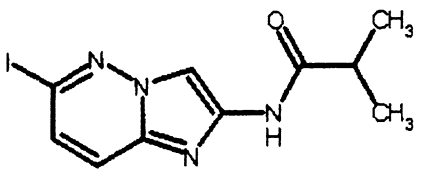


使用 6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-胺(1.0 g，3.85 mmol)、N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)以及甲氧基乙醯氯(0.46 g，4.23 mmol)為起始物質並且以與參考例 5 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(1.01 g，79%)為深褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.36 (3H, s), 4.09 (2H, s), 7.51 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.75 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.30 (1H, s), 10.73 (1H, s)。

參考例 11

N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-甲基丙醯胺之生產



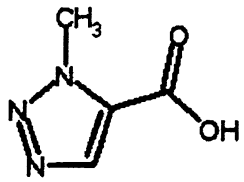
使用 6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-胺(1.0 g，3.85

mmol)、N,N-二甲基乙醯胺(8.0 mL)以及異丁醯氯(0.44 mL，4.23 mmol)為起始物質並且以與參考例5相同的方式進行反應，所得之標題化合物(0.93 g，73%)為深褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.10 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.67-2.74 (1H, m), 7.49 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.73 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.27 (1H, s), 10.87 (1H, s)。

參考例12

1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸之生產

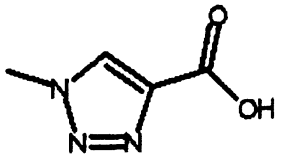


添加1N氫氧化鈉(11.5 mL)至1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯(1.15 g，7.41 mmol)於甲醇(17 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌1小時。將甲醇減壓蒸發，添加1N鹽酸(12 mL)至混合物，過濾收集沈澱之結晶並且以水洗滌。將結晶於90℃真空乾燥而得標題化合物(148 mg，16%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4.23 (3H, s), 8.20 (1H, s)。

參考例13

1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸之生產

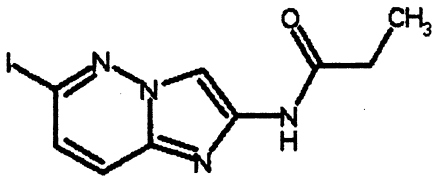


使用 1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯(1.48 g，9.54 mmol)、甲醇(22 mL)、1N 氫氧化鈉(15 mL)以及 1N 鹽酸(15 mL)為起始物質並且以與參考例 12 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(605 mg，50%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4.09 (3H, s), 8.62 (1H, s), 10.06 (1H, br)。

參考例 14

N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)丙醯胺之生產

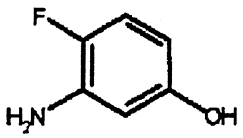


使用 6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-胺(1.0 g，3.85 mmol)、N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)以及丙醯氯(0.37 mL，4.23 mmol)為起始物質並且以與參考例 5 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(0.88 g，72%)為深褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.08 (3H, d, J=7.5 Hz), 2.39 (2H, q, J=7.5 Hz), 7.48 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.73 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.26 (1H, s), 10.86 (1H, s)。

參考例 15

3-胺基-4-氟酚之生產

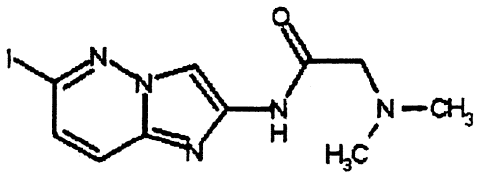


於氮氣環境中添加 20 wt%於碳上之氫氧化鈀(1.60 g)至 2-氯-4-氟-5-硝基苯酚(本文中酚即苯酚)(3.20 g，16.7 mmol)於甲醇(60 mL)之溶液中。將反應混合物於氫蒙氣環境與室溫中攪拌 8 小時。在氮置換之後，添加三乙基胺(2.32 mL，16.7 mmol)至反應混合物，並且將混合物經由 Kiriyama 漏斗過濾。添加飽和鹽水至濾液，並且將混合物以乙醚萃取兩次。將萃取物以無水硫酸鎂乾燥，並且過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物從乙醚/己烷再結晶而得標題化合物(1.40 g，66%)之淺褐色結晶。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.70 (2H, brs), 4.50 (1H, s), 6.10 (1H, dt, J=8.7, 3.0 Hz), 6.26 (1H, dd, J=7.5, 3.0 Hz), 6.81 (1H, dd, J=10.8, 8.7 Hz)。

參考例 16

N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-N^2,N^2-二甲基甘胺醯胺之生產

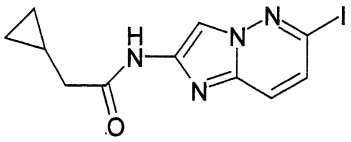


添加二甲基胺基乙醯氯鹽酸鹽(948 mg，6.0 mmol)至6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-胺(1040 mg，4.0 mmol)於N-甲基吡咯啶酮(5.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌6小時。將反應混合物以1N氫氧化鈉水溶液稀釋，並且以乙酸乙酯萃取。將有機層減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→70/30)將殘留物純化，然後從二異丙醚沈澱而得標題化合物(1019 mg，74%)之淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.28 (6H, s), 3.16 (2H, s), 7.51 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.75 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.29 (1H, s), 10.50 (1H, s)。

參考例17

2-環丙基-N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙醯胺之生產



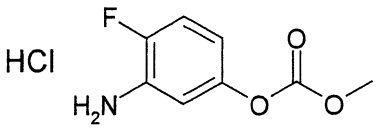
添加N,N-二甲基甲醯胺(1滴)與亞硫醯氯(0.32 mL，4.4 mmol)至環丙基乙酸(441 mg，4.4 mmol)於四氫呋喃(8.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌2小時。將反應混合物減壓濃縮，並且溶解於N,N-二甲基乙醯胺(2.0 mL)中。於冰冷卻下以滴加方式添加上述溶液至6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-胺(1.04 g，4.0 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)之溶液。將混合物於室溫攪拌2小時。於冰冷卻下，添加碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙

酯萃取混合物。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由鹼性管柱層析(乙酸乙酯/己烷=80/20→100/0)將殘留物純化，然後從乙酸乙酯再結晶(982 mg，72%)而得淺綠色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.10-0.25 (2H, m), 0.45-0.55 (2H, m), 1.00-1.15 (1H, m), 2.27 (2H, d, J=6.9 Hz), 7.48 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.72 (1H, d, J=9.4 Hz), 8.28 (1H, s), 10.82 (1H, s)。

參考例 18

碳酸 3-胺基-4-氟苯酯甲酯鹽酸鹽之生產

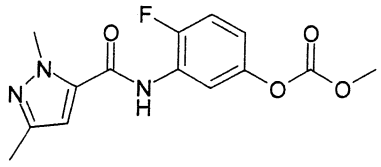


於氮氣環境中添加 20%於碳上之氫氧化鈀(0.4 g)至碳酸 2-氯-4-氟-5-硝基苯酯甲酯(1.00 g，4.0 mmol)於甲醇(20 mL)之溶液。將反應混合物於氫氣環境與室溫中攪拌 5 天。在氮置換之後，過濾除去催化劑。將溶質從濾液減壓蒸發，並且將殘留物從乙醚再結晶而得標題化合物(759 mg，86%)之淺綠色粉末。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.89 (3H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m)。

參考例 19

碳酸 3-{[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)羰基]胺基}-4-氟苯酯甲酯之生產

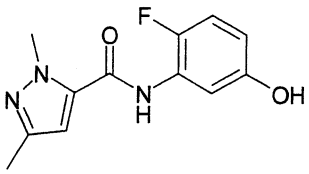


利用碳酸 3-胺基-4-氟苯酯甲酯鹽酸鹽(740 mg，3.34 mmol)與 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(556 mg，3.51 mmol) N,N-於二甲基乙醯胺(10 mL)之溶液中，並且以與實施例 148 相同的方法進行反應，所得之標題化合物(895 mg，87%)為白色粉末。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.30 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.14 (3H, s), 6.45 (1H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=9.0 Hz, 10.5 Hz), 7.83 (1H, br s), 8.33 (1H, dd, J=2.7 Hz, 6.6 Hz)。

參考例 20

N-(2-氟-5-羥基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



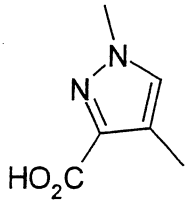
於冰冷卻下添加 1N 氫氧化鈉水溶液(2 mL，2 mmol)至碳酸 3-{[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)羰基]胺基}-4-氟苯酯甲酯(448 mg，1.46 mmol)於甲醇(10 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 40 分鐘。於冰冷卻下添加 1N 鹽酸至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取物以飽合鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑

減壓蒸發，並且將殘留物從乙醚/己烷再結晶而得標題化合物(305 mg，84%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.19 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.56 (1H, m), 6.82 (1H, s), 6.97-7.10 (2H, m), 9.47 (1H, s), 9, 85 (1H, s)。

參考例 21

1,4-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸之生產

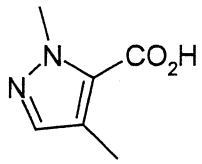


使用 1,4-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(440 mg，2.62 mmol)、1N 氫氧化鈉水溶液(3 mL，3 mmol)以及乙醇(3 mL)，並且以與實施例 20 相同的方法進行反應，所得之標題化合物(152 mg，41%)為淺黃色結晶。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$, 300 MHz) δ 2.30 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.21 (1H, s)。

參考例 22

1,4-二甲基-1H-吡唑-5-羧酸之生產



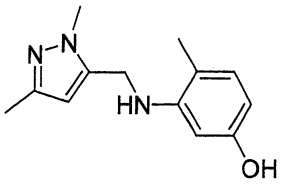
使用 1,4-二甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(565 mg，3.36 mmol)、1N 氫氧化鈉水溶液(4 mL，4 mmol)以及乙醇(4 mL)，並且以與參考例 20 相同的方式進行反應，所得之標題化合

物(261 mg，55%)為無色結晶。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.31 (3H, s), 4.16 (3H, s), 7.34 (1H, s)。

參考例 23

3-{[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]胺基}-4-甲基苯酚之生產



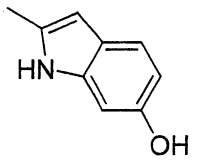
添加 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(1370 mg，8.7 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)之溶液至 3-胺基-4-甲基苯酚(930 mg，7.5 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)之溶液中，並且將混合物於 0℃攪拌 20 分鐘。添加乙酸乙酯/四氫呋喃、飽合碳酸氫鈉水溶液至混合物，並且將水層以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取四次。將合併之有機層以水與飽合鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且以乙酸乙酯/己烷洗滌殘留物而得 N-(5-羥基-2-甲基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(1170 mg，63%)之白色固體。於冰冷卻下以滴加方式緩慢添加 N-(5-羥基-2-甲基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(1170 mg，4.8 mmol)於四氫呋喃(10 mL)之溶液至氫化鋰鋁(1130 mg，24 mmol)於四氫呋喃(35 mL)之懸浮液中。在以滴加方式添加之後，將反應混合物加熱回流 5 小時。於冷卻下添加飽和硫酸鈉水溶液至混合物，添加硫酸鎂並且將不溶物

濾除。將濾液減壓濃縮，並且以乙酸乙酯/已烷萃取殘留物而得標題化合物(570 mg，52%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.98 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.21 (2H, d, J=5.7 Hz), 5.23 (1H, t, J=5.7 Hz), 5.89 (1H, s), 5.93 (1H, dd, J=8.0, 2.3 Hz), 5.97 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.71 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.73 (1H, s)。

參考例 24

2-甲基-1H-吲哚-6-醇之生產



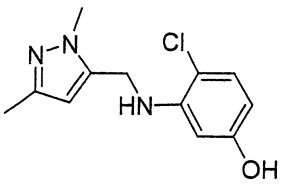
於冰冷卻下以滴加方式緩慢添加 6-甲氧基-1H-吲哚-2-羧酸甲酯(2.0 g，9.8 mmol)至氫化鋰鋁(3.7 g，97 mmol)於 1,4-二噁烷(97 mL)之懸浮液中。在以滴加方式添加之後，將反應混合物加熱回流 24 小時。於冷卻下添加飽和硫酸鈉水溶液至混合物，添加硫酸鎂並且將不溶物濾除。將濾液減壓濃縮，並且將殘留物從已烷再結晶而得 6-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚(1.0 g，6.5 mmol)之黃色固體。於室溫添加 48%溴化氫水溶液(31 mL)至 6-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚(1.0 g，6.2 mmol)於乙酸(15 mL)之溶液中，並且將反應混合物加熱回流 3 小時。將溶劑減壓蒸發，並且添加乙酸乙酯/四氫呋喃以及飽合碳酸氫鈉水溶液至殘留物。以乙酸乙酯/四氫呋喃(x3)萃取水層。將合併之有機層以飽合鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，

以乙酸乙酯/已烷洗滌殘留物而得標題化合物(600 mg，65%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.29 (3H, d, J=0.8 Hz), 5.88-5.95 (1H, m), 6.43 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 6.63 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.70 (1H, s), 10.45 (1H, br, s)。

參考例 25

4-氯-3-{[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]胺基}苯酚之生產

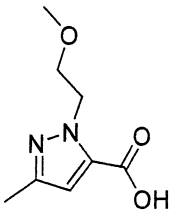


以與參考例 23 相同的方式進行反應並且利用 3-胺基-4-氯苯酚(920 mg，6.4 mmol)、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(1170 mg，7.4 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(13 mL)為起始物質，而得 N-(2-氯-5-羥基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(1190 mg，4.5 mmol)。使用氫化鋰鋁(1060 mg，22 mmol)、N-(2-氯-5-羥基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(1190 mg，4.5 mmol)以及四氫呋喃(40 mL)為起始物質，所得之標題化合物(810 mg，72%)為褐色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.06 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.29 (2H, d, J=5.7 Hz), 5.73 (1H, t, J=5.7 Hz), 5.87 (1H, s), 6.02 (1H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 6.11 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.3 Hz), 9.27 (1H, s)。

參考例 26

1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸之生產



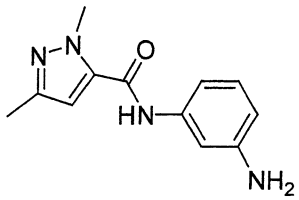
於冰冷卻下緩慢添加 3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1000 mg，6.5 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之溶液至氫化鈉(310 mg，7.8 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之懸浮液中，並且將混合物於 0℃攪拌 10 分鐘，然後於室溫攪拌 20 分鐘。添加 1-溴-2-甲氧基乙烷(1090 mg，7.8 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)之溶液至反應混合物，並且將混合物於室溫攪拌 7 小時。將溶劑減壓蒸發，並且添加乙酸乙酯/四氫呋喃至殘留物。以乙酸乙酯/四氫呋喃(x3)萃取水層。將合併之有機層以飽合鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=5/95→70/30)將殘留物純化而得 1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(430 mg，2.0 mmol)之無色液體。添加 8N 氫氧化鈉水溶液(1.3 mL)至所得 1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(430 mg，2.0 mmol)於四氫呋喃(6 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 3 小時。添加 1N 硫酸(13 mL)以及乙酸乙酯至反應混合物，並且以乙酸乙酯(x3)萃取水層。將合併之有機層以飽合鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且以乙酸乙酯/己烷洗滌殘留物而得標

題化合物(310 mg，83%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.15 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.61 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.55 (2H, t, J=5.8 Hz), 6.56 (1H, s), 13.19 (1H, br. s)。

參考例 27

N-(3-胺基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

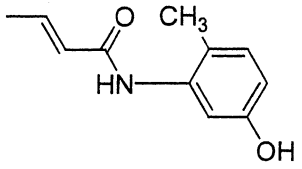


添加 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(1260 mg，8.0 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(2 mL)之溶液至 3-硝基苯胺(1.0 g，7.2 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(6 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於冰冷卻下添加水(200 mL)至混合物，並且過濾混合物。以水與乙醚洗滌所得之固體而得 1,3-二甲基-N-(3-硝基苯基)-1H-吡唑-5-甲醯胺(1850 mg，7.1 mmol)。添加 10% 鈀/碳(190 mg)至所得 1,3-二甲基-N-(3-硝基苯基)-1H-吡唑-5-甲醯胺(1850 mg，7.1 mmol)於乙醇(50 mL)之溶液。於室溫緩慢添加聯胺單水合物(1090 mg，22 mmol)至混合物，並且將混合物於 60℃ 攪拌 1 小時。過濾反應混合物，並且減壓蒸發濾液。添加乙酸乙酯與水至殘留物，並且以乙酸乙酯(x4)萃取水層。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且以乙酸乙酯/已烷洗滌殘留物而得標題化合物(1650 mg，99%)之淺黃色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.19 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.31 (1H, d, J=9.1 Hz), 6.76-6.83 (2H, m), 6.95 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.03-7.08 (1H, m), 9.81 (1H, s)。

參考例 28

(2E)-N-(5-羥基-2-甲基苯基)丁-2-烯醯胺之生產

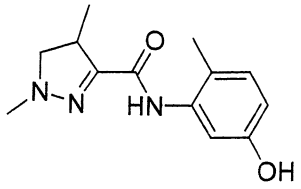


以與實施例 259 相同的方式進行反應並且使用(2E)-丁-2-烯酸(1680 mg，19 mmol)、四氫呋喃(5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、草醯氯(1670 μL，19 mmol)、3-胺基-4-甲基苯酚(2000 mg，16 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(35 mL)為起始物質，所得之標題化合物(1830 mg，59%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.85 (3H, dd, J=7.0, 1.7 Hz), 2.07 (3H, s), 6.22 (1H, d, J=15.5 Hz), 6.47 (1H, d, J=8.3, 2.5 Hz), 6.68-6.83 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.02 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.16 (1H, s)。

參考例 29

N-(5-羥基-2-甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-甲醯胺之生產

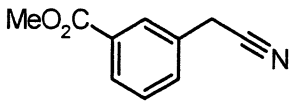


將(2E)-N-(5-羥基-2-甲基苯基)丁-2-烯醯胺(1830 mg，9.6 mmol)與 3-甲基-1,2,3-噁二唑-3-鎓-5-醇鹽(olate)(4 mL)之混合物於 150℃攪拌 2 天。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=5/95→60/40)將反應混合物純化而得標題化合物(351 mg，15%)之淺黃色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.15 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.07 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.04-3.11 (1H, m), 3.23-3.33 (2H, m), 6.47 (1H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.94 (1H, s), 9.22 (1H, s)。

參考例 30

3-(氰甲基)苯甲酸甲酯之生產



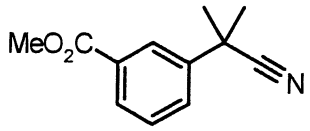
添加氰化鉀(5.7 g，7 mmol)與 18-冠[醚]-6(1.0 g)至 3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(10.0 g，44 mmol)於乙腈(100 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌三天。過濾反應混合物，減壓蒸發溶劑，以及藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=5/95→30/70)將殘留物純化。減壓濃縮合併之溶液而得標題化合物(7.0 g，91%)之無色油。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.88 (3H, s), 4.17 (2H,

s), 7.57 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.61-7.69 (1H, m), 7.88-7.95 (1H, m), 7.97 (1H, br s)。

參考例 31

3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸甲酯之生產

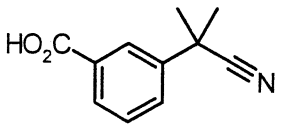


於冷卻而不超過 25℃下緩慢添加氫化鈉(60%於油中，4.8 g，120 mmol)至 3-(氰甲基)苯甲酸甲酯(7.0 g，40 mmol)於二甲基亞碸(80 mL)之溶液。將反應混合物於室溫攪拌 20 分鐘。添加碘甲烷(7.5 mL，120 mmol)至混合物，並且將混合物於室溫攪拌 16 小時。於冰冷卻下，以水稀釋反應化合物。以乙酸乙酯萃取混合物，並且將有機層以水與飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/已烷=5/95→50/50)將殘留物純化。將合併之溶液減壓濃縮而得標題化合物(6.4 g，79%)之無色油。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.72 (6H, s), 3.89 (3H, s), 7.61 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.84 (1H, ddd, J=7.8, 2.1, 1.2 Hz), 7.95 (1H, dt, J=7.8, 1.2 Hz), 8.08 (1H, t, J=1.5 Hz)。

參考例 32

3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸之生產

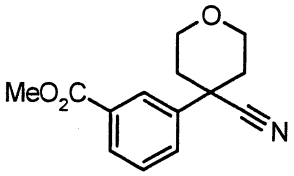


添加氫氧化鋰單水合物(0.98 g，24 mmol)、甲醇(10 mL)以及水(10 mL)至 3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸甲酯(2.8 g，14 mmol)於四氫呋喃(30 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 18 個小時。將溶劑減壓蒸發，並且以水(15 mL)稀釋殘留物。將混合物藉由緩慢添加 1N 鹽酸而調整至 pH 3。過濾收集沈澱之白色沈澱物，以水洗滌，並且風乾而得標題化合物(2.5 g，98%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.72 (6H, s), 7.57 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.78 (1H, dq, J=7.8, 1.5 Hz), 7.92 (1H, dt, J=7.8, 1.5 Hz), 8.08 (1H, t, J=1.5 Hz), 13.19 (1H, s)。

參考例 33

3-(4-氰基四氫-2H-吡喃-4-基)苯甲酸甲酯之生產



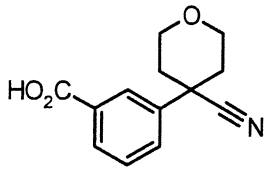
使用 3-(氰甲基)苯甲酸甲酯(1.0 g，5.7 mmol)、氫化鈉(60%於油中，0.69 g，17 mmol)、雙(2-溴乙基)醚(1.8 g，6.9 mmol)以及二甲基亞碸(12 mL)為起始物質並且以與參考例 31 相同的方法進行，所得之標題化合物(650 mg，46%)為無色油。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.02-2.21 (4H, m), 3.61-3.75 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.98-4.09 (2H, m), 7.64 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.83-7.91 (1H, m), 7.93-8.01

(1H, m), 8.10 (1H, t, J=1.7 Hz)。

參考例 34

3-(4-氰基四氫-2H-吡喃-4-基)苯甲酸之生產

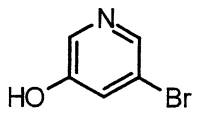


添加氫氧化鋰單水合物(0.18 g，4.3 mmol)、甲醇(2.0 mL)以及水(2.0 mL)至 3-(4-氰基四氫-2H-吡喃-4-基)苯甲酸甲酯(0.62 g，2.5 mmol)於四氫呋喃(6.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 12 小時。將溶劑減壓蒸發，並且以水稀釋(5.0 mL)殘留物。將混合物藉由緩慢添加 1N 鹽酸而調整至 pH 3。以乙酸乙酯萃取混合物，並且將有機層以水與飽和鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發而得標題化合物(0.48 g，83%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.00-2.23 (4H, m), 3.57-3.77 (2H, m), 3.94-4.10 (2H, m), 7.61 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.77-7.87 (1H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.05-8.12 (1H, m), 13.20 (1H, br s)。

參考例 35

5-溴吡啶-3-醇之生產



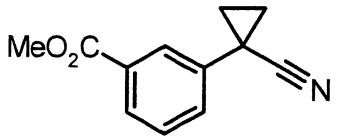
添加 48%氫溴酸(23 mL)至 3-溴-5-甲氧基吡啶(5.0 g，27 mmol)於乙酸(15 mL)之溶液，並且將反應混合物加

熱回流 16 小時。將混合物冷卻至室溫，並且將溶劑減壓蒸發。將殘留物藉由添加氫氧化鈉而調整至 pH 9 至 10。以乙醚洗滌所得之水溶液，並且藉由添加 6N 鹽酸而調整 pH 至 5 至 6。過濾收集所得之沈澱物，並且以二異丙醚洗滌而得標題化合物(2.8 g，61%)之淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.40 (1H, t, J=2.1 Hz), 8.12-8.15 (2H, m), 10.47 (1H, br. s)。

參考例 36

3-(1-氰基環丙基)苯甲酸甲酯之生產

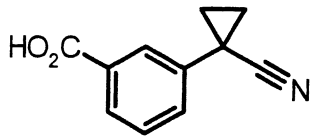


使用 3-(氰甲基)苯甲酸甲酯(1.5 g，8.6 mmol)、氫化鈉(60%於油中，1.0 g，26 mmol)、1,2-二溴乙烷(2.4 g，13 mmol)以及二甲基亞碸(30 mL)為起始物質並且以與參考例 31 相同的方法進行反應，所得之標題化合物(1.3 g，76%)為無色油。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$, 300 MHz) δ 1.38-1.56 (2H, m), 1.74-1.82 (2H, m), 3.93 (3H, s), 7.40-7.49 (1H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 7.88 (1H, t, J=1.5 Hz), 7.96 (1H, dt, J=7.8, 1.5 Hz)。

參考例 37

3-(1-氰基環丙基)苯甲酸之生產

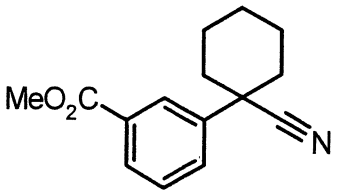


添加氫氧化鋰單水合物(0.44 g，11 mmol)、甲醇(4.0 mL)以及水(6.0 mL)至 3-(1-氰基環丙基)苯甲酸甲酯(1.3 g，6.4 mmol)於四氫呋喃(12 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 14 小時。將溶劑減壓蒸發，並且以水稀釋(5.0 mL)殘留物。將混合物藉由緩慢添加 1N 鹽酸而調整至 pH 5。過濾收集沈澱之白色沈澱物，並且風乾而得標題化合物(0.73 g，61%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.50-1.62 (2H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 7.41-7.59 (2H, m), 7.82-7.97 (2H, m), 13.19 (1H, br. s.)。

參考例 38

3-(1-氰基環己基)苯甲酸甲酯之生產



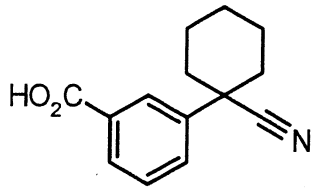
使用 3-(氰甲基)苯甲酸甲酯(1.5 g，8.6 mmol)、氫化鈉(60% 於油中，1.0 g，26 mmol)、1,5-二溴戊烷(3.0 g，13 mmol)以及二甲基亞碸(30 mL)為起始物質並且以與參考例 31 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(1.4 g，68%)為無色油。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.23-1.46 (1H, m),

1.53-2.17 (9H, m), 3.88 (3 H, s), 7.61 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.80-7.88 (1H, m), 7.95 (1H, dt, J=7.8, 1.2 Hz), 8.10 (1H, t, J=1.8 Hz)。

參考例 39

3-(1-氰基環己基)苯甲酸之生產

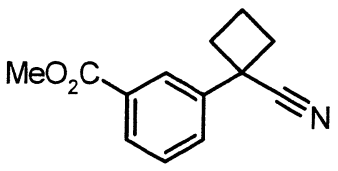


使用 3-(1-氰基環己基)苯甲酸甲酯(1.3 g，5.3 mmol)、氫氧化鋰單水合物(0.52 g，13 mmol)、四氫呋喃(18 mL)、甲醇(6.0 mL)以及水(6.0 mL)為起始物質並且以與參考例 37 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(1.1 g，88%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.21-1.43 (1H, m), 1.52-2.17 (9H, m), 7.58 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.80 (1H, dq, J=7.8, 1.2 Hz), 7.92 (1H, dt, J=7.8, 1.2 Hz), 8.09 (1H, t, J=1.8 Hz)。

參考例 40

3-(1-氰基環丁基)苯甲酸甲酯之生產



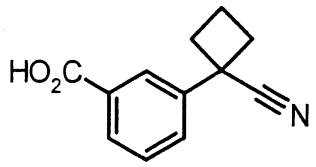
使用 3-(氰甲基)苯甲酸甲酯(1.8 g，10 mmol)、氫化鈉(60% 於油中，1.2 g，30 mmol)、1,3-二溴丙烷(3.0 g，

15 mmol)以及二甲基亞碸(30 mL)為起始物質並且以與參考例 31 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(0.91 g，42%)為無色油。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.92-2.12 (1H, m), 2.18-2.41 (1H, m), 2.56-2.91 (4H, m), 3.88 (3H, s), 7.59-7.66 (1H, m), 7.75-7.83 (1H, m), 7.91-8.02 (2H, m)。

參考例 41

3-(1-氰基環丁基)苯甲酸之生產

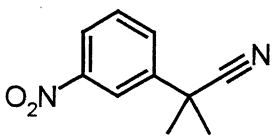


使用 3-(1-氰基環丁基)苯甲酸甲酯(0.9 g，4.2 mmol)、氫氧化鋰單水合物(0.26 g，6.3 mmol)、四氫呋喃(9.0 mL)、甲醇(3.0 mL)以及水(4.0 mL)為起始物質並且以與參考例 37 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(0.73 g，86%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.93-2.13 (1H, m), 2.20-2.42 (H, m), 2.56-2.90 (4H, m), 7.59 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.68-7.81 (1H, m), 7.85-8.01 (2H, m).

參考例 42

2-甲基-2-(3-硝基苯基)丙腈之生產

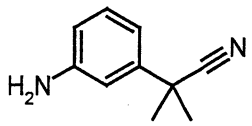


添加碘甲烷(8.0 mL，130 mmol)至(3-硝基苯基)乙腈(5.0 g，31 mmol)與溴化四乙基銨(600 mg)於 2N 氫氧化鈉水溶液(47 mL，93 mmol)與二氯甲烷(50 mL)之兩相溶液中，並且將混合物於室溫攪拌 12 小時。以水與乙酸乙酯萃取反應混合物。將有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/已烷=2/98→10/90)將殘留物純化而得標題化合物(0.38 g，6.5%)之黃色油。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.76 (6H, s), 7.76 (1H, t, J=8.0 Hz), 8.04 (1H, dd, J=7.8, 0.8 Hz), 8.24 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.32 (1H, s)。

參考例 43

2-(3-胺基苯基)-2-甲基丙腈之生產

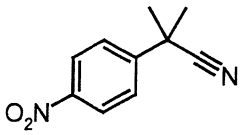


添加 10%鈀/碳(35 mg)至 2-甲基-2-(3-硝基苯基)丙腈(0.35 g，1.8 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)之溶液中，並且將混合物於氫氣環境中攪拌 10 小時。殘留之催化劑經矽藻土過濾，並且以乙酸乙酯洗滌。將濾液減壓濃縮而得標題化合物(0.35 g，1.8 mmol)之淺黃色油。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.61 (6H, s), 5.21 (2H, br. s), 6.46-6.55 (1H, m), 6.56-6.63 (1H, m), 6.71 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.04 (1H, t, J=7.8 Hz)。

參考例 44

2-甲基-2-(4-硝基苯基)丙腈之生產

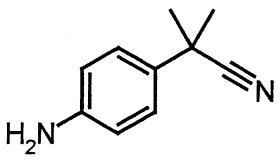


添加碘甲烷(9.6 mL，150 mmol)至(4-硝基苯基)乙腈(5.0 g，31 mmol)與溴化四乙基銨(2.0 g)於 2N 氫氧化鈉水溶液(75 mL，150 mmol)與二氯甲烷(50 mL)之兩相溶液中，並且將混合物於室溫攪拌 4 小時。添加 2N 氫氧化鈉水溶液(10 mL，20 mmol)與碘甲烷(1.5 mL，24 mmol)至反應混合物，並且將混合物進一步攪拌 2 小時。將反應混合物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=5/95→10/90)將殘留物純化而得標題化合物(3.8 g，65%)之淺黃色油。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.75 (6H, s), 7.79-7.88 (2H, m), 8.25-8.34 (2H, m)。

參考例 45

2-(4-胺基苯基)-2-甲基丙腈之生產



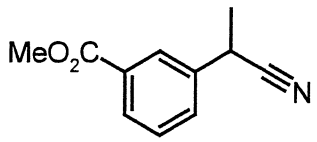
添加 10%鈀/碳(100 mg)至 2-甲基-2-(4-硝基苯基)丙腈(0.95 g，5.0 mmol)於乙酸乙酯(10 mL)之溶液，並且將混合物於室溫與氫氣環境中攪拌 14 小時。將殘留之催化劑通過矽藻土過濾，並且以乙酸乙酯洗滌。將濾液減壓濃縮

而得標題化合物(0.81 g，99%)之淺黃色油。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.59 (6H, s), 5.14 (2H, br. s), 6.57 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.12 (2H, d, J=8.7 Hz)。

參考例 46

3-(1-氰基乙基)苯甲酸甲酯之生產

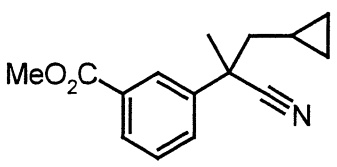


添加濃硫酸(0.2 mL)至 3-(1-氰基乙基)苯甲酸(2.0 g，11 mmol)於甲醇(20 mL)之溶液，並且將混合物於 60℃攪拌 8 小時。將反應混合物減壓濃縮，並且以飽和碳酸氫鈉水溶液中和。將混合物以水稀釋並且以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發而得標題化合物(1.9 g，89%)之無色油。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.57 (3H, d, J=7.2 Hz), 3.88 (3H, s), 4.46 (1H, q, J=7.2 Hz), 7.59 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.68-7.76 (1H, m), 7.94 (1H, dt, J=7.8, 1.5 Hz), 8.00 (1H, t, J=1.8 Hz)。

參考例 47

3-(1-氰基-2-環丙基-1-甲基乙基)苯甲酸甲酯之生產



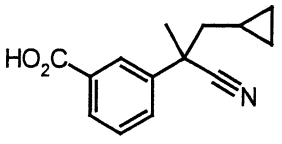
添加甲醇鈉(0.95 g，17 mmol)與(溴甲基)環丙烷(1.3

g，9.5 mmol)至 3-(1-氰基乙基)苯甲酸甲酯(1.5 g，7.9 mmol)於乙腈(20 mL)之溶液，並且將反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於冰冷卻下添加氫化鈉(60%於油中，0.7 g，17 mmol)至反應混合物，並且將混合物於室溫攪拌 16 小時。將混合物以乙醚稀釋，並且以 5%碳酸氫鈉水溶液與飽和鹽水洗滌。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，並且過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/已烷=5/95→40/60)將殘留物純化而得標題化合物(129 mg，6.7%)之無色油。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ -0.10-0.03 (1H, m), 0.21 (1H, dt, J=4.9, 9.1 Hz), 0.26-0.39 (1H, m), 0.39-0.50 (1H, m), 0.51-0.66 (1H, m), 1.70-1.77 (3H, m), 1.77-1.89 (1H, m), 1.92-2.03 (1H, m), 3.88 (3H, s), 7.55-7.67 (1H, m), 7.77-7.86 (1H, m), 7.95 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.08-8.13 (1H, m)。

參考例 48

3-(1-氰基-2-環丙基-1-甲基乙基)苯甲酸之生產



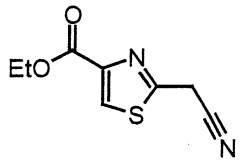
添加氫氧化鋰單水合物(40 mg，0.99 mmol)至 3-(1-氰基-2-環丙基-1-甲基乙基)苯甲酸甲酯(120 mg，0.49 mmol)於四氫呋喃/甲醇/水(=3.0 mL/1.0 mL/1.0 mL)之溶液，並且將反應混合物於室溫攪拌 4 小時。將混合物減壓濃縮，所得之水溶液藉由添加 1N 鹽酸而調整至 pH 5。將

混合物減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=50/50→100/0)將殘留物純化而得標題化合物(76 mg，66%)之無色油。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ -0.04-0.09 (1H, m), 0.18-0.31 (1H, m), 0.36-0.49 (1H, m), 0.49-0.62 (1H, m), 0.64-0.82 (1H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 1.91-2.03 (2H, m), 7.44-7.63 (1H, m), 7.79-7.86 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.15-8.22 (1H, m), 11.25-12.45 (1H, br. s)。

參考例 49

2-(氰甲基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯之生產



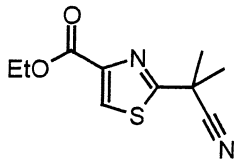
於冰冷卻下添加 2-氰基乙烷硫醯胺(10 g，100 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)之溶液至 3-溴-2-側氧基丙酸乙酯(21 g，110 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)之溶液，並且將反應混合物於室溫攪拌 12 小時。將反應混合物減壓濃縮，並且將所得之殘留物溶解於乙酸乙酯中，以及以 5%碳酸氫鈉水溶液與飽和鹽水洗滌。將有機層以無水硫酸鈉乾燥並且過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=20/80→60/40)將殘留物純化而得標題化合物(5.1 g，26%)之黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.31 (3H, t, J=7.2 Hz),

4.31 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.63 (2H, s), 8.53 (1H, s)。

參考例 50

2-(1-氰基-1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯之生產

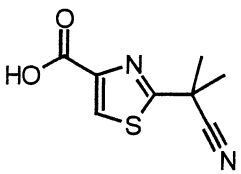


添加氫化鈉(60%於油中，1.6 g，41 mmol)至 2-(氰甲基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(2.0 g，10 mmol)於二甲基亞碸(20 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於冷卻下以滴加方式添加碘甲烷(2.5 mL，41 mmol)於二甲基亞碸(10 mL)之溶液至混合物，並且將混合物於室溫攪拌 6 小時。於冷卻下添加水至混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=5/95→50/50)將殘留物純化而得標題化合物(0.90 g，39%)之淺黃色油。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.31 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.83 (6H, s), 4.33 (2H, q, J=7.2 Hz), 8.59 (1H, s)。

參考例 51

2-(1-氰基-1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-羧酸之生產



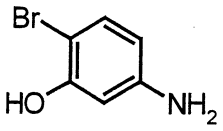
添加氫氧化鋰單水合物(330 mg，8.0 mmol)至 2-(1-

氰基-1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(0.9 g,4.0 mmol)於四氫呋喃/甲醇/水(=12 mL/4.0 mL/4.0 mL)之溶液中，並且將反應混合物於室溫攪拌 10 小時。將混合物減壓濃縮，並且將所得之水溶液藉由添加 1N 鹽酸而調整至 pH 5。以乙酸乙酯萃取混合物，並且將有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓濃縮而得標題化合物(256 mg，53%)之白色粉末。

^{1}H NMR (DMSO-d, 300 MHz$_6$) δ 1.82 (6H, s), 8.43 (1H, s)。

參考例 52

5-胺基-2-溴酚之生產

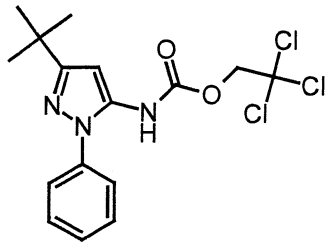


添加 4-溴-3-甲氧基苯胺(5.0 g，25 mmol)至 48%氫溴酸(20 mL)，並且將反應混合物於 80℃攪拌 16 小時。在完成反應之後，讓混合物冷卻至室溫，並且藉由添加 8N 氫氧化鈉水溶液而調整至 pH 7 至 8。以乙酸乙酯萃取混合物，並且將所得之有機層以水與飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠層析(乙酸乙酯/己烷=10/90→100/0)純化殘留物而得標題化合物(2.0 g，43%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 5.10 (2H, s), 5.97 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 6.19 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.4 Hz), 9.64 (1H, s)。

參考例 53

(3-第三丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之生產

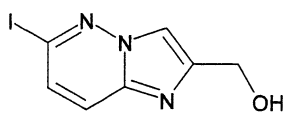


於冰冷卻下添加氯碳酸 2,2,2-三氯乙酯(4.5 mL，33 mmol)至 3-第三丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-胺(5.0 g，23 mmol)於乙酸乙酯(45 mL)/3N 氫氧化鈉水溶液(20 mL)之兩相溶液，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。以 5%碳酸氫鈉水溶液、水以及飽和鹽水洗滌所得之有機層，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發而得標題化合物(5.0 g，55%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.28 (9H, s), 4.85 (2H, br. s), 6.30 (1H, s), 7.28-7.53 (5H, m)。

參考例 54

(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲醇之生產



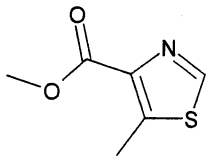
添加乙酸 3-氯-2-側氧基丙酯(2.73 g，18.1 mmol)至 3-胺基-6-碘嗒吡(2.0 g，9.0 mmol)於乙醇(40 mL)之溶液，並且將混合物加熱回流 24 小時。在冷卻至室溫之後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液至混合物，並且以乙酸乙酯/四氫

呋喃萃取混合物。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸納乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，過濾收集殘留物並以乙酸乙酯/己烷洗滌而得標題化合物(498 mg，20%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4.62 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.33 (1H, t, J=5.6 Hz), 7.49 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.80 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.14 (1H, s)。

參考例 55

5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯之生產

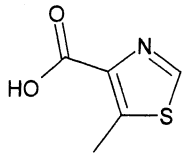


於 50℃及攪拌下緩慢添加且攪拌亞硝酸三級丁酯(2.23 mL，18.7 mmol)至 2-胺基-5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯(2.15 g，12.5 mmol)於四氫呋喃(60 mL)之溶液中，並且將混合物於 60℃攪拌 2 小時。將混合物以水(100 mL)稀釋，並且以乙酸乙酯(100 mL×2)萃取。將有機層減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=80/20→0/100)將殘留物純化而得標題化合物(1.17 g，產率 60%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.72 (3H, s), 3.82 (3H, s), 8.90 (1H, s)。

參考例 56

5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸之生產

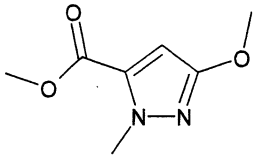


添加 8N 氫氧化鈉水溶液(2.00 mL)至 5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯(1.17 g，7.4 mmol)於甲醇(15 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 18 小時。添加 6N 鹽酸(2.67 mL)至混合物，並且將混合物減壓濃縮。添加水至殘留物，並且過濾收集沈澱物，以水洗滌。將沈澱物懸浮於乙酸乙酯(9 mL)與乙醇(1 mL)之混合溶劑，並且將混合物於 80℃攪拌 3 分鐘。在冷卻至室溫之後，過濾收集沈澱物，以乙酸乙酯洗滌，並且減壓乾燥而得標題化合物(531 mg，產率 50%)之淺黃色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.71 (3H, s), 8.87 (1H, s), 12.88 (1H, br s)。

參考例 57

3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯之生產



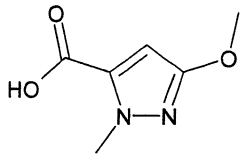
將 3-羥基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(2.34 g，15.0 mmol)、碘甲烷(3.19 g，22.5 mmol)、碳酸鉀(4.15 g，30.0 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)之混合物於室溫攪拌 18 小時。將混合物以水(50 mL)稀釋，並且以乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。將有機層以水(10 mL×2)洗滌，並且減壓濃縮。

藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=100/0→50/50)將殘留物純化而得標題化合物(2.01 g，產率 79%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.27 (1H, s)。

參考例 58

3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸之生產

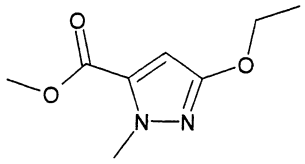


添加 8N 氫氧化鈉水溶液(3.00 mL)至 3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(2.01 g，11.8 mmol)於甲醇(15 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 18 小時。添加 6N 鹽酸(4.00 mL)至混合物，並且將混合物減壓濃縮。添加水至殘留物，並且過濾收集殘留物，以水洗滌且風乾。將殘留物於二異丙醚中懸浮，並且將混合物於 80℃攪拌 15 分鐘。在冷卻至室溫之後，過濾收集沈澱物，以二異丙醚洗滌，並減壓乾燥而得標題化合物(746 mg，產率 40%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.77 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.20 (1H, s), 13.37 (1H, br s)。

參考例 59

3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯之生產

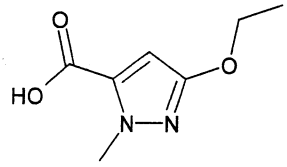


使用 3-羥基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(2.34 g，15.0 mmol)、碘乙烷(3.51 g，22.5 mmol)、碳酸鉀(4.15 g，30.0 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)並且以與參考例 57 相同的方式進行反應，而得標題化合物(2.59 g，產率 94%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.28 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.10 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.25 (1H, s)。

參考例 60

3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸之生產

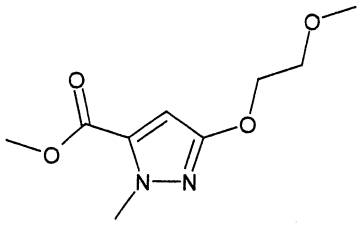


使用 3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(2.59 g，14.1 mmol)、甲醇(15 mL)以及 8N 氫氧化鈉水溶液(3.00 mL)並且以與參考例 58 相同的方式進行反應，而得標題化合物(1.94 g，產率 81%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.28 (3H, t, J=7.0 Hz), 3.92 (3H, s), 4.09 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.19 (1H, s), 13.37 (1H, br s)。

參考例 61

3-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯之生產

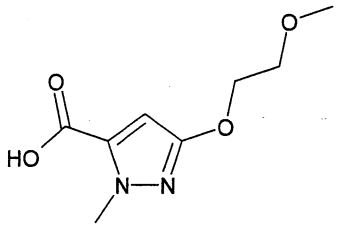


使用 3-羥基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(2.34 g，15.0 mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(3.13 g，22.5 mmol)、碳酸鉀(4.15 g，30.0 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)並且以與參考例 57 相同的方式進行反應，而得標題化合物(3.03 g，產率 94%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.28 (3H, s), 3.57-3.64 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.14-4.20 (2H, m), 6.28 (1H, s)。

參考例 62

3-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸之生產

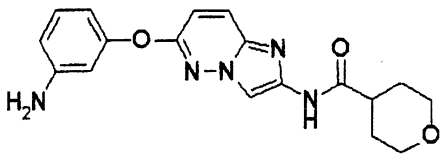


使用 3-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(3.03g，14.1 mmol)、甲醇(15 mL)以及 8N 氫氧化鈉水溶液(3.00 mL)，並且以與參考例 58 相同的方式進行反應而得標題化合物(2.72g，產率 96%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.28 (3H, s), 3.57-3.63 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 6.21 (1H, s), 13.39 (1H, br s)。

實施例 1

N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]四氫-2H-吡喃-4-甲醯胺之生產



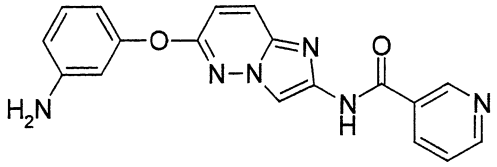
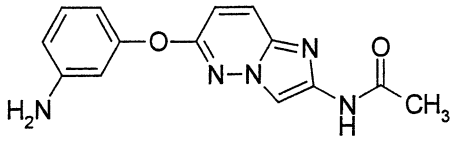
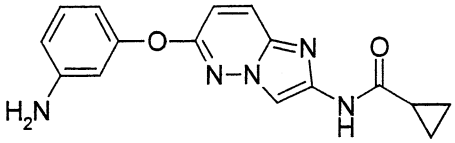
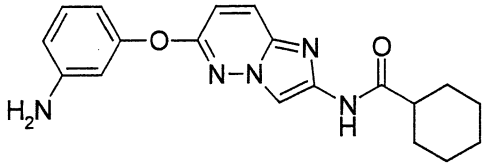
將 6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-胺(550 mg，2.11 mmol)、四氫-2H-吡喃-4-碳醯氯(320 mg，2.15 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(5.0 mL)之混合物於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物倒入水中，並且過濾收集沈澱物，以水洗滌，以及風乾而得 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)四氫-2H-吡喃-4-甲醯胺之白色粉末。

利用微波合成器將 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)四氫-2H-吡喃-4-甲醯胺、3-胺基苯酚(436 mg，4.0 mmol)、碳酸鉀(552 mg，4.0 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)之混合物於 180℃加熱攪拌 15 分鐘。在冷卻之後，過濾反應混合物，並且以製備型 HPLC 將濾液純化而得標題化合物(364 mg，49%)之深褐色粉末。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.67-1.81 (4H, m), 2.34-2.44 (1H, m), 3.25-3.34 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.86-3.94 (2H, m), 6.33-6.37 (1H, m), 6.37-6.43 (2H, m), 6.67 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.02 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.54 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.89(1H, s), 8.06 (1H, s)。

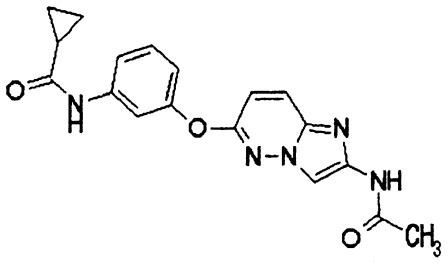
以與實施例 1 相同的方式合成實施例 2 至 5 的化合物。表 1 示實施例 2 至 5 的化合物之結構。

表 1

實施例編號	化學結構式	MS (m/Z)
2		347
3		284
4		310
5		352

實施例 6

N-(3-{[2-(乙醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基}苯基)環丙烷甲醯胺之生產



將 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]

乙醯胺(17 mg，0.06 mmol)、環丙烷碳醯氯(9.5 mg，0.09 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(0.5 mL)之混合物於室溫攪拌 14 小時。藉由備製型 HPLC 將反應混合物純化而得標題化合物(10.8 mg，51%)。

LC-MS 352(M+H)

以與實施例 6 相同的方式合成實施例 7 至 51 的化合物。表 2 至 7 顯示實施例 7 至 51 的化合物之結構。

表 2

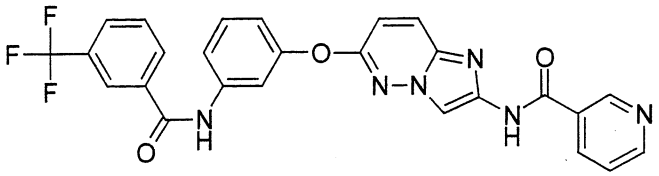
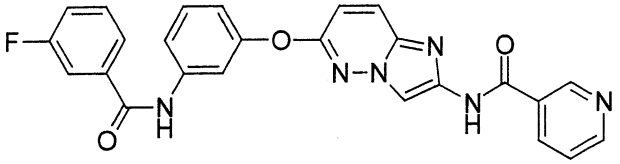
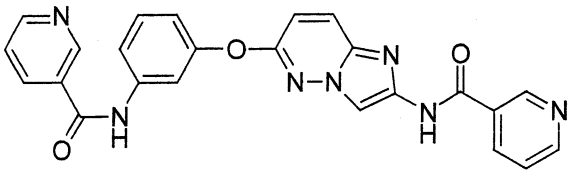
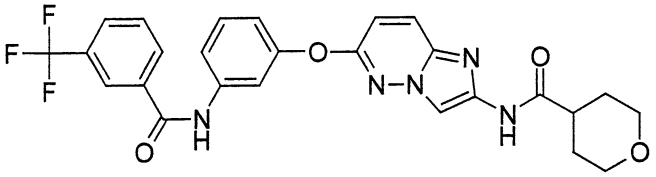
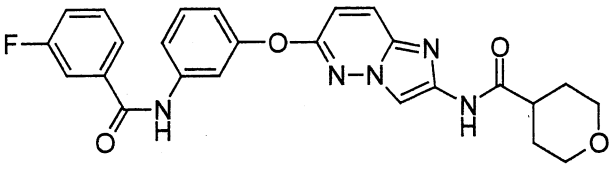
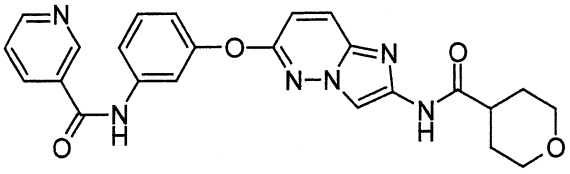
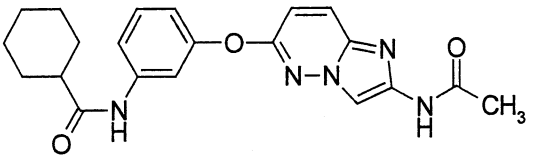
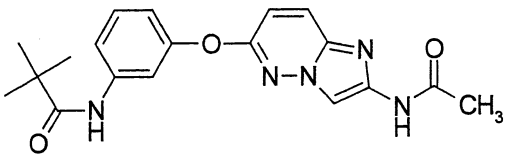
實施例編號	化學結構式	MS (m/Z)
7		519
8		469
9		452
10		526
11		476
12		459
13		394
14		368

表 3

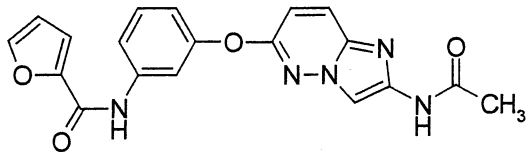
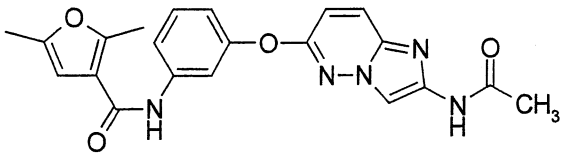
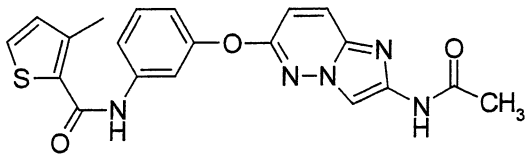
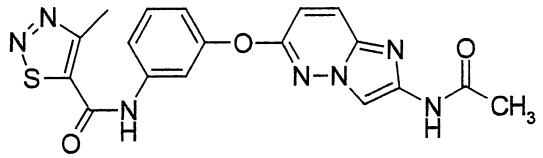
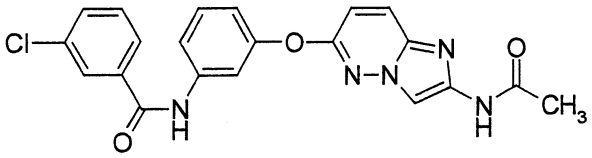
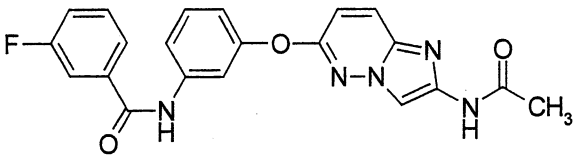
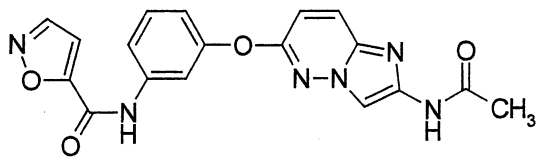
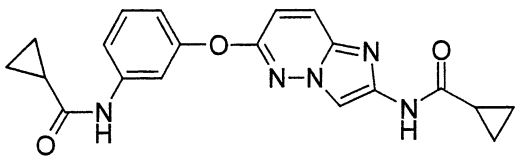
實施例編號	化學結構式	MS (m/Z)
15		378
16		406
17		408
18		410
19		422
20		406
21		379
22		378

表 4

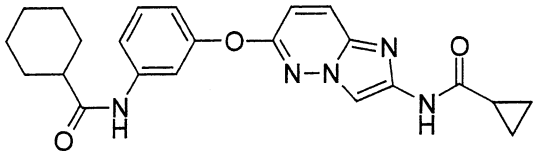
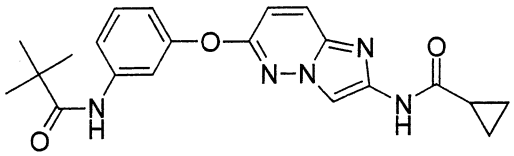
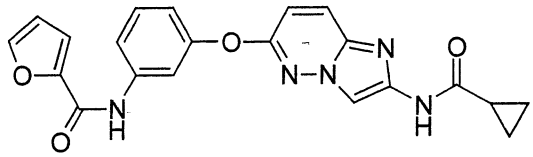
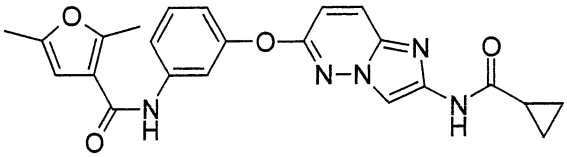
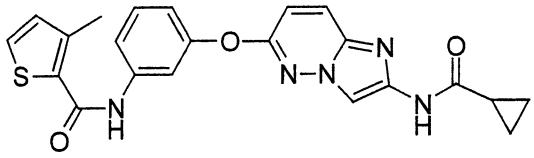
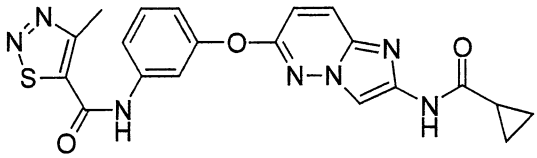
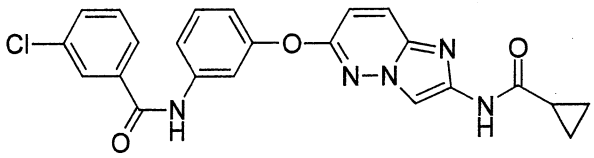
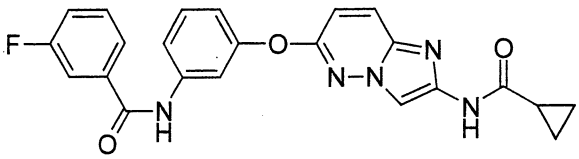
實施例編號	化學結構式	MS (m/Z)
23		420
24		394
25		404
26		432
27		434
28		436
29		448
30		432

表 5

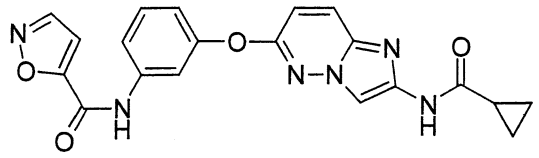
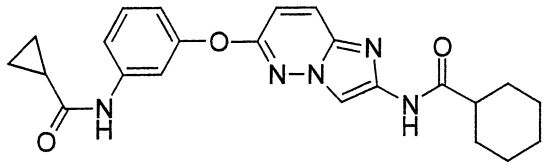
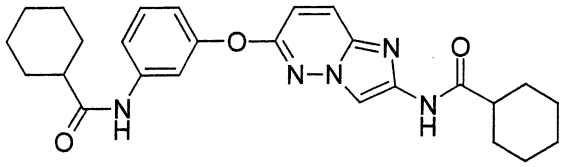
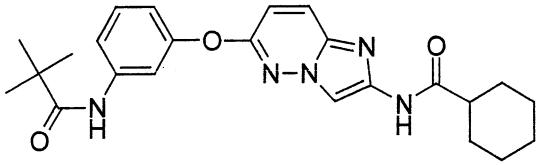
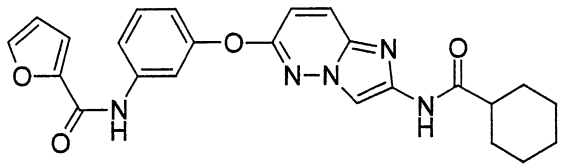
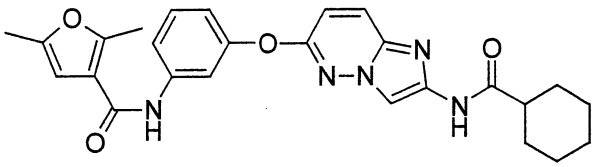
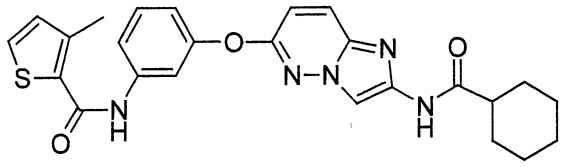
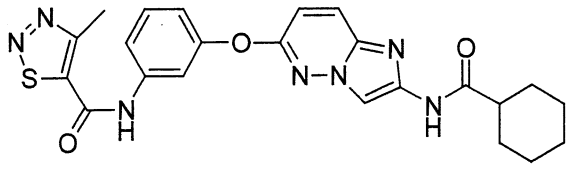
實施例編號	化學結構式	MS (m/Z)
31		405
32		420
33		462
34		436
35		446
36		474
37		476
38		478

表 6

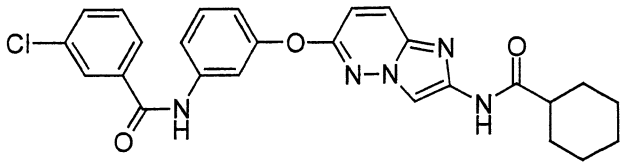
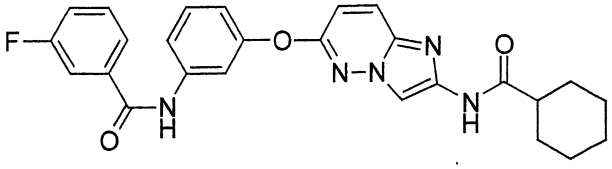
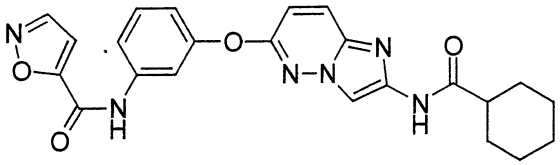
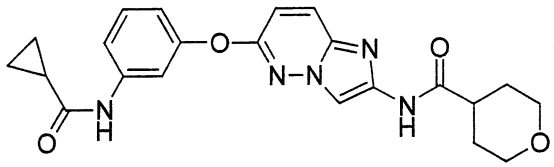
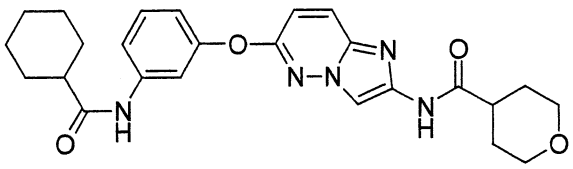
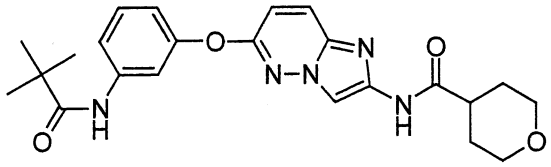
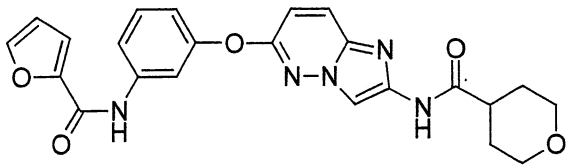
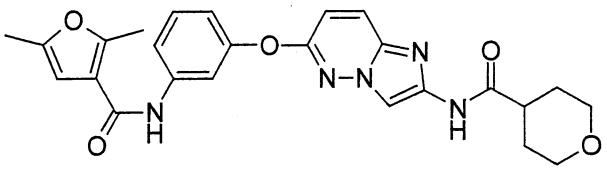
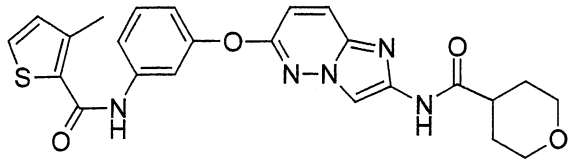
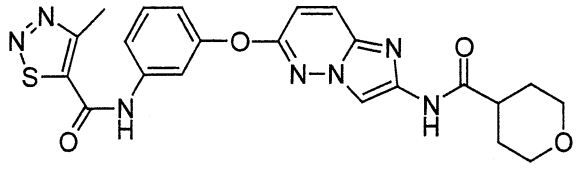
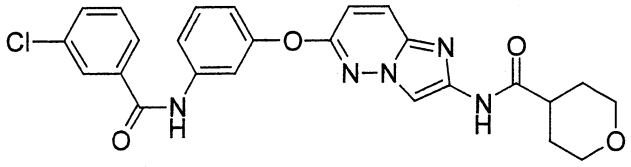
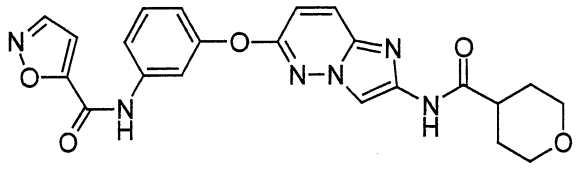
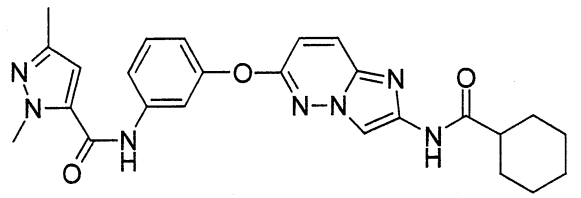
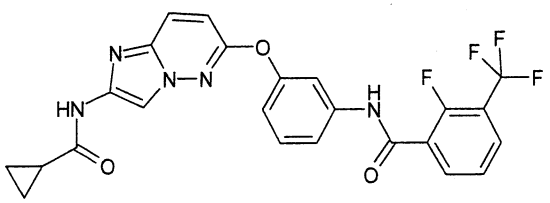
實施例編號	化學結構式	MS (m/Z)
39		490
40		474
41		447
42		422
43		464
44		438
45		448
46		476

表 7

實施例編號	化學結構式	MS (m/Z)
47		478
48		480
49		492
50		449
51		474

實施例 52

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



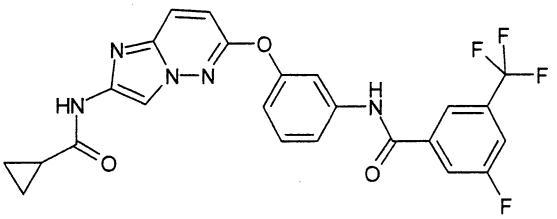
使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]

環丙烷甲醯胺(309 mg，1.00 mmol)、2-氟-3-(三氟甲基)苯甲酸(312 mg，1.50 mmol)、1-羥基苯并三唑(203 mg，1.50 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(288 mg，1.50 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)為起始物質並且以與實施例 106 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(380 mg，76%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.82 (4H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.45 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.52-7.57 (2H, m), 7.66-7.67 (1H, m), 7.94-8.07 (4H, m), 10.79 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

參考例 53

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-氟-5-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



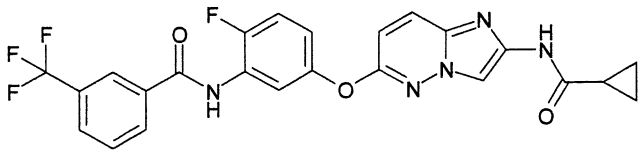
使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(309 mg，1.00 mmol)、3-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(312 mg，1.50 mmol)、1-羥基苯并三唑(203 mg，1.50 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(288 mg，1.50 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)為起始物質並且以與實施例 106 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(437 mg，88%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.79-0.82 (4H, m),

1.88-1.97 (1H, m), 7.04-7.10 (2H m), 7.47 (1H, t, J=8.4 Hz), 7.64-7.72 (2H, m), 7.96-8.15 (5H, m), 10.63 (1H, s), 11.10 (1H, s)。

實施例 54

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

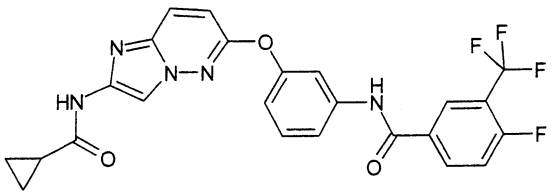


使用 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(163 mg，0.50 mmol)、3-(三氟甲基)苯甲酸(950 mg，5.00 mmol)、1-羥基苯并三唑(676 mg，5.00 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(959 mg，5.00 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)為起始物質並且以與實施例 106 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(160 mg，64%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.79-0.81 (4H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 7.08-7.25 (2H, m), 7.42 (1H, t, J=9.6 Hz), 7.60-7.79 (2H, m), 7.95-8.07 (3H, m), 8.25-8.30 (2H, m), 10.51 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 55

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-4-氟-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

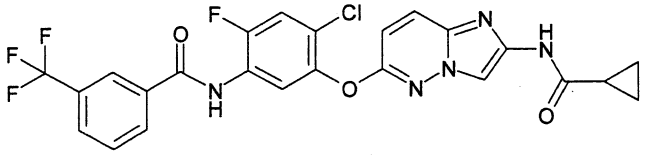


使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(309 mg，1.00 mmol)、4-氟-3-(三氟甲基)苯甲酸(312 mg，1.50 mmol)、1-羥基苯并三唑(203 mg，1.50 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(288 mg，1.50 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)為起始物質並且以與實施例 106 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(380 mg，76%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.80-0.82 (4H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.63-7.74 (3H, m), 7.98 (1H, s), 8.06-8.36 (3H, m), 10.59 (1H, s), 11.10 (1H, s)。

實施例 56

N-[4-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



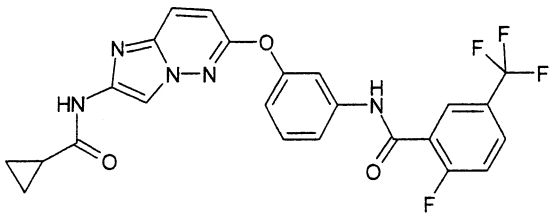
使用 N-[6-(3-胺基-6-氯-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺 (181 mg，0.50 mmol)、3-(三氟甲基)苯甲酸(114 mg，0.60 mmol)、1-羥基苯并三唑(81 mg，0.60 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(115 mg，0.60 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)

為起始物質並且以與實施例 106 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(54 mg，20%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.79-0.82 (4H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 7.17 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.76-7.85 (3H, m), 7.92 (1H, s), 7.98-8.08 (2H, m), 8.24-8.30 (2H, m), 10.60 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 57

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



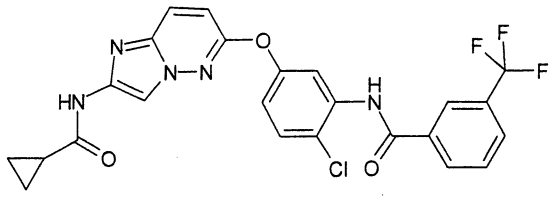
使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(309 mg，1.00 mmol)、2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(312 mg，1.50 mmol)、1-羥基苯并三唑(203 mg，1.50 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(288 mg，1.50 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)為起始物質並且以與實施例 106 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(198 mg，40%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.79-0.82 (4H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 7.43-7.68 (4H, m), 7.98-8.09 (4H, m), 10.76 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 58

N-[2-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄

-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

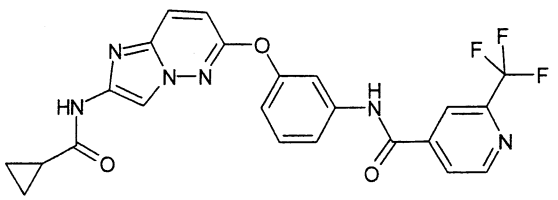


將 N-[6-(3-胺基-4-氯苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(103 mg，0.30 mmol)、3-(三氟甲基)苯甲醯氯(75 mg，0.36 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(3.0 mL)之混合物加熱至 50℃，並且將混合物攪拌 10 分鐘。將反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液中，並且以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鎂乾燥萃取物。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=1/19→乙酸乙酯)將殘留物純化而得標題化合物(131 mg，85%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.82 (4H, m), 1.90-1.94 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=9.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J=2.7 Hz, 8.7 Hz), 7.57 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.97-8.01 (2H, m), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.26-8.31 (2H, m), 10.43 (1H, brs), 11.08 (1H, brs)。

實施例 59

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-2-(三氟甲基)異菸鹼醯胺之生產

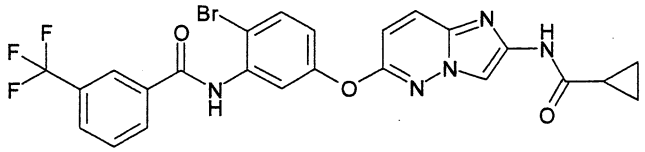


使用 N-[6-(3-胺基-4-氯苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(103 mg，0.30 mmol)、2-(三氟甲基)異菸鹼酸(86 mg，0.45 mmol)、1-羥基苯并三唑(61 mg，0.45 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(86 mg，0.45 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3.0 mL)為起始物質並且以與實施例 106 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(102 mg，71%)為淺藍色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.81 (4H, m), 1.89-1.94 (1H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.48 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.64-7.72 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.07-8.35 (3H, m), 8.99 (1H, d, J=5.1 Hz), 10.80 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 60

N-[2-溴-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



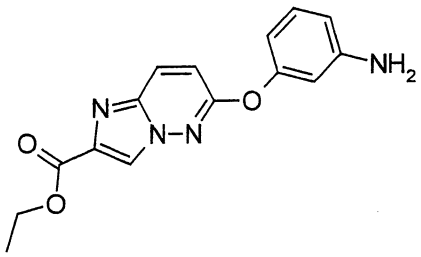
使用 N-[6-(3-胺基-4-溴苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(178 mg，0.46 mmol)、3-(三氟甲基)苯甲醯氯(92 mg，0.44 mmol)、三乙基胺(0.14 mL，1.00 mmol)以及四氫呋喃(5.0 mL)為起始物質並且以與實施例 96 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(67 mg，24%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.79-0.82 (4H, m),

1.90-1.95 (1H, m), 7.11-7.22 (2H, m), 7.54 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.77-7.82 (2H, m), 7.97-8.08 (3H, m), 8.26-8.31 (2H, m), 10.43 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 61

6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-羧酸乙酯之生產



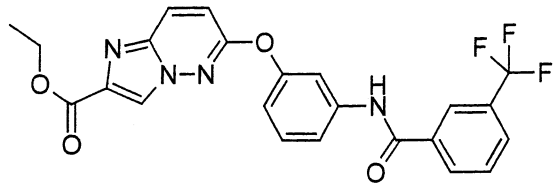
將 6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-羧酸乙酯(951 mg，3.00 mmol)、3-胺基苯酚(655 mg，6.00 mmol)、碳酸鉀(622 mg，4.50 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(9.0 mL)之混合物於 150℃攪拌 6 小時。在反應混合物冷卻至室溫之後，添加乙酸乙酯與水至混合物並且以矽藻土過濾不溶物。從濾液收集有機層，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以及以無水硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=1/19→僅乙酸乙酯)將殘留物純化而得標題化合物(350 mg，39%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.29 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.34 (2H, brs), 6.35-6.48 (3H, m), 7.07 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.17 (1H, d, J=9.9 Hz), 8.20 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.61 (1H, s)。

實施例 62

6-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并

[1,2-b]嗒呯-2-羧酸乙酯之生產

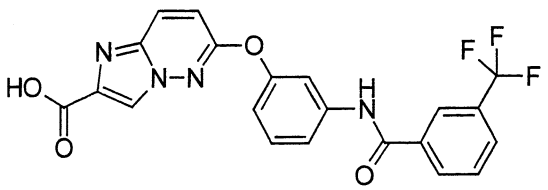


使用 6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-羧酸乙酯(350 mg，1.17 mmol)、3-(三氟甲基)苯甲酸(342 mg，1.80 mmol)、1-羥基苯并三唑(243 mg，1.80 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(345 mg，1.80 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)為起始物質並且以與實施例 106 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(496 mg，90%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.29 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.10 (1H, dd, J=1.5 Hz, 7.5 Hz), 7.29 (1H, d, J=9.9 Hz), 7.49 (1H, t, J=8.4 Hz), 7.68-7.82 (3H, m), 7.97-8.00 (1H, m), 8.25-8.28 (3H, m), 8.62 (1H, s), 10.63 (1H, s)。

實施例 63

6-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-羧酸之生產



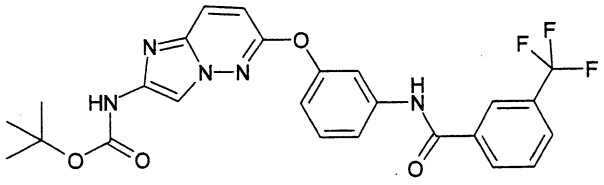
將 6-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-羧酸乙酯(470 mg，1.00 mmol)、8N

氫氧化鈉水溶液(2.0 mL)以及甲醇(6.0 mL)之混合物於室溫攪拌 4 小時。添加 6N 鹽酸(2.7 mL)與水(25 mL)至混合物，並且以乙酸乙酯(50 mL)萃取混合物。將萃取物以無水硫酸鎂乾燥，並且將溶劑減壓蒸發而得標題化合物(425 mg，96%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.10 (1H, dd, J=2.1 Hz, 7.8 Hz), 7.27 (1H, d, J=9.9 Hz), 7.48 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.69-7.82 (3H, m), 7.98 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.23-8.29 (3H, m), 8.52 (1H, s), 10.62 (1H, s), 12.85 (1H, brs)。

實施例 64

[6-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸三級丁酯之生產



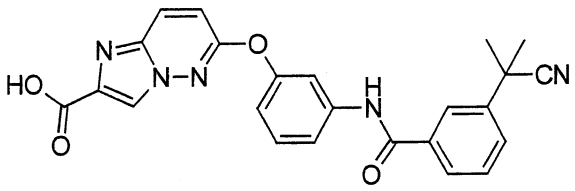
將 6-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-羧酸(111 mg，0.25 mmol)、疊氮磷酸二苯酯(diphenylphosphoryl azide)(103 mg，0.375 mmol)、三乙基胺(51 mg，0.5 mmol)以及三級丁醇(5.0 mL)之懸浮液於室溫攪拌 5 分鐘，加熱至 100℃並且攪拌過夜。在反應混合物冷卻至室溫之後，添加乙酸乙酯至混合物，並且將混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，並且過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由矽

膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=1/19→僅乙酸乙酯)純化而得標題化合物(79 mg，39%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.47 (9H, s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.45 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.65-7.81 (4H, m), 7.96-8.03 (2H, m), 8.24-8.28 (2H, m), 10.04 (1H, brs), 10.58 (1H, brs)。

實施例 65

6-(3-{[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-羧酸之生產



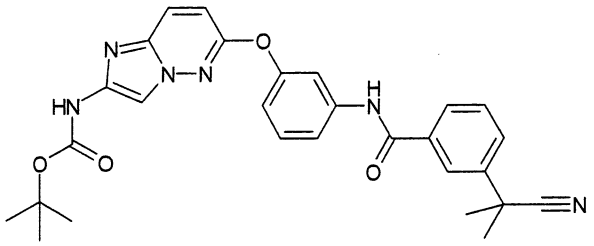
添加草醯氯(366 mg，2.88 mmol)至 3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸 (454 mg，2.40 mmol)、四氫呋喃(10 mL)以及 N,N-二甲基甲醯胺(0.01 mL) 之混合物，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。將溶劑減壓蒸發，添加四氫呋喃至殘留物，並且將混合物共沸兩次。將殘留物溶解於 N-甲基吡咯啶酮(4 mL)中，添加至 6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-羧酸乙酯(350 mg，1.17 mmol)於 N-甲基吡咯啶酮(6 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。添加乙酸乙酯至反應混合物，並且將混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，並且過濾。添加 8N 氫氧化鈉水溶液(4.0 mL)與甲醇(10.0 mL)至殘留物，該混合物於室溫攪拌 10 分鐘。添加 6N 鹽酸(5.0 mL)與水(60 mL)

至混合物，並且以乙酸乙酯(150 mL)萃取混合物。以無水硫酸鎂乾燥萃取物，並且將溶劑減壓蒸發。以己烷洗滌殘留物而得標題化合物(828 mg，94%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 1.75 (6H, s), 7.08 (1H, dd, J=1.5 Hz, 8.4 Hz), 7.27 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.47 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.60-7.77 (4H, m), 7.92-8.03 (2H, m), 8.24 (1H, d, J=10.2 Hz), 8.52 (1H, s), 10.46 (1H, s), 12.81 (1H, brs)。

實施例 66

[6-(3-{[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸三級丁酯之生產



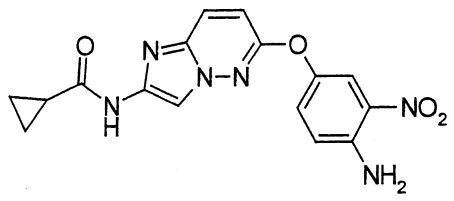
使用 6-(3-{[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯基]胺基}苯甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-羧酸(826 mg，1.87 mmol)、疊氮磷酸二苯酯(771 mg，2.81 mmol)、三乙基胺(381 mg，3.74 mmol)以及三級丁醇(30.0 mL)並且以與實施例 64 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(682 mg，71%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 1.47 (9H, s), 1.74 (6H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.44 (1H, t, J=8.4 Hz), 7.57-7.77 (5H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.00-8.03 (2H,

m), 10.04 (1H, brs), 10.43 (1H, s)。

實施例 67

N-[6-(4-胺基-3-硝基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺之生產

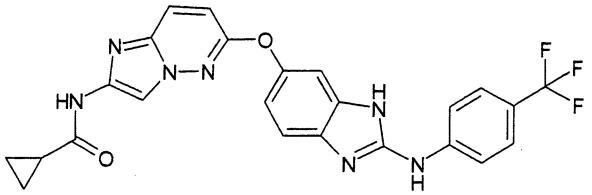


將 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)環丙烷甲醯胺(656 mg，2.00 mmol)、4-胺基-3-硝基酚(616 mg，4.00 mmol)、碳酸鉀(411 mg，3.00 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(6.0 mL)之溶液於 150℃攪拌 3 小時。在反應混合物冷卻至室溫之後，添加乙酸乙酯(100 mL)、四氫呋喃(40 mL)以及水(40 mL) 至混合物，並且以矽藻土過濾不溶物。自濾液收集有機層，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。添加二氯甲烷(20 mL)至殘留物，過濾收集沈澱物而得標題化合物(367 mg，52%)。將濾液減壓蒸發，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=1/19→僅乙酸乙酯)純化而得標題化合物(125 mg，18%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.81 (4H, m), 1.84-1.91 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.11 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.44 (1H, dd, J=3.0 Hz, 9.3 Hz), 7.51 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.91 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=9.3 Hz), 11.04 (1H, s)。

實施例 68

N-{6-[(2-{[4-(三氟甲基)苯基]胺基}-1H-苯并咪唑-6-基)氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基}環丙烷甲醯胺之生產



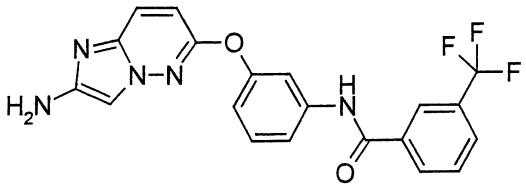
將 N-[6-(4-胺基-3-硝基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(499 mg，1.38 mmol)、10%鈀碳(100 mg)以及甲醇(20.0 mL)之懸浮液於氫氣環境(最高達 1 atm)中於室溫攪拌過夜。以矽藻土過濾不溶物，並且將濾液減壓蒸發。將殘留物溶解於甲醇(10 mL)中，添加 4-(三氟甲基)苯基異硫氰酸酯((120 mg，0.59 mmol)至混合物，並且將混合物於室溫攪拌 1 小時。添加氯化鐵(III)(177 mg，1.1 mmol)至反應混合物，並且將混合物進一步於室溫攪拌 1.5 小時。添加乙酸乙酯至反應混合物，並且將混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。添加二氯甲烷(20 mL)至殘留物，並且過濾收集沈澱物而得標題化合物(367 mg，52%)。將濾液減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯→僅乙酸乙酯/甲醇=9：1)將殘留物純化。添加乙酸乙酯至所得之油性物中，過濾收集沈澱物而得標題化合物(116 mg，32%)之淺黃色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.81 (4H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 6.90-7.02 (2H, m), 7.22-7.39 (2H, m), 7.65-8.01 (6H, m), 9.98 (1H, d, J=8.1 Hz), 11.03

(1H, s), 11.20 (1H, d, J=16.2 Hz)。

實施例 69

N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

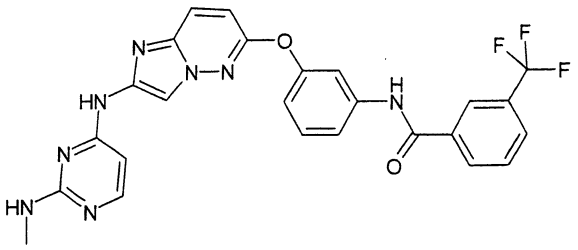


將[6-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸三級丁酯(2.37 g，4.62 mmol)、4N 鹽酸-乙酸乙酯溶液(50 mL) 以及甲醇(50 mL)之混合物於室溫攪拌 6 小時。將溶劑減壓蒸發，添加飽和碳酸氫鈉水溶液至殘留物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取物以無水硫酸鎂乾燥並且減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(僅乙酸乙酯→乙酸乙酯/甲醇=4：1)將殘留物純化而得標題化合物(1.57 g，82%)之綠色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 5.33 (2H, brs), 6.80 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.94 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.42 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.63-7.80 (4H, m), 7.97 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.23-8.27 (2H, m), 10.54 (1H, s)。

實施例 70

N-{3-[(2-{[2-(甲基胺基)嘧啶-4-基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

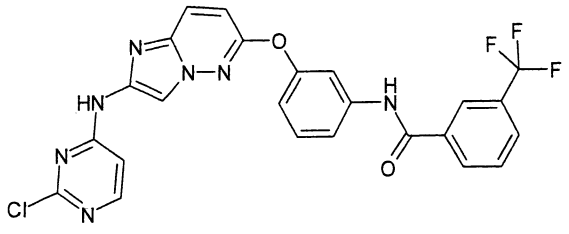


將 N-[3-({2-[(2-氯嘧啶-4-基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(122 mg，0.23 mmol)、2M 甲基胺-四氫呋喃溶液(3.0 mL)以及乙醇(6.0 mL)之混合物加熱至 70℃，並且將混合物攪拌過夜。添加乙酸乙酯至反應混合物，並且將混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(僅乙酸乙酯→乙酸乙酯/甲醇=4：1)純化。將所得之殘留物以乙酸乙酯-己烷洗滌而得標題化合物(60 mg，50%)之黃色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.76 (3H, m), 6.15 (1H, d, J=5.1 Hz), 6.85 (1H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.47 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.68-8.02 (6H, m), 8.24-8.28 (2H, m), 8.44 (1H, m), 9.96 (1H, brs), 10.59 (1H, s)。

實施例 71

N-[3-({2-[(2-氯嘧啶-4-基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



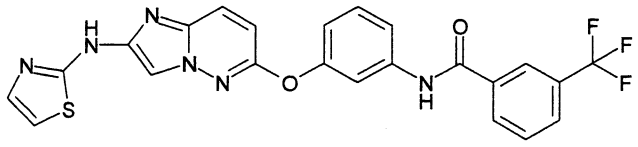
添加氫化鈉(60%於油中，80 mg，2.0 mmol)至 N-{3-

[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(103 mg，0.25 mmol)於四氫呋喃(15 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 10 分鐘。添加 2,4-二氯嘧啶(149 mg，1.00 mmol)至反應混合物，並且將混合物加熱至 60℃。一小時之後，將反應混合物冷卻至室溫並且添加乙酸乙酯。將混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=1/19→僅乙酸乙酯)將殘留物純化並且以乙酸乙酯/己烷(=1/2)洗滌所得之固體而得標題化合物(27 mg，21%)之淺藍色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 6.97-7.17 (3H, m), 7.48 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.68-8.00 (4H, m), 8.08-8.29 (5H, m), 10.61 (1H, brs), 10.93 (1H, brs)。

實施例 72

N-(3-{[2-(1,3-噻唑-2-基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



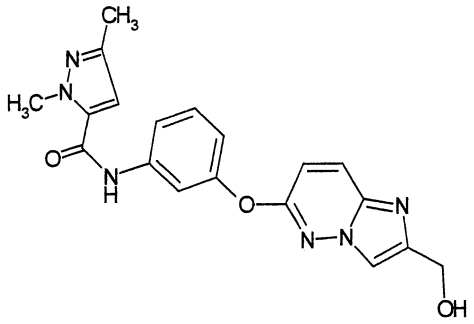
將 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(165 mg，0.4 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈀(37 mg，0.04 mmol)、(9,9-二甲基-9H-二苯并哌喃-4,5-二基)雙(二苯基膦)(46 mg，0.03 mmol)、三級丁醇化鈉(77 mg，0.8 mmol)、2-溴噻唑(98 mg，0.6 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(2 mL)之混合物於氮氣環境中加熱

至 70℃，並且將混合物攪拌 2 小時。在反應混合物冷卻至室溫之後，添加乙酸乙酯至混合物，並且將混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=1/19→僅乙酸乙酯)將殘留物純化而得標題化合物(10 mg，5%)之淺藍色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 6.92-7.27 (4H, m), 7.46 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.67-8.06 (6H, m), 8.24-8.28 (2H, m), 10.58 (1H, brs), 10.90 (1H, brs)。

實施例 73

N-(3-{[2-(羥基甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基}苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



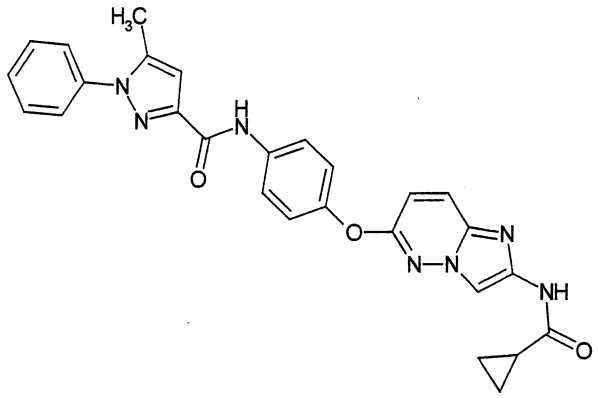
添加 N-(3-羥基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(504 mg，2.18 mmol)與碳酸鉀(402 mg，2.91 mmol)至(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)甲醇(400 mg，1.45 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於 150℃攪拌 16 小時。在混合物冷卻至室溫之後，添加水至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/乙醇=100/0→10/1)

將殘留物純化而得標題化合物(70 mg，13%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.19 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.55 (1H, d, J=5.4 Hz), 5.19 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.82 (1H, s), 6.98-7.03 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.39-7.46 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 7.88 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.23 (1H, s)。

實施例 74

N-[4-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-3-甲醯胺之生產



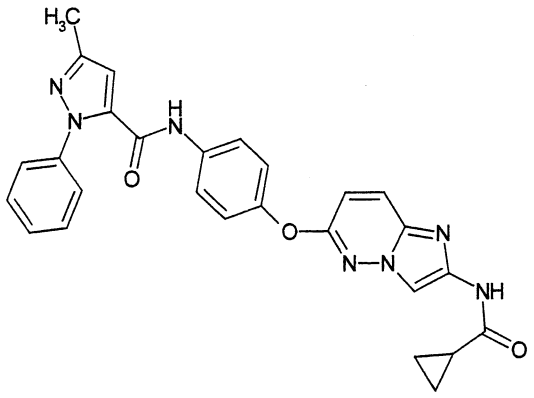
使用 5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-3-羧酸(196 mg，0.97 mmol)、四氫呋喃(2.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(85 μL，0.97 mmol)、N-[6-(4-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.65 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)並且以與實施例255相同的方式進行反應，所得之標題化合物(223 mg，70%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.83 (4H, m),

1.86-1.96 (1H, m), 2.31 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.23 (2H, d, J=9.3 Hz), 7.36-7.46 (5H, m), 7.71 (2H, J=9.3 Hz), 7.92 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.62 (1H, s), 11.05 (1H, s)。

實施例 75

N-[4-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



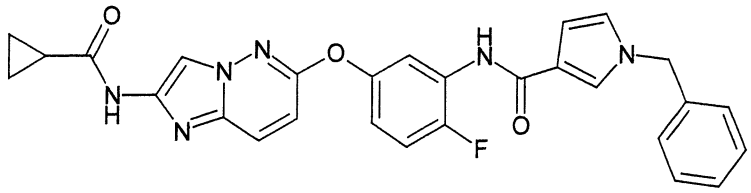
使用 3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-羧酸(196 mg，0.97 mmol)、四氫呋喃(2.0 mL)，N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(85 μL，0.97 mmol)、N-[6-(4-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.65 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)並且以與實施例 255 相同的方式進行反應，而得標題化合物(209 mg，65%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.77-0.83 (4H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.36 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.21-7.25 (2H, m), 7.48-7.67 (5H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=9.5

Hz), 10.18 (1H, s), 11.05 (1H, s)。

實施例 76

1-苄基-N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1H-吡咯-3-甲醯胺之生產

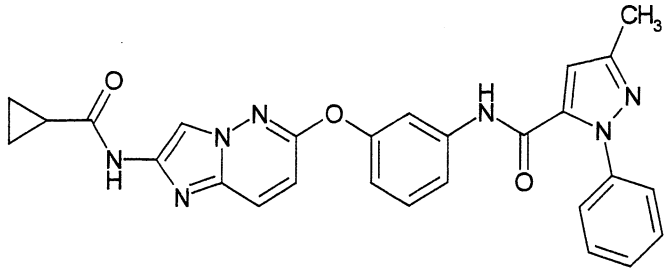


使用 1-苄基-1H-吡咯-3-羧酸(276 mg，1.37 mmol)、四氫呋喃(3.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(20μL，0.26 mmol)、草醯氯(120μL，1.37 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]-2-甲基環丙烷甲醯胺(300 mg，0.92 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)並且以與實施例 249 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(114 mg，24%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.77-0.83 (4H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.62-6.64 (1H, m), 6.88-6.92 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.23-7.62 (6H, m), 7.56-7.62 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.43 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 77

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

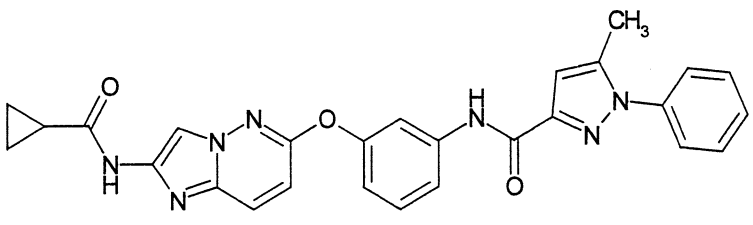


使用 3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-羧酸(294 mg，1.45 mmol)、四氫呋喃(3.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(127 μL，1.45 mmol)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺 (300 mg，0.97 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)，以與實施例 255 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(342 mg，71%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.86 (4H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.34 (3H, s), 6.78 (1H, s), 6.92-6.98 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=9.9 Hz), 7.33-7.43 (1H, m), 7.46-7.66 (5H, m), 7.69-7.78 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.9 Hz), 10.21 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 78

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]-5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-3-甲醯胺之生產



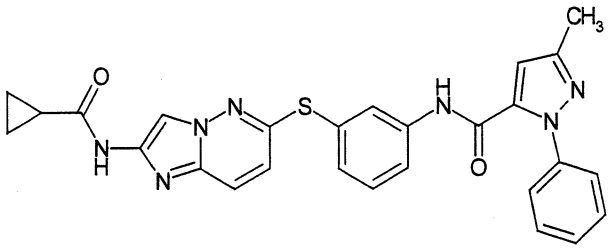
使用 5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-3-羧酸(294 mg，1.45

mmol)、四氫呋喃(3.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30μL，0.39 mmol)、草醯氯(127μL，1.45 mmol)、N-[6-(4-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(300 mg，0.97 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)並且以與實施例255相同的方式進行反應，所得之標題化合物(317 mg，66%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.84 (4H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 2.29 (3H, s), 6.85 (1H, s), 6.96-7.01 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.30-7.58 (8H, m), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.64 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例79

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯基]-3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



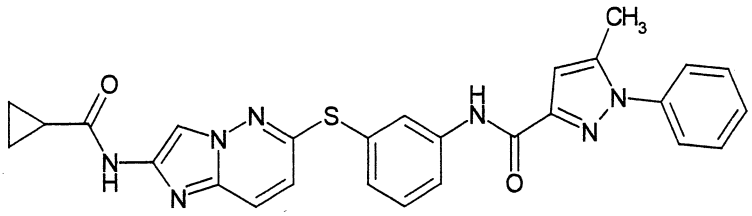
使用3-甲基-1-苯基-1H-吡唑-5-羧酸(186 mg，0.92 mmol)、四氫呋喃(2.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30μL，0.39 mmol)、草醯氯(80μL，0.92 mmol)，N-{6-[(3-胺基苯基)硫基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基}環丙烷甲醯胺(200 mg，0.61 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)並且以與實施例255相同的方式進行反應，所得之標題化合物(203 mg，

65%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.84 (4H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.35 (3H, s), 6.78 (1H, s), 6.89-6.94 (1H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.40-7.65 (7H, m), 7.86-7.95 (2H, m), 8.09-8.24 (1H, m), 10.25 (1H, s), 11.17 (1H, s)。

實施例 80

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯基]-5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-3-甲醯胺之生產

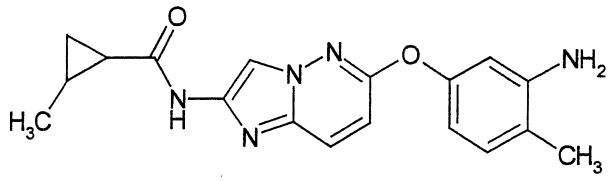


使用 5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-3-羧酸(196 mg，0.97 mmol)、四氫呋喃(2.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(80 μL，0.92 mmol)、N-{6-[(3-胺基苯基)硫基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基}環丙烷甲醯胺(200 mg，0.61 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)，並且以與實施例 255 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(155 mg，49%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.86 (4H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.29 (3H, s), 6.86 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.29-7.46 (7H, m), 7.71-7.76 (1H, m), 7.87 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.12 (1H, s), 10.63 (1H, s), 11.16 (1H, s)。

實施例 81

N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-2-甲基環丙烷甲醯胺之生產

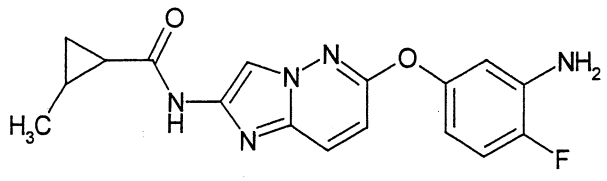


使用 3-胺基-4-甲基苯酚(1.08 g，8.77 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(30.0 mL)、三級丁醇鉀(1.02 g、9.13 mmol)、N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-甲基環丙烷甲醯胺(2.5 g，7.31 mmol)以及碳酸鉀(0.51 g，3.65 mmol)，並且以與實施例 216 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(1.38 g，56%)為褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.61-0.69 (1H, m), 0.96-1.05 (1H, m), 1.06-1.09 (3H, m), 1.19-1.27 (1H, m), 1.63-1.72 (1H, m), 2.04 (3H, s), 5.05 (2H, s), 6.27 (1H, dd, J=8.0, 2.4 Hz), 6.41 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.92 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.94 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.94 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=9.5 Hz), 10.96 (1H, s)。

實施例 82

N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-2-甲基環丙烷甲醯胺之生產

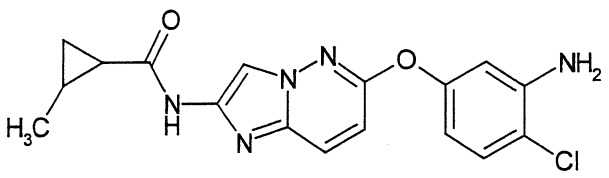


添加 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-甲基環丙烷甲醯胺(0.75 g,2.19 mmol)與碳酸鉀(0.61 g,4.38 mmol)至 3-胺基-4-氟苯酚(0.42 g，3.29 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(9.0 mL)之溶液，並且將混合物於 140℃攪拌 16 小時。添加飽和鹽水至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(僅乙酸乙酯)將殘留物純化，然後將所得之殘留物以己烷/乙酸乙酯洗滌並且過濾而得標題化合物(0.63 g，88%)之褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.62-0.74 (1H, m), 0.96-1.04 (1H, m), 1.07-1.09 (3H, m), 1.17-1.28 (1H, m), 1.62-1.72 (1H, m), 5.36 (2H, s), 6.30-6.36 (1H, m), 6.57 (1H, dd, J=7.8, 2.7 Hz), 6.96 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J=11.4, 8.7 Hz), 7.94 (1H, s), 7.96-8.00 (1H, m), 10.97 (1H, s)。

實施例 83

N-[6-(3-胺基-4-氯苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-2-甲基環丙烷甲醯胺之生產



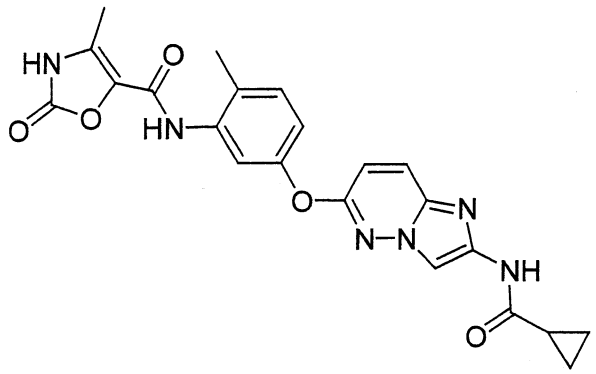
使用 3-胺基-4-氯酚(1.57 g，11.0 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(25.0 mL)、N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)

-2-甲基環丙烷甲醯胺(2.50 g，7.31 mmol)以及碳酸鉀(2.02 g，14.6 mmol)並且以與實施例82相同的方式進行反應，所得之標題化合物(1.92 g，73%)為褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) d 0.61-0.72 (1H, m), 0.97-1.04 (1H, m), 1.07-1.12 (3H, m), 1.17-1.28 (1H, m), 1.63-1.73 (1H, m), 5.54 (2H, s), 6.39 (1H, dd, J=8.6, 2.9 Hz), 6.60 (1H, d, J=2.9 Hz), 6.99 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.6 Hz), 7.96 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.6 Hz), 10.98 (1H, s)。

實施例84

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-4-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-1,3-噁唑-5-甲醯胺之生產



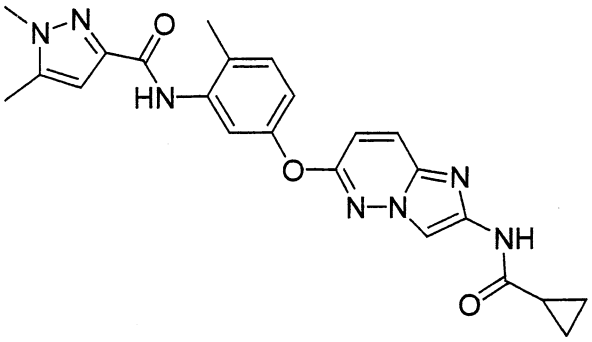
以與實施例259相同的方式進行反應並且使用4-甲基-2-側氧基-2,3-二側氫基-1,3-噁唑-5-羧酸(159 mg，1.1 mmol)、四氫呋喃(5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(382μL，4.44 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(300 mg，0.93 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之

標題化合物(145 mg，35%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.84 (4H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 6.98-7.09 (2H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.41 (1H, s), 11.07 (1H, s), 11.46 (1H, brs)。

實施例 85

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺之生產



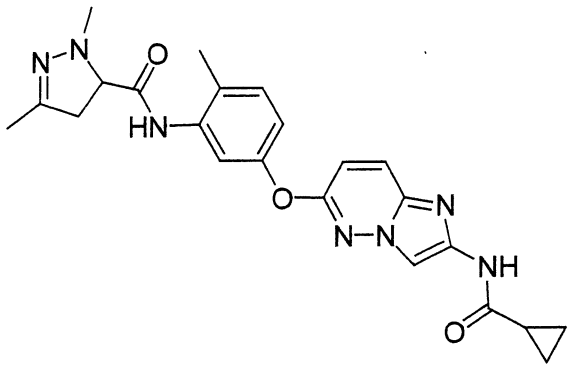
以與實施例259相同的方式進行反應並且使用1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸(145 mg，1.0 mmol)、四氫呋喃(5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(320 μL，4.44 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(250 mg，0.77 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(57 mg，17%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.86 (4H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.83

(3H, s), 6.53 (1H, s), 6.97-7.06 (2H, m), 7.25-7.34 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.92-7.97 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.35 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 86

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-4，5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



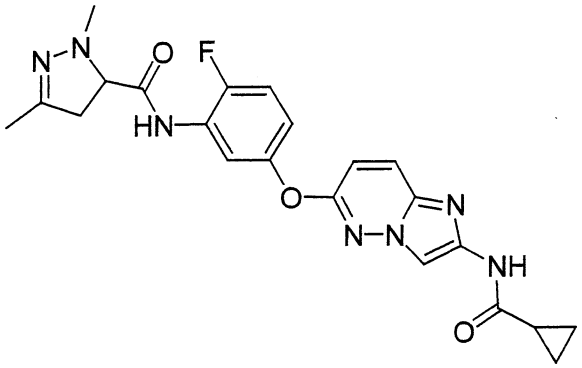
以與實施例 278 相同的方式進行反應並且使用 1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸(120 mg，0.87 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(330 mg，0.87 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(240 mg，1.8 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(199 mg，72%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.86 (4H, m), 1.87 (3H, s), 1.89-1.97 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.77-2.87 (1H, m), 2.98-3.13 (1H, m), 3.57 (1H, m), 6.95-7.07 (2H, m), 7.30 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.51

(1H, d, J=2.3 Hz), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.8 Hz), 9.43 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 87

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



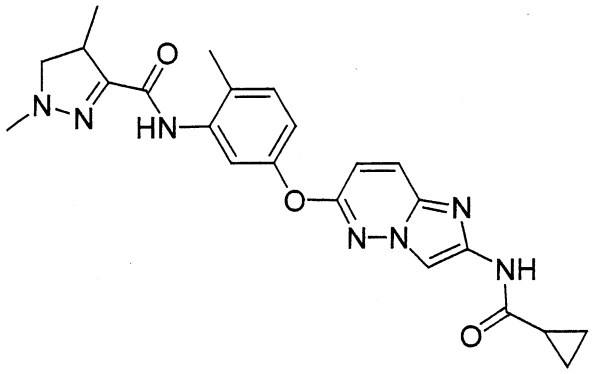
以與實施例278相同的方式進行反應並且使用1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-5-羧酸(170 mg，1.2 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(280 mg，0.84 mmol)、O-(7-氮雜苯并三唑)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(450 mg，1.2 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(330 mg，2.5 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)，為起始物質，所得之標題化合物(240 mg，63%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.84 (4H, m), 1.86 (3H, s), 1.89-1.96 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.81 (1H, dd, J=17.4, 12.9 Hz), 2.98-3.11 (1H, m), 3.59-3.71 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.09-7.14 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J=10.4, 8.9 Hz), 7.87 (1H, dd, J=6.4, 3.0 Hz),

7.93 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.75 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 88

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-甲醯胺之生產



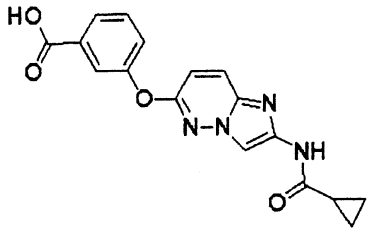
將 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺(300 mg，0.91 mmol)、N-(5-羥基-2-甲基苯基)-1,4-二甲基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-甲醯胺(290 mg，1.2 mmol)、碳酸銫(600 mg，1.8 mmol)以及二甲基亞碸(2 mL)之混合物於 100°C 攪拌 6 小時。添加乙酸乙酯/四氫呋喃與水至反應混合物，並且以乙酸乙酯/四氫呋喃(x4)萃取水層。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=40/60→100/0)將殘留物純化而得標題化合物(300 mg，73%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.14 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.86-1.97 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.05-3.12 (1H, m), 3.22-3.32 (2H, m),

6.98 (1H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 7.03 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.28 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.53 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.94 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.8 Hz), 9.18 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 89

3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯甲酸之生產



將 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺(518 mg，1.58 mmol)、3-羥基苯甲酸甲酯(360 mg，2.37 mmol)、碳酸鉀(654 mg，4.73 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)之混合物於 110℃攪拌 2 天。將溶劑減壓蒸發，添加乙酸乙酯、四氫呋喃以及水至殘留物，並且將水層以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取三次。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=20/80→85/15)將殘留物純化而得 3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯甲酸甲酯(225 mg，41%)之白色粉末。

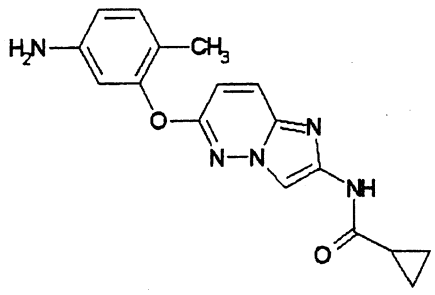
添加 1N 氫氧化鈉(2.5 mL)至 3-({2-[(環丙基羰基)胺

基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯甲酸甲酯(225 mg，0.64 mmol)於四氫呋喃(5.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 24 小時。添加 1N 鹽酸至混合物(pH=3)，並且將水層以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取三次。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌三次，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物過濾，以及以乙酸乙酯/己烷洗滌而得標題化合物(150 mg，69%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.71-0.89 (4H, m), 1.84-2.01 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.48-7.68 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.94 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.5 Hz), 11.08 (1H, s), 13.20 (1H, brs)。

實施例 90

N-[6-(5-胺基-2-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產



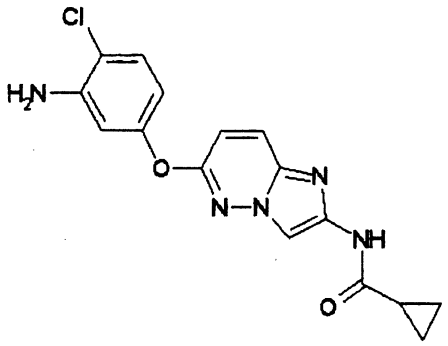
添加 5-胺基-2-甲基苯酚(173 mg，1.40 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)之溶液至氫化鈉(56 mg，1.40 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(2.0 mL)之懸浮液，並且將混合物於 0℃攪拌 30 分鐘。添加 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺(306 mg，0.933 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺

(1.5 mL)之溶液至反應混合物，並且將混合物於 110℃攪拌 24 小時。將溶劑減壓蒸發，並且添加乙酸乙酯與水至殘留物。將水層以乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=17/83→90/10)將殘留物純化而得標題化合物(94 mg，31%)之褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.89 (4H, m), 1.84-2.01 (1H, m), 1.97 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.30 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.40 (1H, dd, J=8.0, 2.3 Hz), 6.94 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.95 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.93 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=9.5 Hz), 11.06 (1H, s)。

實施例 91

N-[6-(3-胺基-4-氯苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產



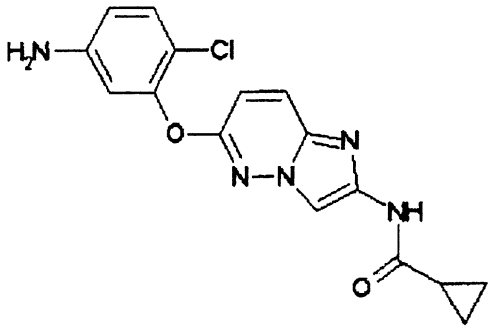
利用微波合成器將 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺(800 mg，2.44 mmol)、3-胺基-4-氯酚(422 mg，2.93 mmol)、碳酸鉀(843 mg，6.10 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(6.0 mL)之混合物於 180℃攪拌 30 分鐘。將

溶劑減壓蒸發，添加乙酸乙酯、四氫呋喃以及水至殘留物，並且將水層以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取三次。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌三次，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=17/83→75/25)將殘留物純化而得標題化合物(610 mg，73%)之褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.87 (4H, m), 1.84-1.98 (1H, m), 5.56 (2H, s), 6.40 (1H, dd, J=8.5, 2.8 Hz), 6.61 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.00 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.98 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.8 Hz), 11.09(1H, s)。

實施例 92

N-[6-(5-胺基-2-氯苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產



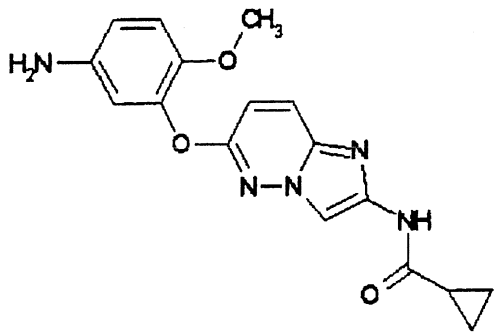
使用 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺(800 mg，2.44 mmol)、5-胺基-2-氯酚(422 mg，2.93 mmol)、碳酸鉀(843 mg，6.1 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(6.0 mL)為起始物質並且以與實施例91相同的方式進行

反應，所得之標題化合物(226 mg，27%)為褐色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.86 (4H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 5.47 (2H, s), 6.47-6.51 (1H, m), 6.51 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.17 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.94 (1H, s), 8.03 (1H, d, J= 9.5 Hz), 11.06 (1H, s)。

實施例 93

N-[6-(5-胺基-2-甲氧基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產

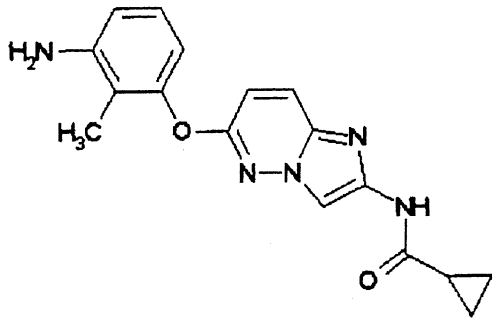


使用 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺(800 mg，2.44 mmol)、5-胺基-2-甲氧基苯酚(408 mg，2.93 mmol)、碳酸鉀(843 mg，6.10 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(6.0 mL)為起始物質並且以與實施例 91 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(299 mg，36%)為褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.71-0.85 (4H, m), 1.91 (1H, m), 3.56 (3H, s), 4.87 (2H, s), 6.41-6.49 (2H, m), 6.85-6.91 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=9.5 Hz), 11.05 (1H, s)。

實施例 94

N-[6-(3-胺基-2-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產

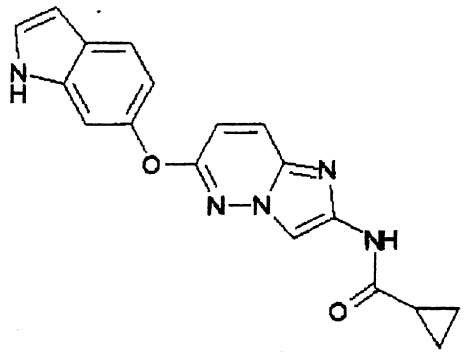


使用 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺(800 mg，2.44 mmol)、3-胺基-2-甲基苯酚(380 mg，2.93 mmol)、碳酸鉀(843 mg，6.10 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺 (6.0 mL)為起使材料並且以與實施例 91 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(454 mg，58%)為黑褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.71-0.87 (4H, m), 1.83-1.98 (1H, m), 1.89 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.32 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.55 (1H, d, J=6.8 Hz), 6.93 (1H, dd, J=8.0, 6.8 Hz), 6.94 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.91 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=9.5 Hz), 11.05 (1H, s)。

實施例 95

N-[6-(1H-吲哚-6-基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產



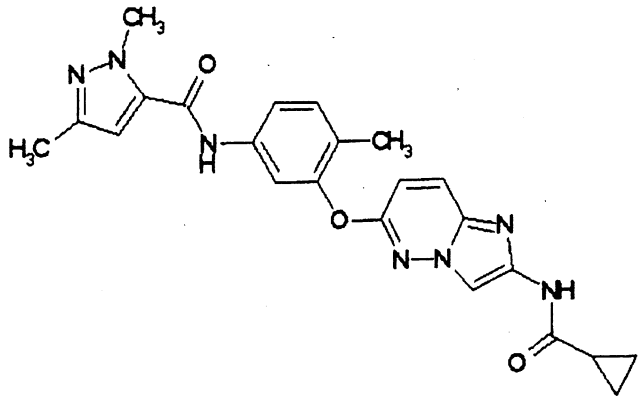
將 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺(473 mg，1.44 mmol)、1H-吲哚-6-醇(250 mg，1.87 mmol)、碳酸鉀(597 mg，4.32 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)之混合物於 110℃攪拌 2 天。將溶劑減壓蒸發，添加乙酸乙酯、四氫呋喃以及水至殘留物，並且將水層以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取三次。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=20/80→85/15)將殘留物純化，以及從乙酸乙酯/己烷沈澱而得標題化合物(48 mg，10%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.70-0.89 (4H, m), 1.83-1.97 (1H, m), 6.47 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.00 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.26 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.33-7.42 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.91 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=9.5 Hz), 11.06 (1H, s), 11.17 (1H, s)。

實施例 96

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-4-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生

產

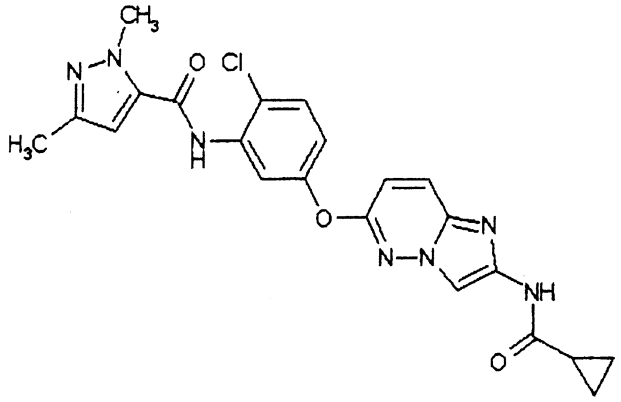


於冰冷卻下添加 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(46.3 mg，0.29 mmol)於四氫呋喃(0.5 mL)之溶液與三乙基胺(68 mg，0.672 mmol)至 N-[6-(5-胺基-2-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(72.6 mg，0.224 mmol)於四氫呋喃(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，以乙酸乙酯萃取三次。將有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物過濾，以乙酸乙酯/己烷洗滌而得標題化合物(64 mg，64%)之褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.70-0.88 (4H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.3, 1.9 Hz), 7.60 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.92 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.5 Hz), 10.18 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 97

N-[2-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



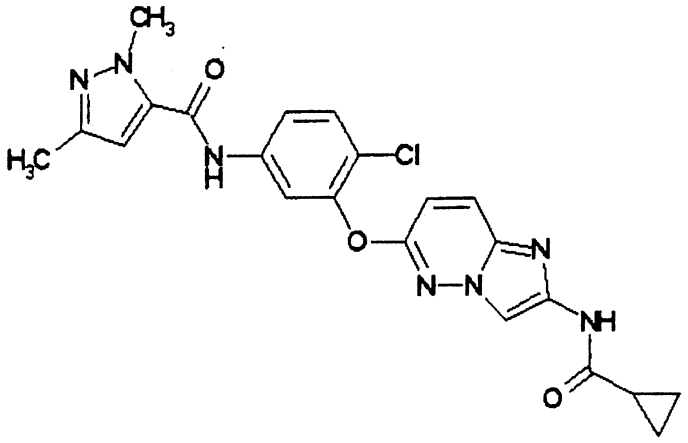
使用 N-[6-(3-胺基-4-氯苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(128 mg，0.373 mmol)、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(77.2 mg，0.485 mmol)、三乙基胺(113 mg，1.12 mmol)以及四氫呋喃(5.0 mL)為起始物質並且以與實施例 96 相同的方法進行反應，所得之標題化合物(77 mg，44%)為白色粉末。熔點 255℃。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.86 (4H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.20 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.26 (1H, dd, J=8.9, 2.8 Hz), 7.54 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.96 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.99 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 98

N-[4-氯-3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡

-6-基}氧基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

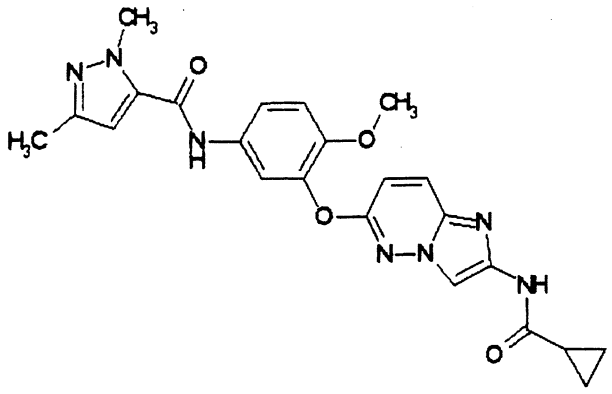


使用 N-[6-(5-胺基-2-氯苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(131 mg，0.382 mmol)、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(91 mg，0.573 mmol)、三乙基胺(116 mg，1.15 mmol)以及四氫呋喃(5.0 mL)並且為起始物質並且以與實施例 96 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(163 mg，92%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.67-0.82 (4H, m), 1.81-1.94 (1H, m), 2.16 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J=9.6, 1.6 Hz), 7.59 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.83 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.91 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.34 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 99

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-4-甲氧基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

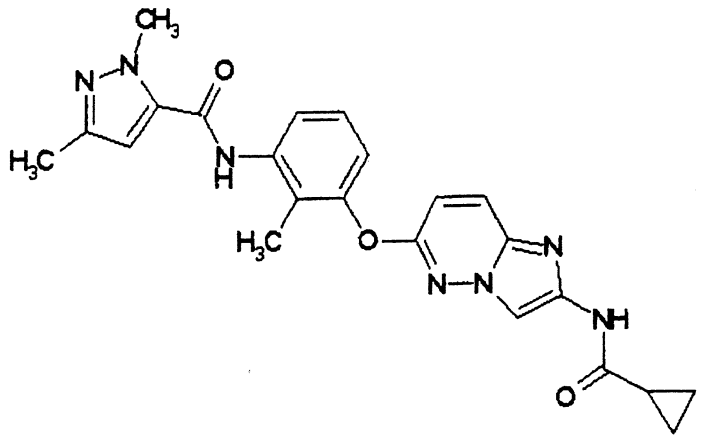


使用 N-[6-(5-胺基-2-甲氧基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(129 mg，0.379 mmol)、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(78.3 mg，0.493 mmol)、三乙基胺(115 mg，1.14 mmol) 以及四氫呋喃(5.0 mL)為起始物質並且以與實施例 96 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(124 mg，71%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.85 (4H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.19 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.9, 2.5 Hz), 7.68 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.89 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=9.5 Hz), 10.15 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 100

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

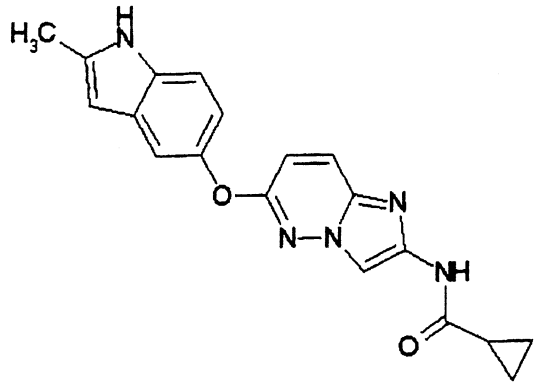


使用 N-[6-(3-胺基-2-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(130 mg，0.402 mmol)、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(83 mg，0.523 mmol)、三乙基胺(122 mg，1.21 mmol)以及四氫呋喃(5.0 mL)為起始物質並且以與實施例 96 相同的方式進行反應，並且以與實施例 96 相同的方式進行，所得之標題化合物(146 mg，82%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.87 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.20 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J=6.8, 2.3 Hz), 7.25-7.36 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.95 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 101

N-{6-[(2-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基}環丙烷甲醯胺之生產

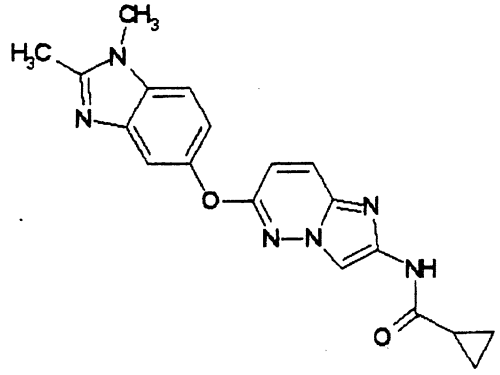


使用 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)環丙烷甲醯胺(272 mg，0.830 mmol)、2-甲基-1H-吲哚-5-醇(244 mg，1.66 mmol)、碳酸鉀(344 mg，2.49 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3.0 mL)為起始物質並且以與實施例 95 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(56 mg，19%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.85 (4H, m), 1.82-1.97 (1H, m), 2.39 (3H, s), 6.13 (1H, s), 6.86 (1H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 6.95 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.23 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.88 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=9.5 Hz), 11.05 (2H, s)。

實施例 102

N-{6-[(1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基}環丙烷甲醯胺之生產

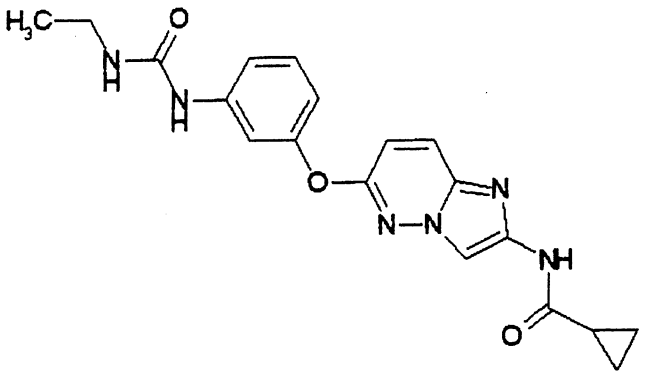


使用 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)環丙烷甲醯胺(254 mg，0.774 mmol)、1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-醇(163 mg，1.06 mmol)、碳酸鉀(267 mg，1.94 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3.0 mL)為起始物質並且以與實施例 95 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(79 mg，28%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.84 (4H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.77 (3H, s), 7.00 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.86 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=9.8 Hz), 11.05 (1H, s)。

實施例 103

N-[6-(3-{[(乙基胺基)羰基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺之生產



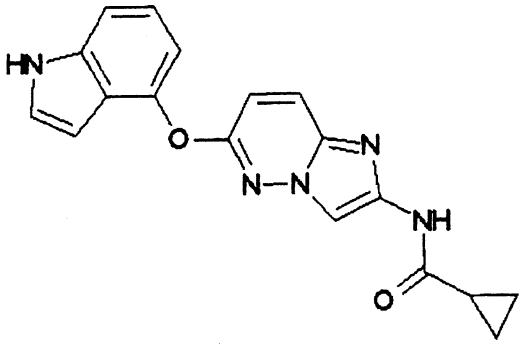
添加異氰酸乙酯(409μL，5.17 mmol)至N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(160 mg，0.517 mmol)於吡啶(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌24小時。將溶劑減壓蒸發，添加乙酸乙酯以及飽和碳酸氫鈉水溶液至殘留物，水層以乙酸乙酯萃取三次。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物過濾，以及以乙酸乙酯/己烷洗滌而得標題化合物(136 mg，69%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.86 (4H, m), 1.00 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.83-1.95 (1H, m), 2.97-3.12 (2H, m), 6.13 (1H, t, J=5.5 Hz), 6.72 (1H, dd, J=8.0, 2.5 Hz), 6.99 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.2, 1.1 Hz), 7.25 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.42 (1H, t, J=1.9 Hz), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.61 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例104

N-[6-(1H-吲哚-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙

烷甲醯胺之生產

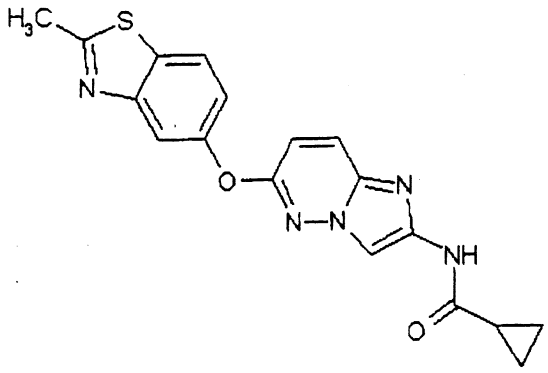


使用 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺(353 mg，1.08 mmol)、1H-吲哚-4-醇(241 mg，1.82 mmol)、碳酸鉀(446 mg，3.23 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)為起始物質並且以與實施例95相同的方式進行反應，所得之標題化合物(66 mg，18%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.70-0.86 (4H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 6.16-6.23 (1H, m), 6.85 (1H, dd, J=7.8, 0.8 Hz), 7.01 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.12 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.26-7.37 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=9.6 Hz), 11.06 (1H, s), 11.37 (1H, s)。

實施例 105

N-{6-[(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基}環丙烷甲醯胺之生產

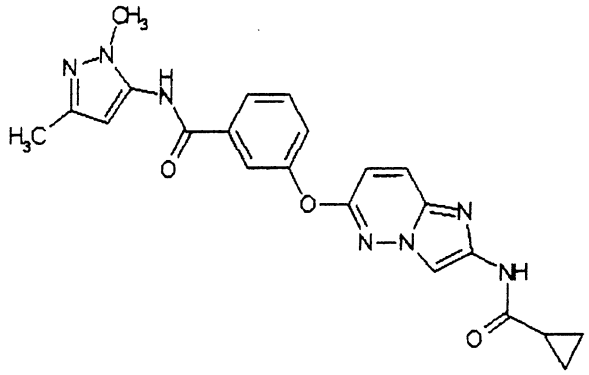


使用 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)環丙烷甲醯胺(355 mg，1.08 mmol)、2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-醇(286 mg，1.73 mmol)、碳酸鉀(448 mg，3.24 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(4.0 Ml)為起始物質並且以與實施例95相同的方式進行反應，所得之標題化合物(275 mg，70%)為淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.86 (4H, m), 1.83-1.97 (1H, m), 2.82 (3H, s), 7.09 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.7, 2.3 Hz), 7.82 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.92 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.7 Hz), 11.07 (1H, s)。

實施例 106

3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲醯胺之生產



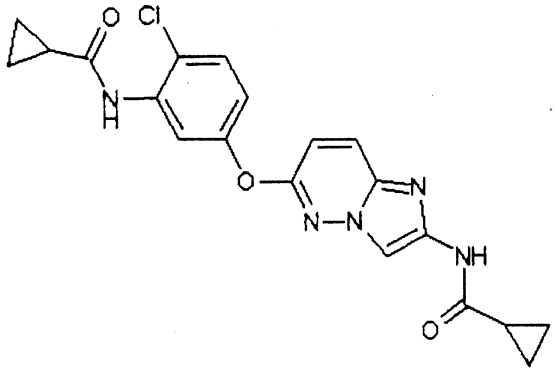
添加 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺(47.8 mg，0.43 mmol)、1-羥基苯并三唑(58 mg，0.43 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(82.4 mg，0.43 mmol)以及三乙基胺(45 mg，0.43 mmol)至 3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯甲酸(121 mg，0.358 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 24 小時。將溶劑減壓蒸發，添加乙酸乙酯、四氫呋喃以及水至殘留物，並且將水層以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取三次。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=20/80→90/10，接著甲醇/乙酸乙酯=0/100→15/85)將殘留物純化，並且從乙酸乙酯/己烷沈澱而得標題化合物(116 mg，75%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.85 (4H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.12 (3H, s), 3.56 (3H, s), 6.02 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.50-7.57 (1H, m), 7.63 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.79-7.92 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.31 (1H, s), 11.09 (1H,

s)。

實施例 107

N-[2-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]環丙烷甲醯胺之生產

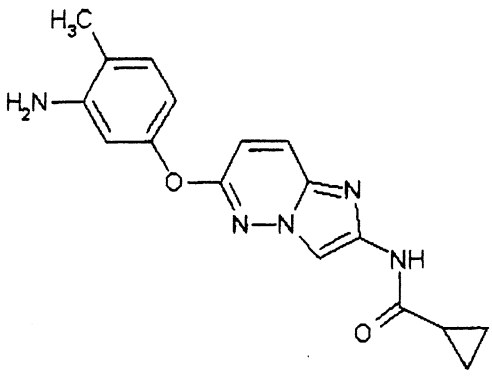


使用 N-[6-(3-胺基-4-氯苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.435 mmol)、環丙烷碳醯氯(71.8 mg，0.652 mmol)、三乙基胺(132 mg，1.30 mmol)以及四氫呋喃(17 mL)為起始物質並且以與實施例 96 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(156 mg，87%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.70-0.89 (8H, m), 1.84-1.98 (1H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.7, 2.8 Hz), 7.56 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.95 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.83 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 108

N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產

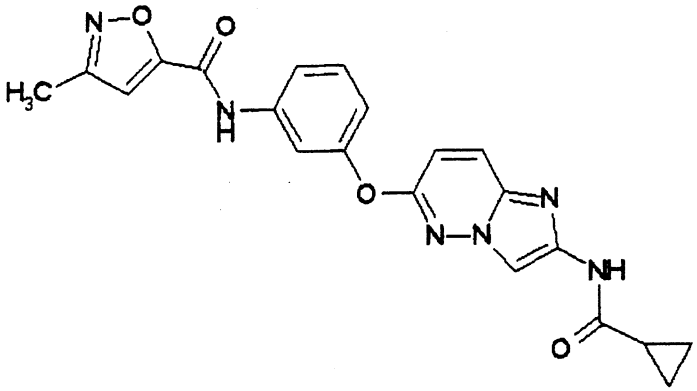


利用微波合成器將 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)環丙烷甲醯胺(743 mg，2.26 mmol)、3-胺基-4-甲基苯酚(446 mg，3.62 mmol)、碳酸鉀(782 mg，5.66 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)之混合物於 180℃ 攪拌 30 分鐘。將溶劑減壓蒸發，添加乙酸乙酯、四氫呋喃以及水至殘留物，並且將水層以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取三次。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=17/83→75/25)將殘留物純化而得標題化合物(424 mg，58%)之褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.86 (4H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 2.04 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.28 (1H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 6.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.93 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.95 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.96 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=9.3 Hz), 11.07 (1H, s)。

實施例 109

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]-3-甲基異噁唑-5-甲醯胺之生產

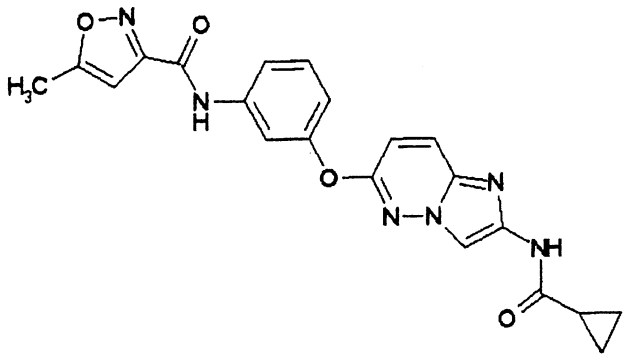


添加 N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)與草醯氯(75.8 μL，0.88 mmol)至 3-甲基異噁唑-5-羧酸(87 mg，0.679 mmol)於四氫呋喃(2.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物溶解於四氫呋喃(1 mL)後，添加至 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(140 mg，0.453 mmol)於四氫呋喃(12 mL)之溶液中。接著，添加三乙基胺(138 mg，1.36 mmol)至混合物，並且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，並且以乙酸乙酯萃取三次，並以飽和鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鈉乾燥，並且過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=20/80→80/20)將殘留物純化，以及從乙酸乙酯/己烷沈澱而得標題化合物(42 mg，22%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.87 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.32 (3H, s), 7.01-7.14 (3H, m), 7.45 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.62-7.74 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.8 Hz), 10.82 (1H, s), 11.10 (1H, s)。

實施例 110

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-5-甲基異噁唑-3-甲醯胺之生產



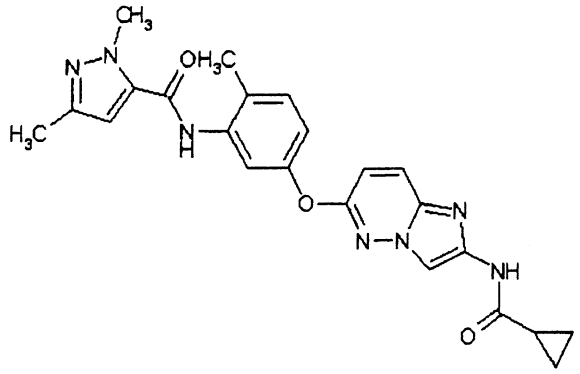
使用 5-甲基異噁唑-3-羧酸(87 mg，0.679 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、草醯氯(75.8 μL，0.88 mmol)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(140 mg，0.453 mmol)、三乙基胺(138 mg，1.36 mmol)以及四氫呋喃(15 mL)為起始物質並且以與實施例 109 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(109 mg，58%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.86 (4H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.50 (3H, s), 6.66 (1H, d, J=0.9 Hz), 6.97-7.10 (2H, m), 7.43 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.63-7.77 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.4 Hz), 10.78 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 111

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生

產

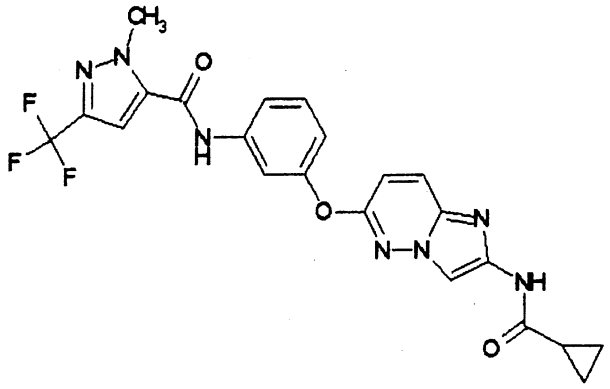


於冰冷卻下添加 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(136 mg， 0.856 mmol)於四氫呋喃(0.5 mL)之溶液與三乙基胺(200 mg，1.98 mmol)至 N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(213 mg，0.659 mmol)於四氫呋喃(10 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，並且以乙酸乙酯萃取三次，有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，並且過濾。將溶劑減壓蒸發，將殘留物過濾並以乙酸乙酯/己烷洗滌而得標題化合物(222 mg，77%)之白色粉末。熔點 223℃。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.89 (4H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.93 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.81 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 112

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



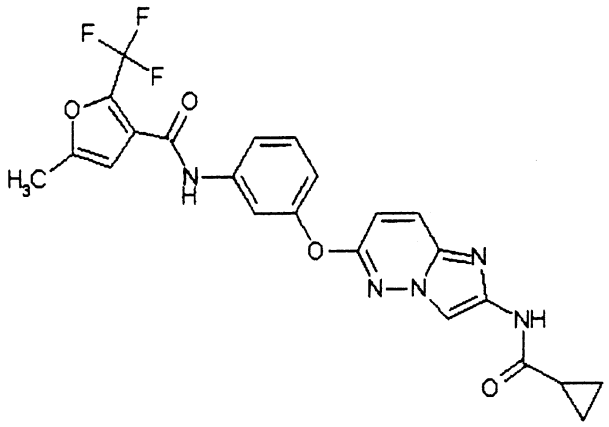
使用 1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羧酸(100 mg，0.515 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、草醯氯(60 μL，0.7 mmol)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(122.5 mg，0.396 mmol)、三乙基胺(120 mg，1.19 mmol)以及四氫呋喃(15 mL)為起始物質並且以與實施例 109 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(149 mg，78%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.85 (4H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 4.15 (3H, s), 7.05 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.46 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.50 (1H, s), 7.59-7.64 (1H, m), 7.66 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.53 (1H, s), 11.10 (1H, s)。

實施例 113

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}

氧基)苯基]-5-甲基-2-(三氟甲基)-3-呋喃甲醯胺之生產

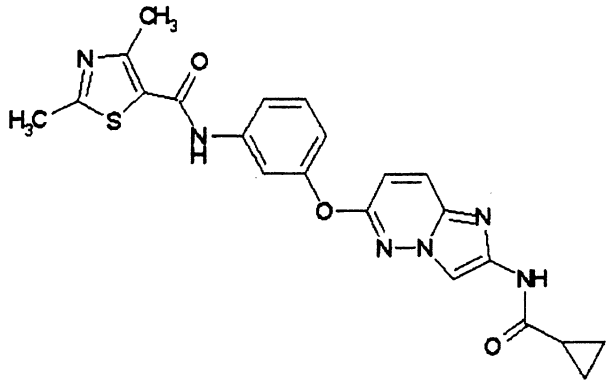


使用 5-甲基-2-(三氟甲基)-3-呋喃羧酸(133.6 mg，0.668 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、草醯氯(75μL，0.868 mmol)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(159 mg，0.514 mmol)、三乙基胺(156 mg，1.54 mmol)以及四氫呋喃(15 mL)為起始物質並且以與實施例 109 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(145 mg，58%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.86 (4H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.40 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.43 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.56 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.63 (1H, t, J=2.0 Hz), 7.97 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.50 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 114

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺之生產

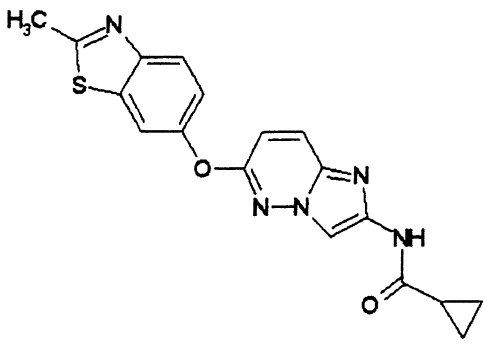


使用 2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(78.8 mg，0.50 mmol)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(129 mg，0.417 mmol)、1-羥基苯并三唑(68 mg，0.50 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(96 mg，0.50 mmol)、三乙基胺(50 mg，0.50 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)為起始物質並且以與實施例 106 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(133 mg，71%)為白色粉末。熔點 249℃。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.88 (4H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.65 (3H, s), 7.00 (1H, dd, J=7.6, 1.9 Hz), 7.06 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.41 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.62 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.97 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.5 Hz), 10.22 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 115

N-{6-[(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基}環丙烷甲醯胺之生產

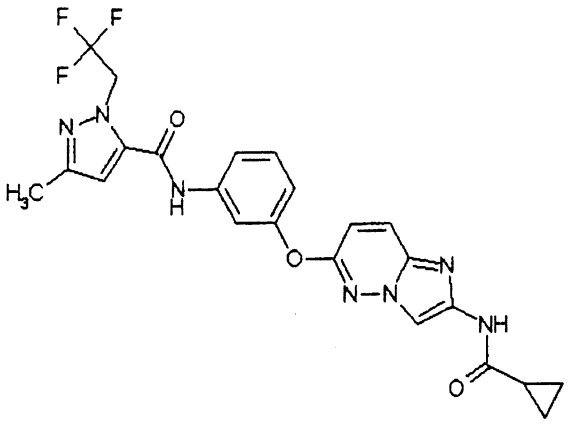


使用 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)環丙烷甲醯胺(309 mg，0.942 mmol)、2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-醇(250 mg，1.51 mmol)、碳酸鉀(390 mg，2.83 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)為起始物質並且以與實施例 95 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(151 mg，44%)為淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.71-0.83 (4H, m), 1.83-1.94 (1H, m), 2.79 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.37 (1H, dd, J=8.8, 2.5 Hz), 7.90-7.99 (3H, m), 8.02 (1H, d, J=9.6 Hz), 11.06 (1H, s)。

實施例 116

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]-3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

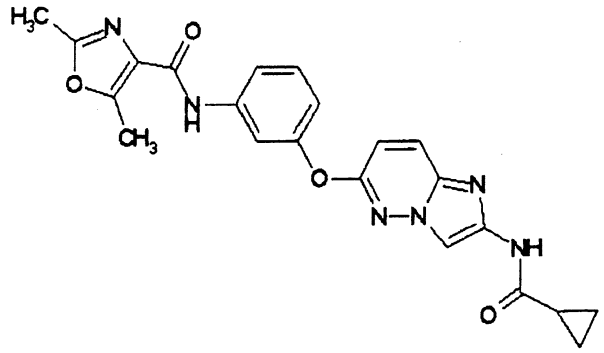


使用 3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-5-羧酸(175 mg， 0.84 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、草醯氯(91 μL，1.01 mmol)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.646 mmol)、三乙基胺(196 mg，1.94 mmol)以及四氫呋喃(15 mL)為起始物質並且以與實施例 109 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(281 mg，87%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.86 (4H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 2.25 (3H, s), 5.40 (2H, q, J=8.9 Hz), 7.00 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.58-7.69 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.4 Hz), 10.45 (1H, s), 11.10 (1H, s)。

實施例 117

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺之生產

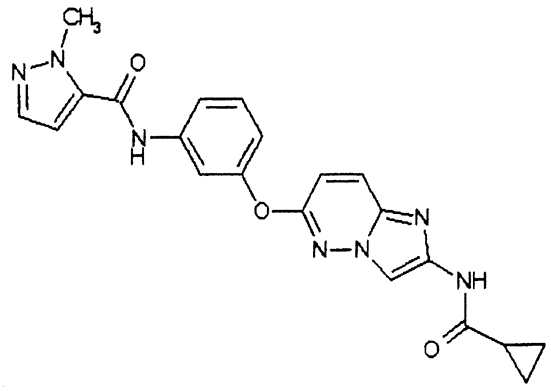


添加 2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-碳醯氯(135 mg，0.847 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(1.0 mL)之溶液至 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(202 mg，0.652 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)之溶液中，並且將混合物於 0℃攪拌 1 小時。添加乙酸乙酯/四氫呋喃與飽和碳酸氫鈉水溶液至混合物，並且將水層以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取三次。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=20/80→90/10)將殘留物純化，以及從乙酸乙酯/己烷沈澱而得標題化合物(213 mg，76%)之白色粉末。熔點 224℃。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.87 (4H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.56 (3H, s), 6.96 (1H, dd, J=8.3, 2.1 Hz), 7.05 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.38 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.72 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.80 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.98 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.5 Hz), 10.12 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 118

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



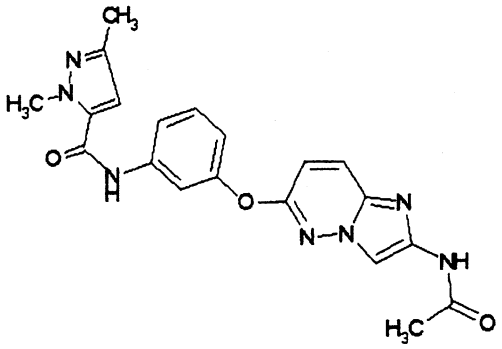
添加 N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)與草醯氯(91 μL，1.01 mmol)至 1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(106 mg，0.840 mmol)於四氫呋喃(2.0 mL)之溶液中，並且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將溶劑減壓蒸發，將殘留物溶解於 N,N-二甲基乙醯胺(1 mL)中，並添加至 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.646 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(5.0 mL)之溶液。將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋，並且以乙酸乙酯萃取三次，以及將有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉過濾，並且過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=30/70→95/5)將殘留物純化並且從乙酸乙酯/己烷沈澱而得標題化合物(241 mg，89%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.87 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 4.07 (3H, s), 7.00-7.05 (1H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.44 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.53 (1H,

d, J=2.1 Hz), 7.59-7.69 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.33 (1H, s), 11.10 (1H, s)。

實施例 119

N-(3-{[2-(乙醯胺基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基]氧基}苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



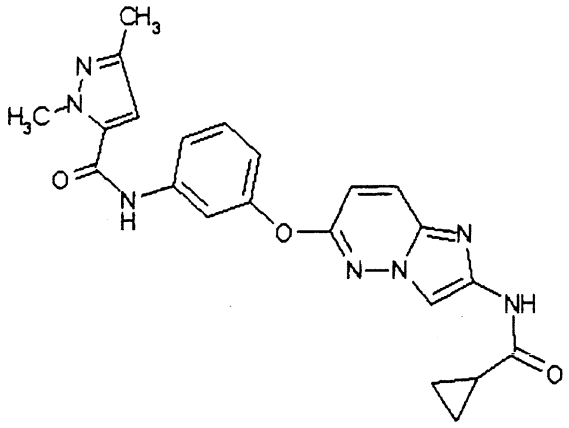
添加 N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)與草醯氯(135 μL，1.55 mmol)至 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羧酸(109 mg，0.85 mmol)於四氫呋喃之溶液(4.0 mL)，並且將混合物於室溫攪拌 1 小時。將溶劑減壓蒸發，將殘留物於 N,N-二甲基乙醯胺(2.0 mL)之溶液滴加至 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]乙醯胺(200 mg，0.71 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(2.0 mL)之溶液中。在將反應物於室溫攪拌 1 小時之後。添加水至反應混合物，並且以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取混合物，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且以乙酸乙酯洗滌殘留物而得標題化合物(182 mg，67%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.07 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.98-7.03 (1H, m),

7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.42 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.59-7.63 (1H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.24 (1H, s), 10.80 (1H, s)。

實施例 120

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



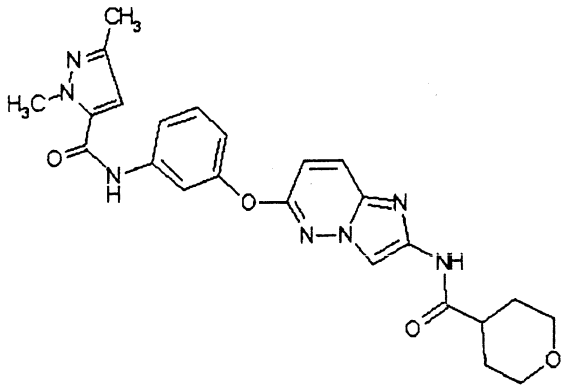
添加 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(185 mg，1.16 mmol)至 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.65 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(2.0 mL)之溶液。在於室溫攪拌 1 小時之後。添加水至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，將殘留物藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=1/2→乙酸乙酯)純化並於己烷/乙酸乙酯中沈澱而得標題化合物(70 mg，25%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.79-0.83 (4H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 2.19 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.99-7.03 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz),

7.43 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.60-7.64 (1H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.24 (1H, s), 11.10 (1H, s)。

實施例 121

1,3-二甲基-N-[3-({2-[(四氫-2H-吡喃-4-基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



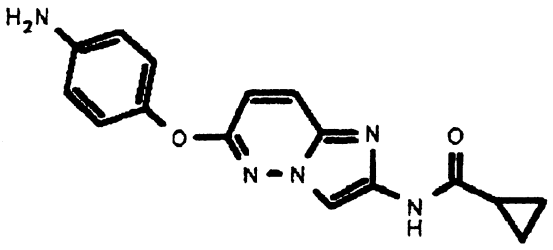
使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]四氫-2H-吡喃-4-甲醯胺(200 mg，0.57 mmol)、三乙基胺(237 μL，1.70 mmol)、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(180 mg，1.13 mmol)以及四氫呋喃(6.0 mL)為起始物質並且以與實施例 96 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(73 mg，27%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.58-1.72 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.63-2.78 (1H, m), 3.27-3.37 (2H, m), 3.86-3.92 (2H, s), 3.98 (3H, s), 6.83 (1H, s), 6.98-7.03 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.43 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.59-7.63 (1H, m), 7.67-7.70 (1H, m),

8.03 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.26 (1H, s), 10.82 (1H, s)。

實施例 122

N-[6-(4-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產

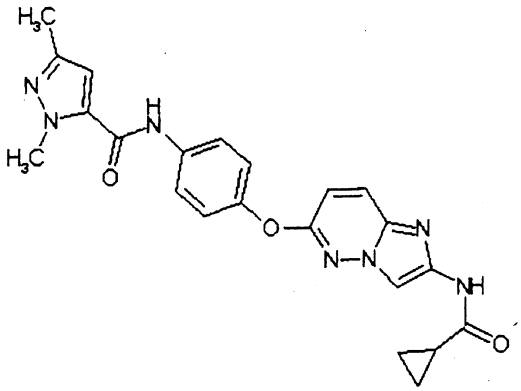


添加第三丁醇鉀(0.36 g，3.17 mmol)至 4-胺基苯酚(0.33 g，3.05 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液，接著將混合物於室溫攪拌 2 小時。添加 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺(0.80 g，2.44 mmol) 與碳酸鉀(0.17 g，1.22 mmol)至反應混合物，並且利用微波合成器將混合物於 150℃加熱攪拌 30 分鐘。在反應混合物冷卻之後，添加飽和鹽水至混合物，並且以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取混合物，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=1/2→乙酸乙酯)將殘留物純化而得標題化合物(376 mg，50%)之深褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.81 (4H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 5.09 (2H, s), 6.57-6.61 (2H, s), 6.88-6.94 (3H, m), 7.89-7.97 (2H, m), 11.05 (1H, s)。

實施例 123

N-[4-({2-[((環丙基羰基)胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基]苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

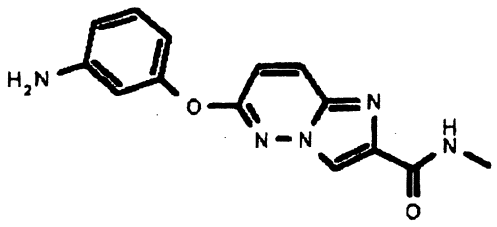


使用 N-[6-(4-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(220 mg， 0.71 mmol)、三乙基胺(0.30 mL，2.13 mmol)、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(230 mg，1.42 mmol)以及四氫呋喃(6.6 mL)為起始物質並且以與實施例96相同的方式進行反應，所得之標題化合物(84 mg，27%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.82 (4H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.21 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.25 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.78 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.22 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 124

6-(3-胺基苯氧基)-N-甲基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-甲醯胺之生產

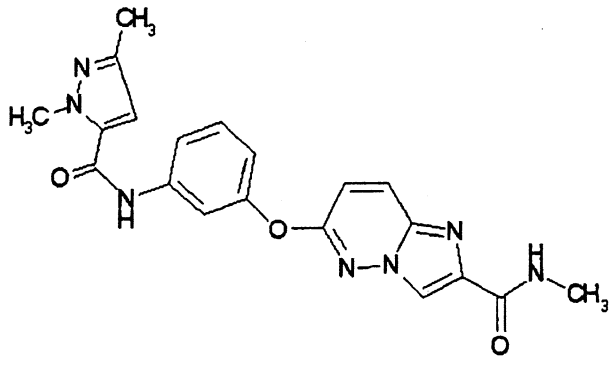


使用 6-碘-N-甲基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-甲醯胺(0.30 g，0.99 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(3.0 mL)、碳酸鉀(275 mg，1.99 mmol)以及 3-胺基苯酚 163 mg，1.49 mmol)為起始物質並且以與實施例 91 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(0.10 g，36%)為深褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.77 (3H, d, J=5.1 Hz), 5.34 (2H, s), 6.32-6.40 (2H, m), 6.43-6.47 (1H, m), 7.06 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.13 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.15 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.34 (1H, s), 8.37 (1H, q, J=5.1 Hz)。

實施例 125

6-(3-{[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)羰基]胺基}苯氧基)-N-甲基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-甲醯胺之生產



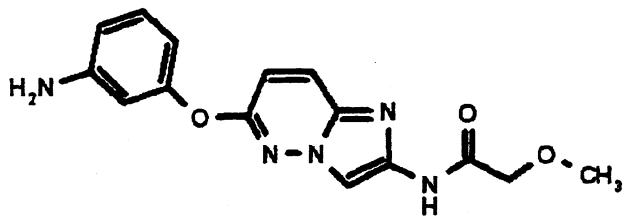
添加 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(253 mg，1.59

mmol)至 6-(3-胺基苯氧基)-N-甲基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-甲醯胺(250 mg，0.88 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(2.5 mL)之溶液。在於室溫攪拌 1 小時之後，添加水至反應混合物，過濾收集沈澱物。以水、乙腈以及乙醚洗滌所得之殘留物而得標題化合物(262 mg，73%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.20 (3H, s), 2.77 (3H, d, J=5.1 Hz), 3.99 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.04-7.09 (1H, m), 7.24 (1H, d, J=9.9 Hz), 7.44 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.57-7.64 (1H, m), 7.71-7.74 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.34 (1H, s), 8.35-8.41 (1H, m), 10.28 (1H, s)。

實施例 126

N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-2-甲氧基乙醯胺之生產



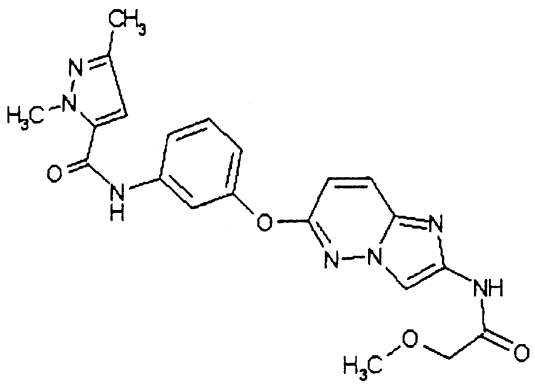
使用 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-甲氧基乙醯胺(0.60 g，1.81 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(6.0 mL)、碳酸鉀(499 mg，3.61 mmol)以及 3-胺基苯酚(296 mg，2.71 mmol)為起始物質並且以與實施例 91 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(0.29 g，51%)為深褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.35 (3H, s), 4.06 (2H,

s), 5.32 (2H, s), 6.28-6.37 (2H, s), 6.41-6.45 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.05 (1H, t, J=8.1 Hz), 8.01 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.04 (1H, s), 10.57 (1H, s)。

實施例 127

N-[3-({2-[(甲氧基乙醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

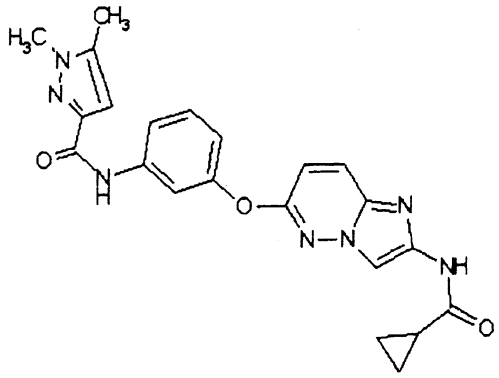


使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]-2-甲氧基乙醯胺(200 mg，0.64 mmol)、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(162 mg，1.02 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)為起始物質並且以與實施例 120 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(176 mg，64%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.19 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.82 (1H, s), 6.97-7.04 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.43 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.58-7.64 (1H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.3 Hz), 10.24 (1H, s), 10.59 (1H, s)。

實施例 128

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺之生產



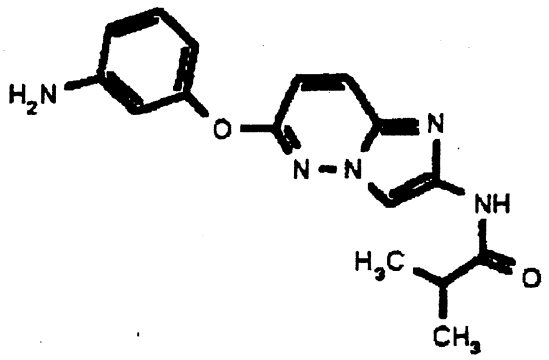
添加 N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)與草醯氯(135 μL，1.55 mmol)至 1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸(109 mg，0.78 mmol)於四氫呋喃(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 1 小時。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物於四氫呋喃(2.0 mL)之溶液滴加至 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-2-環丙基甲醯胺(200 mg，0.65 mmol)以及三乙基胺(360 μL，2.59 mmol)於四氫呋喃(4.0 mL)之溶液。在於室溫攪拌 2 小時之後，添加水至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=1/4→乙酸乙酯)將殘留物純化，並且從己烷/乙酸乙酯沈澱而得標題化合物(118 mg，42%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.83 (4H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 2.30 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.54 (1H, s), 6.91-6.96 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=9.6 Hz),

7.37 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.69-7.73 (1H, m), 7.76-7.78 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.10 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 129

N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-2-甲基丙醯胺之生產

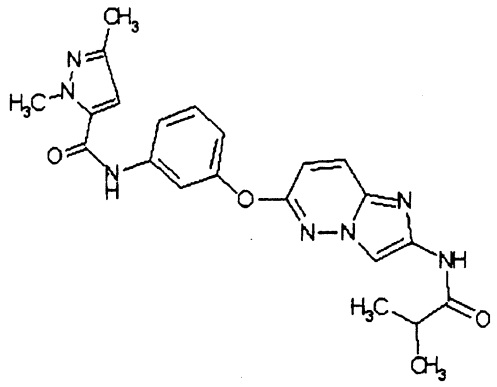


使用 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-甲基丙醯胺(0.60 g，1.82 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(6.0 mL)、碳酸鉀(502 mg，3.63 mmol)以及 3-胺基苯酚(278 mg，2.54 mmol)為起始物質並且以與實施例 91 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(0.26 g，47%)為深褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.09 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.66-2.74 (1H, m), 5.32 (2H, s), 6.27-6.36 (2H, m), 6.40-6.44 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.05 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.94-8.02 (2H, m), 10.74 (1H, s)。

實施例 130

N-(3-{[2-(異丁醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基}苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

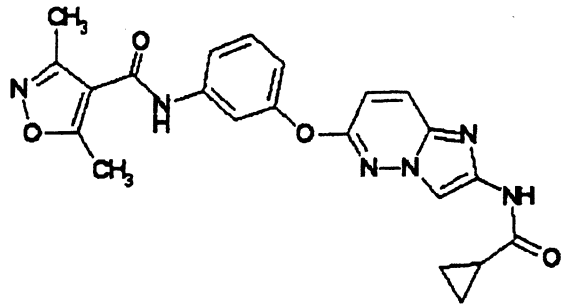


使用 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羧酸(108 mg，0.77 mmol)、四氫呋喃(3.2 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(134 μL，1.54 mmol)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-2-甲基丙醯胺(200 mg，0.64 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)為起始物質並且以與實施例 119 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(201 mg，72%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.08 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.19 (3H, s), 2.65-2.74 (1H, m), 3.98 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.98-7.02 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.42 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.59-7.63 (1H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.24 (1H, s), 10.75 (1H, s)。

實施例 131

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3,5-二甲基異噁唑-4-甲醯胺之生產

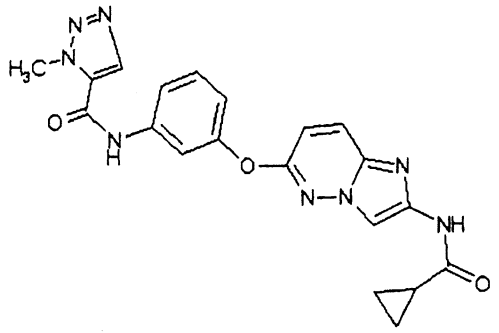


使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-2-環丙基甲醯胺(160 mg，0.52 mmol)、N,N-二甲基乙醯胺(3.2 mL)以及 3,5-二甲基異噁唑-4-碳醯氯(99 mg，0.62 mmol)並且以與實施例 120 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(163 mg，73%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.79-0.82 (4H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.54 (3H, s), 6.98-7.02 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.42 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.48-7.51 (1H, m), 7.61-7.64 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.19 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 132

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲醯胺之生產

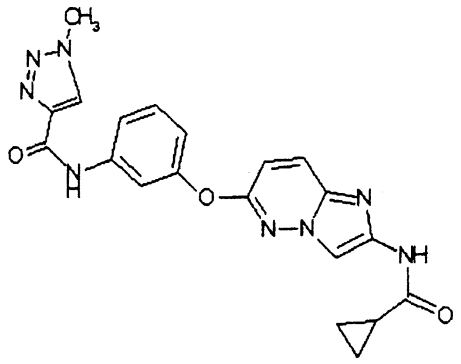


使用 1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(99 mg，0.78 mmol)、四氫呋喃(4.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(135 μL，1.55 mmol)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]-2-環丙基甲醯胺(200 mg，0.65 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)為起始物質並且以與實施例 119 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(182 mg，67%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.79-0.82 (4H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 4.23 (3H, s), 7.02-7.09 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.56-7.65 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.37 (1H, s), 10.61 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 133

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲醯胺之生產

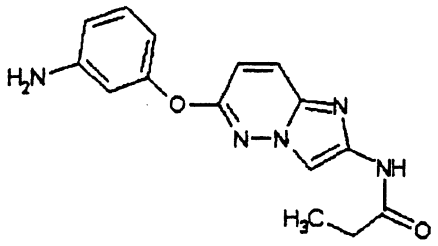


使用 1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧酸(99 mg，0.78 mmol)、四氫呋喃(4.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(135 μL，1.55 mmol)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-2-環丙基甲醯胺(200 mg，0.65 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)為起始物質並且以與實施例 119 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(189 mg，70%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.79-0.82 (4H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 4.12 (3H, s), 6.98 (1H, dd, J=11.3, 2.3 Hz), 7.06 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.40 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.72-7.76 (1H, m), 7.78-7.81 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.66 (1H, s), 10.60 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 134

N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]丙醯胺之生產

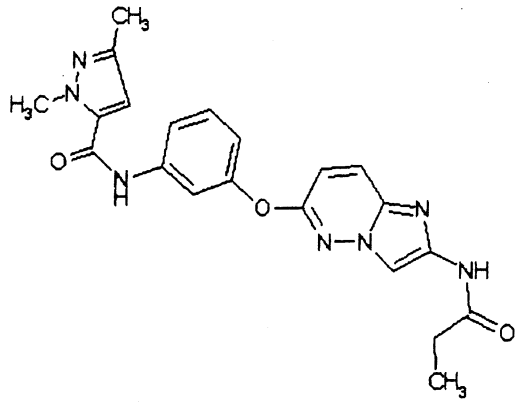


添加第三丁醇鉀(355 mg，3.16 mmol)至 3-胺基苯酚(331 mg，3.0 mol)於 N,N-二甲基甲醯胺(8.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。添加 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)丙醯胺(0.80 g，2.53 mmol)與碳酸鉀(175 mg，1.27 mmol)至反應混合物，並且將混合物於 140℃攪拌 16 小時。添加飽和鹽水至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=1/2)將殘留物純化以及從己烷/乙酸乙酯沈澱而得標題化合物(420 mg，56%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.07 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.37 (2H, q, J=7.5 Hz), 5.31 (2H, s), 6.27-6.35 (2H, m), 6.40-6.44 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.98 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.00 (1H, d, J=1.5 Hz), 10.73 (1H, s)。

實施例 135

1,3-二甲基-N-(3-{[2-(丙醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基}苯基)-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

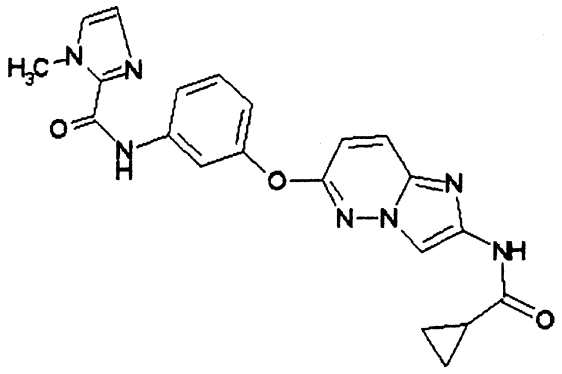


使用 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-羧酸(113 mg，0.81 mol)、四氫呋喃(4.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(141 μL，1.61 mmol)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]丙醯基甲醯胺(200 mg，0.67 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)為起始物質並且以與實施例 119 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(190 mg，67%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.07 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.19 (3H, s), 2.37 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.98 (3H, s), 6.83 (1H, s), 6.99-7.04 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.43 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.60-7.64 (1H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.25 (1H, s), 10.77 (1H, s)。

實施例 136

N-[3-({2-[((環丙基羰基)胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基]苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺之生產

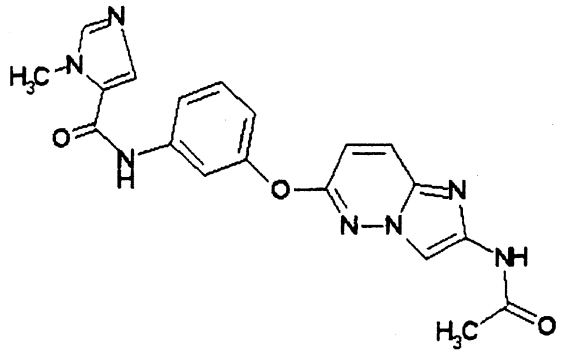


使用 1-甲基-1H-咪唑-2-羧酸(36.7 mg，0.29 mol)、四氫呋喃(1.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(51 μL，0.58 mmol)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]-2-基]環丙基甲醯胺(75 mg，0.24 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(1.5 mL)為起始物質並且以與實施例 119 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(48 mg，47%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.82 (4H, m), 1.91-1.97 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.97 (1H, dd, J=8.1, 1.5 Hz), 7.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.07 (1H, s), 7.39 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.44-7.45 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.78-7.80 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.43 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 137

N-(3-{[2-(乙醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基]氧基}苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲醯胺之生產

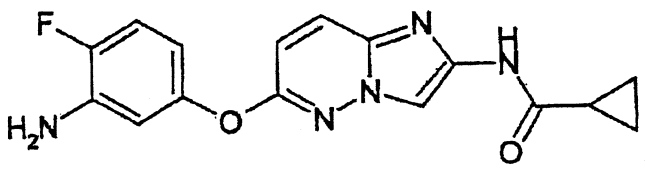


使用 1-甲基-1H-咪唑-5-羧酸(80 mg，0.64 mol)、四氫呋喃(3.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(111 μL，1.27 mmol)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]乙醯胺(150 mg，0.53 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(3.0 mL)為起始物質並且以與實施例119相同的方式進行反應，所得之標題化合物(98 mg，47%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.07 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.96-7.00 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.42 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.57-7.61 (1H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.3 Hz), 10.16 (1H, s), 10.81 (1H, s)。

實施例 138

N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產

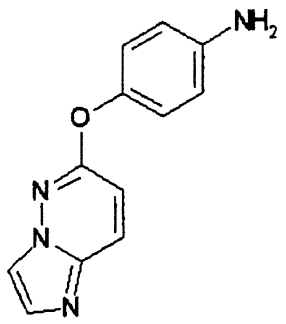


將 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)環丙烷甲醯胺(2.62 g，8.0 mmol)、3-胺基-4-氟苯酚(2.03 g，16.0 mmol)、碳酸鉀(1.66 g，12.0 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於 150℃攪拌 15 小時。添加四氫呋喃/乙酸乙酯與飽和鹽水至反應混合物，並且濾除不溶物。將濾液以乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=20/80→0/100)將殘留物純化，並且從乙酸乙酯再結晶而得標題化合物(1.91 g，73%)之淺黃色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.90 (4H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 5.36 (2H, s), 6.30-6.40 (1H, m), 6.50-6.60 (1H, m), 6.96 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.00-7.10 (1H, m), 7.95 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=9.8 Hz), 11.06 (1H, s)。

實施例 139

4-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯胺之生產



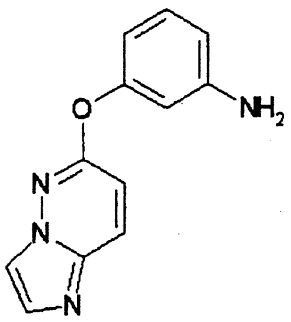
將 6-氯咪唑并[1,2-b]嗒哄(768 mg，5.0 mmol)、4-胺基苯酚(818 mg，7.5 mmol)、碳酸鉀(2073 mg，15.0 mmol)

以及 N-甲基吡咯啶酮(5.0 mL)之混合物於 120℃攪拌 18 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉水溶液稀釋，並且以乙酸乙酯萃取。將有機層以 1N 氫氧化鈉水溶液與飽和鹽水洗滌，並且減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=70/30→0/100)將殘留物純化，並且從二異丙醚沈澱而得標題化合物(759 mg，67%)之灰色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 5.07 (2H, s), 6.60 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.00 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.61 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=9.8 Hz)。

實施例 140

3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯胺



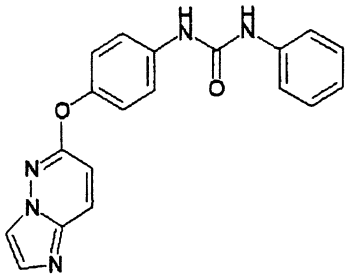
將 6-氯咪唑并[1,2-b]嗒哄(1536 mg，10.0 mmol)、3-胺基苯酚(1419 mg，13.0 mmol)、碳酸鉀(4146 mg，30.0 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(10 mL)之混合物於 120℃攪拌 48 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉水溶液稀釋，並且以乙酸乙酯萃取。將有機層以 1N 氫氧化鈉水溶液與飽和鹽水洗滌，並且減壓濃縮。藉由 NH 矽膠管柱層析(己烷/乙酸

乙酯=70/30→0/100)將殘留物純化，並且從二異丙醚沈澱而得標題化合物(932 mg，41%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 5.29 (2H, s), 6.31-6.35 (1H, m), 6.37 (1H, t, J=2.2 Hz), 6.42-6.47 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.06 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.65 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.08 (1H, s), 8.13 (1H, d, J=9.8 Hz)。

實施例 141

N-[4-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯基]-N'-苯脲之生產



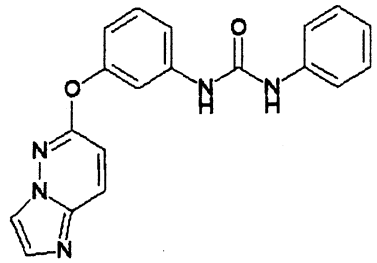
添加異氰酸苯酯(0.104 mL，0.96 mmol)至 4-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯胺(181 mg，0.80 mmol)與三乙基胺(0.011 mL，0.08 mmol)於四氫呋喃(10 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物減壓濃縮，並且藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→90/10)將殘留物純化，以及從乙酸乙酯沈澱而得標題化合物(223 mg，81%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 6.97 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.09 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.28

(2H, t, J=7.6 Hz), 7.46 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.64 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=9.8 Hz), 8.70 (1H, s), 8.76 (1H, s)。

實施例 142

N-[3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯基]-N'-苯脲之生產

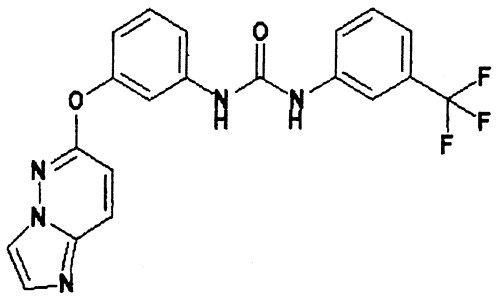


添加異氰酸苯酯(0.104 mL，0.96 mmol)至 3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯胺(181 mg，0.80 mmol)與三乙基胺(0.011 mL，0.08 mmol)於四氫呋喃(10 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物減壓濃縮，並且藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→90/10)將殘留物純化，以及從乙酸乙酯沈澱而得標題化合物(196 mg，71%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 6.85-6.90 (1H, m), 6.97 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.11 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.22-7.31 (3H, m), 7.36 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.43 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.51 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J=0.9 Hz), 8.08 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.72 (1H, s), 8.87 (1H, s)。

實施例 143

N-[3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯基]-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲之生產

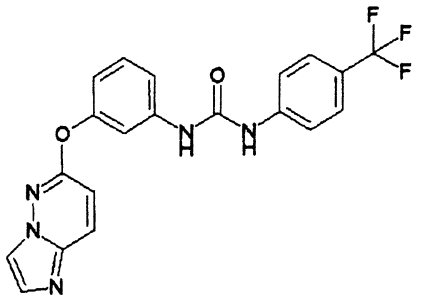


添加異氰酸 3-(三氟甲基)苯酯(0.154 mL，1.12 mmol)至 3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯胺(181 mg，0.80 mmol)與三乙基胺(0.040 mL，0.29 mmol)於四氫呋喃(10 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→90/10)將殘留物純化，並且從甲醇沈澱而得標題化合物(205 mg，62%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 6.89-6.94 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.26-7.34 (2H, m), 7.38 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.47-7.60 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=0.9 Hz), 7.99 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=9.8 Hz), 9.01 (1H, s), 9.11 (1H, s)。

實施例 144

N-[3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯基]-N'-[4-(三氟甲基)苯基]脲之生產

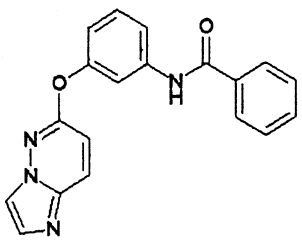


添加異氰酸 4-(三氟甲基)苯酯(0.100 mL，0.70 mmol)至 3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯胺(113 mg，0.50 mmol)與三乙基胺(0.040 mL，0.29 mmol)於四氫呋喃(10 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 18 小時。將混合物減壓濃縮，並且將殘留物從甲醇沈澱而得標題化合物(103 mg，50%)之白色化合物。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 6.86-6.94 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.24-7.31 (1H, m), 7.38 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.51 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.58-7.68 (5H, m), 8.08 (1H, s), 8.18 (1H, d, J= 9.8 Hz), 9.00 (1H, s), 9.16 (1H, s)。

實施例 145

N-[3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯基]苯甲醯胺之生產

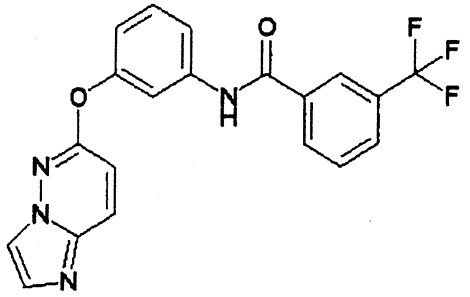


添加苯甲醯氯(0.116 mL，1.00 mmol)至 3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯胺(113 mg，0.50 mmol)於 N-甲基吡咯啶酮(1.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉水溶液稀釋，並且以乙酸乙酯萃取。將有機層以 1N 氫氧化鈉水溶液與飽和鹽水洗滌，並且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→75/25)將殘留物純化，並且從乙酸乙酯沈澱而得標題化合物(122 mg，74%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.01-7.06 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.50-7.64 (3H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 7.77 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.92-7.97 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=9.8 Hz), 10.39 (1H, s)。

實施例 146

N-[3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



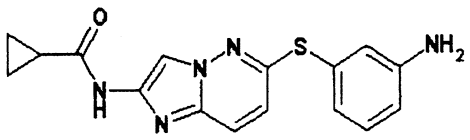
添加 3-(三氟甲基)苯甲醯氯(0.151 mL，1.00 mmol)至 3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯胺(113 mg，0.50 mmol)於 N-甲基吡咯啶酮(1.0 mL)之溶液，並且將混合物

於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉水溶液稀釋，並且以乙酸乙酯萃取。將有機層以 1N 氫氧化鈉水溶液與飽和鹽水洗滌，並且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→5/25)將殘留物純化，並且從二異丙醚沈澱而得標題化合物(195 mg，98%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.05-7.10 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.47 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.67-7.71 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.75 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.79 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.98 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.09 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.29 (1H, s), 10.61 (1H, s)。

實施例 147

N-{6-[(3-胺基苯基)硫基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基}環丙烷甲醯胺之生產



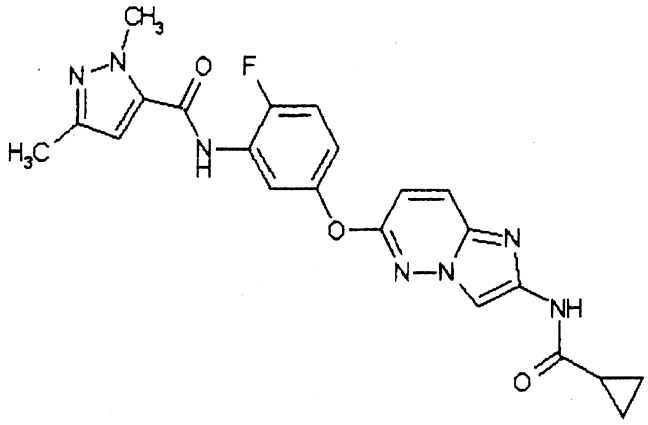
將 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺(500 mg，1.52 mmol)、3-胺基苯硫醇(381 mg，3.04 mmol)、碳酸鉀(630 mg，4.56 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)之混合物於 80℃攪拌 3 小時。將反應混合物以水稀釋，並且以乙酸乙酯萃取。將有機層減壓濃縮，並且藉由矽膠管

柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→80/20)將殘留物純化，以及從乙酸乙酯沈澱而得標題化合物(396 mg，80%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.79-0.86 (4H, m), 1.89-1.99 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.61-6.66 (1H, m), 6.66-6.70 (1H, m), 6.74 (1H, t, J=1.9 Hz), 6.83 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.11 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.86 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.14 (1H, s), 11.16 (1H, s)。

實施例 148

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



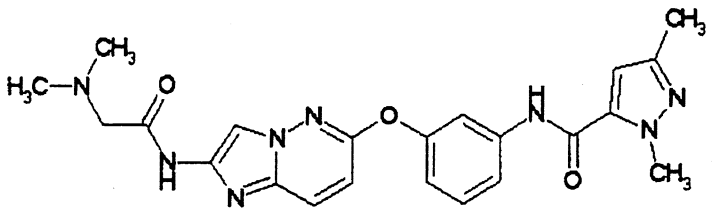
於冰冷卻下添加 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(51 mg，0.321 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(1.0 mL)之溶液至 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg，0.306 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於冰冷卻下，添加碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，

以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯=0/100→5/95)將殘留物純化，以及從甲醇/乙酸乙酯再結晶而得標題化合物(88.8 mg，65%)之淺黃色結晶。熔點 237℃。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.90 (4H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.19 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.15-7.25 (1H, m), 7.40 (1H, t, J=9.6 Hz), 7.50-7.60 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.10 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 149

N-[3-({2-[(N,N-二甲基甘胺醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

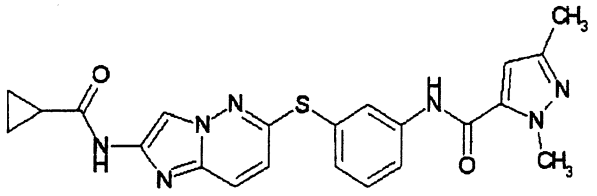


添加 1,3-二甲基吡唑-5-碳醯氯(270 mg，1.7 mmol)至 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2 基]-N^2,N^2-二甲基甘胺醯胺(196 mg，0.6 mmol)於 N-甲基吡咯啶酮(5.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 5 小時。將反

應混合物以 1N 氫氧化鈉水溶液稀釋，並且以乙酸乙酯萃取。將有機層減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→60/40)將殘留物純化，並且從乙酸乙酯沈澱而得標題化合物(131 mg，49%)之白色粉末。熔點 210℃。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.19 (3H, s), 2.27 (6H, s), 3.13 (2H, s), 3.98 (3H, s), 6.83 (1H, s), 6.99-7.04 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.43 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.59-7.64 (1H, m), 7.68 (1H, t, J=2.1 Hz), 8.04 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.25 (1H, s), 10.37 (1H, s)。

實施例 150

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



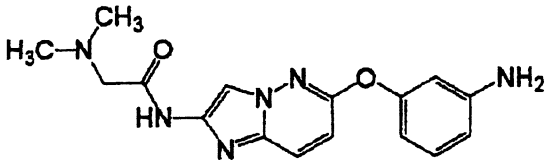
添加 1,3-二甲基吡唑-5-碳醯氯(159 mg，1.0 mmol)至 N-{6-[(3-胺基苯基)硫基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基}環丙烷甲醯胺(195 mg，0.6 mmol)於 N-甲基吡咯啶酮(3.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物以水稀釋，並且以乙酸乙酯萃取。將有機層減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→70/30)將

殘留物純化，以及從甲醇沈澱而得標題化合物(245 mg，91%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.87 (4H, m), 1.89-1.99 (1H, m), 2.19 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.31-7.36 (1H, m), 7.47 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.81-7.86 (1H, m), 7.90 (1H, dd, J=9.4, 0.5 Hz), 7.99 (1H, t, J=1.9 Hz), 8.15 (1H, s), 10.25 (1H, s), 11.16 (1H, s)。熔點 251℃。

實施例 151

N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2 基]-N^2,N^2-二甲基甘胺醯胺之生產



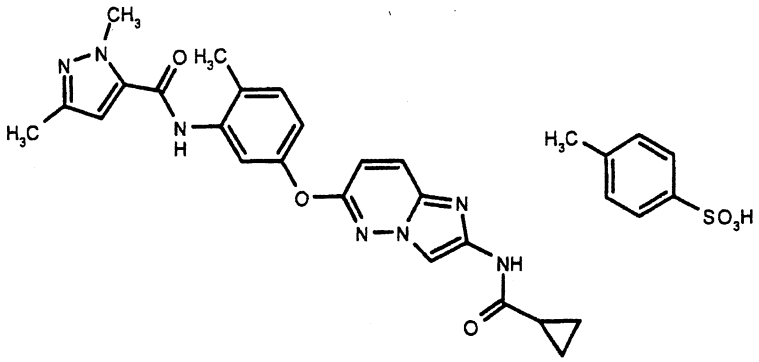
利用微波合成器將 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-N^2,N^2-二甲基甘胺醯胺(517 mg，1.5 mmol)、3-胺基苯酚(491 mg，4.5 mmol)、碳酸鉀(415 mg，3.0 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3.0 mL)之混合物於 180℃攪拌 40 分鐘。以水稀釋反應混合物，並且過濾收集沈澱物。以乙酸乙酯洗滌所得之固體而得標題化合物(410 mg，84%)之褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.27 (6H, s), 3.13 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.28-6.33 (1H, m), 6.36 (1H, t, J=2.1 Hz), 6.41-6.46 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.05 (1H, t, J=8.1 Hz), 8.01 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.04 (1H,

s), 10.35 (1H, s)。

實施例 152

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺　對甲苯磺酸鹽之生產



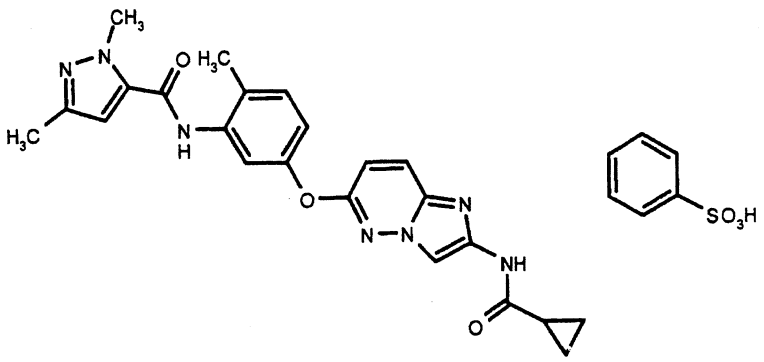
添加乙醇(80 mL)至 N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(2.00 g，4.49 mmol)，並且將混合物加熱至 70℃以得均勻溶液。添加對甲苯磺酸單水合物(0.90 g，4.71 mmol)至混合物，並且將混合物自然冷卻至室溫。將溶劑減壓蒸發。添加己烷/乙醇(3/1，40 mL)至所得之殘留物，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。過濾收集沈澱之結晶，並且以己烷/乙醇(3：1)洗滌。藉由加熱將所得之結晶溶解於乙醇(40 mL)中並且將混合物自然冷卻至室溫。過濾收集沈澱之結晶，並且以乙醇洗滌。將結晶於 70℃減壓乾燥 3 小時而得標題化合物(2.34 g，84%)之白色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.85 (4H, m),

1.87-1.97 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.09-7.15 (4H, m), 7.29 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.47-7.51 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.81 (1H, s), 11.17 (1H, s)。

實施例 153

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺 苯磺酸鹽之生產



使用 N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(2.00 g，4.49 mmol)、乙醇(100 mL)以及苯磺酸單水合物(0.83 g，4.71 mmol)，並且以與實施例 152 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(2.02 g，75%)為白色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.84 (4H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.06-7.12 (2H, m), 7.26-7.36

(5H, m), 7.57-7.61 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.79 (1H, s), 11.13 (1H, s)。

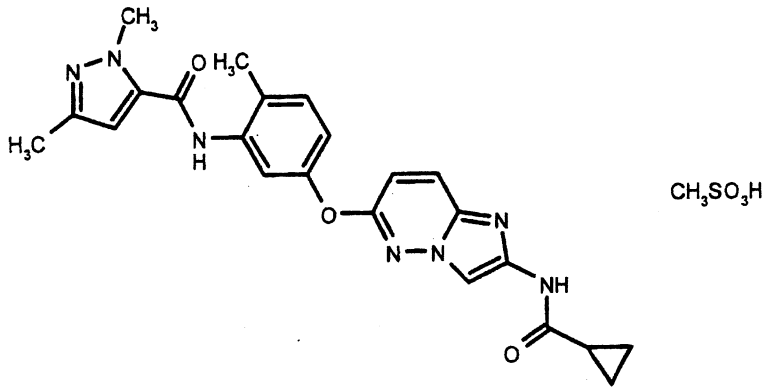
元素分析($C_{23}H_{23}N_7O_3 \cdot C_6H_6O_3S$)

計算值：C, 57.70；H, 4.84；N, 16.24。

發現值：C, 57.73；H, 4.80；N, 16.30。

實施例 154

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺　甲磺酸鹽之生產



使用 N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(2.00 g，4.49 mmol)、乙醇(80 mL)以及甲磺酸(0.34 mL，4.71 mmol)，並且以與實施例 152 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(1.63 g，67%)為白色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.79-0.84 (4H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.07-7.12 (2H, m), 7.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.7 Hz),

7.94 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.80 (1H, s), 11.13 (1H, s)。

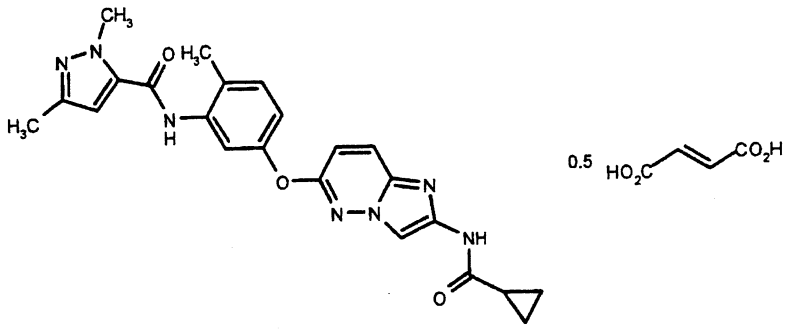
元素分析($C_{23}H_{23}N_7O_3 \cdot CH_4O_3S$)

計算值：C, 53.23；H, 5.03；N, 18.10。

發現值：C, 53.14；H, 5.05；N, 18.15。

實施例 155

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺 0.5 富馬酸鹽之生產



添加乙醇(100 mL)至 N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(2.00 g，4.49 mmol)，並且將混合物加熱至 75℃以得均勻溶液。添加富馬酸(0.55 g，4.71 mmol)至混合物，並且將混合物自然冷卻至室溫以及攪拌 3 小時。過濾收集沈澱之結晶，並且以乙醇洗滌。將所得之母液減壓濃縮，並且添加乙醇(30 mL)至所得之殘留物。將混合物於 60℃攪拌 30 分鐘。將混合物冷卻至室溫並且靜置 2 小時，以及過濾收集沈澱之結晶，以及以乙醇洗滌。將結晶於 70℃減壓乾燥 3 小時而得標題化合物(1.73 g，

77%)之白色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.83 (4H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.6, 2.6 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.94 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.80 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

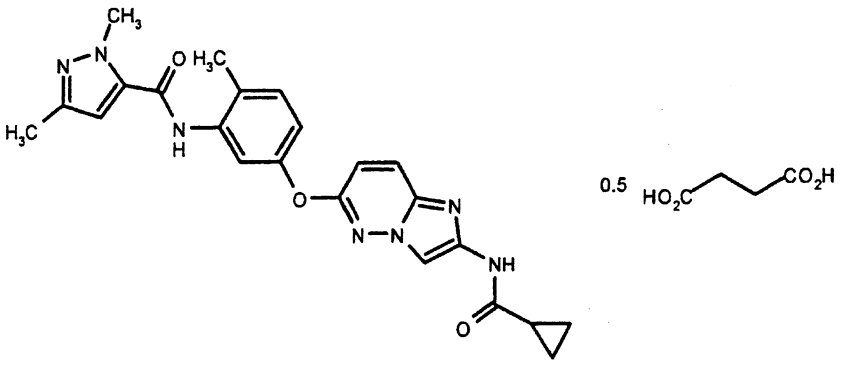
元素分析($C_{23}H_{23}N_7O_3 \cdot 0.5C_4H_4O_4$)

計算值：C, 59.63；H, 5.00；N, 19.47。

發現值：C, 59.58；H, 4.98；N, 19.47。

實施例 156

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺 0.5 琥珀酸鹽



使用 N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(2.00 g，4.49 mmol)、乙醇(100 mL)以及琥珀酸(0.56 g，4.71 mmol)，並且以與實施例 155 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(1.04 g，46%)為白色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.83 (4H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.49 (2H, s), 3.97 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.3, 2.6 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.79 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

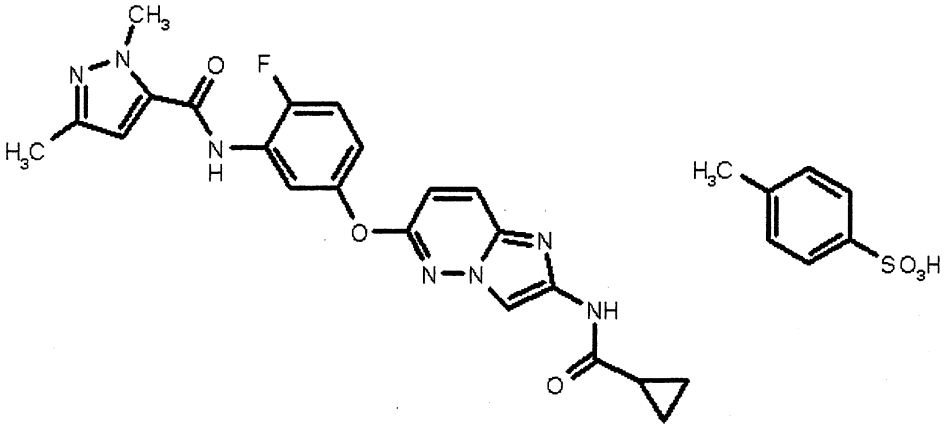
元素分析($C_{23}H_{23}N_7O_3 \cdot 0.5C_4H_6O_4$)

計算值：C, 59.52；H, 5.19；N, 19.43。

發現值：C, 59.36；H, 5.19；N, 19.37。

實施例 157

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺 對甲苯磺酸鹽之生產

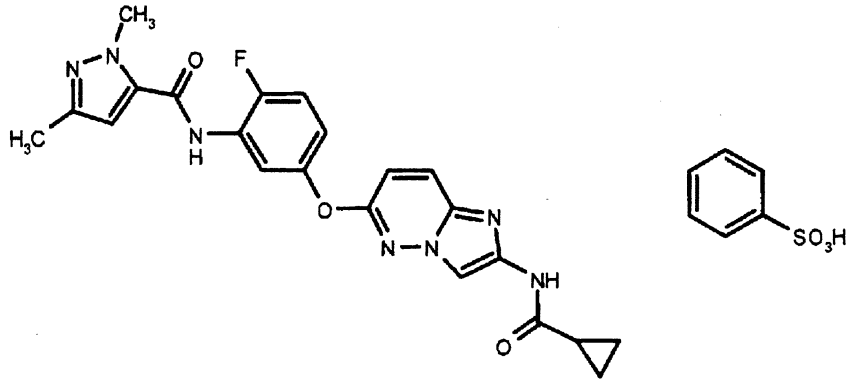


添加四氫呋喃(5.0 mL)與乙醇(5.0 mL)至 N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(225 mg，0.5 mmol)，於 70℃溶解，並且添加對甲苯磺酸單水合物(95 mg，0.5 mmol)。再添加乙醇(15.0 mL)至混合物並且將不

溶物濾除。將濾液濃縮，添加乙酸乙酯(10 mL)與乙醇(10 mL)，並且將混合物再度濃縮。添加乙酸乙酯(10 mL)與乙醇(1.0 mL)，並且讓混合物於室溫靜置6小時。過濾收集沈澱之結晶，以少量的乙醇與乙醚連續洗滌，並且於80℃減壓乾燥6小時而得標題化合物(285 mg，92%)之白色結晶。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.11 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.15-7.25 (1H, m), 7.40 (1H, t, J=9.6 Hz), 7.47 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.10 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 158

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺　苯磺酸鹽之生產



添加乙醇(50 mL)至 N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基

-1H-吡唑-5-甲醯胺(1.00 g，2.23 mmol)，並且將混合物於80℃攪拌20分鐘。添加苯磺酸單水合物(0.41 g，2.33 mmol)至混合物，並且將混合物進一步攪拌10分鐘。將不溶物藉由過濾而除去，並且將混合物自然冷卻至室溫。讓混合物於室溫靜置16小時，並且過濾收集沈澱之結晶並以乙醇洗滌。將沈澱之結晶於80℃減壓乾燥6小時而得標題化合物(1.17 g，86%)之白色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.84 (4H, m), 1.88-1.97 (1H, m), 2.19 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.30-7.34 (3H, m), 7.41 (1H, t, J=9.5 Hz), 7.52-7.56 (1H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.10 (1H, s), 11.11 (1H, s)。

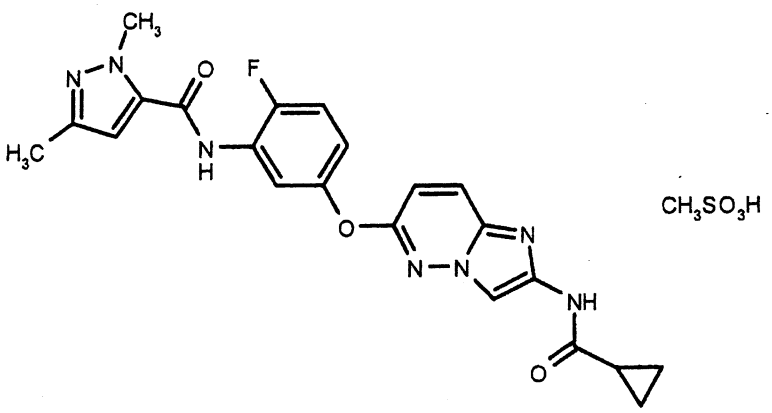
元素分析($C_{22}H_{20}FN_7O_3 \cdot C_6H_6O_3S$)

計算值：C, 55.35；H, 4.31；N, 16.14。

發現值：C, 55.25；H, 4.33；N, 16.14。

實施例159

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺　甲磺酸鹽之生產



將 N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(1.00 g，2.23 mmol)於乙醇(50 mL)之溶液於 70℃攪拌 20 分鐘。添加甲磺酸(0.17 mL，2.33 mmol)至混合物，並且將混合物進一步攪拌 10 分鐘。將混合物自然冷卻至室溫，並且將溶劑減壓蒸發。添加己烷/乙醇(3：1，40 mL)至所得之殘留物，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。過濾收集沈澱之沈澱物，並且以己烷/乙醇(3：1)洗滌。藉由加熱溶解所得之沈澱物於乙醇(40 mL)中，並且將混合物自然冷卻至室溫。過濾收集沈澱之結晶，添加乙酸乙酯(20 mL)至混合物，混合於加熱下於 80℃攪拌。在混合物冷卻至室溫之後，過濾收集沈澱物，以乙酸乙酯洗滌並且於 100℃減壓乾燥 3 小時而得標題化合物(0.32 g，26%)之白色結晶。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.77-0.83 (4H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.18-7.23 (1H, m), 7.39 (1H, t, J=9.6 Hz), 7.51-7.55 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.09

(1H, s), 11.08 (1H, s)。

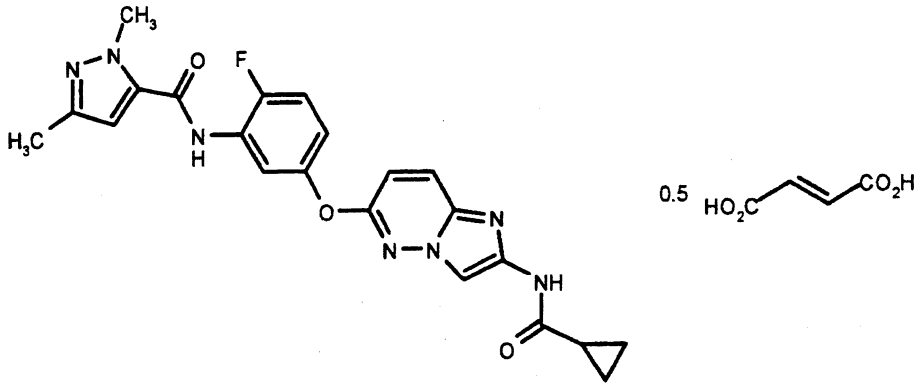
元素分析($C_{22}H_{20}FN_7O_3 \cdot CH_4O_3S$)

計算值：C, 50.64；H, 4.43；N, 17.97。

發現值：C, 50.63；H, 4.38；N, 18.11。

實施例 160

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺 0.5 反丁烯二酯之生產



添加四氫呋喃(100 mL)至 N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(2.00 g，4.45 mmol)，並且將混合物加熱至 60℃以得均勻溶液。添加富馬酸(0.54 g，4.67 mmol)至混合物並且讓混合物冷卻至室溫。將不溶物過濾，添加乙酸乙酯(50 mL)至濾液，並且將溶劑減壓濃縮至 1/4。過濾收集沈澱之結晶，以乙酸乙酯洗滌，並且於 80℃減壓乾燥 3 小時而得標題化合物(1.88 g，83%)之白色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.77-0.82 (4H, m),

1.87-1.96 (1H, m), 2.19 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.61 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.18-7.23 (1H, m), 7.39 (1H, t, J=9.6 Hz), 7.51-7.54 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.09 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

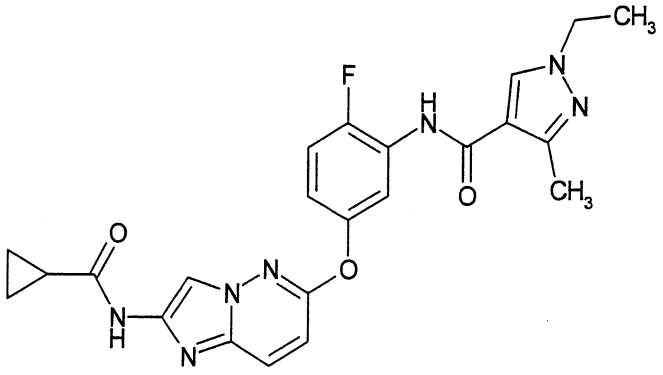
元素分析($C_{22}H_{20}FN_7O_3 \cdot 0.5C_4H_4O_4$)

計算值：C, 56.80；H, 4.37；N, 19.32。

發現值：C, 56.73；H, 4.33；N, 19.24。

實施例 161

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺之生產



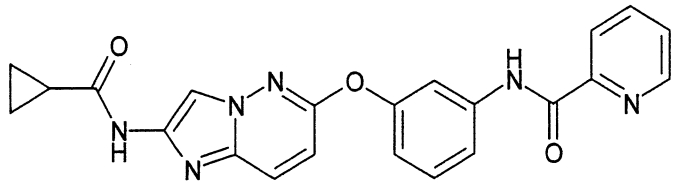
於冰冷卻及攪拌下添加草醯氯(2.23 mL，26.0 mmol)至 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(2.00 g，13.0 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(3 滴)於四氫呋喃(30 mL)之溶液，混合物於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物減壓濃縮。將殘留物於冰冷卻下攪拌使溶解於 N,N-二甲基乙醯胺(20 mL)中，添加 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(3.27 g，10.0 mmol)至其中，並且將

混合物於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉水溶液(50 mL)稀釋，並且以乙酸乙酯/四氫呋喃(1：1，80 mL，40 mL×2)之混合溶劑萃取。將有機層以水(10 mL×3)洗滌，並且減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→70/30)將殘留物純化，並且從乙酸乙酯再結晶而得標題化合物(2.39 g，產率 52%)之白色固體。熔點 199 ℃。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.38 (3H, t, J=7.3Hz), 1.86-1.98 (1H, m), 2.33 (3H, s), 4.09 (2H, q, J=7.3Hz), 7.06 (1H, d, J=9.6Hz), 7.07-7.15 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J=10.2, 9.0Hz), 7.66 (1H, dd, J=6.3, 3.0Hz), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.6, 0.6Hz), 8.39 (1H, s), 9.54 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 162

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]吡啶-2-甲醯胺之生產



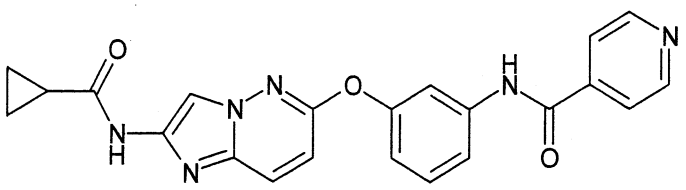
添加吡啶-2-碳醯氯鹽酸鹽(107 mg，0.60 mmol)至 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(155 mg，0.50 mmol)於 N-甲基吡咯啶酮(3 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 18 小時。添加 5%碳酸氫鈉

水溶液至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→80/20)將殘留物純化，以及從乙酸乙酯結晶而得標題化合物(131 mg，產率 63%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.87 (4H, m), 1.86-1.99 (1H, m), 7.02 (1H, ddd, J=8.1, 2.5, 0.7 Hz), 7.07 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.44 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.68 (1H, ddd, J=7.3, 4.7, 1.3 Hz), 7.80-7.85 (1H, m), 7.90 (1H, t, J=2.3 Hz), 7.99 (1H, s), 8.03-8.10 (2H, m), 8.12-8.18 (1H, m), 8.72-8.76 (1H, m), 10.81 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 163

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]異菸鹼醯胺之生產



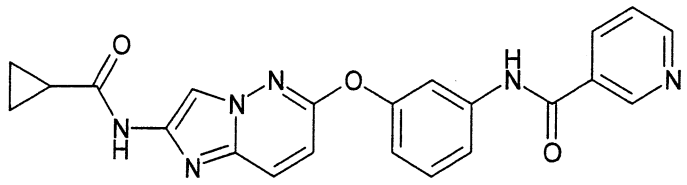
使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(155 mg，0.50 mmol)、N-甲基吡咯啶酮(3 mL)以及吡啶-4-碳醯氯鹽酸鹽(107 mg，0.60 mmol)，並且以與實施例 162 相同的方式進行反應而得標題化合物(163 mg，產率 78%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.84-2.00 (1H, m), 7.01-7.07 (1H, m), 7.08 (1H, d,

J=9.6 Hz), 7.46 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.63-7.69 (1H, m), 7.73 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.82-7.87 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.76-8.81 (2H, m), 10.62 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 164

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]菸鹼醯胺之生產



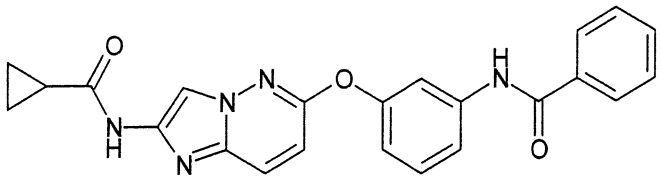
使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(155 mg，0.50 mmol)、N-甲基吡咯啶酮(3 mL)以及吡啶-3-碳醯氯鹽酸鹽(107 mg，0.60 mmol)，並且以與實施例 162 相同的方式進行反應而得標題化合物(89 mg，產率 43%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.87 (4H, m), 1.86-1.99 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.4 Hz), 7.57 (1H, dd, J=7.8, 4.8 Hz), 7.66 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.73 (1H, t, J=1.9 Hz), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.28 (1H, dt, J=7.9, 1.9 Hz), 8.76 (1H, d, J=3.9 Hz), 9.09 (1H, s), 10.57 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 165

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}

氧基)苯基]苯甲醯胺之生產

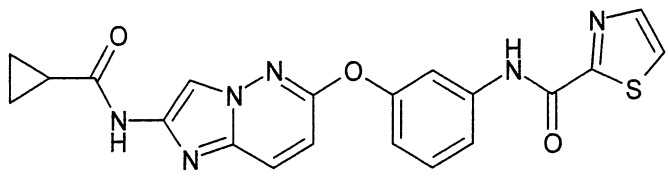


使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(155 mg，0.50 mmol)、N-甲基吡咯啶酮(3 mL)以及苯甲醯氯(0.070 mL，0.60 mmol)，並且以與實施例162相同的方式進行反應，而得標題化合物(176 mg，產率85%)。熔點 265℃。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.86 (4H, m), 1.87-1.99 (1H, m), 7.00 (1H, ddd, J=8.1, 2.4, 0.8 Hz), 7.07 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.43 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.49-7.64 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.74 (1H t, J=2.1 Hz), 7.90-7.97 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.5 Hz), 10.38 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 166

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1,3-噻唑-2-甲醯胺之生產



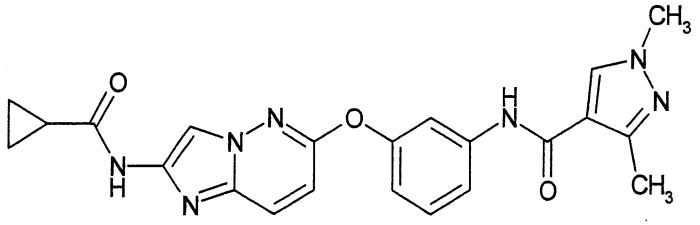
使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(155 mg，0.50 mmol)、N-甲基吡咯啶酮(3 mL)以及 1,3-噻唑-2-碳醯氯(89 mg，0.60 mmol)，並且以與

實施例 162 相同的方式進行反應，而得標題化合物(136 mg，產率 65%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.85 (4H, m), 1.86-1.99 (1H, m), 7.03 (1H, ddd, J=8.2, 2.4, 1.0 Hz), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.44 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.75-7.83 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=9.6, 0.6 Hz), 8.11 (1H, d, J=3.0 Hz), 8.15 (1H, d, J=3.0 Hz), 10.94 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 167

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺之生產



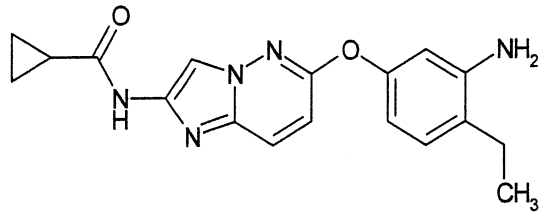
先添加 N,N-二甲基甲醯胺(2 滴)接著添加草醯氯(0.171 mL，2.0 mmol)至 1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸(140 mg，1.0 mmol)於二氯甲烷(10 mL)之懸浮液，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。將反應混合物減壓濃縮。將殘留物以 N-甲基吡咯啶酮(5 mL)稀釋，添加 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(155 mg，0.50 mmol)，並且將混合物於室溫攪拌 6 小時。添加 0.5N 氫氧化鈉水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將有機層減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→70/30)將殘留物純化。將目標區分減壓濃縮，

並且以二異丙醚洗滌殘留物而得標題化合物(126 mg，產率58%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.87 (4H, m), 1.86-1.99 (1H, m), 2.33 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.93 (1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.38 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.64 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.97 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.27 (1H, s), 9.78 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 168

N-[6-(3-胺基-4-乙基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產



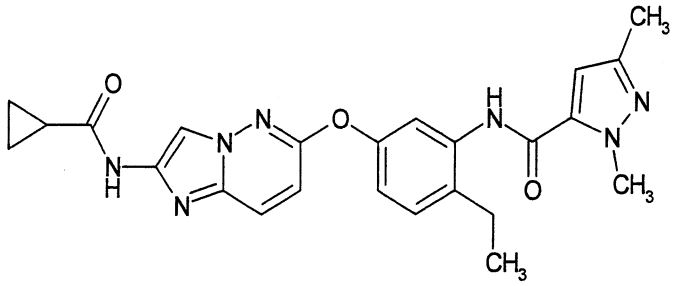
將 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺(984 mg，3.0 mmol)、3-胺基-4-乙基苯酚(617 mg，4.5 mmol)、碳酸鉀(829 mg，6.0 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(9 mL)之混合物於 150℃ 攪拌 24 小時。將反應混合物以水稀釋並且以乙酸乙酯/四氫呋喃(3：1)之混合溶劑萃取。將有機層減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=50/50→0/100)將殘留物純化以及從乙酸乙酯/二異丙醚之混合溶劑再結晶而得標題化合物(706 mg，產率 70%)之卡其色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.88 (4H, m), 1.14

(3H, t, J=7.4 Hz), 1.85-2.00 (1H, m), 2.43 (2H, q, J=7.4 Hz), 5.07 (2H, s), 6.31 (1H, dd, J=8.1, 2.7 Hz), 6.42 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.93 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.95 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.97 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=9.0 Hz), 11.05 (1H, s)。

實施例 169

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-乙基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



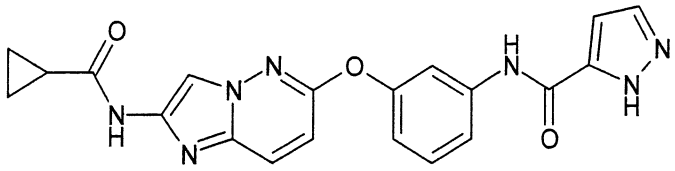
添加 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(143 mg，0.90 mmol)至 N-[6-(3-胺基-4-乙基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(202 mg，0.60 mmol)於 N-甲基吡咯啶酮(3 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 8 小時。添加 1N 氫氧化鈉水溶液至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→80/20)將殘留物純化，以及從乙酸乙酯/二異丙醚之混合溶劑再結晶而得標題化合物(167 mg，產率 61%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.84 (4H, m), 1.15 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.84-2.00 (1H, m), 2.19 (3H, s),

2.63 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.97 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.6, 2.6 Hz), 7.23 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.6Hz), 7.94 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.6, 0.6 Hz), 9.82 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 170

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



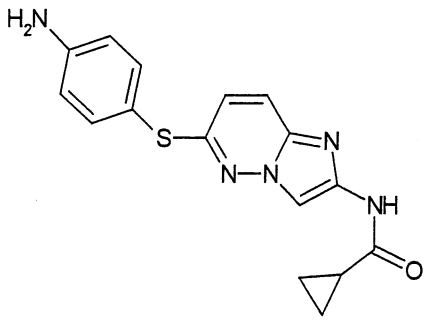
添加 1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(192 mg，1.0 mmol)與三乙基胺(0.279 mL，2.0 mmol)至 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(155 mg，0.50 mmol)、1H-吡唑-5-羧酸(84 mg，0.75 mmol)、1-羥基苯并三唑(101 mg，0.75 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之混合物，並且將混合物於室溫攪拌 18 小時。添加水至反應混合物，並且以乙酸乙酯/四氫呋喃之混合溶劑萃取混合物。將有機層減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→70/30)將殘留物純化以及從乙酸乙酯再結晶而得標題化合物(43 mg，產率 21%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.88 (4H, m), 1.87-1.99 (1H, m), 6.76 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J=8.1,

1.8 Hz), 7.05 (1H d, J=9.6 Hz), 7.39 (1H, t, J=8.4 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.79 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.20 (1H, s), 11.07 (1H, s), 13.42 (1H, s)。

實施例 171

N-{6-[(4-胺基苯基)硫基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基}環丙烷甲醯胺之生產



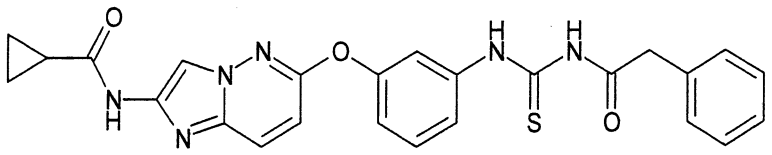
添加碳酸鉀(1.27 g，9.14 mmol)與 4-胺基硫酚(0.92 g，7.31 mmol)至 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)-2-甲基環丙烷甲醯胺(2.0 g，6.10 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(20.0 mL)之溶液，並且將混合物於 80℃攪拌 4 小時。在混合物冷卻至室溫之後，添加水至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以及以無水硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓蒸發，並且過濾收集殘留物以及以乙酸乙酯洗滌而得標題化合物 (1.53 g，77%)之褐色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.85 (4H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 5.68 (2H, s), 6.60-6.67 (3H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.06 (1H,

s), 11.09 (1H, s)。

實施例 172

N-{6-[3-({[(苯基乙醯基)胺基]硫羰基}胺基)苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基}環丙烷甲醯胺之生產

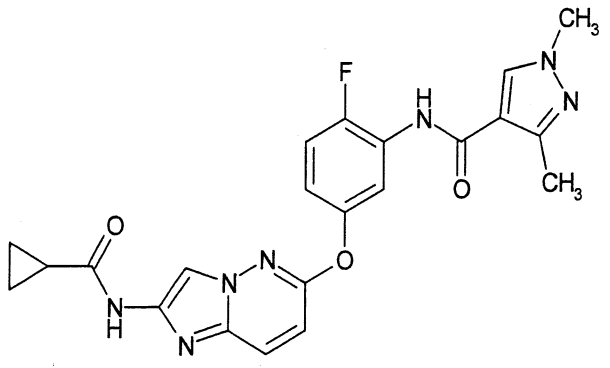


添加硫氰酸鉀(292 mg，3.0 mmol)至苯乙醯氯(155 mg，1.0 mmol)於乙腈(20 mL)之溶液，並且將混合物於 60℃攪拌 3 小時以及減壓濃縮。將殘留物以四氫呋喃(20 mL)稀釋。添加 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(155 mg，0.50 mmol)至反應混合物，並且將混合物於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物減壓濃縮，添加水至殘留物並且將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→70/30)將殘留物純化以及從二異丙醚沈澱而得標題化合物(142 mg，產率 58%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.86 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 3.81 (2H, s), 7.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.10-7.19 (1H, m), 7.23-7.38 (5H, m), 7.45 (2H, d, J=5.1 Hz), 7.74 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 11.07 (1H, s), 11.72 (1H, s), 12.46 (1H, s)。

實施例 173

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺之生產

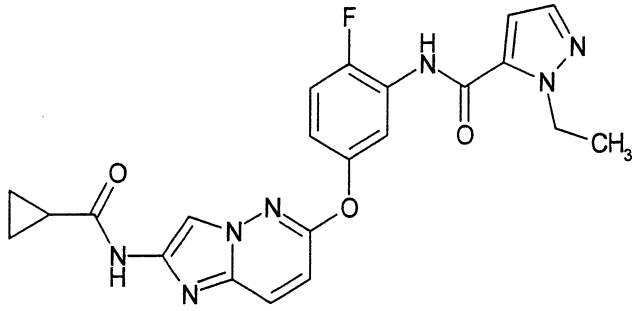


於冰冷卻及攪拌下添加草醯氯(0.171 mL，2.0 mmol)至1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸(140 mg，1.0 mmol)與N,N-二甲基甲醯胺(2滴)於四氫呋喃(10 mL)之溶液，以及將混合物於室溫攪拌2小時。將反應混合物減壓濃縮。於冰冷卻及攪拌下將殘留物溶解於N-甲基吡咯啶酮(5 mL)，添加N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(164 mg，0.50 mmol)，以及將混合物於室溫攪拌18小時。將反應混合物以乙酸乙酯(80 mL)稀釋，並且以1N氫氧化鈉水溶液(10 mL)與水(10 mL×3)洗滌。將有機層減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→70/30)將殘留物純化以及從乙酸乙酯再結晶而得標題化合物(88 mg，產率39%)之白色固體。熔點205℃。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.88 (4H, m), 1.86-1.99 (1H, m), 2.32 (3H, s), 3.81 (3H, s), 7.06 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.06-7.14 (1H, m), 7.36 (1H, dd, J=10.2, 9.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J=6.4, 3.2 Hz), 7.94 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.5Hz), 8.32 (1H, s), 9.53 (1H,

s), 11.06 (1H, s)。

實施例 174

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-乙基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

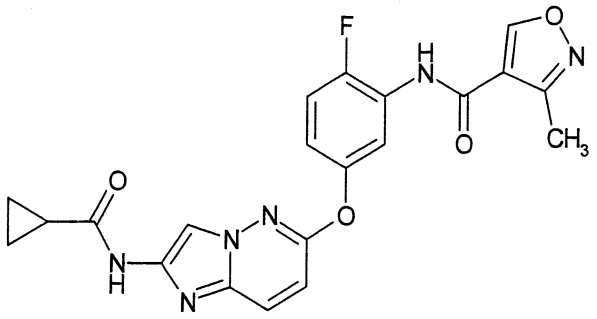


使用 1-乙基-1H-吡唑-5-羧酸(140 mg，1.0 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(2 滴)、四氫呋喃(10 mL)、草醯氯(0.172 mL，2.0 mmol)、N-甲基吡咯啶酮(5 mL)以及 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(164 mg，0.50 mmol)，並且以與實施例 173 相同的方式進行反應而得標題化合物(119 mg，產率 53%)。熔點 209℃。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.86 (4H, m), 1.31 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.86-1.98 (1H, m), 4.50 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.08 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.22 (1H, ddd, J=9.0, 3.9, 3.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J=10.2, 9.0Hz), 7.52-7.57 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.5Hz), 10.19 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 175

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}

氧基)-2-氟苯基]-3-甲基異噁唑-4-甲醯胺之生產

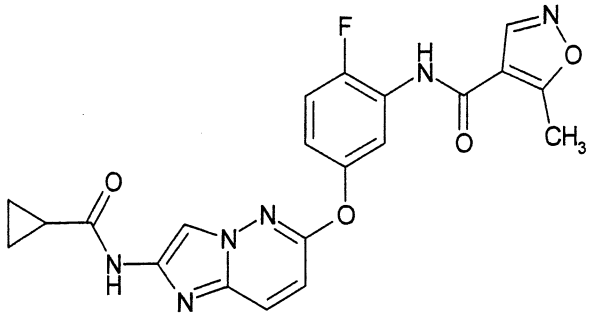


使用 3-甲基異噁唑-4-羧酸(127 mg，1.0 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(2 滴)、四氫呋喃(10 mL)、草醯氯(0.172 mL，2.0 mmol)、N-甲基吡咯啶酮(5 mL)及 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(164 mg，0.50 mmol)，並且以與實施例 173 相同的方式進行反應而得標題化合物(143 mg，產率 65%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.86 (4H, m), 1.86-1.99 (1H, m), 2.40 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.14-7.21 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=10.2, 9.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J=6.3, 2.7 Hz), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.3 Hz), 9.48 (1H, s), 10.19 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 176

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-5-甲基異噁唑-4-甲醯胺之生產

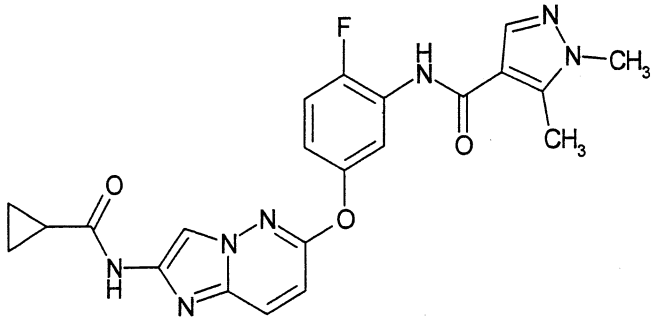


使用 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(164 mg，0.50 mmol)、N-甲基吡咯啶酮(5 mL)以及 5-甲基異噁唑-4-碳醯氯(146 mg，1.00 mmol)，並且以與實施例 162 相同的方式進行反應，而得標題化合物(112 mg，產率 51%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.66 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.19 (1H, ddd, J=9.0, 3.9, 3.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J=9.9, 9.0 Hz), 7.62 (1H, dd, J=6.3, 3.0 Hz), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, dd, J=9.6, 0.6 Hz), 9.06 (1H, s), 10.09 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 177

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺之生產

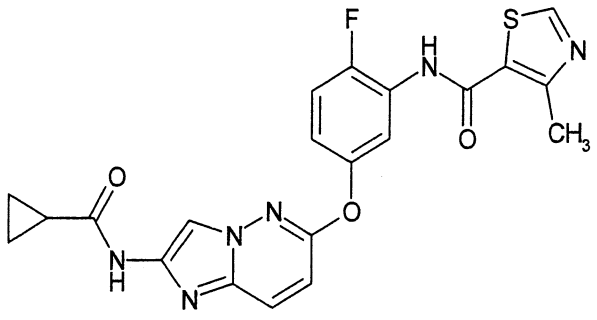


使用 1,5-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸(140 mg，1.0 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(2 滴)、四氫呋喃(10 mL)、草醯氯(0.172 mL，2.0 mmol)、N-甲基吡咯啶酮(5 mL)以及 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(164 mg，0.50 mmol)，並且以與實施例 173 相同的方式進行反應而得標題化合物(106 mg，產率 47%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.86 (4H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.48 (3H, s), 3.75 (3H, s), 7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.13 (1H, ddd, J=8.9, 3.8, 3.1 Hz), 7.36 (1H, dd, J=10.2, 9.0 Hz), 7.58 (1H, dd, J=6.3, 3.0 Hz), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=9.6, 0.6 Hz), 9.63 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 178

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-氟苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺之生產



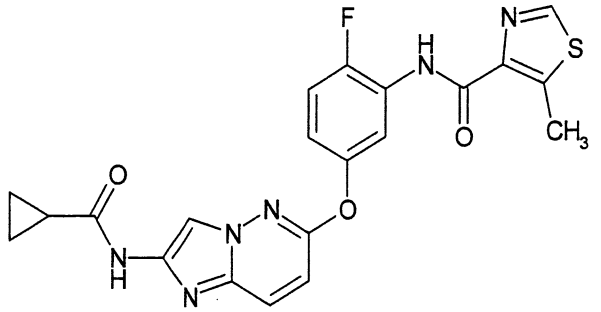
使用 4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(143 mg，1.0 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(2 滴)、四氫呋喃(10 mL)、草醯氯(0.172 mL，2.0 mmol)、N-甲基吡咯啶酮(5 mL)以及 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺

(164 mg，0.50 mmol)，並且以與實施例 173 相同的方式進行反應而得標題化合物(179 mg，產率 79%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.86 (4H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.63 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.20 (1H, ddd, J=8.8, 3.7, 3.2 Hz), 7.40 (1H, dd, J=9.9, 9.3 Hz), 7.59 (1H, dd, J=6.6, 3.0 Hz), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.14 (1H, s), 10.13 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 179

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-5-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺之生產



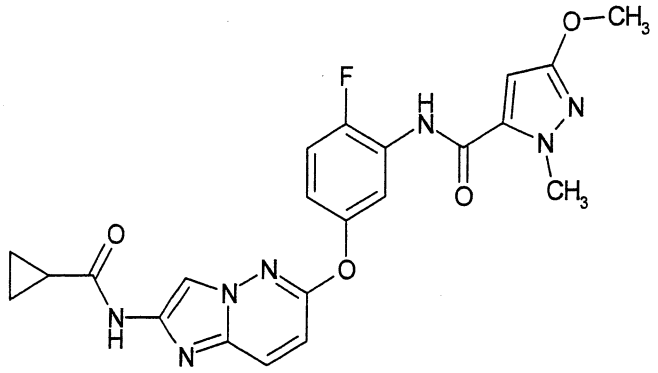
使用 5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸(143 mg，1.0 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(2 滴)、四氫呋喃(10 mL)、草醯氯(0.172 mL，2.0 mmol)、N-甲基吡咯啶酮(5 mL)以及 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(164 mg，0.50 mmol)，並且以與實施例 173 相同的方式進行反應而得標題化合物(107 mg，產率 47%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.78 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=9.6

Hz), 7.08-7.16 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J=10.5, 9.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.00 (1H, dd, J=6.6, 3.0 Hz), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.02 (1H, s), 9.94 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 180

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-甲氧基-1-甲基-1H-噻唑-5-甲醯胺之生產



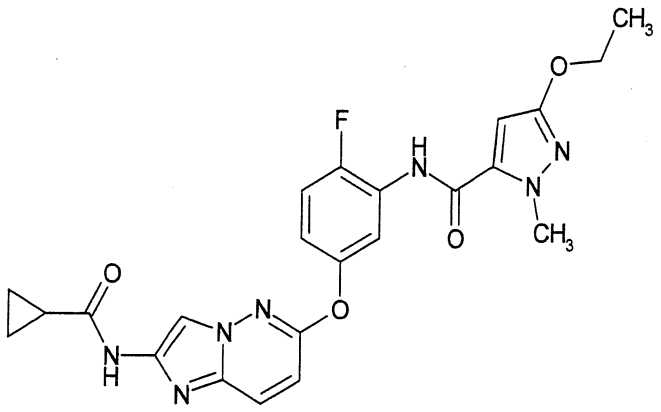
使用 3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(156 mg，1.0 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(2 滴)、四氫呋喃(15 mL)、草醯氯(0.172 mL，2.0 mmol)，N-甲基吡咯啶酮(5 mL)以及 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(164 mg，0.50 mmol)，並且以與實施例 173 相同的方式進行反應而得標題化合物(85 mg，產率 36%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.84 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.50 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.21 (1H, ddd, J=9.1, 4.0, 3.1 Hz), 7.40 (1H, dd, J=10.0, 9.1 Hz), 7.53 (1H, dd, J=6.3, 3.0 Hz), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, dd, J=9.6,

0.6 Hz), 10.14 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 181

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

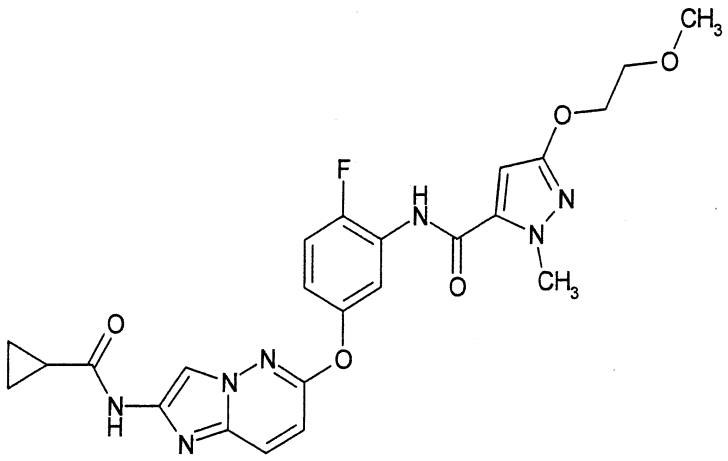


使用 3-乙氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(170 mg，1.0 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(2 滴)、四氫呋喃(15 mL)、草醯氯(0.172 mL，2.0 mmol)、N-甲基吡咯啶酮(5mL)以及N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(164 mg，0.50 mmol)，並且以與實施例 173 相同的方式進行反應而得標題化合物(92 mg，產率 38%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.85 (4H, m), 1.30 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.85-1.99 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.48 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.18-7.25 (1H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J=6.5, 3.1 Hz), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, dd, J=9.6, 0.4 Hz), 10.12 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 182

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

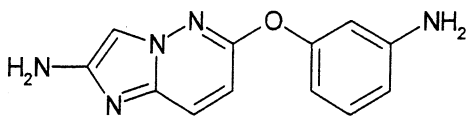


使用 3-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(200 mg，1.0 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(2 滴)、四氫呋喃(15 mL)、草醯氯(0.172 mL，2.0 mmol)、N-甲基吡咯啶酮(5 mL)以及 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(164 mg，0.50 mmol)，並且以與實施例 173 相同的方式進行，反應而得標題化合物(128 mg，產率 50%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.85 (4H, m), 1.85-1.99 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.59-3.67 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.15-4.23 (2H, m), 6.49 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.18-7.25 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=10.1, 9.1 Hz), 7.53 (1H, dd, J=6.4, 2.9 Hz), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, dd, J=9.5, 0.7 Hz), 10.14 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 183

6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-胺之生產

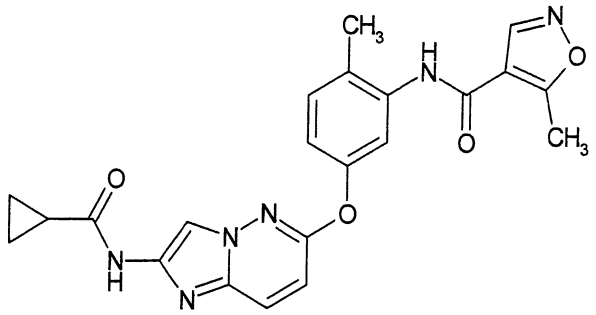


利用微波合成器將 6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-胺(390 mg，1.5 mmol)、3-胺基苯酚(491 mg，4.5 mmol)、碳酸鉀(415 mg，3.0 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)於 180℃攪拌 40 分鐘。將反應混合物以水稀釋，並且以乙酸乙酯/四氫呋喃(1：1)之混合溶劑萃取。將有機層減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→60/40)將殘留物純化。將目標區分減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→80/20)將殘留物純化以及從乙酸乙酯沈澱而得標題化合物(133 mg，產量 37%)之紫色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 5.27 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.23 (1H, ddd, J=7.8, 2.4, 0.9 Hz), 6.27 (1H, t, J=2.1 Hz), 6.38 (1H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.9 Hz), 6.69 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.02 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.14 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=9.3, 0.6 Hz)。

實施例 184

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-5-甲基異噁唑-4-甲醯胺之生產

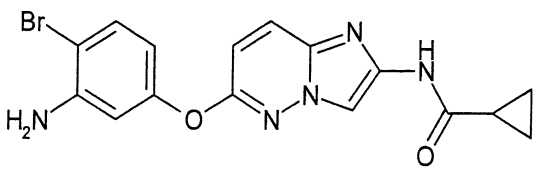


使用 N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(162 mg，0.50 mmol)、N-甲基吡咯啶酮(5 mL)以及 5-甲基異噁唑-4-碳醯氯(146 mg，1.0 mmol)，並且以與實施例 162 相同的方式進行反應而得標題化合物(174 mg，產率 80%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.88 (4H, m), 1.86-1.99 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.66 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.6, 2.6 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.93 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=9.6, 0.4 Hz), 9.02 (1H, s), 9.75 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 185

N-[6-(3-胺基-4-溴苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺之生產



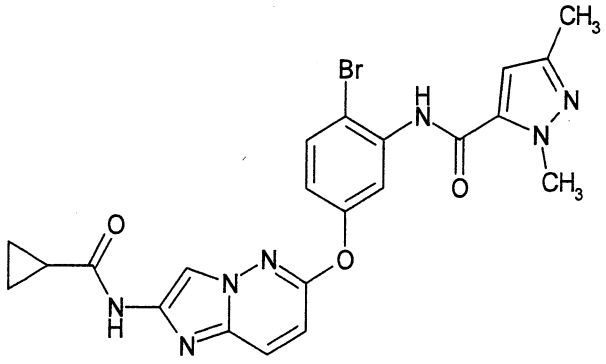
將 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)環丙烷甲醯胺(3.28 g，10 mmol)，3-胺基-4-溴苯酚(2.82 g，15 mmol)、

碳酸鉀(2.76 g，20 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於110℃攪拌24小時，接著於150℃攪拌24小時。將反應混合物以水稀釋，並且以乙酸乙酯/四氫呋喃(1：1)之混合溶劑萃取。將有機層減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層法(己烷/乙酸乙酯=50/50→0/100)將殘留物純化以及從乙酸乙酯再結晶而得標題化合物(1.85 g，產率48%)之淺黃色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.88 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 5.51 (2H, s), 6.35 (1H, dd, J=8.6, 2.8 Hz), 6.62 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.01 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.99 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.6 Hz), 11.08 (1H, s)。

實施例186

N-[2-溴-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



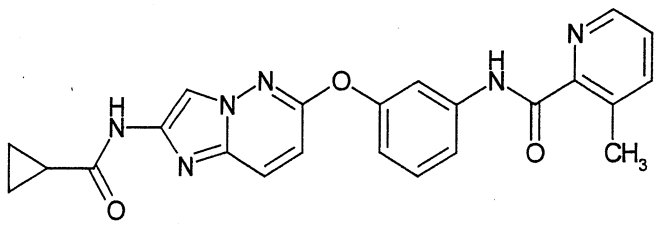
添加1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(310 mg，1.95 mmol)至N-[6-(3-胺基-4-溴苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(582 mg，1.50 mmol)於N-甲基吡咯啶酮(5 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌18小時。添

加 5%碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃(1：1)之混合溶劑萃取。將有機層以水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，過濾，以及減壓濃縮。將殘留物懸浮於乙酸乙酯中，並且將混合物於加熱回流下攪拌 15 分鐘。在反應混合物冷卻至室溫之後，過濾收集沈澱物，以乙酸乙酯洗滌，並且減壓乾燥而得標題化合物(658 mg，產率 86%)之膏狀固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.88 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.20 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.9, 2.9 Hz), 7.51 (1H, dd, J=2.9 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.95 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=9.6, 0.6 Hz), 9.97 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 187

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-甲基吡啶-2-甲醯胺之生產



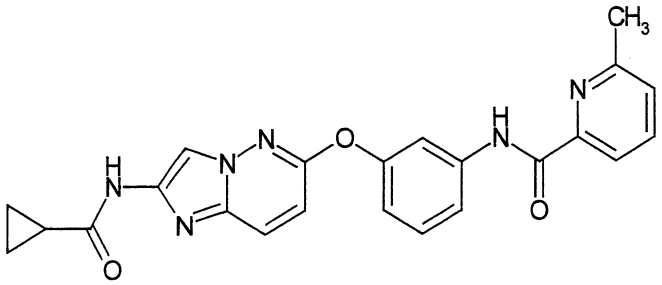
於冰冷卻下添加三乙基胺(0.08 mL，0.549 mmol)與 1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(99 mg，0.517 mmol)至 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg，0.323 mmol)、3-甲基

吡啶-2-羧酸(66 mg，0.485 mmol)以及 1-羥基苯并三唑(71 mg，0.522 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 20 小時。於冰冷卻下，添加碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=80/20→100/0)將殘留物純化以及從乙酸乙酯/甲醇再結晶而得標題化合物(98 mg，71%)之無色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.70-0.90 (4H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.55 (3H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.41 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.45-7.55 (1H, m), 7.71 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.75-7.85 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.50-8.55 (1H, m), 10.68 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 188

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-6-甲基吡啶-2-甲醯胺之生產



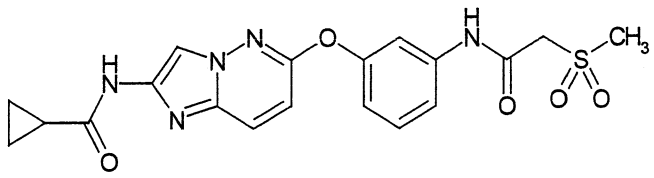
使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg，0.323 mmol)、6-甲基吡啶-2-羧酸(66 mg，0.485 mmol)、1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基

碳二亞胺鹽酸鹽(99 mg，0.517 mmol)、1-羥基苯并三唑(71 mg，0.522 mmol)、三乙基胺(0.08 mL，0.549 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)，並且以與實施例 187 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(100 mg，72%)為無色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.62 (3H, s), 7.00-7.05 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.44 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.85-7.95 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.97 (1H, s), 10.56 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 189

N-[6-(3-{[(甲基磺醯基)乙醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產



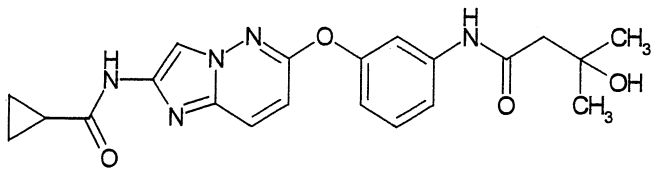
使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg，0.323 mmol)、(甲基磺醯基)乙酸(67 mg，0.485 mmol)、1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(99 mg，0.517 mmol)、1-羥基苯并三唑(71 mg，0.522 mmol)、三乙基胺(0.08 mL，0.549 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)，並且以與實施例 187 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(87 mg，63%)為淺黃色

結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 3.15 (3H, s), 4.27 (2H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.3 Hz), 10.58 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 190

N-(6-{3-[(3-羥基-3-甲基丁醯基)胺基]苯氧基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺之生產



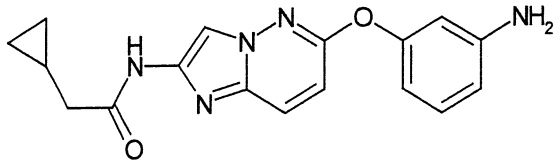
使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg，0.323 mmol)、3-羥基-3-甲基丁酸(57 mg，0.485 mmol)、1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(99 mg，0.517 mmol)、1-羥基苯并三唑(71 mg，0.522 mmol)、三乙基胺(0.08 mL，0.549 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)，並且以與實施例 187 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(22 mg，16%)為淺黃色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.21 (6H, s), 1.90-2.00 (1H, m), 2.41 (2H, s), 4.69 (1H, s), 6.90-6.95 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.30-7.45 (2H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.96 (1H, s),

8.04 (1H, d, J=9.4 Hz), 9.97 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 191

N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2 基]-2-環丙基乙醯胺之生產



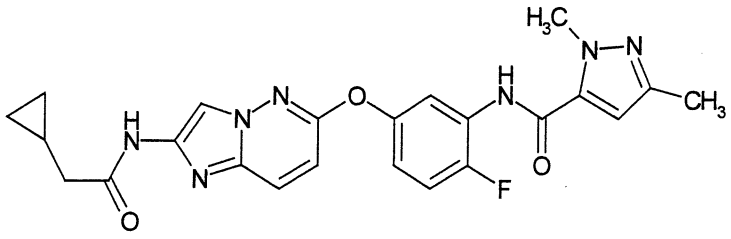
將 2-環丙基-N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)乙醯胺(501 mg，1.46 mmol)、3-胺基苯酚(479 mg，4.39 mmol)、碳酸鉀(807 mg，5.84 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之混合物於 120℃攪拌 12 小時。添加四氫呋喃/乙酸乙酯與飽和鹽水至反應混合物，並且將不溶物濾除。將濾液以乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鎂乾燥，並且過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=20/80→0/100)將殘留物純化而得標題化合物(156 mg，33%)之淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.10-0.25 (2H, m), 0.45-0.55 (2H, m), 1.00-1.10 (1H, m), 2.25 (2H, d, J=7.2 Hz), 5.31 (2H, s), 6.30 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.35 (1H, s), 6.43 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.95 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.05 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.99 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.03 (1H, s), 10.70 (1H, s)。

實施例 192

N-[5-({2-[(環丙基乙醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-

基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡啶-5-甲醯胺之生產

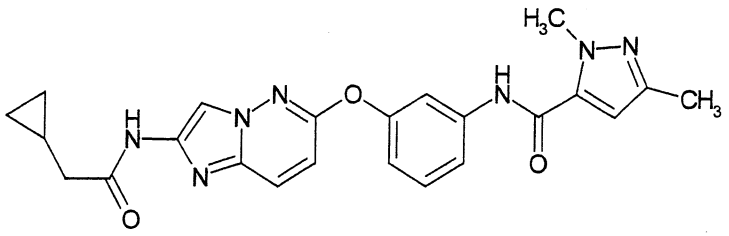


使用 2-環丙基-N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙醯胺(171 mg，0.5 mmol)、N-(2-氟-5-羥基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(150 mg，0.6 mmol)、碳酸鉀(104 mg，0.75 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)，並且以與實施例 191 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(53 mg，23%)為淺粉紅色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.10-0.20 (2H, m), 0.40-0.50 (2H, m), 1.00-1.15 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.24 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.97 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.15-7.25 (1H, m), 7.40 (1H, t, J=9.6 Hz), 7.50-7.60 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.09 (1H, s), 10.68 (1H, s)。

實施例 193

N-[3-({2-[(環丙基乙醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡啶-5-甲醯胺之生產

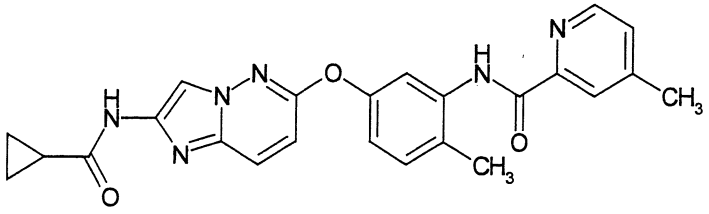


使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2 基]-2-環丙基乙醯胺(100 mg，0.309 mmol)、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(64 mg，0.404 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(5.0 mL)，並且以與實施例 148 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(85 mg，62%)為無色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.15-0.25 (2H, m), 0.40-0.50 (2H, m), 1.00-1.15 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.25 (2H, d, J=6.9 Hz), 3.97 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.42 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.67 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.05-8.10 (1H, m), 10.23 (1H, s), 10.70 (1H, s)。

實施例 194

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-4-甲基吡啶-2-甲醯胺之生產



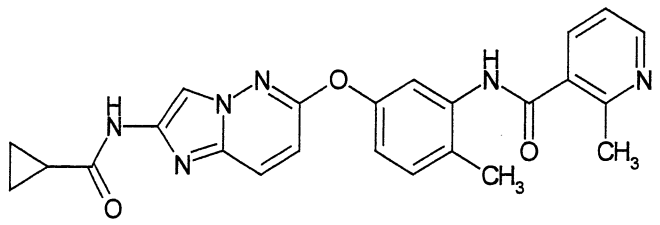
使用 N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(120 mg，0.371 mmol)、4-甲基吡

啶-2-羧酸(76 mg，0.557 mmol)、1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(114 mg，0.594 mmol)、1-羥基苯并三唑(81 mg，0.600 mmol)、三乙基胺(0.09 mL，0.631 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(6.0 mL)，並且以與實施例187相同的方式進行反應，所得之標題化合物(40 mg，24%)為淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.44 (3H, s), 7.00-7.10 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.85-8.00 (3H, m), 8.02 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.58 (1H, d, J=4.8 Hz), 10.31 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例195

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-2-甲基菸鹼醯胺之生產



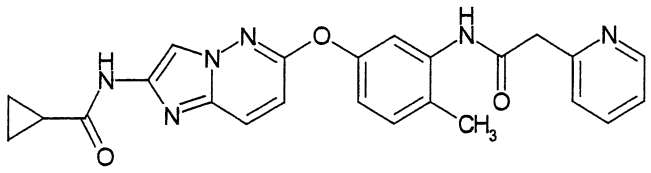
使用N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(120 mg，0.371 mmol)、2-甲基吡啶-3-羧酸(76 mg，0.557 mmol)、1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(114 mg，0.594 mmol)、1-羥基苯并三唑(81 mg，0.600 mmol)、三乙基胺(0.09 mL，0.631 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(6.0 mL)，並且以與實施例187相

同的方式進行反應，所得之標題化合物(52 mg，31%)為淺粉紅色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.59 (3H, s), 7.00-7.10 (2H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.85-7.90 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.54 (1H, d, J=3.0 Hz), 9.98 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 196

N-(6-{4-甲基-3-[(吡啶-2-基乙醯基)胺基]苯氧基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺之生產



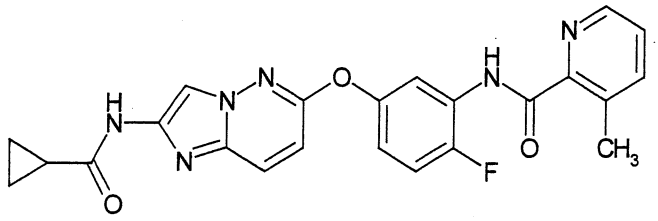
於冰冷卻下以滴加方式添加三乙基胺(0.21 mL，1.484 mmol)與氰基磷酸二乙酯(0.12 mL，0.816 mmol)至N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(120 mg，0.371 mmol)與吡啶-2-基乙酸鹽酸鹽(129 mg，0.742 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 3 小時。於冰冷卻下，添加碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，並且過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→95/5)將殘留物純化以及從乙酸乙酯再結

晶而得標題化合物(67 mg，41%)之淺黃色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.25 (3H, s), 3.90 (2H, s), 6.90-7.00 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 7.91 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.50-8.55 (1H, m), 9.79 (1H, s), 11.05 (1H, s)。

實施例 197

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-甲基吡啶-2-甲醯胺之生產



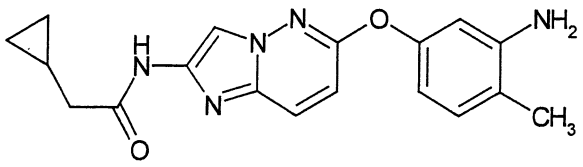
使用 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.611 mmol)、3-甲基吡啶-2-羧酸(126 mg，0.917 mmol)、1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(187 mg，0.978 mmol)、1-羥基苯并三唑(133 mg，0.988 mmol)、三乙基胺(0.14 mL，1.039 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(6.0 mL)，並且以與實施例 187 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(128 mg，47%)為無色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.90 (4H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.63 (3H, s), 7.05-7.20 (2H, m),

7.35-7.50 (1H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.84 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.9 Hz), 8.10-8.15 (1H, m), 8.55-8.60 (1H, m), 10.57 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 198

N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-2-環丙基乙醯胺之生產

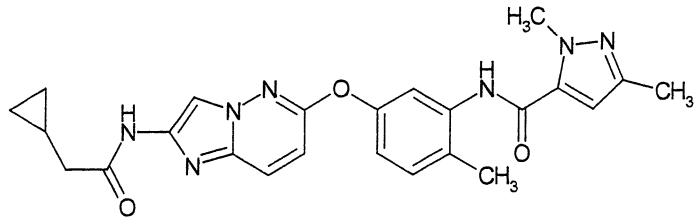


使用 2-環丙基-N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙醯胺(300 mg，0.877 mmol)、3-胺基-4-甲基苯酚(216 mg，1.754 mmol)、碳酸鉀(182 mg，1.316 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)，並且以與實施例 191 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(138 mg，47%)為橘色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.15-0.25 (2H, m), 0.40-0.50 (2H, m), 1.00-1.10 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.25 (2H, d, J=6.9 Hz), 5.07 (2H, s), 6.28 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.42 (1H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.01 (1H, s), 10.68 (1H, s)。

實施例 199

N-[5-({2-[(環丙基乙醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

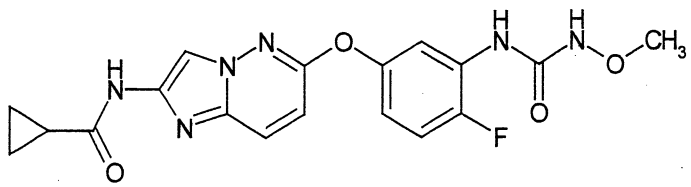


使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2 基]-2-環丙基乙醯胺(120 mg，0.356 mmol)、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(59 mg，0.374 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)，並且以與實施例 148 相同的反應進行反應，所得之標題化合物(99 mg，61%)為淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 0.15-0.25 (2H, m), 0.40-0.50 (2H, m), 1.00-1.15 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.25-2.30 (5H, m), 3.97 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.05-7.15 (1H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.98 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.8 Hz), 9.80 (1H, s), 10.68 (1H, s)。

實施例 200

N-[6-(4-氟-3-{[(甲氧基胺基)羰基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產



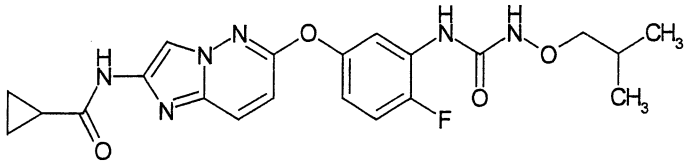
將 1,1'-羰基二咪唑(297 mg，1.833 mmol)、O-甲基羥基銨氯化物(153 mg，1.833 mmol)以及三乙基胺(0.25 mL，1.833 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)之溶液於室溫攪拌 30 分鐘。進一步添加 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)

咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.611 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(2.0 mL)之溶液至混合物，並且將混合物於室溫攪拌 2 天。於冰冷卻下，添加碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物從四氫呋喃/乙醇再結晶而得標題化合物(67 mg，27%)之無色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 3.63 (3H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.25-7.40 (1H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.55 (1H, s), 9.76 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 201

N-[6-(4-氟-3-{[(異丁氧基胺基)羰基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產



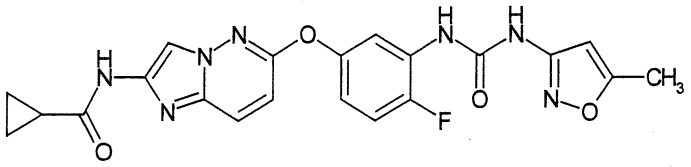
使用 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.611 mmol)、1,1'-羰基二咪唑(297 mg，1.833 mmol)、1-(胺基氧基)-2-甲基丙烷鹽酸鹽(230 mg，1.833 mmol)、三乙基胺(0.25 mL，1.833 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(6.0 mL)，並且以與實施例 200 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(170 mg，63%)為無

色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 0.92 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.85-2.00 (1H, m), 3.58 (2H, d, J=6.9 Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=9.9 Hz), 7.33 (1H, t, J=9.9 Hz), 7.80-7.90 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.9 Hz), 8.31 (1H, s), 9.80 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 202

N-{6-[4-氟-3-({[(5-甲基異噁唑-3-基)胺基]羰基}胺基)苯氧基]嗒咿并[1,2-b]嗒咿-2-基}環丙烷甲醯胺之生產



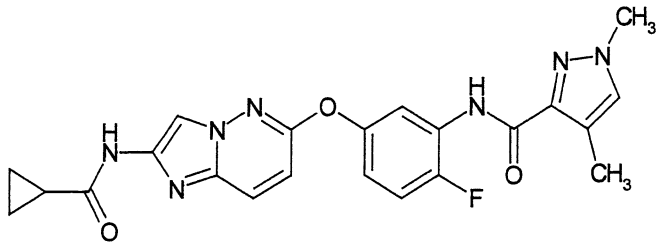
於冰冷卻下以滴加方式添加氯碳酸苯酯(235 mg，1.5 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(2.0 mL)之溶液至吡啶(475 mg，6 mmol)與 3-胺基-5-甲基異噁唑(147 mg，1.5 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(2.0 mL)之溶液。在將混合物於室溫攪拌 2 小時之後，添加 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒咿-2-基]環丙烷甲醯胺(327 mg，1.0 mmol)至混合物，將混合物於 80℃ 攪拌 15 小時並且於 100℃ 攪拌 2 小時。於冰冷卻下，添加碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由鹼性矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=80/20→100/0)將殘

留物純化以及從四氫呋喃/乙醇再結晶而得標題化合物(101 mg，22%)之無色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.90 (4H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.34 (3H, s), 6.48 (1H, s), 6.90-7.00 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.35 (1H, t, J=9.9 Hz), 7.90 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.3 Hz), 9.00 (1H, br s), 9.85 (1H, br s), 11.06 (1H, s)。

實施例 203

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺之生產



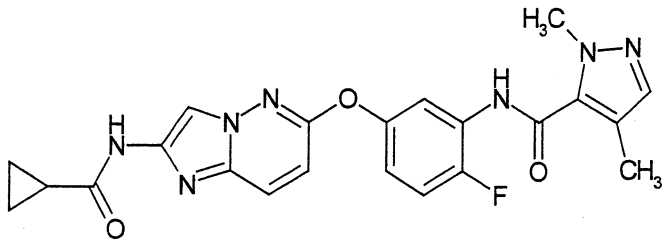
添加 N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)與亞硫醯氯(0.08 mL，1.1 mmol)至 1,4-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸(151 mg，1.08 mmol)於四氫呋喃(2.0 mL)之懸浮液，並且將混合物於室溫攪拌 50 分鐘。將反應混合物減壓濃縮並且溶解於 N,N-二甲基乙醯胺(2.0 mL)中。在另一方面，於冰冷卻下以滴加方式添加上述溶液至 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(327 mg，1.0 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。於冰冷卻下，添加碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取物以飽和鹽水

洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由鹼性矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=80/20→100/0)將殘留物純化以及從四氫呋喃/乙醇再結晶而得標題化合物(283 mg，63%)之淺黃色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.21 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.38 (1H, t, J=9.6 Hz), 7.65 (1H, s), 7.90-8.00 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.40 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 204

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



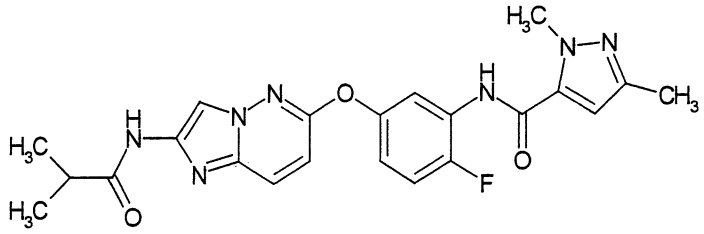
使用 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(327 mg，1.0 mmol)、1,4-二甲基-1H-吡唑-5-羧酸(154 mg，1.1 mmol)、四氫呋喃(2.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、亞硫醯氯(0.08 mL，1.1 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)，並且以與實施例 203 相同的方式進行反應而得標題化合物(300 mg，67%)之淺黃色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m),

1.85-2.00 (1H, m), 2.19 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.15-7.25 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.40 (1H, t, J=9.6 Hz), 7.75-7.80 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.06 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 205

N-(2-氟-5-{[2-(異丁醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基]苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

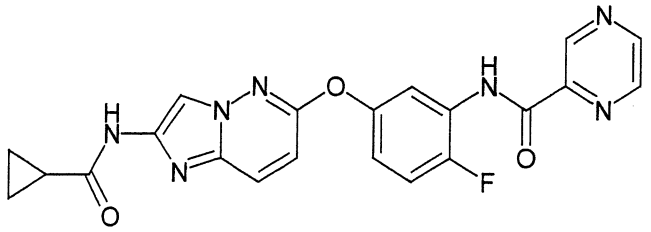


使用 N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基)氧基]-2-氟苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺鹽酸鹽(200 mg，0.48 mmol)、異丁醯氯(亦即 2-甲基丙醯氯)(53 mg，0.50 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(5.0 mL)，並且以與實施例 148 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(98 mg，45%)為淺藍色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.08 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.19 (3H, s), 2.65-2.75 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.15-7.25 (1H, m), 7.40 (1H, t, J=9.6 Hz), 7.50-7.60 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.09 (1H, s), 10.72 (1H, s)。

實施例 206

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]嗒吡-2-甲醯胺之生產

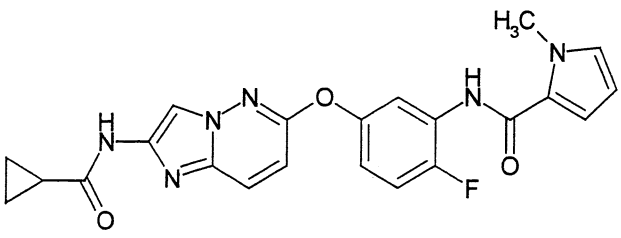


使用 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(327 mg，1.0 mmol)與 2-吡吡羰醯氯(171 mg，1.2 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)之溶液，並且以與實施例 148 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(113 mg，26%)為無色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.70-0.85 (4H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.15-7.25 (1H, m), 7.44 (1H, t, J=9.6 Hz), 7.90-8.00 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.83 (1H, s), 8.96 (1H, s), 9.28 (1H, s), 10.44 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 207

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺之生產

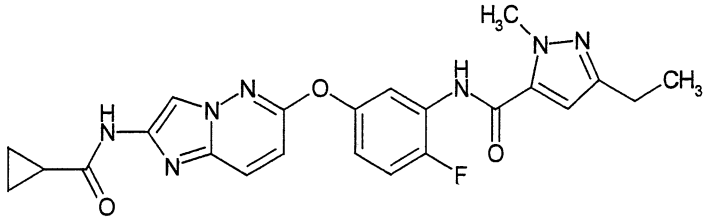


使用 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(327 mg，1.0 mmol)、1-甲基-1H-吡咯-2-碳醯氯(151 mg，1.05 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)，並且以與實施例 148 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(268 mg，62%)為無色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 3.84 (3H, s), 6.05-6.10 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m), 7.35 (1H, t, J=9.6 Hz), 7.50-7.60 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.63 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 208

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

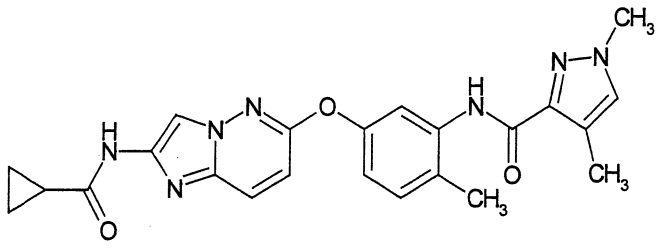


使用 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(327 mg，1.0 mmol)、3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(170 mg，1.1 mmol)四氫呋喃(2.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、亞硫醯氯(0.08 mL，1.1 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)，並且以與實施例 203 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(256 mg，55%)為無色結晶。熔點 236℃。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.19 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.90-2.00 (1H, m), 2.56 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.98 (3H, s), 6.89 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.15-7.25 (1H, m), 7.39 (1H, t, J=9.6 Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.10 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 209

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺之生產



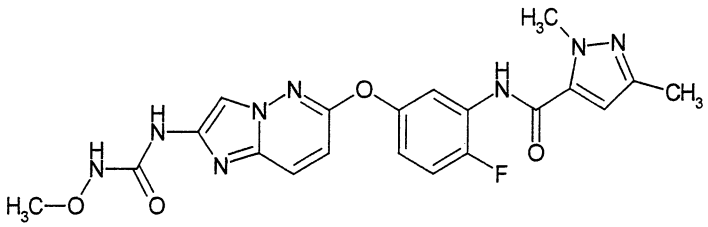
使用 N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基]環丙烷甲醯胺(323 mg，1.0 mmol)、1,4-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸(154 mg，1.1 mmol)、四氫呋喃(2.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、亞硫醯氯(0.08 mL，1.1 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)，並且以與實施例 203 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(208 mg，47%)為淺黃色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=9.6 Hz),

7.30 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.63 (1H, s), 7.65-7.70 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.28 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 210

N-{2-氟-5-[(2-{[(甲氧基胺基)羰基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



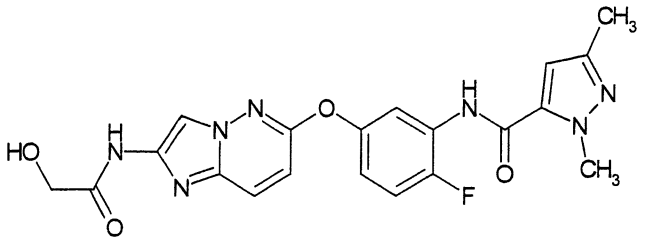
使用 N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-氟苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺鹽酸鹽(200 mg，0.48 mmol)、1,1'-羰基咪唑(233 mg，1.44 mmol)、O-甲基氫氧基氯化銨(120 mg，1.44 mmol)、三乙基胺(0.27 mL，1.92 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(6.0 mL)，並且以與實施例 200 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(117 mg，54%)為淺黃色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.19 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.15-7.25 (1H, m), 7.39 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.50-7.55 (1H, m), 7.83 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.46 (1H, s), 9.67 (1H, s), 10.09 (1H, s)。

實施例 211

N-(2-氟-5-{[2-(羥基乙醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-

基]氧基}苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



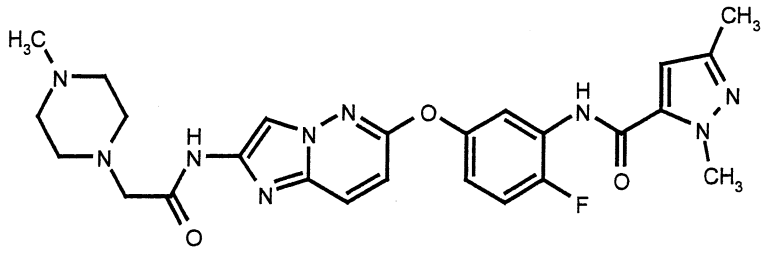
添加10%鹽酸甲醇溶液(30 mL)至N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(507 mg，1.13 mmol)，並且將混合物於50℃攪拌23小時。將溶劑減壓蒸發。添加乙醯氧基乙酸(242 mg，2.05 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(336 mg，1.75 mmol)、1-羥基苯并三唑(167 mg，1.24 mmol)、N-乙基二異丙基胺(0.60 mL，3.51 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)至殘留物，並且將混合物於室溫攪拌62小時。添加甲醇(10 mL)、水10 mL)以及飽和碳酸鈉水溶液(2 mL)至反應混合物，並且將混合物於室溫攪拌2小時以及減壓濃縮。添加飽和碳酸氫鈉水溶液至殘留物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及減壓濃縮。藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=0/100→100/0→甲醇/乙酸乙酯=2/98)將殘留物分離與純化並從乙醇結晶而得標題化合物(94 mg，19%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.19 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.05 (2 H, d, J=6.0 Hz), 5.51 (1H, t, J=6.0 Hz), 6.85 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.18-7.27 (1H,

m), 7.41 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J=6.4, 3.0 Hz), 8.01 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=9.0 Hz), 10.11 (1H, s), 10.23 (1H, s)。

實施例 212

N-{2-氟-5-[(2-{[(4-甲基哌啡-1-基)乙醯基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒啡-6-基)氧基]苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺　二鹽酸鹽之生產



2HCl

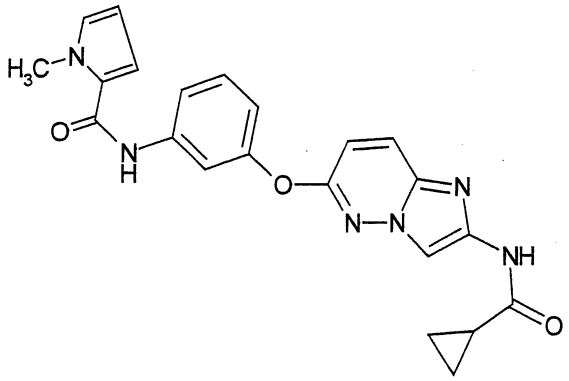
添加10%鹽酸甲醇溶液(120 mL)至N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒啡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(1.05 mg，2.33 mmol)，並且將混合物於50℃攪拌44小時。將溶劑減壓蒸發。添加(4-甲基哌啡-1-基)乙酸(205 mg，1.30 mmol)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(284 mg，1.48 mmol)、1-羥基苯并三唑(167 mg，1.24 mmol)、N-乙基二異丙基胺(0.60 mL，3.51 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)至一半的殘留物中，並且將混合物於室溫攪拌11小時。添加飽和碳酸氫鈉溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及減壓濃縮。藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=0/100→70/30)將殘留物純化，並且將目標區分減壓濃

縮。將殘留物溶解於甲醇中，並且以 4N 鹽酸乙酸乙酯溶液處理而得標題化合物(43 mg，6%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.19 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.21 (1H, brs), 3.34 (1H, brs), 3.67 (1H, br), 3.98 (3H, s), 6.87 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.18-7.27 (1H, m), 7.41 (1H, t, J=9.7 Hz), 7.51-7.60 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=9.5 Hz), 10.13 (1H, s), 11.03 (1H, s)。

實施例 213

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺之生產

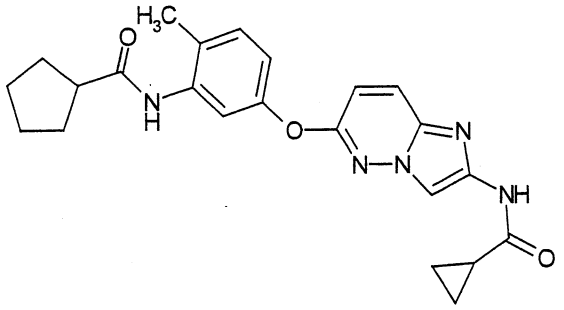


使用 1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸(97 mg，0.78 mmol)、四氫呋喃(4.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(135 μL，1.55 mmol)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-2-環丙基甲醯胺(200 mg，0.65 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)，並且以與實施例 119 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(133 mg，49%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.82 (4H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.09 (1H, dd, J=3.9, 2.7 Hz), 6.91-6.95 (1H, m), 7.01-7.07 (3H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.87 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 214

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]環戊烷甲醯胺之生產



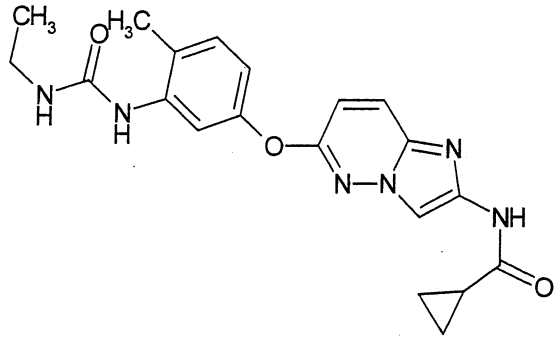
使用 N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)、N,N-二甲基乙醯胺(3.0 mL)以及環戊烷甲醯氯(90 μL，0.74 mmol)，並且以與實施例 120 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(119 mg，46%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.83 (4H, m), 1.48-1.96 (9H, m), 2.22 (3H, s), 2.82-2.93 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J=8.4, 2.6 Hz), 7.01 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.93 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.24 (1H, s), 11.07

(1H, s)。

實施例 215

N-[6-(3-{[(乙基胺基)羰基]胺基}-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯基之生產

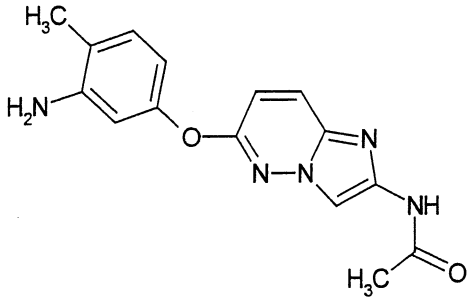


添加異氰酸乙酯(490 μL，6.19 mmol)至 N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)於吡啶(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 16 小時。將溶劑減壓蒸發，並且添加水至殘留物。將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物以乙酸乙酯/乙醇洗滌並且過濾而得標題化合物(142 mg，58%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.83 (4H, m), 1.04 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.86-1.95 (1H, m), 2.19 (3H, s), 3.02-3.14 (2H, m), 6.64-6.75 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.71 (1H, s), 7.86 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.93 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=9.6 Hz), 11.07 (1H, s)。

實施例 216

N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]乙醯胺之生產



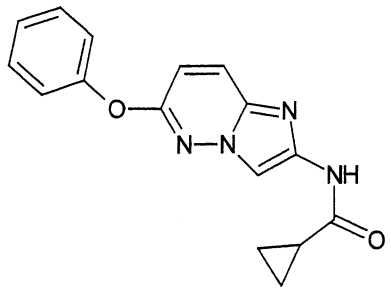
添加三級丁醇鉀(1.16 g，10.3 mmol)至 3-胺基-4-甲基苯酚(1.22 g，9.93 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(25.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。添加 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙醯胺 (2.5 g，8.28 mmol)與碳酸鉀(0.57 g，4.14 mmol)至反應混合物，並且將混合物於 140℃ 攪拌 16 小時。添加飽和鹽水至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(僅乙酸乙酯)將殘留物純化 並且將所得之殘留物以己烷/乙酸乙酯洗滌，以及過濾而得標題化合物(1.04 g，42%)之褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.05 (3H, s), 2.07 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.28 (1H, d, J=8.1, 2.4 Hz), 6.42 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.94 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.95 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.97 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.98 (1H, s), 10.78 (1H, s)。

實施例 217

N-(6-苯氧基咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺之生

產

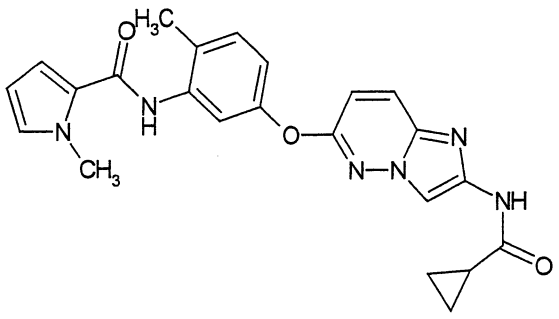


使用酚(69 mg，0.73 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(25.0 mL)、三級丁醇鉀(1.16 g，10.3 mmol)、N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)環丙烷甲醯胺(200 mg，0.61 mmol)以及碳酸鉀(42 mg，0.31 mmol)，並且以與實施例 216 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(98 mg，54%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.83 (4H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.23-7.29 (3H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.6 Hz), 11.06 (1H, s)。

實施例 218

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲醯胺之生產



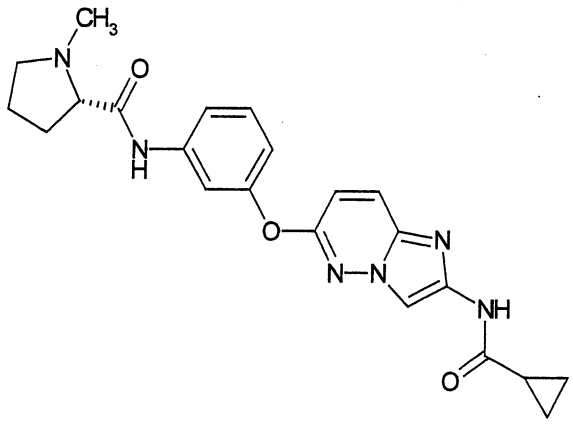
使用 1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸(93 mg，0.74 mmol)、

四氫呋喃(4.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30μL，0.39 mmol)、草醯氯(135μL，1.48 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)，並且以與實施例119相同的方式進行反應，所得之標題化合物(15 mg，6%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.83 (4H, m), 1.87-1.95 (1H, m), 2.25 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.06-6.09 (1H, m), 6.96-7.03 (3H, m), 7.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.26-7.32 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.35 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例219

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1-甲基-L-脯氨醯胺之生產



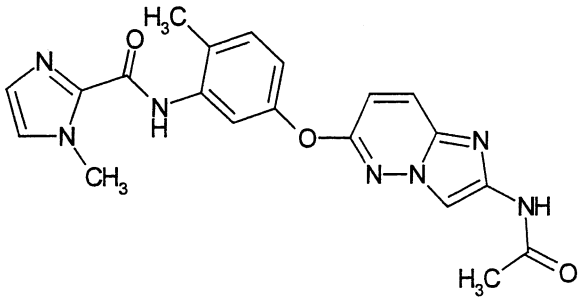
添加1-甲基-L-脯胺酸(167 mg，1.29 mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N'N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(736 mg，1.94 mmol)、羥基苯并三唑(262 mg，1.94 mmol)以及N,N-二異丙基乙基胺(338μL，1.94 mmol)至N-[6-(3-胺

基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-2-環丙基甲醯胺(200 mg，0.65 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌3小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/乙醇=8/1)將殘留物純化，將所得之殘留物從乙酸乙酯再結晶而得標題化合物(86 mg，32%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.83 (4H, m), 1.68-1.84 (3H, m), 1.87-1.95 (1H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.85-2.92 (1H, m), 3.05-3.13 (1H, m), 6.91-6.95 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.32-7.39 (1H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.8 Hz), 9.81 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例220

N-(5-{[2-(乙醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基}-2-甲基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺之生產

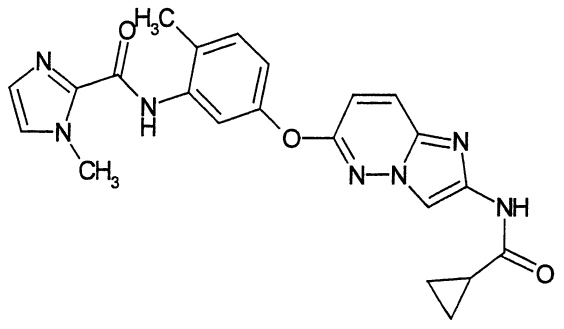


添加1-甲基-1H-咪唑-2-羧酸(127 mg，1.01 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(290 mg，

1.51 mmol)以及 1-羥基苯并三唑(205 mg，1.51 mmol)至 N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]乙醯胺(150 mg，0.50 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(3.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 16 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽合鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將所得之殘留物從乙酸乙酯/乙醇中再結晶而得標題化合物(115 mg，56%)之白色粉末。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.05 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.96-7.09 (3H, m), 7.33 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.45 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.95 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.9 Hz), 9.77 (1H, s), 10.78 (1H, s)。

實施例 221

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺之生產

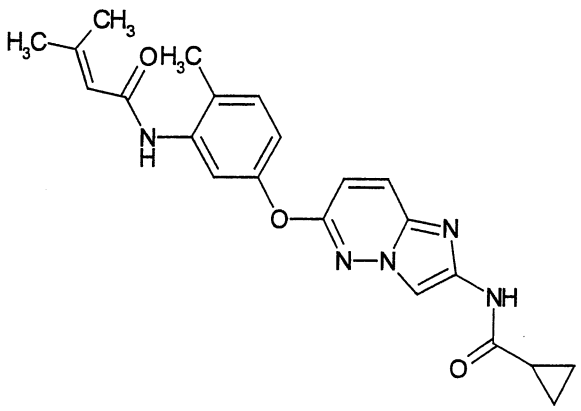


添加 1-甲基-1H-咪唑-2-羧酸(117 mg，0.93 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(267 mg，1.39 mmol)以及 1-羥基苯并三唑(188 mg，1.39 mmol)至

N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.46 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(3.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌16小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且以乙酸乙酯/己烷洗滌所得之殘留物而得標題化合物(66 mg，32%)之白色粉末。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.83 (4H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.30 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.98-7.03 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.42 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.93 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.76 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例222

N-(6-{4-甲基-3-[(3-甲基丁-2烯醯-基)胺基]苯氧基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺之生產



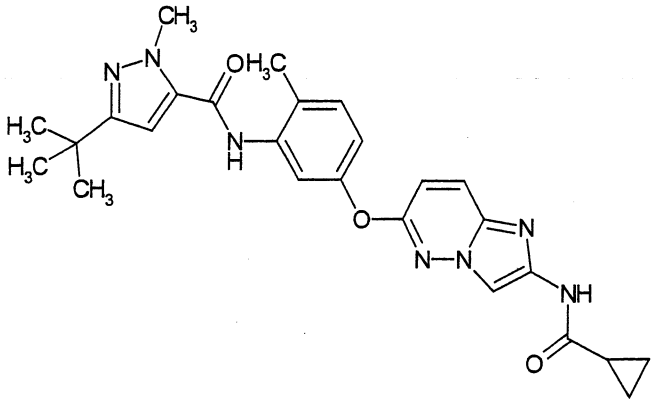
使用N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)、N,N-二甲基

乙醯胺(2.0 mL)以及 3,3-二甲基丙烯醯氯(83μL，0.74 mmol)，並且以與實施例 120 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(142 mg，57%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.84 (4H, m), 1.86 (3H, s), 1.87-1.93 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.22 (3H, s), 5.99 (1H, s), 6.94 (1H, dd, J=8.3, 2.6 Hz), 7.01 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.25 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.14 (1H, s), 11.05 (1H, s)。

實施例 223

3-第三丁基-N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



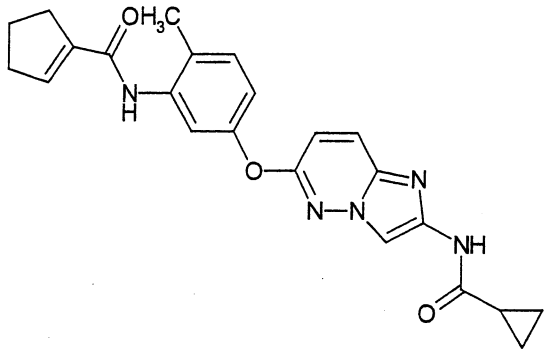
使用 3-第三丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(61 mg，0.33 mmol)、四氫呋喃(1.8 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30μL，0.39 mmol)、草醯氯(44μL，0.50 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(90 mg，0.28 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(1.8 mL)，

並且以與實施例 119 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(55 mg，41%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.83 (4H, m), 1.27 (9H, s), 1.86-1.94 (1H, m), 2.25 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.92 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.25 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.94 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.84 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 224

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]環戊-1-烯-1-甲醯胺之生產

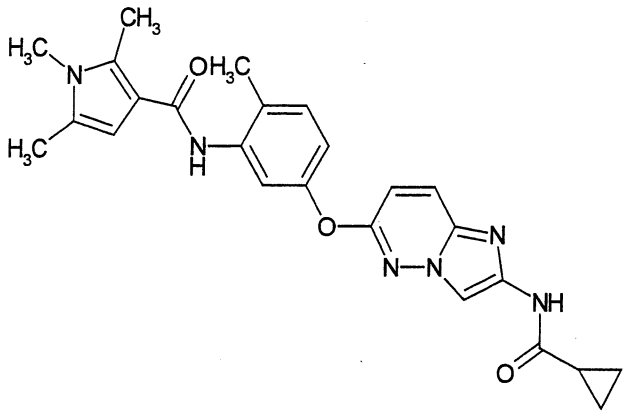


使用 N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)、N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)、1-環戊烯甲酸(139 mg，1.24 mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N'N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(704 mg，1.86 mmol)、1-羥基苯并三唑(251 mg，1.86 mmol)以及 N,N-二異丙基乙基胺(323 μL，1.86 mmol)，並且以與實施例 219 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(69 mg，21%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.83 (4H, m), 1.84-1.95 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.40-2.61 (4H, m), 6.67-6.70 (1H, m), 7.00-7.04 (2H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.91 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=9.3 Hz), 9.18 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 225

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,2,5-三甲基-1H-吡咯-3-甲醯胺之生產



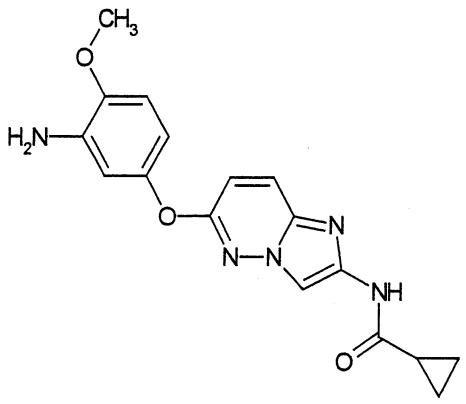
添加 N,N-二甲基甲醯胺(20 μL，0.26 mmol)與草醯氯(108 μL，1.24 mmol)至 1,2,5-三甲基吡咯-3-羧酸(142 mg，0.93 mmol)於四氫呋喃(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加反應混合物至 N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)與三乙基胺(259 μL，1.86 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於 50℃攪拌 16 小時。添加水至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過

濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=1/3→僅乙酸乙酯)將殘留物純化，以己烷/乙酸乙酯洗滌並且過濾而得標題化合物(68 mg，24%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.83 (4H, m), 1.86-1.94 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.37 (3H, s), 6.35 (1H, s), 6.96 (1H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 7.01 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.92 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.73 (1H, s), 11.05 (1H, s)。

實施例 226

N-[6-(3-胺基-4-甲氧基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產

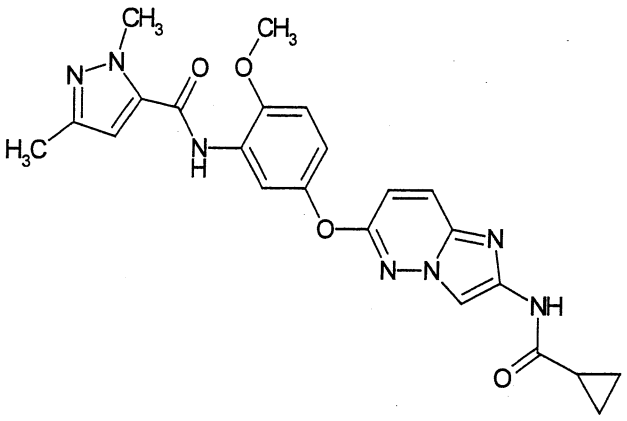


使用 3-胺基-4-甲氧基苯酚(408 mg，2.93 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(16 mL)、三級丁醇鉀(343 mg，3.05 mmol)、N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)乙醯胺(800 mg，2.44 mmol)以及碳酸鉀(169 mg，1.22 mmol)，並且以與實施例 216 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(1.04 g，42%)為褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.83 (4H, m), 1.86-1.94 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.95 (2H, s), 6.33 (1H, dd, J=8.7, 2.9 Hz), 6.46 (1H, d, J=2.9 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.91 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.93 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=9.6 Hz), 11.04 (1H, s)。

實施例 227

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲氧基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



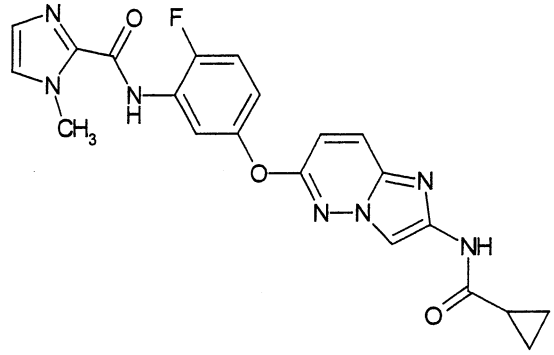
使用 N-[6-(3-胺基-4-甲氧基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.59 mmol)、N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)以及 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(113 mg，0.71 mmol)，並且以與實施例 120 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(146 mg，54%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.83 (4H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.19 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.07-7.19 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.92 (1H,

s), 8.02 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.35 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 228

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醯胺之生產



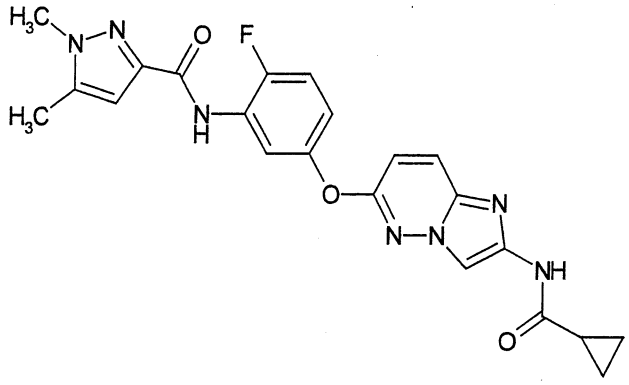
添加 1-甲基-1H-咪唑-2-羧酸(154 mg，1.22 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(351 mg，1.83 mmol)以及 1-羥基苯并三唑(248 mg，1.83 mmol)至 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.61 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 16 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(僅乙酸乙酯)將所得之標題化合物純化而得標題化合物(31 mg，12%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.83 (4H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 3.97 (3H, s), 7.03-7.17 (3H, m), 7.37-7.48 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J=6.5, 2.9 Hz), 7.94

(1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.9 Hz), 9.91 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 229

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺之生產



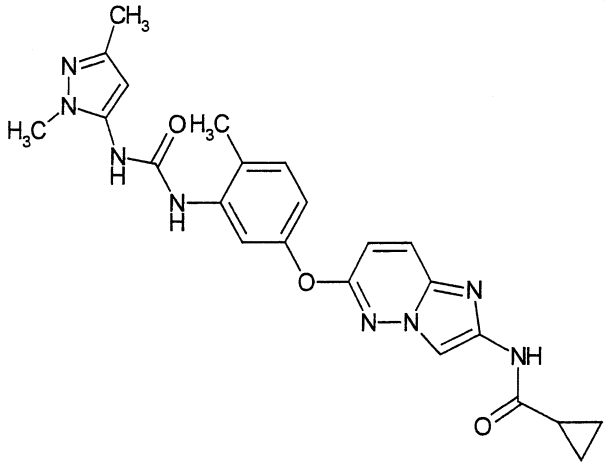
添加 1,5-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸(171 mg，1.22 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(351 mg，1.83 mmol)、1-羥基苯并三唑(248 mg，1.83 mmol 以及三乙基胺(256 μL，1.83 mmol)至 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.61 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於 60℃攪拌 36 小時。添加水至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=3/1→僅乙酸乙酯)將所得之殘留物純化而得標題化合物(72 mg，26%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.82 (4H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.30 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.57

(1H, s), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.07-7.14 (1H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 7.89 (1H, dd, J=6.3, 3.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.46 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 230

N-{6-[3-({[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)胺基]羰基}胺基)-4-甲基苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基}環丙烷甲醯胺之生產

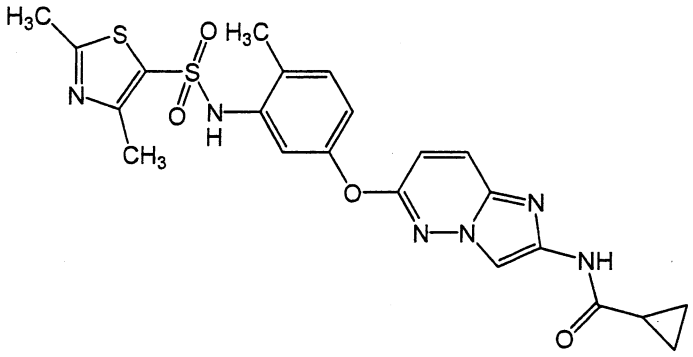


添加 N,N-羰基二咪唑(150 mg，0.93 mmol)至 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺(104 mg，0.93 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加 N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)至反應混合物，並且將混合物於室溫攪拌 16 小時。添加水至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙純/乙酸乙酯=1/20→1/10)將殘留物純化而得標題化合物(58 mg，20%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.82 (4H, m), 1.87-1.95 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.59 (3H, s), 5.94 (1H, s), 6.83 (1H, dd, J=8.0, 2.6 Hz), 7.00 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.92 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.25 (1H, s), 8.99 (1H, s), 11.05 (1H, s)。

實施例 231

N-[6-(3-{[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)磺醯基]胺基}-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產

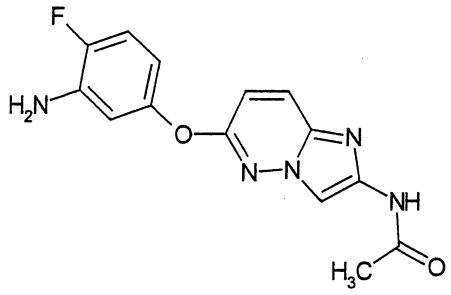


添加 2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-磺醯氯(157 mg，0.74 mmol)至 N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)於吡啶(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 16 小時。添加水至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=3/1→僅乙酸乙酯)將殘留物純化以及以己烷/乙酸乙酯洗滌而得標題化合物(196 mg，64%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.86 (4H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.55 (3H, s), 6.92 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.01 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.07-7.12 (1H, dd, J=8.4, 2.7 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.93 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.8 Hz), 10.10 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 232

N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]乙醯胺之生產



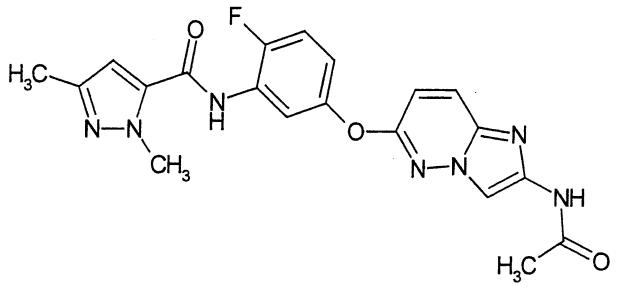
添加 3-胺基-4-氟苯酚(7.6 g，59.6 mmol)與碳酸鉀(11.0 g，79.5 mmol)至 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)乙醯胺(12 g，39.7 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(120 mL)之溶液，並且將混合物於 140℃攪拌 12 小時。在混合物冷卻至室溫之後，添加水至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=3/1→僅乙酸乙酯)將殘留物純化而得標題化合物(9.5 g，79%)之褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.07 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.30-6.37 (1H, m), 6.58 (1H, dd, J=7.8, 2.7 Hz),

6.97 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.98-7.06 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.00 (1H, s), 10.78 (1H, s)。

實施例 233

N-(5-{[2-(乙醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基}-2-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



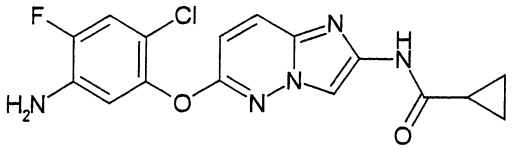
添加 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(3.25 g，20.4 mmol)至 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]乙醯胺(5.6 g，18.6 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(44.8 mL)之溶液。在於室溫攪拌 2 小時之後，添加水至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且以乙酸乙酯/乙醇洗滌殘留物而得標題化合物(6.1 g，78%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.06 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.17-7.25 (1H, m), 7.34-7.44 (1H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.04 (1H, d), 10.10 (1H, s), 10.79 (1H, s)。

實施例 234

N-[6-(5-胺基-2-氯-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-

基]環丙烷甲醯胺之生產

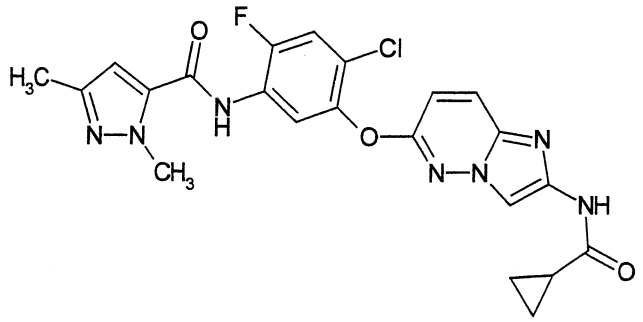


添加 3-胺基-6-氯-4-氟苯酚(443 mg，2.74 mmol)與碳酸鉀(505 mg，3.66 mmol)至 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)環丙烷甲醯胺(600 mg，1.83 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(12 mL)之溶液。以與實施例 232 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(372 mg，56%)為褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.83 (4H, m), 1.87-1.95 (1H, m), 5.56 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.07 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.34 (1H, d, J=10.5 Hz), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.5 Hz), 11.07 (1H, s)。

實施例 235

N-[4-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



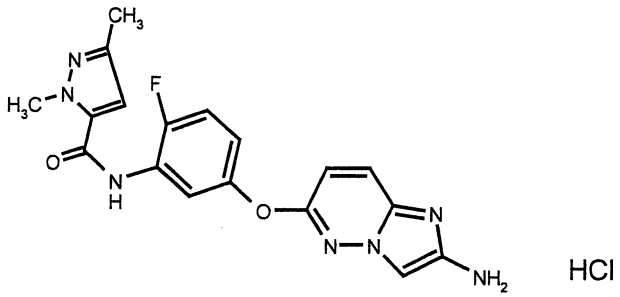
使用 N-[6-(5-胺基-2-氯-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.55 mmol)、N,N-二甲

基乙醯胺(4.0 mL)以及 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(105 mg，0.66 mmol)，並且以與實施例 120 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(108 mg，40%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.84 (4H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.19 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.74-7.81 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.19 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 236

N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-氟苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺・鹽酸鹽之生產



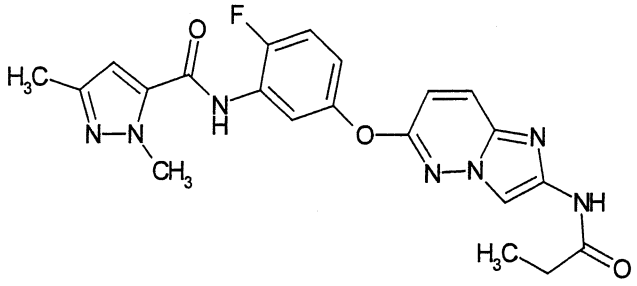
添加 4N 鹽酸/乙酸乙酯(16 mL)溶液至 N-[4-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(2.0 g，4.72 mmol)於甲醇(20 mL)之懸浮液。在於室溫攪拌 4 小時之後，將混合物於 50℃攪拌 12 小時。將溶劑減壓蒸發，並且添加二異丙醚/乙醇(8 mL/2 mL)至殘留物。將混合物於室溫攪拌 2 小時。過濾收集沈澱物，並且以二異丙醚洗滌而得標題化合物(2.0 g，quant.)之褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.19 (3H, s), 3.98 (3H,

s), 6.91 (1H, s), 7.18-7.26 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.39-7.48 (2H, m), 7.54-7.60 (1H, m), 8.20 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.24 (1H, s)。

實施例 237

N-(2-氟-5-{[2-(丙醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基}苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



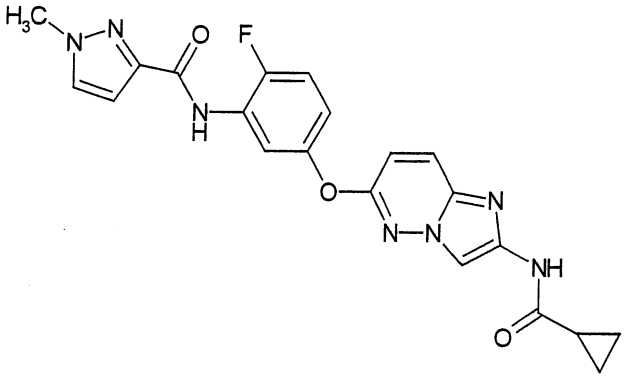
添加丙醯氯(49.9μL，0.57 mmol)至 N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-氟苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺・鹽酸鹽(200 mg，0.48 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(2.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。添加水至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=3/1→僅乙酸乙酯)將殘留物純化以及以乙酸乙酯洗滌而得標題化合物(78 mg，37%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.19 (3H, s), 2.37 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.98 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J=6.3, 3.3 Hz), 7.98 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.11 (1H, s),

10.74 (1H, s)。

實施例 238

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺之生產



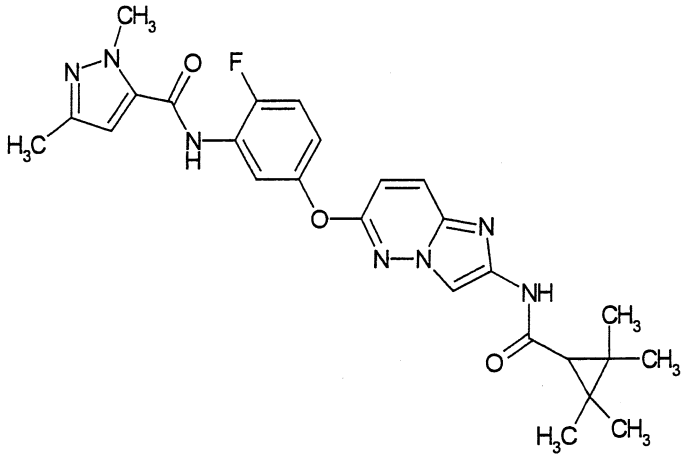
添加 N,N-二甲基甲醯胺(20μL，0.26 mmol)與草醯氯(80μL，0.92 mmol)至 1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸(115 mg，0.92 mmol)於四氫呋喃(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加反應混合物至 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且添加乙醇(10 mL)至殘留物。將反應物於 75℃加熱攪拌以及冷卻至室溫，並且過濾收集沈澱物而得標題化合物(144 mg，54%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.77-0.83 (4H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.77 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.06-7.16 (2H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.82-7.89

(2H, m), 7.95 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.59 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 239

N-{2-氟-5-[(2-{[(2,2,3,3-四甲基環丙基)羰基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



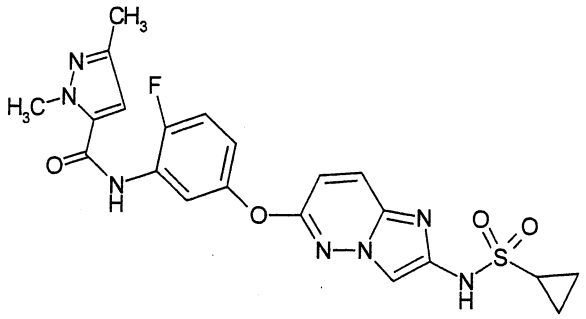
添加 N,N-二甲基甲醯胺(20 μL，0.26 mmol)與草醯氯(63 μL，0.72 mmol)至 2,2,3,3-四甲基環丙烷甲酸(102 mg，0.72 mmol)於四氫呋喃(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加反應混合物至 N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]-2-氟苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺・鹽酸鹽(200 mg，0.48 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 3 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=3/1)將殘留物純化以及從己烷/乙酸乙酯沈澱而得標題化合物(46 mg，19%)之白色粉

末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.16 (6H, s), 1.22 (6H, s), 1.47 (1H, s), 2.19 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.17-7.22 (1H, m), 7.34-7.42 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=9.5 Hz), 10.09 (1H, s), 11.70 (1H, s)。

實施例 240

N-[5-({2-[(環丙基磺醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



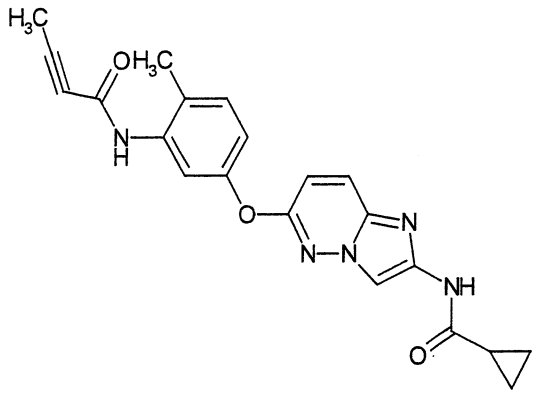
添加三乙基胺(404 μL，2.90 mmol)與環丙烷磺醯氯(204 mg，1.45 mmol)至 N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]-2-氟苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺‧鹽酸鹽(400 mg，0.97 mmol)於 1-甲基-2-吡咯啶酮(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於 70℃ 攪拌 16 小時。在冷卻至室溫之後，添加水至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(僅乙酸乙酯)將殘留物純化以及從己烷/乙酸乙酯沈澱而得標題

化合物(74 mg，16%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.92-1.03 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.75-2.86 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.18-7.25 (1H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.63 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.09 (1H, s), 10.30 (1H, s)。

實施例 241

N-{6-[3-(丁-2-炔醯基胺基)-4-甲基苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基}環丙烷甲醯胺之生產



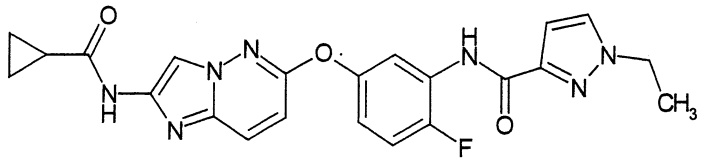
使用 2-丁炔酸(78 mg，0.93 mmol)、四氫呋喃(4.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(20 μL，0.26 mmol)、草醯氯(81 μL，0.93 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)，並且以與實施利 238 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(47 mg，20%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.86 (4H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.21 (3H, s),

6.96-7.04 (2H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=9.3 Hz), 10.05 (1H, s), 11.05 (1H, s)。

實施例 242

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-乙基-1H-吡唑-3-甲醯胺之生產



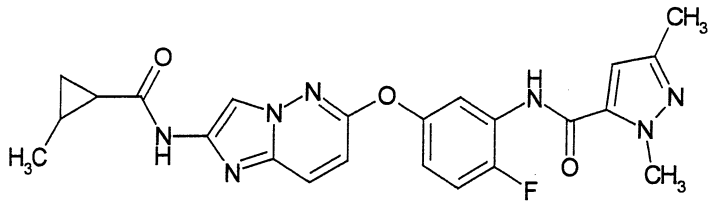
使用 1-乙基-1H-吡唑-3-羧酸(128 mg，0.92 mmol)、四氫呋喃(2.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(20 μL，0.26 mmol)、草醯氯(80 μL，0.92 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.61 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)，並且以與實施例 238 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(111 mg，40%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.85 (4H, m), 1.44 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.87-1.97 (1H, m), 4.26 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.77 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.09-7.16 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J=11.4, 8.7 Hz), 7.84 (1H, dd, J=6.5, 2.9 Hz), 7.91-7.96 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.57 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 243

N-{2-氟-5-[(2-{[(2-甲基環丙基)羰基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-

甲醯胺之生產

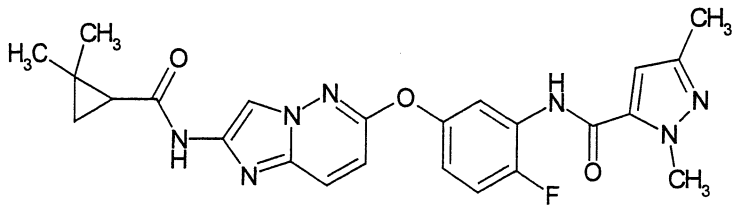


使用 2-甲基環丙烷羧酸(72 mg，0.72 mmol)、四氫呋喃(2.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(20 μL，0.26 mmol)、草醯氯(63 μL，0.72 mmol)、N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]-2-氟苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺・鹽酸鹽(200 mg，0.48 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)，並且以與實施例 239 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(55 mg，25%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.61-0.72 (1H, m), 0.95-1.05 (1H, m), 1.06-1.09 (3H, m), 1.18-1.27 (1H, m), 1.64-1.73 (1H, m), 2.19 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.09-7.24 (1H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.10 (1H, s), 10.99 (1H, s)。

實施例 244

N-{5-[(2-{[(2,2-二甲基環丙基)羰基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]-2-氟苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

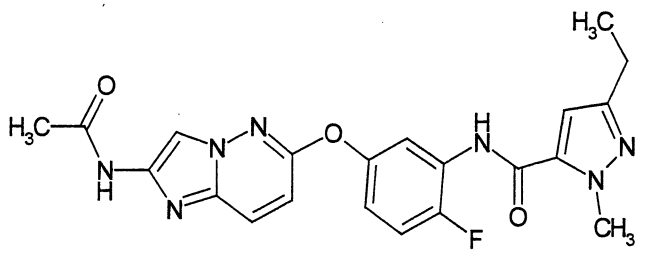


使用 2,2-二甲基環丙烷羧酸(82 mg，0.72 mmol)、四氫呋喃(3.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(20 μL，0.26 mmol)、草醯氯(63 μL，0.72 mmol)、N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]-2-氟苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺・鹽酸鹽(200 mg，0.48 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)，並且以與實施例 239 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(37 mg，16%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-1.27 (2H, m), 1.12 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.75-1.84 (1H, m), 2.19 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.16-7.24 (1H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=8.7 Hz), 10.09 (1H, s), 10.90 (1H, s)。

實施例 245

N-(5-{[2-(乙醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基]氧基}-2-氟苯基)-3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



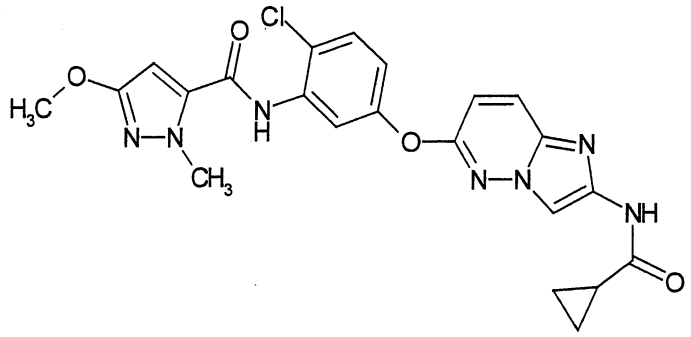
使用 3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(215 mg，1.39 mmol)、四氫呋喃(4.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(122 μL，1.39 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]乙醯胺(300 mg，1.00

mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)，並且以與實施例 238 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(219 mg，50%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.19 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.06 (3H, s), 2.55 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.99 (3H, s), 6.89 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.18-7.25 (1H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.10 (1H, s), 10.78 (1H, s)。

實施例 246

N-[2-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



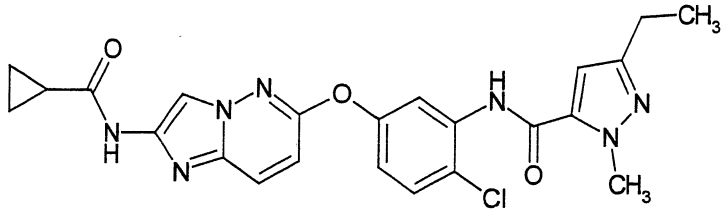
使用 3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(191 mg，1.22 mmol)、四氫呋喃(4.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(107 μL，1.22 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氯苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(300 mg，0.87 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)，並且以與實施例 238 相同的方式進行反應，所得之標題化合物

(259 mg，62%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.87 (4H, m), 1.86-1.99 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.47 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=9.9 Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.9 Hz), 10.05 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 247

N-[2-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]-3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



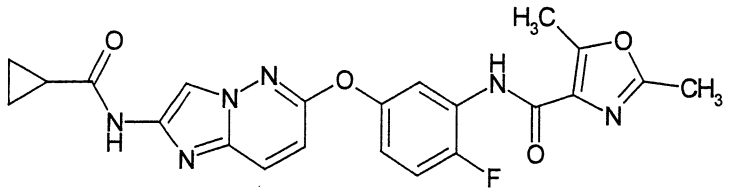
使用 3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(188 mg，1.22 mmol)、四氫呋喃(4.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(107 μL，1.22 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氯苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(300 mg，0.87 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)，並且以與實施例 238 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(268 mg，64%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.86 (4H, m), 1.19 (3H, t, J=7.7 Hz), 1.84-1.97 (1H, m), 2.55 (2H, q, J=7.7 Hz), 3.99 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.09 (1H, d,

J=9.6 Hz), 7.25 (1H, dd, J=8.7, 2.9 Hz), 7.53 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.95 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.00 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 248

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基)-2-氟苯基]-2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺之生產



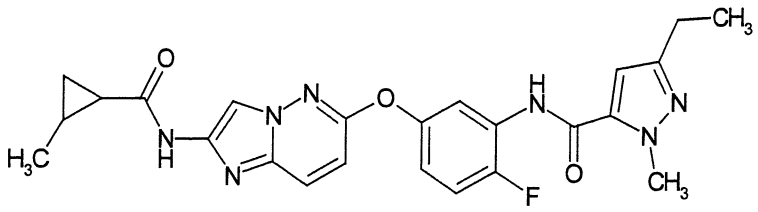
添加 2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-碳醯氯(127 mg，0.79 mmol)至 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.61 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。添加水至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且以乙醇洗滌殘留物而得標題化合物(198 mg，72%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.77-0.83 (4H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.55 (3H, s), 7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.08-7.15 (1H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J=6.5, 2.9 Hz), 7.93 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.48 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 249

3-乙基-N-{2-氟-5-[(2-{[(2-甲基環丙基)羰基]胺基}咪

唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]苯基}-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

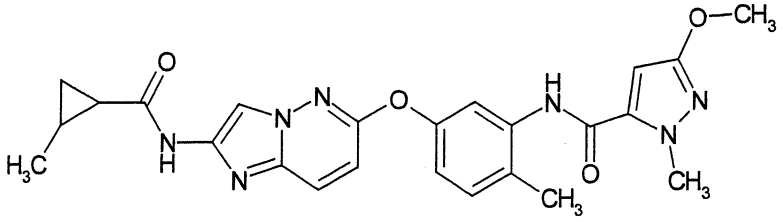


添加 N,N-二甲基甲醯胺(20μL，0.26 mmol)與草醯氯(90μL，1.03 mmol)至 3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(158 mg，1.03 mmol)於四氫呋喃(3.8 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加反應混合物至 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]-2-甲基環丙烷甲醯胺(250 mg，0.73 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(5.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，藉由矽膠管柱層析(僅乙酸乙酯)將殘留物純化並且從己烷/乙酸乙酯再結晶而得標題化合物(201 mg，57%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.61-0.71 (1H, m), 0.95-1.04 (1H, m), 1.06-1.10 (3H, m), 1.19 (3H, t, J=7.7 Hz), 1.17-1.29 (1H, m), 1.61-1.72 (1H, m), 2.57 (2H, q, J=7.7 Hz), 3.98 (3H, s), 6.89 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.18-7.22 (1H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.3 Hz), 10.10 (1H, s), 10.98 (1H, s)。

實施例 250

3-甲氧基-1-甲基-N-{2-甲基-5-[(2-{[(2-甲基環丙基)羰基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



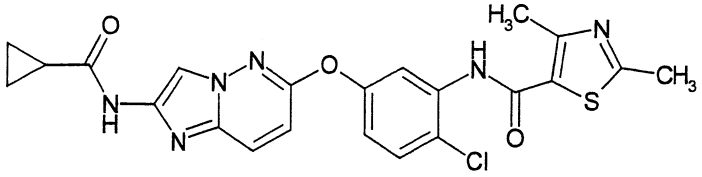
使用 3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(194 mg，1.24 mmol)、四氫呋喃(4.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(109 μL，1.22 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-2-甲基環丙烷甲醯胺(300 mg，0.89 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)，並且以與實施例 249 相同的方式進行，所得之標題化合物(291 mg，69%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.61-0.71 (1H, m), 0.95-1.04 (1H, m), 1.06-1.09 (3H, m), 1.19-1.26 (1H, m), 1.62-1.72 (1H, m), 2.24 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.45 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.3, 2.6 Hz), 7.25 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.91 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.84 (1H, s), 10.97 (1H, s)。

實施例 251

N-[2-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺之生

產

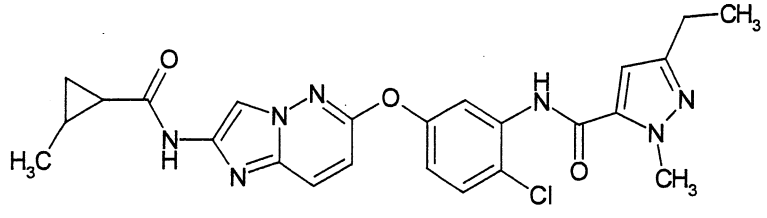


使用 2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(192 mg，1.22 mmol)、四氫呋喃(4.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(107 μL，1.22 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氯苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(300 mg，0.87 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)，並且以與實施例 249 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(206 mg，49%) 為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.77-0.82 (4H, m), 1.83-1.97 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.64 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.20-7.24 (1H, m), 7.59-7.63 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.78 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 252

N-{2-氯-5-[(2-{[(2-甲基環丙基)羰基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



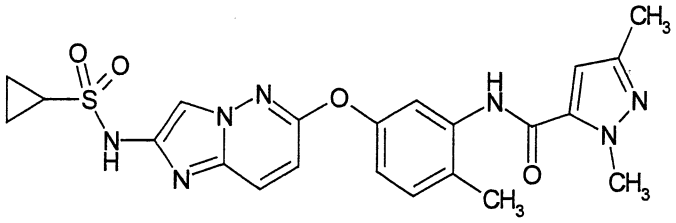
使用 3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(181 mg，1.17

mmol)、四氫呋喃(4.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(102 μL，1.17 mmol)、[6-(3-胺基-4-氯苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-2-甲基環丙烷甲醯胺(300 mg，0.84 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)，並且以與實施例 249 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(207 mg，50%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.61-0.73 (1H, m), 0.97-1.04 (1H, m), 1.05-1.09 (3H, m), 1.16-1.25 (1H, m), 1.19 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.62-1.73 (1H, m), 2.55 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.99 (3H, s), 6.88 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.53 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.5 Hz), 10.00 (1H, s), 10.99 (1H, s)。

實施例 253

N-[5-({2-[(環丙基磺醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



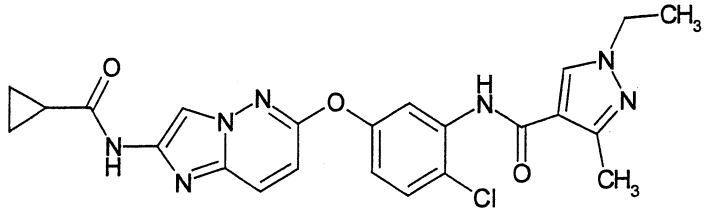
添加三乙基胺(404 μL，2.90 mmol)及環丙烷磺醯氯(204 mg，1.45 mmol)至 N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-氟苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺・鹽酸鹽(400 mg，0.97 mmol)於 1-甲基-2-吡咯啶酮(4.0

mL)之溶液，並且將混合物於70℃攪拌16小時。在冷卻至室溫之後，將反應物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(僅乙酸乙酯)將殘留物純化以及從己烷/乙酸乙酯再結晶而得標題化合物(74 mg，16%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.84-1.03 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.72-2.86 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.05-7.12 (2H, m), 7.26-7.29 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.61 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.79 (1H, s), 10.29 (1H, s)。

實施例254

N-[2-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺之生產



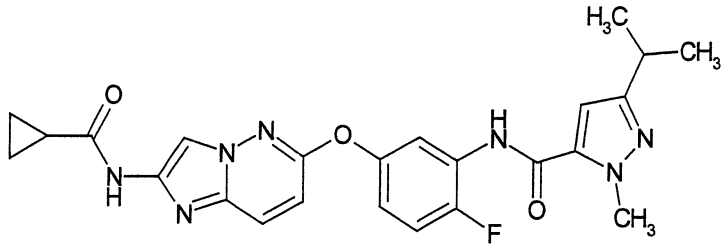
使用1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(188 mg，1.22 mmol)、四氫呋喃(4.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(107 μL，1.22 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氯苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(300 mg，0.87 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)，並且以與實施例249相同的方式進行反應，所得之標題化合物

(135 mg，33%)為白色粉末。熔點 200℃。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.83 (4H, m), 1.38 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.78-1.96 (1H, m), 2.35 (3H, s), 4.09 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.9, 3.0 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.65 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.36 (1H, s), 9.30 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 255

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



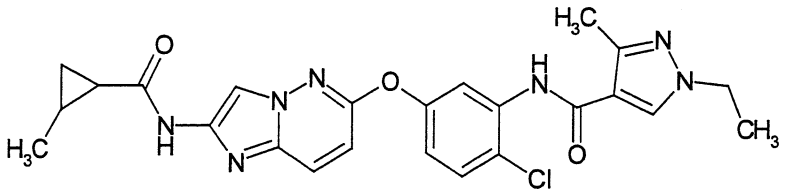
添加 N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)與草醯氯(75 μL，0.86 mmol)至 3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(144 mg，0.86 mmol)於四氫呋喃(3.0 mL)之溶液，並且於室溫攪拌 30 分鐘。添加反應混合物至 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取，以飽合鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑

減壓蒸發，並且以乙酸乙酯洗滌殘留物而得標題化合物(216 mg，74%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.82 (4H, m), 1.21 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.85-1.96 (1H, m), 2.83-2.96 (1H, m), 3.98 (3H, s), 6.91 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.17-7.22 (1H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.3 Hz), 10.10 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 256

N-{2-氯-5-[(2-{[(2-甲基環丙基)羰基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺之生產



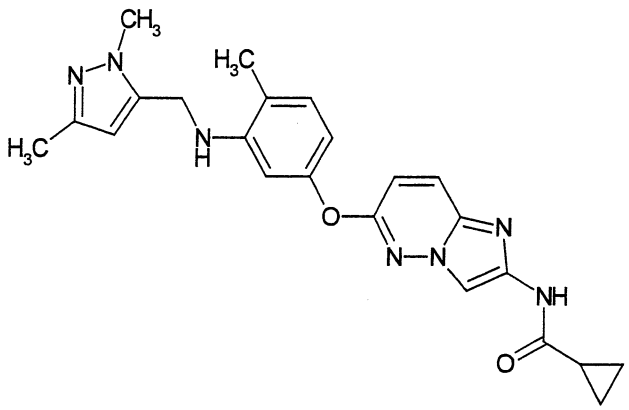
使用 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸(181 mg，1.17 mmol)、四氫呋喃(4.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(30 μL，0.39 mmol)、草醯氯(102 μL，1.17 mmol)、[6-(3-胺基-4-氯苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-2-甲基環丙烷甲醯胺(300 mg、0.84 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(6.0 mL)，並且以與實施例 249 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(118 mg，28%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.61-0.69 (1H, m), 0.96-1.04 (1H, m), 1.06-1.10 (3H, m), 1.18-1.29 (1H,

m), 1.38 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.62-1.71 (1H, m), 2.35 (3H, s), 4.09 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.9, 3.2 Hz), 7.58 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.64 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.36 (1H, s), 9.30 (1H, s), 10.99 (1H, s)。

實施例 257

N-[6-(3-{[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]胺基}-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺之生產



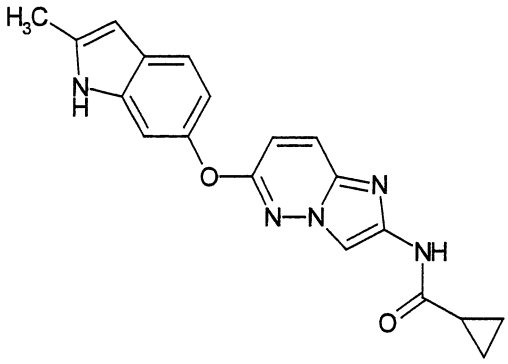
將 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)環丙烷甲醯胺(210 mg，0.64 mmol)、3-{[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]胺基}-4-甲基苯酚(220 mg，0.96 mmol)、碳酸鉀(220 mg，1.6 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)之混合物於 150℃在微波照射下攪拌 40 分鐘。將溶劑減壓蒸發，添加乙酸乙酯/四氫呋喃與水至殘留物，以乙酸乙酯/四氫呋喃(x4)萃取水層。將合併之有機層以飽合鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯=0/100→5/95)將殘留物純化

而得標題化合物(200 mg，72%)之褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.84 (4H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.26 (2H, d, J=5.7 Hz), 5.64 (1H, t, J=5.7 Hz), 5.80 (1H, s), 6.34 (1H, dd, J=7.9, 2.3 Hz), 6.40 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.89 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.01 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.91-8.01 (2H, m), 11.07 (1H, s)。

實施例 258

N-{6-[(2-甲基-1H-吲哚-6-基)氧基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基}環丙烷甲醯胺之生產

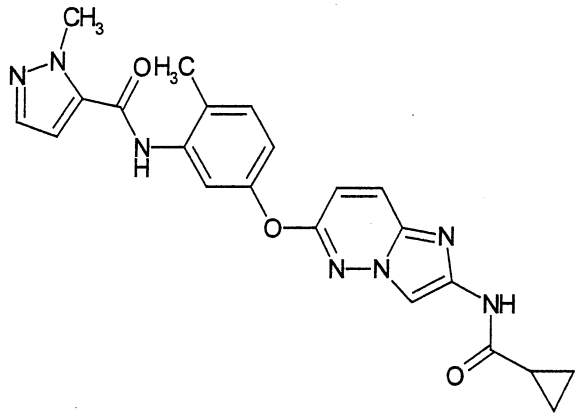


將 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)環丙烷甲醯胺(360 mg，1.1 mmol)、2-甲基-1H-吲哚-6-醇(320 mg，2.2 mmol)、碳酸鉀(450 mg，3.3 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)之混合物於 120℃攪拌 24 小時。將溶劑減壓蒸發，添加乙酸乙酯/四氫呋喃與水至殘留物，並且以乙酸乙酯/四氫呋喃(x4)萃取水層。將合併之有機層以飽合鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓蒸發，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=20/80→90/10)將殘留物純化而得標題化合物(140 mg，36%)之褐色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.86 (4H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 2.39 (3H, s), 6.15 (1H, s), 6.81 (1H, dd, J=8.5, 2.1 Hz), 6.96 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.90 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=9.8 Hz), 11.00 (1H, s), 11.04 (1H, s)。

實施例 259

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



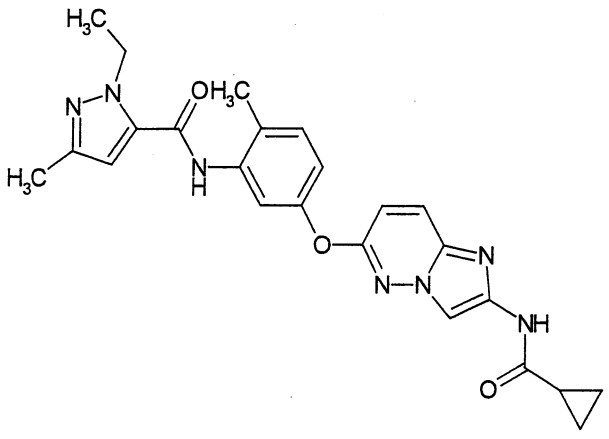
添加 N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、草醯氯(91 μL，1.0 mmol)至 1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(106 mg，0.84 mmol)於四氫呋喃(5 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將溶劑減壓蒸發，並且將所得之 1-甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯溶解於 N,N-二甲基乙醯胺(2 mL)。將其添加至 N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(210 mg，0.65 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加乙酸乙酯/四氫呋喃與飽和碳酸氫鈉水溶液至混合物，並且以

乙酸乙酯/四氫呋喃(x4)萃取水層。將合併之有機層以水與飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=30/70→90/10)將殘留物純化而得標題化合物(230 mg，83%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.85 (4H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 2.25 (3H, s), 4.05 (3H, s), 7.00-7.07 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.36 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.53 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.93 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.91 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 260

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



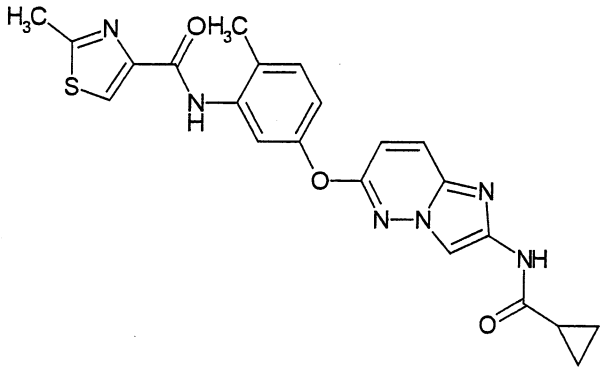
以與實施例 259 相同的方式進行反應，並且使用 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(130 mg，0.84 mmol)、四氫呋喃(5mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、草醯氯(91 μL，1.0

mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(210 mg，0.65 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(220 mg，75%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.71-0.83 (4H, m), 1.26 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.84-1.95 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 4.39 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.78 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.2, 2.7 Hz), 7.26 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.91 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.79 (1H, s), 11.05 (1H, s)。

實施例 261

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺之生產



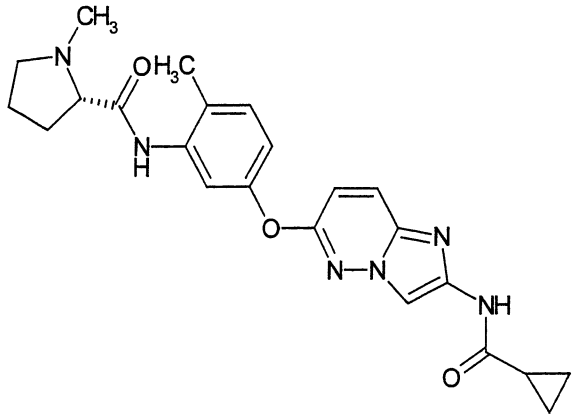
將2-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸(120 mg，0.84 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(210 mg，0.65 mmol)、1-羥基苯并三唑(110 mg，0.84 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(160 mg，0.84 mmol)、三乙基胺(85 mg，0.84 mmol)

以及N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之混合物於室溫攪拌16小時。將溶劑減壓蒸發，添加乙酸乙酯/四氫呋喃與水至殘留物，以及以乙酸乙酯/四氫呋喃(x4)萃取水層。將合併之有機層以飽合鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=40/60→100/0)將殘留物純化而得標題化合物(180 mg，62%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 0.71-0.82 (4H, m), 1.82-1.94 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.72 (3H, s), 6.95-7.07 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.65 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.93 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.25 (1H, s), 9.73 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例262

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1-甲基-L-脯氨醯胺之生產



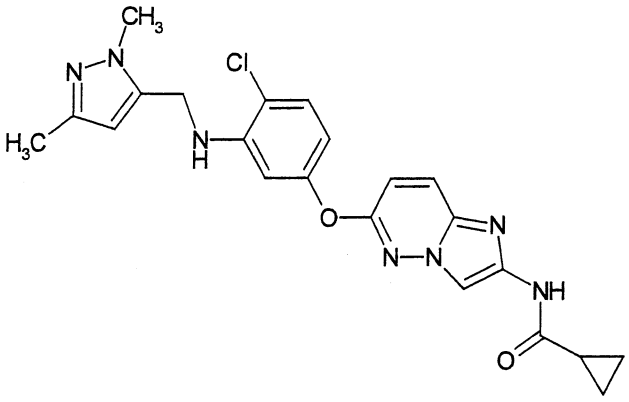
將1-甲基-L-脯胺酸(170 mg，1.3 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(210 mg，0.65 mmol)、1-羥基苯并三唑(175 mg，1.3

mmol)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(490 mg，1.3 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(330 mg，2.6 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)之混合物於室溫攪拌18小時，接著於40℃攪拌4小時。將溶劑減壓蒸發，添加乙酸乙酯/四氫呋喃與水至殘留物，以乙酸乙酯/四氫呋喃(x4)萃取水層。將合併之有機層以飽合鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(甲醇/乙酸乙酯=0/100→10/90)將殘留物純化而得標題化合物(15 mg，5%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.84 (4H, m), 1.69-1.86 (3H, m), 1.87-1.99 (1H, m), 2.11-2.22 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.38 (1H, d, J=8.0 Hz), 2.43 (3H, s), 2.95 (1H, dd, J=10.0, 4.7 Hz), 3.16 (1H, dd, J=7.4, 4.7 Hz), 6.95 (1H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 7.02 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.77 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.61 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例263

N-[6-(4-氯-3-{[(1,3-二甲基-1H-吡咯-5-基)甲基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產

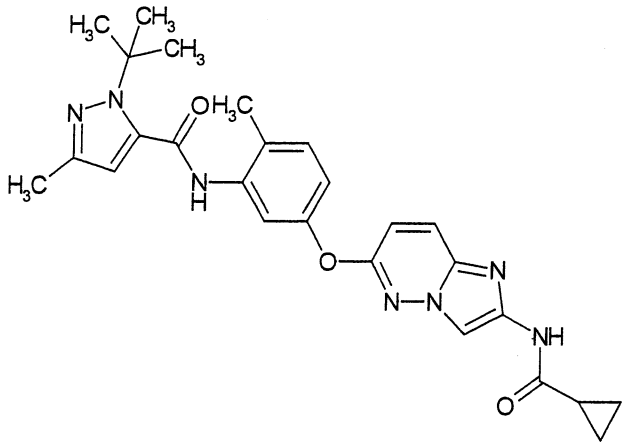


以與實施例257相同的方式進行反應並且使用N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)環丙烷甲醯胺(210 mg，0.65 mmol)、4-氯-3-{[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]胺基}苯酚(240 mg，0.97 mmol)、碳酸鉀(220 mg，1.6mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)為起始物質，所得之標題化合物(180 mg，61%)為褐色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.86 (4H, m), 1.86-1.91 (1H, m), 1.98 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.35 (2H, d, J=6.1 Hz), 5.78 (1H, s), 6.11 (1H, t, J=6.1 Hz), 6.46 (1H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 6.61 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.96 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.93-8.03 (2H, m), 11.06 (1H, s)。

實施例264

1-第三丁基-N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



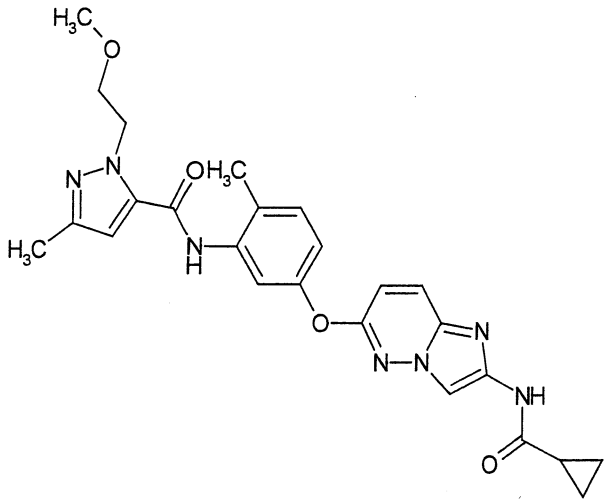
添加 1-第三丁基-3-甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(160 mg，0.78 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(1 mL)之溶液至 N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(210 mg，0.65 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加乙酸乙酯/四氫呋喃與飽和碳酸氫鈉水溶液至混合物，將水層以乙酸乙酯/四氫呋喃(x4)萃取。將合併之有機層以水與飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=40/60→90/10)將殘留物純化而得標題化合物(14 mg，4%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.88 (4H, m), 1.60 (9H, s), 1.86-1.98 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, s), 6.45 (1H, s), 6.99-7.15 (2H, m), 7.27-7.41 (2H, m), 7.91-7.97 (1H, m), 8.02 (1H, d, J=9.8 Hz), 10.05 (1H, s), 11.05 (1H, s)。

實施例 265

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}

氧基)-2-甲基苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

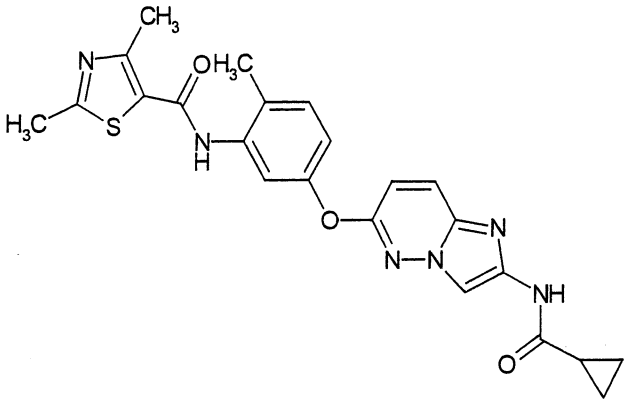


以與實施例259相同的方式進行反應並且使用1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(150 mg，0.80 mmol)、四氫呋喃(5mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(83μL，0.97 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(230 mg，77%)為淺綠色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.85 (4H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.62 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.56 (2H, t, J=5.5 Hz), 6.76 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.26 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.93 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.82 (1H, s), 11.05 (1H, s)。

實施例266

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺之生產



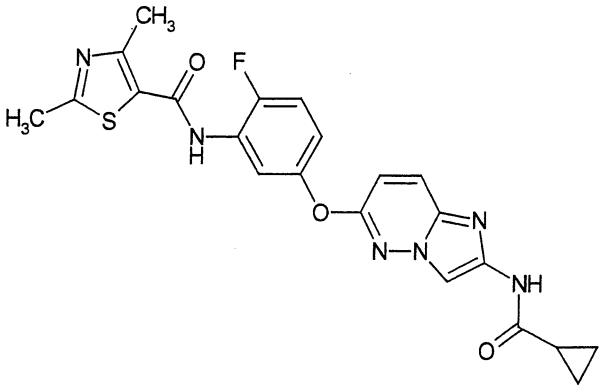
以與實施例261相同的方式進行反應並且使用2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(130 mg，0.80 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)、1-羥基苯并三唑(110 mg，0.80 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(150 mg，0.80 mmol)、三乙基胺(94 mg，0.93 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)為起始物質，所得之標題化合物(120 mg，41%)為淺黃色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.84 (4H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.64 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.30-7.37 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.62 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例267

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}

氧基)-2-氟苯基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺之生產

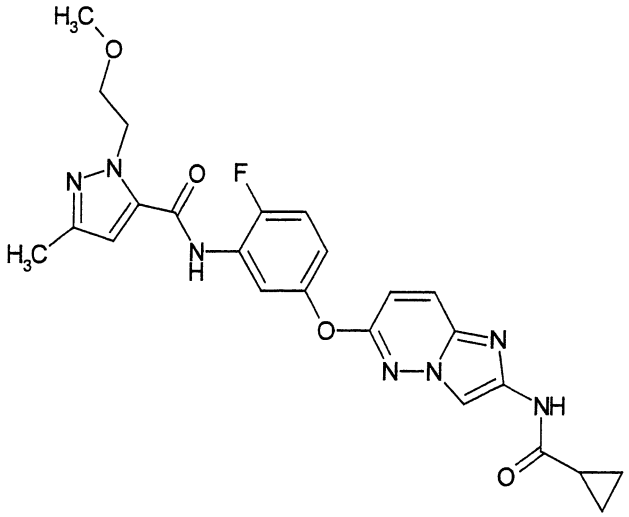


以與實施例261相同的方式進行反應並且使用2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(190 mg，1.2 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)、1-羥基苯并三唑(170 mg，1.2 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(240 mg，1.2 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(240 mg，1.9 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)為起始物質，所得之標題化合物(93 mg，32%)為淺黃色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.85 (4H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.65 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.14-7.23 (1H, m), 7.33-7.44 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J=6.2, 2.8 Hz), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.8 Hz), 9.94 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例268

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

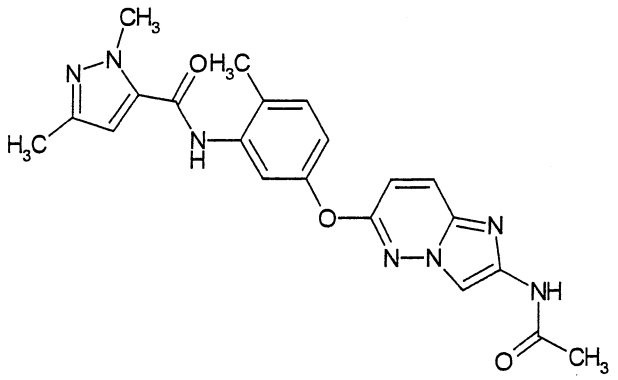


以與實施例 259 相同的方式進行反應並且使用 1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(150 mg，0.80 mmol)、四氫呋喃(5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、草醯氯(83 μL，0.97 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(230 mg，77%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 0.73-0.82 (4H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.19 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.63 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.56 (2H, t, J=5.7 Hz), 6.81 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.17-7.25 (1H, m), 7.35-7.44 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J=6.2, 2.8 Hz), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.5 Hz), 10.12 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 269

N-(5-{[2-(乙醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基}-2-甲基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

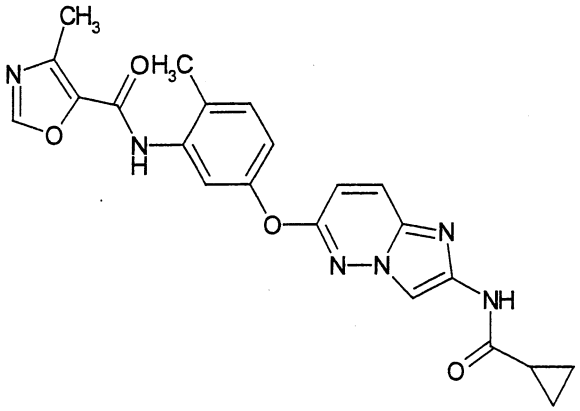


以與實施例 264 相同的方式進行反應並且使用 N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]乙醯胺(840 mg，2.8 mmol)、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-碳醯氯(540 mg，3.4 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(35 mL)，所得之標題化合物(910 mg，77%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.05 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.95 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.8 Hz), 9.79 (1H, s), 10.78 (1H, s)。

實施例 270

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺之生產

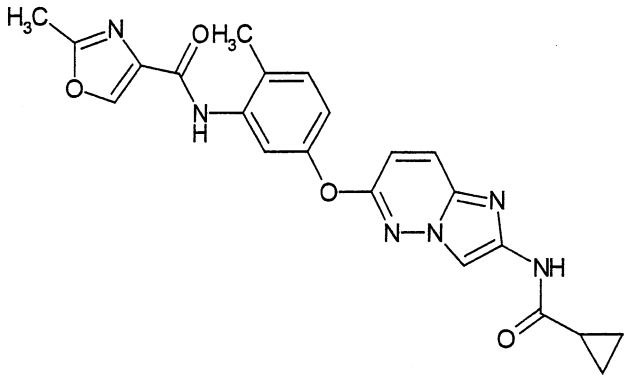


以與實施例259相同的方式進行反應並且使用4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸(77 mg，0.60 mmol)、四氫呋喃(10 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(62μL，0.72 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.46 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(170 mg，83%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.87 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.41 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.1, 2.5 Hz), 7.29-7.39 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.51 (1H, s), 9.82 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例271

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-2-甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺之生產



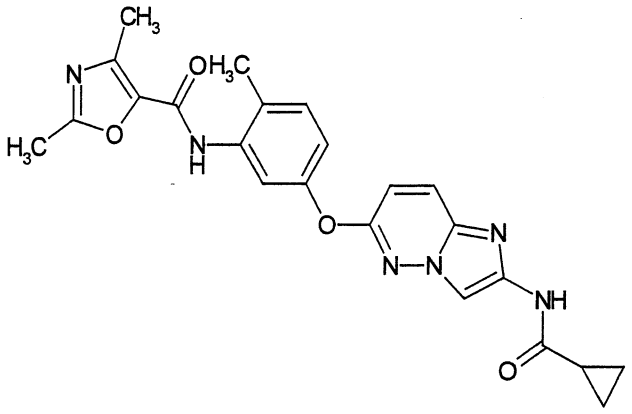
以與實施例259相同的方式進行反應並且使用2-甲基-1,3-噁唑-4-羧酸(77 mg，0.60 mmol)、四氫呋喃(10 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(62μL，0.72 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]

環丙烷甲醯胺(150 mg，0.46 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(150 mg，74%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.85 (4H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.51 (3H, s), 6.99-7.07 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.54 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.94 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.8 Hz), 8.62 (1H, s), 9.54 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 272

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺之生產



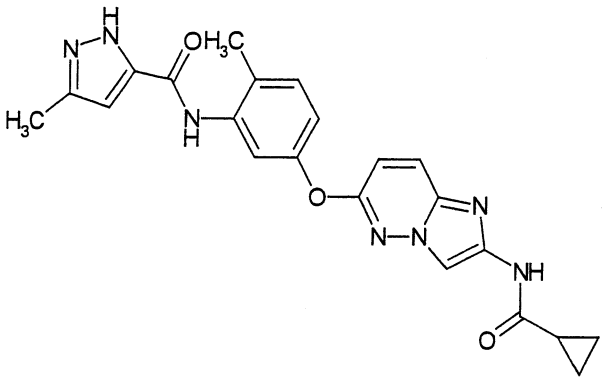
以與實施例259相同的方式進行反應並且使用2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-羧酸(85 mg，0.60 mmol)、四氫呋喃(5mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(62 μL，0.72 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.46 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(170

mg，81%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.84 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.48 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.94 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.70 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 273

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



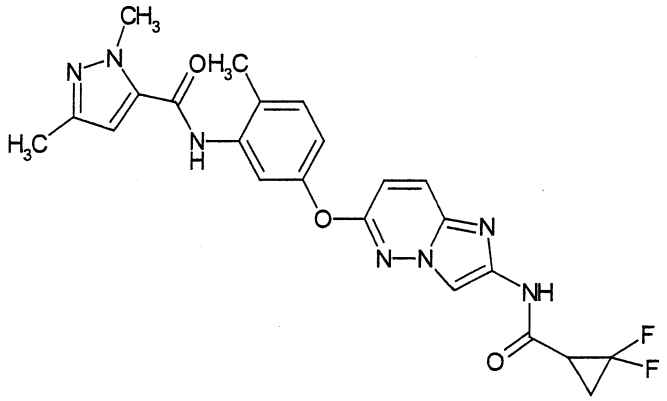
以與實施例261相同的方式進行反應並且利用3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(160 mg，1.2 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)、1-羥基苯并三唑(170 mg，1.2 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(240 mg，1.2 mmol)、三乙基胺(190 mg，1.9 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)為起始物質，所得之標題化合物(190 mg，70%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.84 (4H, m),

1.87-1.97 (1H, m), 2.29 (6H, s), 6.49 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 7.03 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.68 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.94 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.36 (1H, s), 11.06 (1H, s), 13.09 (1H, s)。

實施例 274

N-{5-[(2-{[(2,2-二氟環丙基)羰基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



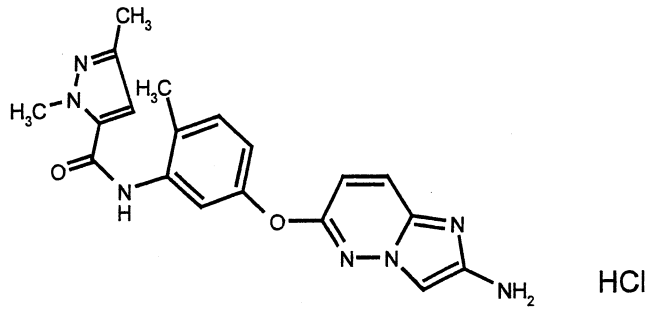
以與實施例259相同方式進行反應並且使用2,2-二氟環丙烷羧酸(88 mg，0.60 mmol)、四氫呋喃(5mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(74μL，0.86 mmol)、N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡咯-5-甲醯胺鹽酸鹽(250 mg，0.60 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(210 mg，73%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.95-2.09 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.86-2.96 (1H, m), 3.98 (3H,

s), 6.81 (1H, s), 7.05-7.13 (2H, m), 7.29 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.96 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.8 Hz), 9.79 (1H, s), 11.29 (1H, s)。

實施例 275

N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺鹽酸鹽之生產



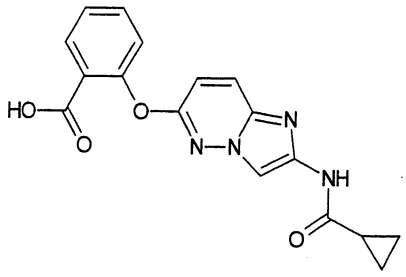
添加 4N 硫酸/乙酸乙酯(10 mL，40 mmol)至 N-(5-{[2-(乙醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基}-2-甲基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(310 mg，0.73 mmol)於甲醇(10 mL)之懸浮液，並且將混合物於室溫攪拌 16 小時。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物以乙酸乙酯/四氫呋喃洗滌，接著以乙醚洗滌而得標題化合物(240 mg，78%)之淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.18 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.90 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.29-7.41 (3H, m), 7.45 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.94 (1H, s)。

實施例 276

2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧

基)苯甲酸之生產



於 0℃ 添加三級丁醇鉀(840 mg，6.4 mmol)至水楊酸乙酯(1010 mg，6.1 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)之溶液中，並且將混合物於 0℃ 攪拌 5 分鐘並且於室溫攪拌 25 分鐘。添加 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)環丙烷甲醯胺(1.0 g，3.1 mmol)與碳酸鉀(420 mg，3.1 mmol)至反應混合物，並且將混合物於 100℃ 攪拌 24 小時。將溶劑減壓蒸發，添加乙酸乙酯/四氫呋喃與水至殘留物。以乙酸乙酯/四氫呋喃(x3)萃取水層。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=40/60→90/10)將殘留物純化而得 2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基)苯甲酸乙酯(200 mg，18%)之白色固體。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.83 (4H, m), 1.00 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.83-1.97 (1H, m), 4.08 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.09 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.39-7.51 (2H, m), 7.69-7.76 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.95 (1H, dd, J=7.8, 1.7 Hz), 8.03 (1H, d, J=9.5 Hz), 11.02 (1H, s)。

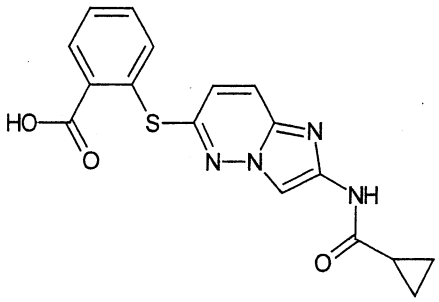
添加 4N 氫氧化鈉水溶液(1.5 mL)至 2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基)苯甲酸乙酯

(200 mg，0.54 mmol)於四氫呋喃(10 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 3 小時。添加 6N 鹽酸(1.5 mL)與乙酸乙酯 至反應混合物，並且以乙酸乙酯(x4)萃取水層。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且以乙酸乙酯/己烷洗滌殘留物而得標題化合物(130 mg，73%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.83 (4H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.35-7.46 (2H, m), 7.66-7.73 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.94 (1H, dd, J=7.7, 1.7 Hz), 8.00 (1H, d, J=9.6 Hz), 11.02 (1H, s)。

實施例 277

2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯甲酸之生產



將 2-巯基苯甲酸甲酯(1030 mg，6.1 mmol)、N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺(1.0 g，3.1 mmol)、碳酸鉀(1050 mg，7.6 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於 80℃攪拌 7 小時。將殘留物減壓蒸發，並且添加乙酸乙酯/四氫呋喃與水至殘留物。以乙酸乙酯/四氫呋喃(x3)萃取水層。將合併之有機層以飽和鹽水洗

滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=40/60→90/10)將殘留物純化而得 2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯甲酸甲酯(200 mg，18%)之褐色粉末。

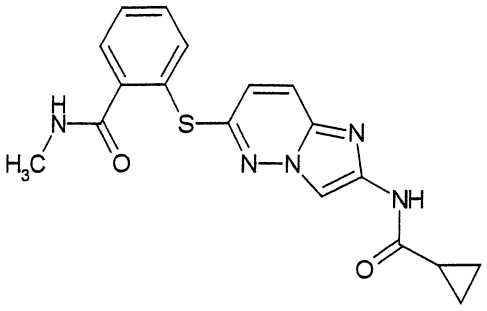
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.89 (4H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 3.85 (3H, s), 7.16 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.28 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.39-7.46 (1H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.90-8.00 (2H, m), 8.21 (1H, s), 11.21 (1H, s)。

以與實施例 276 相同的方式進行反應並且使用 2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯甲酸甲酯(390 mg，1.1 mmol)與 4N 氫氧化鈉水溶液(2 mL)為起始物質，所得之標題化合物(340 mg，92%)為淺黃色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.77-0.91 (4H, m), 1.88-2.02 (1H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.38 (1H, t, J=6.8 Hz), 7.43-7.50 (1H, m), 7.89-8.01 (2H, m), 8.22 (1H, s), 11.21 (1H, s)。

實施例 278

2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)-N-甲基苯甲醯胺之生產



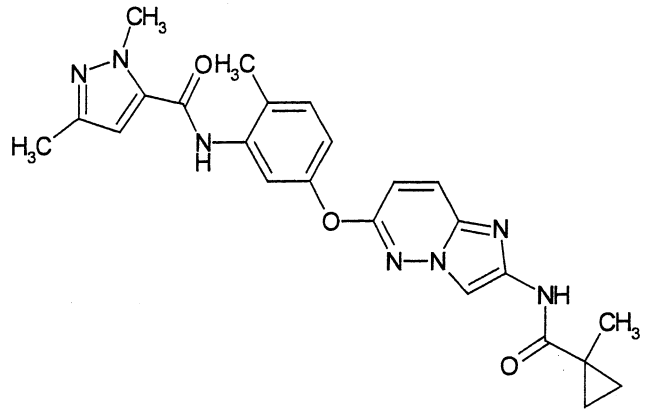
將 2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯甲酸(120 mg，0.35 mmol)、甲基胺於四氫呋喃之溶液(2M，1 mL，2.0 mmol)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(200 mg，0.53 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)之混合物於室溫攪拌 5 小時。將混合物減壓濃縮，添加乙酸乙酯/四氫呋喃與水至殘留物，並且以乙酸乙酯/四氫呋喃(x4)萃取水層。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=40/60→90/10)將殘留物純化而得標題化合物(45 mg，41%)之淺黃色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.77-0.88 (4H, m), 1.89-1.97 (1H, m), 2.71 (3H, d, J=4.5 Hz), 6.97 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.38-7.46 (3H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.88 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.15 (1H, s), 8.40 (1H, t, J=4.5 Hz), 11.15 (1H, s)。

實施例 279

1,3-二甲基-N-{2-甲基-5-[(2-{[(1-甲基環丙基)羰基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-1H-吡唑-5-甲

醯胺之生產

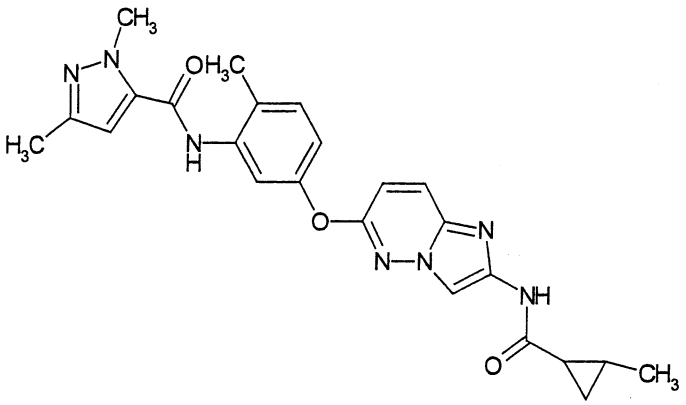


添加 N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)與草醯氯(83μL，0.97 mmol)至 1-甲基環丙烷羧酸(97 mg，0.97 mmol)於四氫呋喃(1.5 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。添加反應混合物至 N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺鹽酸鹽(200 mg，0.48 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 1 小時。添加乙酸乙酯/四氫呋喃與飽和碳酸氫鈉水溶液至反應物，並且以乙酸乙酯/四氫呋喃(x4)萃取水層。將合併之有機層以水與飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=30/70→100/0)將殘留物純化而得標題化合物(105 mg，74%)之白色固體。^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.60-0.68 (2H, m), 1.09-1.15 (2H, m), 1.40 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.98 (1H, s), 8.02 (1H,

d, J=9.6 Hz), 9.80 (1H, s), 10.15 (1H, s)。

實施例 280

1,3-二甲基-N-{2-甲基-5-[(2-{[(2-甲基環丙基)羰基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



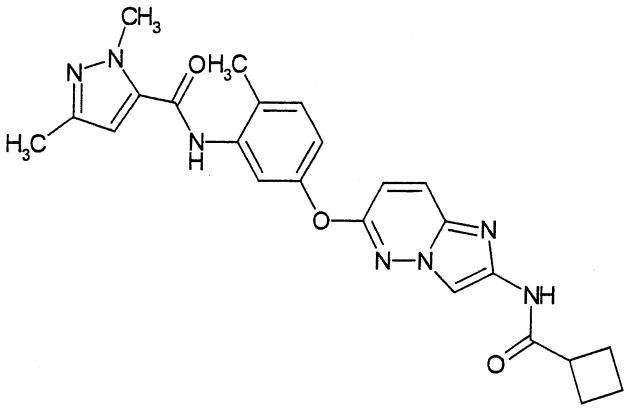
以與實施例279相同的方式進行反應並且使用2-羧基環丙烷甲酸(97 mg，0.97 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(83 μL，0.97 mmol)、N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺鹽酸鹽(200 mg，0.48 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)為起始物質，所得之標題化合物(155 mg，70%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.58-0.69 (1H, m), 0.93-1.04 (1H, m), 1.04-1.12 (3H, m), 1.17-1.28 (1H, m), 1.61-1.71 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.5

Hz), 9.79 (1H, s), 10.97 (1H, s)。

實施例 281

N-[5-({2-[(環丁基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

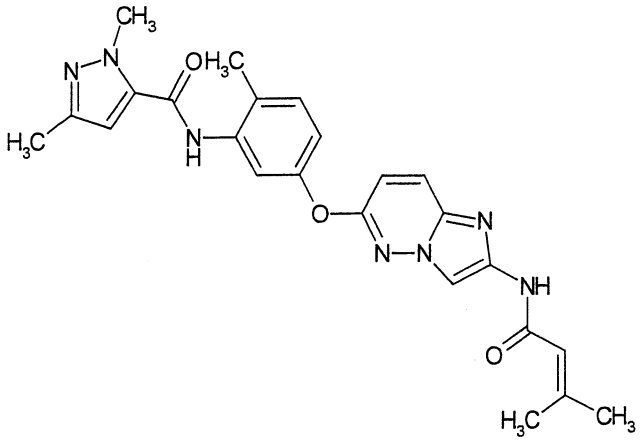


以與實施例 264 相同的方式進行反應並且使用 N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡咯-5-甲醯胺鹽酸鹽(200 mg，0.48 mmol)、環丁烷碳醯氯(86 mg，0.73 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)為起始物質，所得之標題化合物(170 mg，76%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.73-1.98 (3H, m), 2.01-2.22 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.96-8.06 (2H, m), 9.81 (1H, s), 10.64 (1H, s)。

實施例 282

1,3-二甲基-N-[2-甲基-5-({2-[(3-甲基丁-2-烯醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



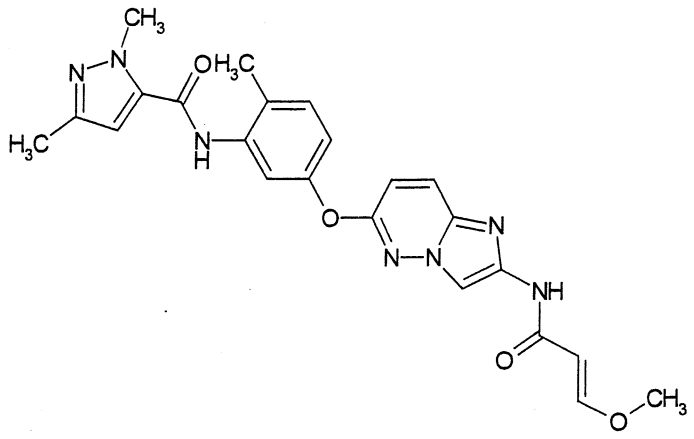
以與實施例 264 相同的方式進行反應並且使用 N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺鹽酸鹽(200 mg，0.48 mmol)、3-甲基丁-2-烯醯氯(81 μL，0.73 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)為起始物質，所得之標題化合物(150 mg，68%)為淺黃色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.85 (3H, s), 2.17 (3H, d, J=0.8 Hz), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.98 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.96-8.05 (2H, m), 9.81 (1H, s), 10.69 (1H, s)。

實施例 283

N-{5-[(2-{[(2E)-3-甲氧基丙-2-烯醯基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-

吡唑-5-甲醯胺之生產

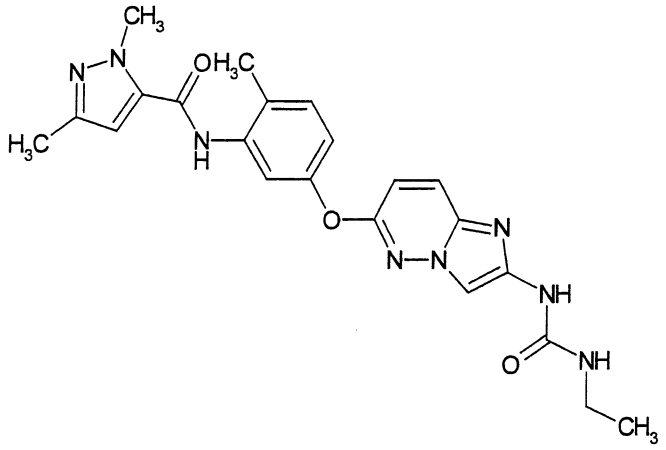


以與實施例279相同的方式進行反應並且使用(2E)-3-甲氧基丙烯酸(99 mg，0.97 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(83 μL，0.97 mmol)、N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺鹽酸鹽(200 mg，0.48 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)為起始物質，所得之標題化合物(63 mg，28%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.68 (1H, d, J=12.2 Hz), 6.83 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.54 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.96-8.07 (2H, m), 9.84 (1H, s), 10.61 (1H, s)。

實施例284

N-{5-[(2-{[(乙基胺基)羰基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



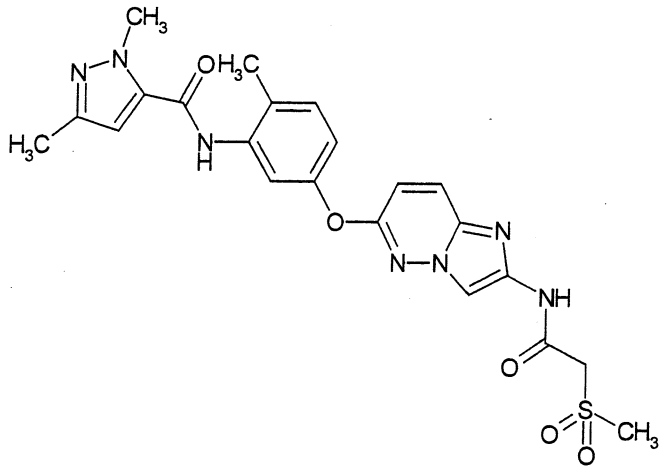
添加異氰酸乙酯(380 μL，4.8 mmol)至 N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺鹽酸鹽(200 mg，0.48 mmol)於吡啶(3 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。添加乙酸乙酯/四氫呋喃與水至反應混合物，並且以乙酸乙酯/四氫呋喃(x3)萃取水層。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=30/70→100/0)將殘留物藉由純化而得標題化合物(160 mg，72%)之淺黃色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.05 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.06-3.18 (2H, m), 3.98 (3H, s), 6.47-6.55 (1H, m), 6.81 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 7.26 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.70 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.99 (1H, s), 9.80 (1H, s)。

實施例 285

1,3-二甲基-N-{2-甲基-5-[(2-{[(甲基磺醯基)乙醯基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-1H-吡唑-5-甲

醯胺之生產

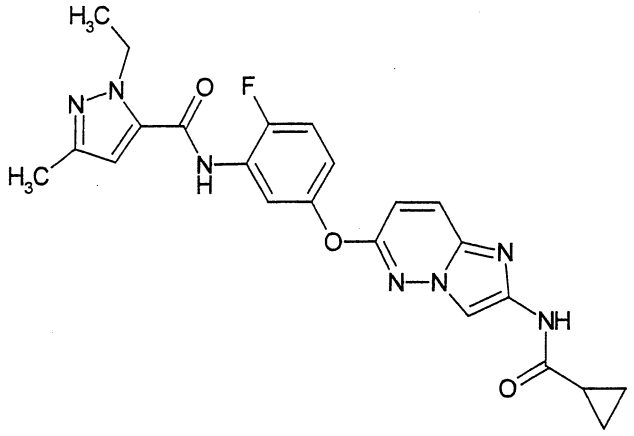


以與實施例279相同的方式進行反應並且使用(甲基磺醯基)乙酸(100 mg，0.73 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(63μL，0.73 mmol)、N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺鹽酸鹽(200 mg，0.48 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)為起始物質，所得之標題化合物(91 mg，38%)為淺黃色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.20 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.37 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.07-7.14 (2H, m), 7.29 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.01 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.79 (1H, s), 11.26 (1H, s)。

實施例286

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

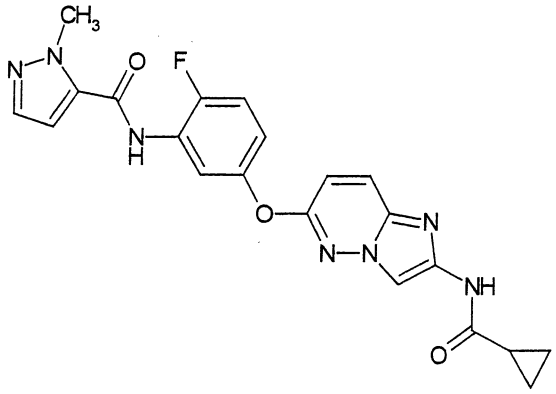


以與實施例259相同的方式反應進行並且使用1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(120 mg，0.79 mmol)、四氫呋喃(5mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(89μL，1.0 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.61 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(150 mg，53%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.29 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.86-1.97 (1H, m), 2.21 (3H, s), 4.40 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.83 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.16-7.25 (1H, m), 7.34-7.45 (1H, m), 7.54 (1H, dd, J=6.4, 3.0 Hz), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.5 Hz), 10.08 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例287

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

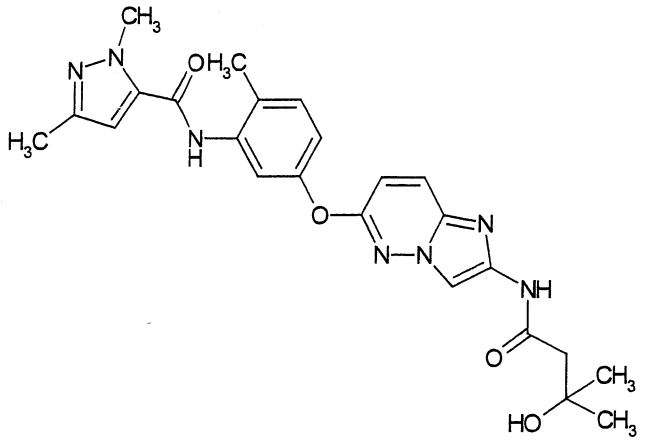


以與實施例259相同的方式進行反應並且使用1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(100 mg，0.79 mmol)、四氫呋喃(5mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(89μL，1.0 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.61 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(180 mg，68%)為白色固體。熔點253℃。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 4.06 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.09 (1H, s), 7.17-7.26 (1H, m), 7.34-7.46 (1H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.8 Hz), 10.19 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例288

N-[5-({2-[(3-羥基-3-甲基丁醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

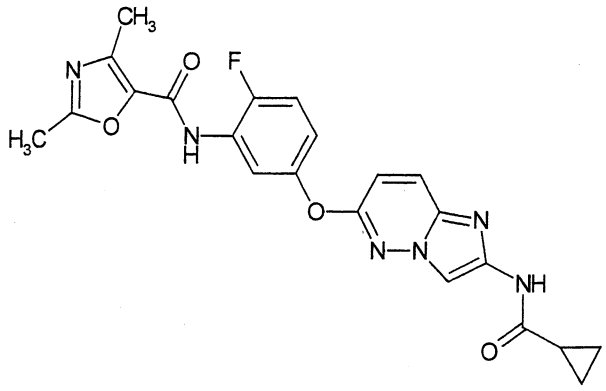


以與實施例278相同的方式進行反應並且使用3-羥基-3-甲基丁酸(74 mg，0.63 mmol)、N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡咯-5-甲醯胺鹽酸鹽(200 mg，0.48 mmol)、O-(7-氮雜苯并三唑)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(240 mg，0.63 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(190 mg，1.5 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(150 mg，66%)為淺黃色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.19 (6H, s) 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.48 (2H, s), 3.98 (3H, s), 4.76 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.99-7.14 (2H, m), 7.28 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.94-8.06 (2H, m), 9.79 (1H, s), 10.58 (1H, s)。

實施例289

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺之生產

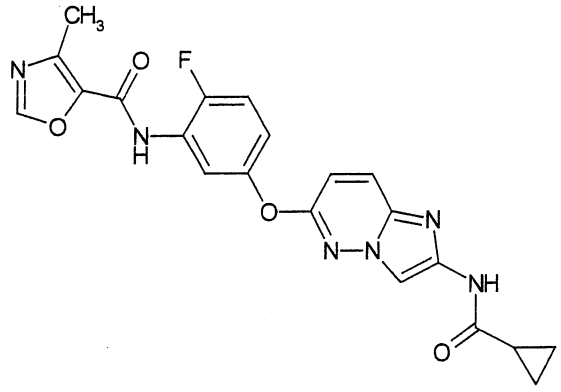


以與實施例259相同的方式進行反應並且使用2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-羧酸(84 mg，0.59 mmol)、四氫呋喃(5mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(61μL，0.71 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.46 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(140 mg，67%)為白色固體。熔點202℃。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.86 (4H, m), 1.84-1.98 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.48 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.14-7.23 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J=10.0, 9.0 Hz), 7.56 (1H, dd, J=6.4, 3.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.95 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例290

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-4-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺之生產

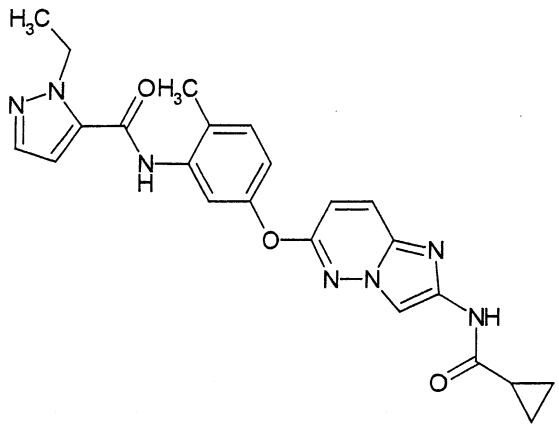


以與實施例259相同的方式進行反應並且使用4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸(76 mg，0.59 mmol)、四氫呋喃(10 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(61 μL，0.71 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.46 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(170 mg，84%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.86 (4H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.41 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.16-7.25 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=10.0, 9.0 Hz), 7.57 (1H, dd, J=6.4, 3.0 Hz), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.4 Hz), 8.54 (1H, s), 10.10 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例291

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1-乙基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

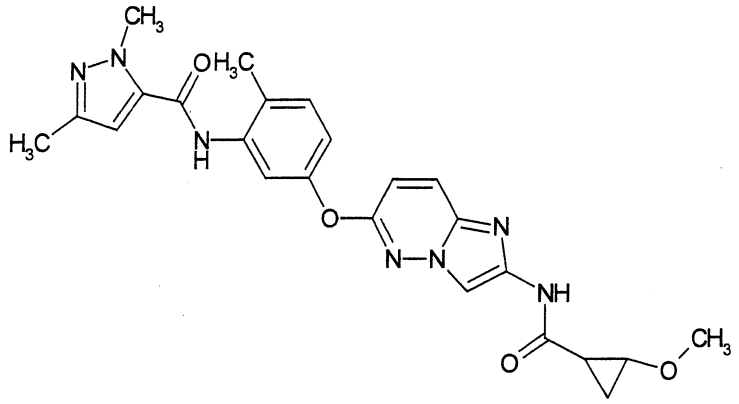


以與實施例259相同的方式進行反應並且使用1-乙基-1H-吡唑-5-羧酸(110 mg，0.80 mmol)、四氫呋喃(5mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(83μL，0.97 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(210 mg，75%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.85 (4H, m), 1.32 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.86-1.96 (1H, m), 2.25 (3H, s), 4.50 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.02-7.07 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.54 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.93 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=10.0 Hz), 9.92 (1H, s), 11.10 (1H, s)。

實施例292

N-{5-[(2-{[(2-甲氧基環丙基)羰基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



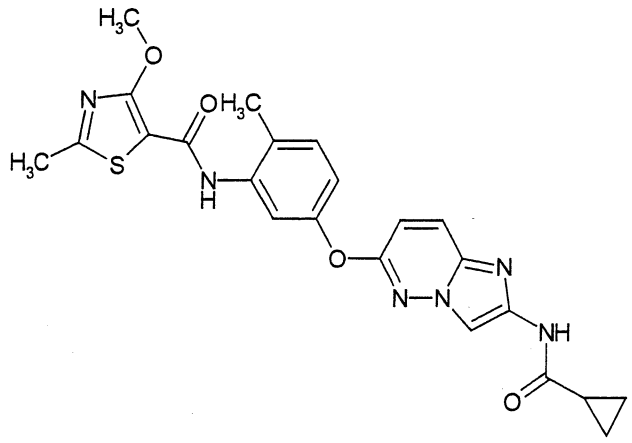
以與實施例278相同的方式進行反應並且使用2-甲氧基環丙烷羧酸(86 mg，0.74 mmol)、N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺鹽酸鹽(200 mg，0.49 mmol)、O-(7-氮雜苯并三唑)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(280 mg，0.74 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(190 mg，1.5 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(83 mg，35%)為淺黃色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.09-1.20 (2H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.40-3.49 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.91 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.8 Hz), 9.79 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例293

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-4-甲氧基-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯

胺之生產

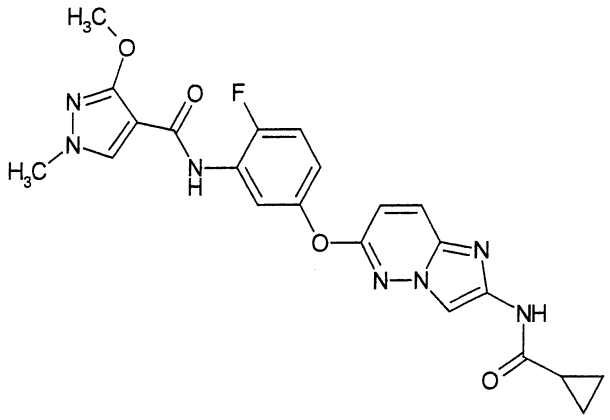


以與實施例259相同的方式進行反應並且使用4-甲氧基-2-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(120 mg，0.70 mmol)、四氫呋喃(5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(120μL，1.4 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.46 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(120 mg，53%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.85 (4H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.65 (3H, s), 4.18 (3H, s), 6.96 (1H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 7.03 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.93 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.02 (1H, d, J=9.8 Hz), 9.05 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例294

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺之生產

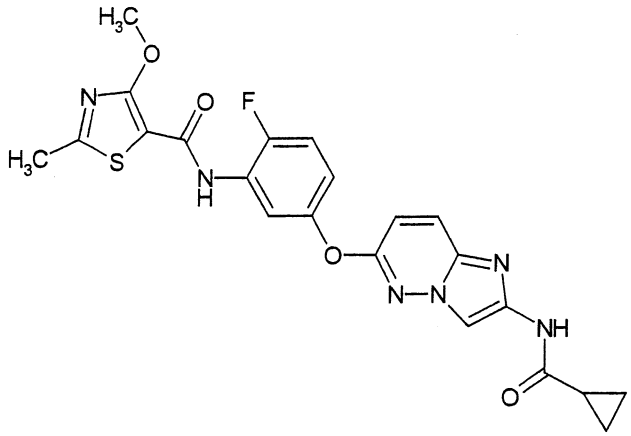


以與實施例259相同的方式進行反應並且使用3-甲氧基-1-甲基-1H-吡咯-4-羧酸(93 mg，0.60 mmol)、四氫呋喃(5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 drop)、草醯氯(61μL，0.72 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.46 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(59 mg，28%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.85 (4H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.97-7.09 (2H, m), 7.33-7.44 (1H, m), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.8 Hz), 8.11-8.19 (2H, m), 8.94 (1H, d, J=2.7 Hz), 11.07 (1H, s)。

實施例295

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-4-甲氧基-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺之生產

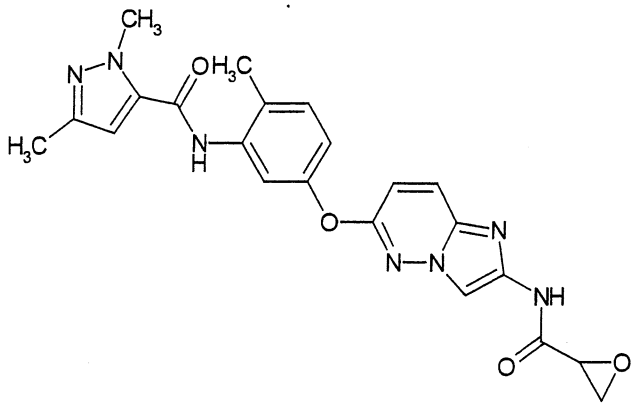


以與實施例259相同的方式進行反應並且使用4-甲氧基-2-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(100 mg，0.60 mmol)、四氫呋喃(5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(61μL，0.72 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.46 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(89 mg，40%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.84 (4H, m), 1.88-1.96 (1H, m), 2.64-2.68 (3H, m), 4.18 (3H, s), 7.03-7.12 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J=10.6, 9.1 Hz), 7.93 (1H, s), 8.01-8.09 (2H, m), 9.27 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例296

1,3-二甲基-N-[2-甲基-5-({2-[(環氧乙烷-2-基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

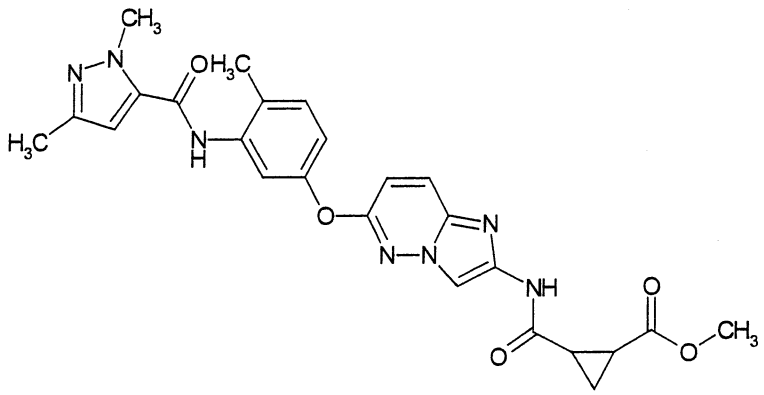


以與實施例 279 相同的方式進行反應並且使用環氧乙烷-2-羧酸(54 mg，0.62 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、草醯氯(53μL，0.62 mmol)、N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺鹽酸鹽(170 mg，0.41 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)為起始物質，所得之標題化合物(96 mg，52%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.88-2.99 (2H, m), 3.64-3.70 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.04-7.16 (2H, m), 7.29 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.99 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=9.8 Hz), 9.79 (1H, br. s), 11.30 (1H, br. s)。

實施例 297

2-({[6-(3-{[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)羰基]胺基}-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基}羰基)環丙烷羧酸甲酯之生產

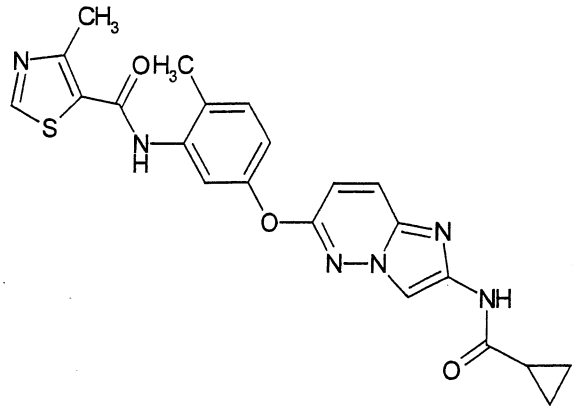


以與實施例 279 相同的方式進行反應並且使用 2-(甲氧基羰基)環丙烷羧酸(140 mg，0.78 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、草醯氯(69 μL，0.8 mmol)、N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺鹽酸鹽(250 mg，0.6 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)為起始物質，所得之標題化合物(75 mg，25%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.19-1.29 (2H, m), 1.39-1.47 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.25-2.33 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.90 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.8 Hz), 9.79 (1H, s), 11.10 (1H, s)。

實施例 298

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺之生產

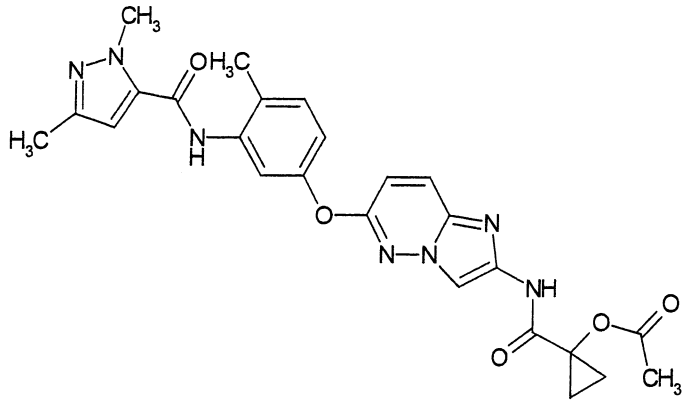


以與實施例259相同的方式進行反應並且使用4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(86 mg，0.60 mmol)、四氫呋喃(5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(100 μL，1.2 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.46 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(170 mg，80%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.85 (4H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.65 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 7.30-7.39 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.8 Hz), 9.12 (1H, s), 9.80 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例299

1-({[6-(3-{[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)羰基]胺基}-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基}羰基)環丙基乙酸酯之生產

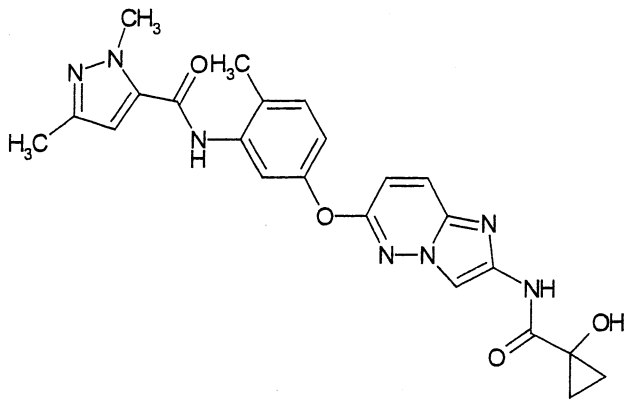


以與實施例279相同的方式進行反應並且使用1-乙醯氧基環丙烷羧酸(90 mg，0.63 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(54 μL，0.63 mmol)、N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺鹽酸鹽(200 mg，0.48 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)為起始物質，所得之標題化合物(180 mg，74%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.11-1.19 (2H, m), 1.42-1.48 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.99 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.8 Hz), 9.79 (1H, br. s), 10.87 (1H, br. s)。

實施例300

N-{5-[(2-{[(1-羥基環丙基)羰基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

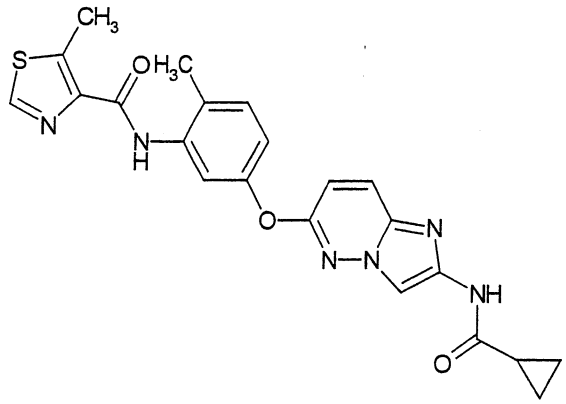


添加 1N 氫氧化鈉水溶液(2 mL)至 1-({[6-(3-{[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)羰基]胺基}-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基}羰基)環丙基乙酸酯(130 mg，0.25 mmol)於四氫呋喃(2 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。添加 1N 鹽酸(2.5 mL)與乙酸乙酯至反應混合物，並且以乙酸乙酯(x3)萃取水層。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且以乙酸乙酯/己烷洗滌殘留物而得標題化合物(99 mg，86%)之淺黃色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.96-1.03 (2H, m), 1.13-1.22 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.63 (1H, br. s), 6.81 (1H, s), 7.03-7.14 (2H, m), 7.29 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.8 Hz), 9.79 (2H, br. s)。

實施例 301

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-5-甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺之生產

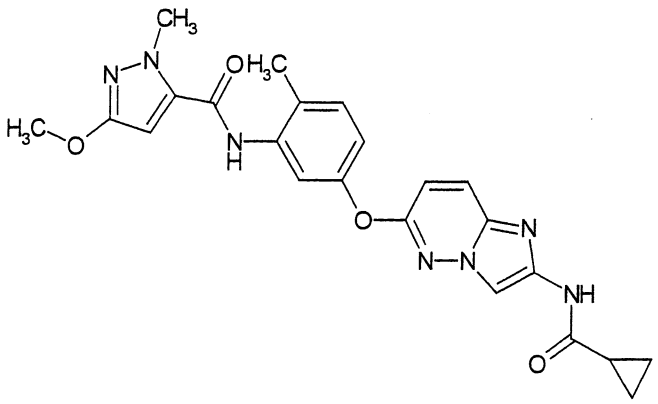


以與實施例259相同的方式進行反應並且使用5-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸(74 mg，0.52 mmol)、四氫呋喃(5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(170 μL，2.0 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(130 mg，0.40 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(110 mg，60%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.84 (4H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.78 (3H, s), 6.96-7.09 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.79 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.94 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=10.2 Hz), 9.02 (1H, s), 9.79 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例302

N-[5-({2-[(環丙基碳基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

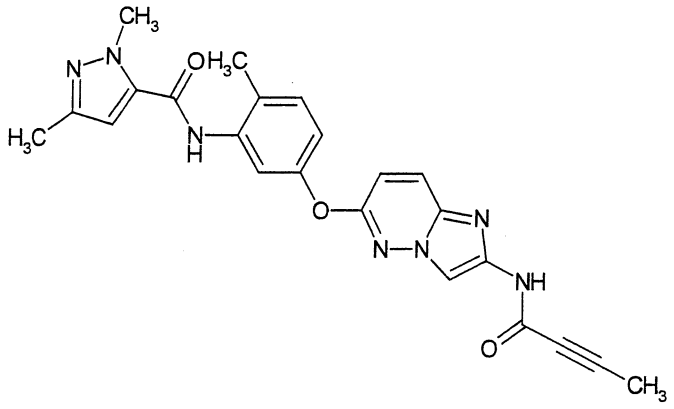


以與實施例259相同的方式進行反應並且使用3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(80 mg，0.52 mmol)、四氫呋喃(5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺 (1滴)、草醯氯(170μL，2.0 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(130 mg，0.40 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(160 mg，85%)為白色固體。熔點224℃。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.86 (4H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.24 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.46 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.7, 2.6 Hz), 7.26 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.93 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.86 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例303

N-(5-{[2-(丁-2-炔醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基}-2-甲基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

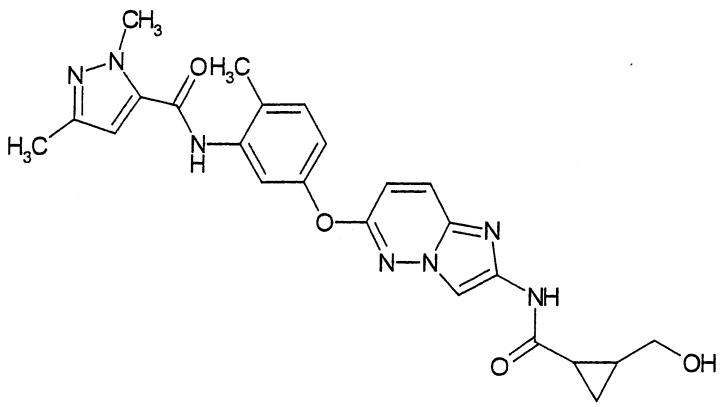


以與實施例279相同的方式進行反應並且使用丁-2-炔酸(46 mg，0.54 mmol)、四氫呋喃(1.5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(47μL，0.54 mmol)、N-{5-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-甲基苯基}-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺鹽酸鹽(150 mg，0.36 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)為起始物質，所得之標題化合物(60 mg，37%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.03 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.81 (1H, s), 7.03-7.14 (2H, m), 7.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.94 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.81 (1H, br. s), 11.48 (1H, br. s)。

實施例304

N-(5-{[2-({[2-(羥基甲基)環丙基]羰基}胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基}-2-甲基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



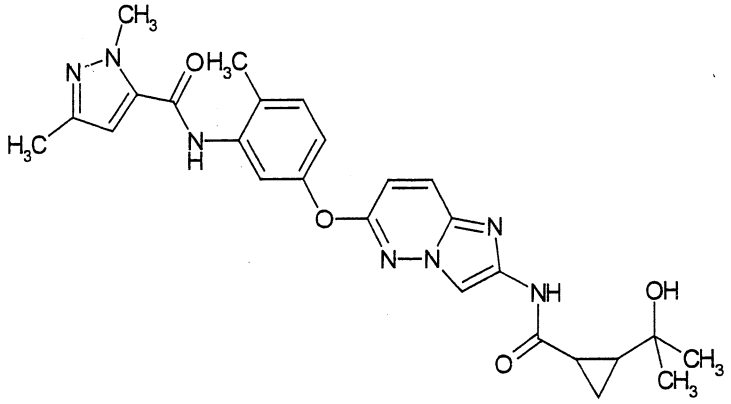
添加硼氫化鈉(92 mg，2.2 mmol)與 2-({[6-(3-{[(1,3-二甲基-1H-吡咯-5-基)羰基]胺基}-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基}羰基)環丙烷羧酸甲酯(180 mg，0.37 mmol)於四氫呋喃/乙醇(2/1，1 mL)之溶液至氯化鈣(135 mg，1.1 mmol)於四氫呋喃/乙醇(2/1，1 mL)之懸浮液，並且將混合物於室溫攪拌 18 小時。添加飽和氯化銨水溶液與乙酸乙酯至反應混合物，並且以乙酸乙酯(x3)萃取水層。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=40/60→100/0，然後甲醇/乙酸乙酯=0/100→5/95)將殘留物純化而得標題化合物(35 mg，20%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.83-1.04 (2H, m), 1.37-1.49 (1H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.41-3.53 (1H, m), 3.56-3.66 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.44 (1H, t, J=5.2 Hz), 6.81 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J=8.5, 2.6 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.95

(1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.80 (1H, s), 10.99 (1H, s)。

實施例 305

N-(5-{[2-({[2-(1-羥基-1-甲基乙基)環丙基]羰基}胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基}-2-甲基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



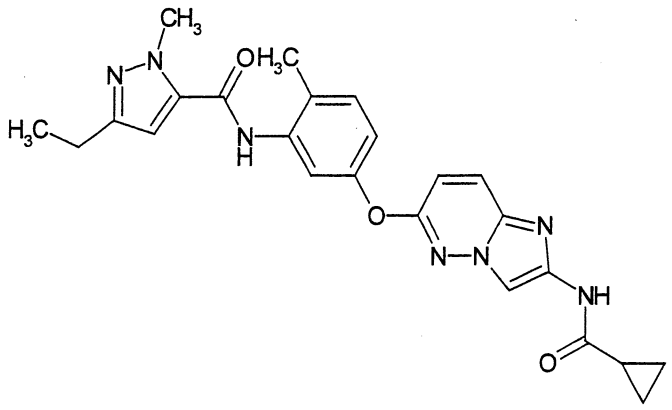
於 0℃ 添加碘(甲基)鎂於乙醚(2M，540 μL，1.1 mmol)之溶液至 2-({[6-(3-{[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)羰基]胺基}-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基}羰基)環丙烷羧酸甲酯(250 mg，0.49 mmol)於四氫呋喃(5 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 1 小時。添加 0.5N 鹽酸(3 mL)與乙酸乙酯至反應混合物，並且以乙酸乙酯(x3)萃取水層。將合併之有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且以乙酸乙酯/己烷洗滌殘留物而得標題化合物(190 mg，78%)之淺綠色固體。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.35-1.46 (1H, m), 1.67 (3H, s), 1.69-1.78 (1H, m), 2.06-2.23 (2H, m), 2.30 (3H,

s), 2.34 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.12 (3H, s), 6.43 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.94 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.97 (1H, s)。

實施例 306

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



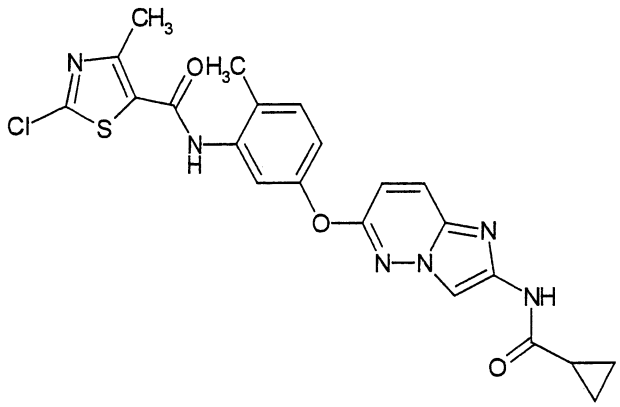
以與實施例259相同的方式進行反應並且使用3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(120 mg，0.80 mmol)、四氫呋喃(5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(170 μL，2.0 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(190 mg，68%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.86 (4H, m), 1.19 (3H, t, J=7.8 Hz), 1.87-1.97 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.57 (2H, q, J=7.8 Hz), 3.99 (3H, s), 6.85 (1H, s),

7.04 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.27 (1H, s), 7.35 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.94 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.81 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 307

2-氯-N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺之生產



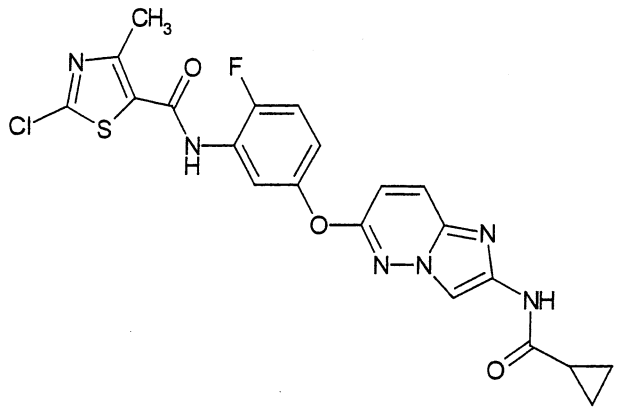
以與實施例 259 相同的方式進行反應並且使用 2-氯-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(140 mg，0.80 mmol)、四氫呋喃(5mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、草醯氯(170μL，2.0 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(270 mg，91%)為淺綠色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.85 (4H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.58 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.3, 2.3 Hz), 7.31-7.38 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.5

Hz), 9.86 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 308

2-氯-N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺之生產

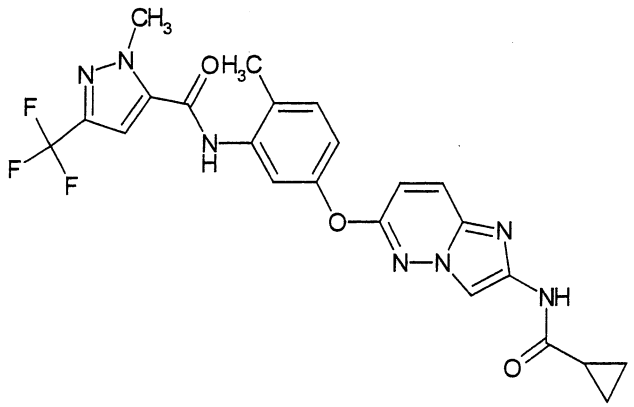


以與實施例 259 相同的方式進行反應並且使用 2-氯-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸(140 mg，0.80 mmol)、四氫呋喃(5mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、草醯氯(140 μL，1.6 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.61 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(230 mg，78%)為淺綠色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.86 (4H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.58 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.17-7.26 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=10.0, 9.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J=6.3, 2.9 Hz), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.4 Hz), 10.23 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 309

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產



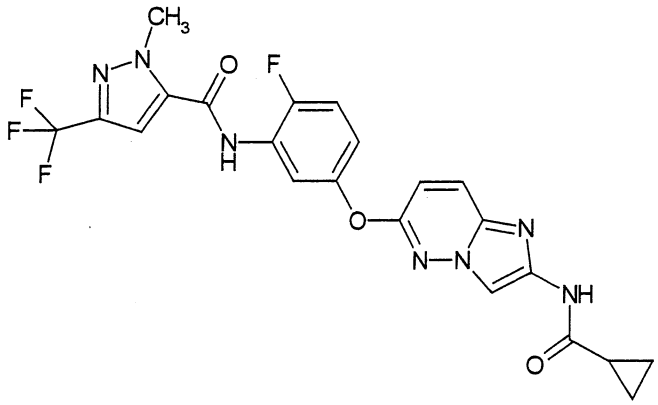
以與實施例259相同的方式進行反應並且使用1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羧酸(160 mg，0.80 mmol)、四氫呋喃(5mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 drop)、草醯氯(170 μL，2.0 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始物質，所得之標題化合物(240 mg，76%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.86 (4H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.27 (3H, s), 4.15 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.3, 2.6 Hz), 7.30 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.49 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.13 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例310

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}

氧基)-2-氟苯基]-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

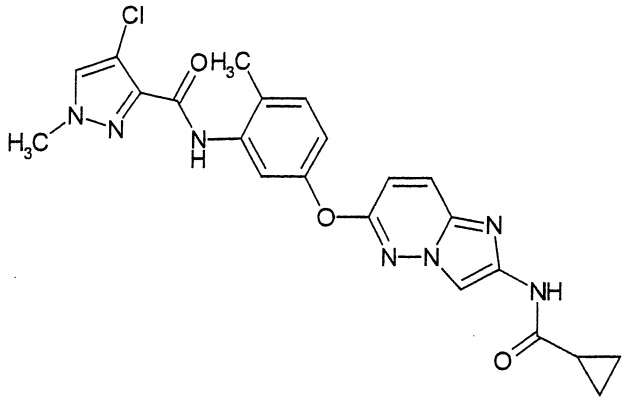


以與實施例259相同的方式進行反應並且使用1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羧酸(150 mg，0.79 mmol)、四氫呋喃(5mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(140μL，1.6 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.61 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始原料，所得之標題化合物(240 mg，77%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.71-0.85 (4H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 4.15 (3H, s), 7.09 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.21-7.28 (1H, m), 7.39-7.47 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=6.3, 2.9 Hz), 7.95 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.4 Hz), 10.45 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例311

4-氯-N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺之生產

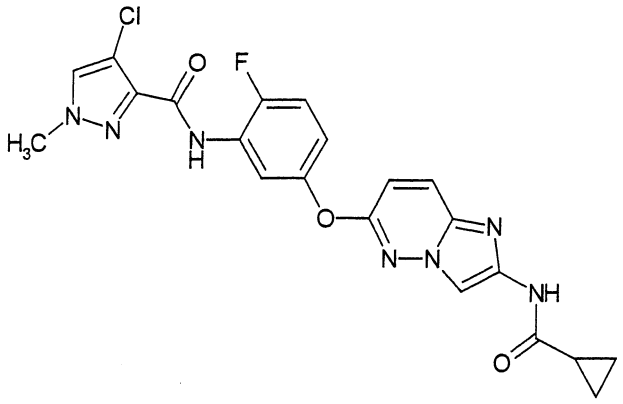


以與實施例 259 相同的方式進行反應並且使用 4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸(130 mg，0.80 mmol)、四氫呋喃(5mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、草醯氯(170 μL，2.0 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.62 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始原料，所得之標題化合物(235 mg，82%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.84 (4H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.27 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.99-7.08 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.52 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=10.2 Hz), 8.12 (1H, s), 9.54 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 312

4-氯-N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺之生產

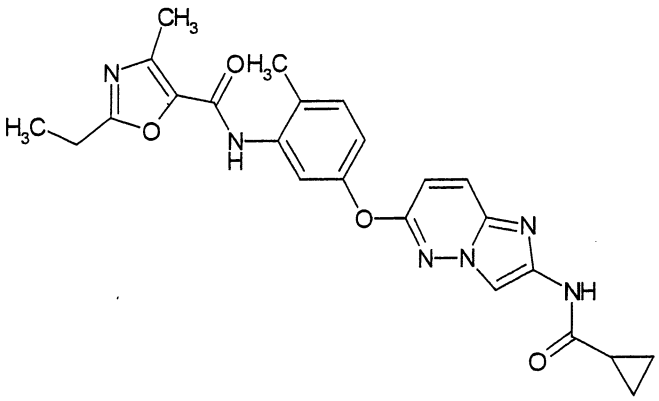


以與實施例 259 相同的方式進行反應並且使用 4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸(130 mg，0.79 mmol)、四氫呋喃(5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、草醯氯(170 μL，2.0 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.61 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(7 mL)為起始原料，所得之標題化合物(230 mg，80%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.84 (4H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 3.94 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.10-7.18 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J=10.4, 9.0 Hz), 7.80 (1H, dd, J=6.5, 2.9 Hz), 7.95 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.14 (1H, s), 9.68 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 313

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-2-乙基-4-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺之生產

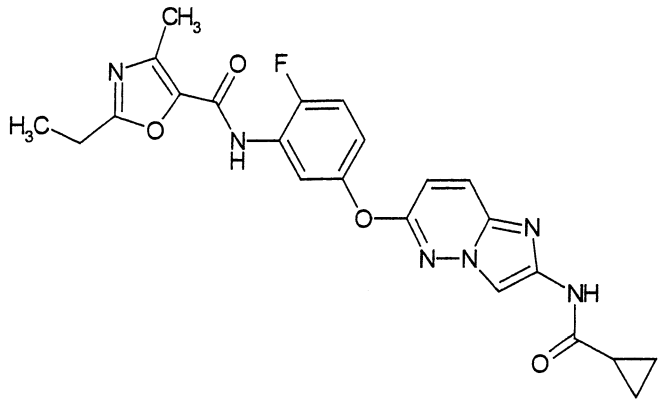


以與實施例259相同的方式進行反應並且使用2-乙基-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸(230 mg，1.5 mmol)、四氫呋喃(6 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(520μL，6.0 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(400 mg，1.2 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)為起始原料，所得之標題化合物(390 mg，69%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.85 (4H, m), 1.29 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.92 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.81 (2H, q, J=7.6 Hz), 7.04 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.3, 2.7 Hz), 7.26-7.37 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.71 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例314

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-2-乙基-4-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺之生產

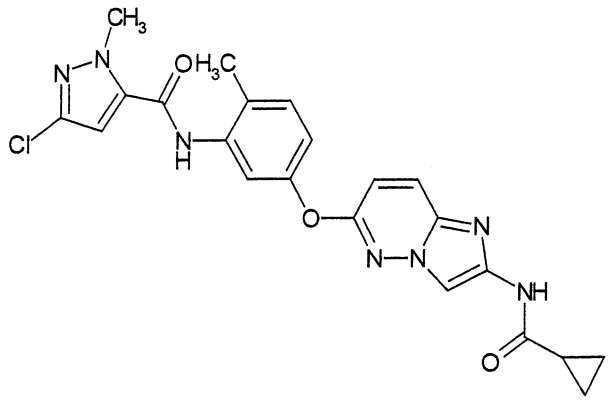


以與實施例259相同的方式進行反應並且使用2-乙基-4-甲基-1,3-噁唑-5-羧酸(230 mg，1.5 mmol)、四氫呋喃(6 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、草醯氯(520μL，6.0 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(400 mg，1.2 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)為起始原料，所得之標題化合物(400 mg，70%)為白色固體。熔點228℃。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.85 (4H, m), 1.29 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.83-1.95 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.82 (2H, q, J=7.6 Hz), 7.07 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.16-7.25 (1H, m), 7.33-7.44 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J=6.2, 2.8 Hz), 7.94 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.8 Hz), 9.95 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例315

3-氯-N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

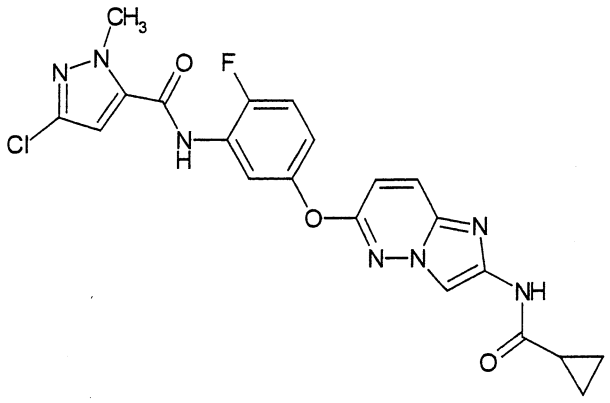


以與實施例 259 相同的方式進行反應並且使用 3-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(60 mg，0.37 mmol)、四氫呋喃(5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、草醯氯(130 μL，1.5 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg，0.31 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)為起始原料，所得之標題化合物(110 mg，74%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.01-0.15 (4H, m), 1.14-1.27 (1H, m), 1.54 (3H, s), 1.80 (3H, s), 6.27-6.46 (3H, m), 6.58 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.65 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.22 (1H, s), 7.33 (1H, d, J=9.6 Hz), 9.30 (1H, br. s), 10.37 (1H, s)。

實施例 316

3-氯-N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

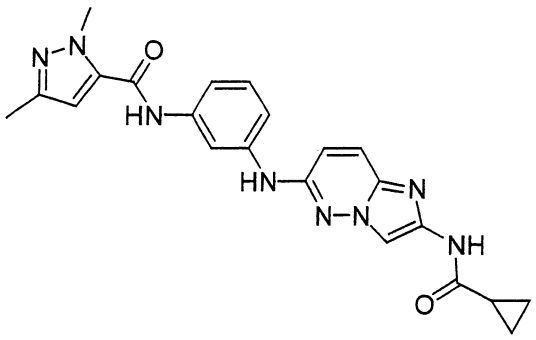


以與實施例 259 相同的方式進行反應並且使用 3-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸(59 mg，0.37 mmol)、四氫呋喃(5 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、草醯氯(130 μL，1.5 mmol)、N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg，0.31 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(5 mL)為起始原料，所得之標題化合物(100 mg，71%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.85 (4H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 4.03 (3H, s), 7.02-7.14 (2H, m), 7.19-7.28 (1H, m), 7.37-7.47 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J=6.3, 2.9 Hz), 7.94 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.33 (1H, br. s), 11.08 (1H, s)。

實施例 317

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}胺基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺之生產

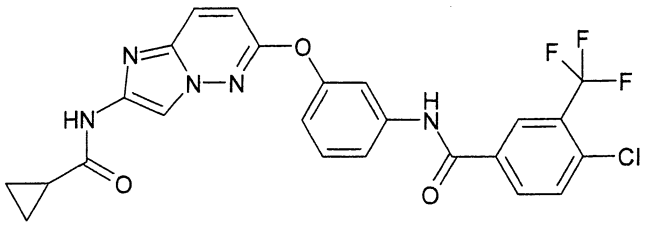


將 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)環丙烷甲醯胺(330 mg，1.0 mmol)、N-(3-胺基苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺(280 mg，1.2 mmol)、三(雙苯亞甲基丙酮(dibenzylidene acetone))二鈀(0)(46 mg，0.050 mmol)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯(48 mg，0.10 mmol)、三級丁醇鉀(170 mg，1.5 mmol)以及三級丁醇之混合物加熱回流 2 天。添加乙酸乙酯/四氫呋喃與飽合碳酸氫鈉水溶液至混合物，以乙酸乙酯/四氫呋喃(x4)萃取水層。將合併之有機層以飽合鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將濾液減壓濃縮，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=30/70→100/0)純化而得標題化合物(37 mg，9%)之褐色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.88 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.22 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.85 (1H, s), 6.89 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.24-7.36 (2H, m), 7.45-7.53 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.00 (1H, s), 8.21 (1H, s), 9.37 (1H, s), 10.15 (1H, s), 10.93 (1H, s)。

實施例 318

4-氯-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



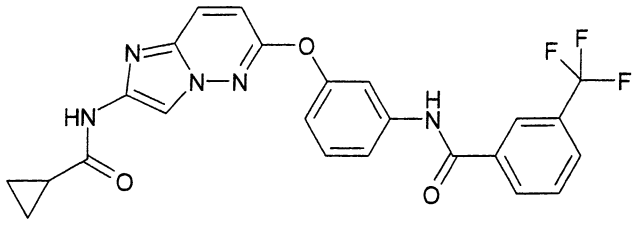
添加 4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸(73 mg，0.32 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(65 mg，0.34 mmol)以及 1-羥基苯并三唑(46 mg，0.34 mmol)至 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg，0.32 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(6.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌過夜。將反應混合物以水稀釋並且以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽合鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=30/70→80/20)純化並且從乙酸乙酯/二異丙醚沈澱而得標題化合物(130 mg，77%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.64-0.93 (4H, m), 1.79-2.04 (1H, m), 6.99-7.13 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.59-7.69 (1H, m), 7.71 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.93 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.24 (1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 8.37 (1H, d, J=2.1 Hz), 10.64 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 319

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}

氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

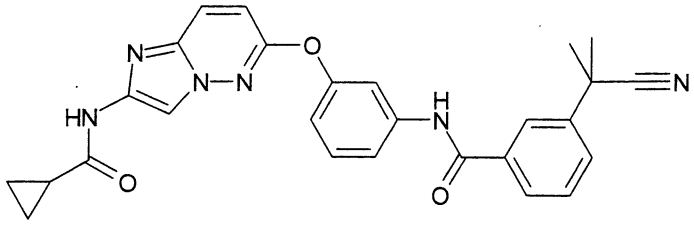


使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(80 mg，0.26 mmol)、3-(三氟甲基)苯甲酸(54 mg，0.29 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(55 mg，0.29 mmol)、1-羥基苯并三唑(39 mg，0.29 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)為起始原料並且以與實施例318相同的方式進行反應，所得之標題化合物(86 mg，69%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.89 (4H, m), 1.84-2.03 (1H, m), 6.98-7.15 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.60-7.70 (1H, m), 7.73 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.79 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.91-8.02 (2H, m), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.19-8.34 (2H, m), 10.59 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 320

3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]苯甲醯胺之生產



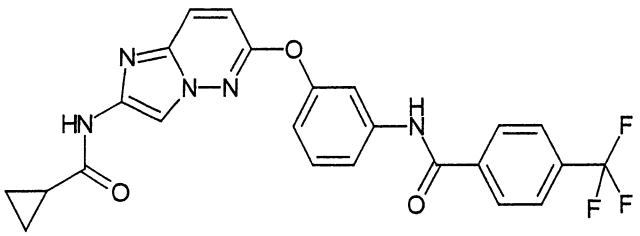
使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]

環丙烷甲醯胺(100 mg，0.32 mmol)、3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸(62 mg，0.33 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(65 mg，0.34 mmol)、1-羥基苯并三唑(46 mg，0.34 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(120 mg，77%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.86 (4H, m), 1.74 (6H, s), 1.83-1.98 (1H, m), 6.99-7.04 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.54-7.69 (2H, m), 7.69-7.80 (2H, m), 7.92 (1H, dt, J=7.8, 1.2 Hz), 7.98 (1H, s), 8.00-8.10 (2H, m), 10.45 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 321

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-4-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



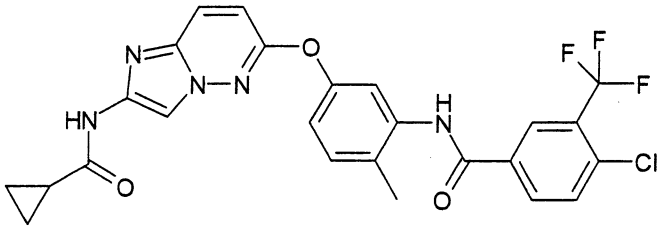
使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg，0.32 mmol)、4-(三氟甲基)苯甲酸(63 mg，0.33 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(65 mg，0.34 mmol)、1-羥基苯并三唑(46 mg，0.34 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)為起

始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(110 mg，68%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.62-0.94 (4H, m), 1.76-2.06 (1H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.63-7.71 (1H, m), 7.74 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.92 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.13 (2H, d, J=8.2 Hz), 10.60 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 322

4-氯-N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



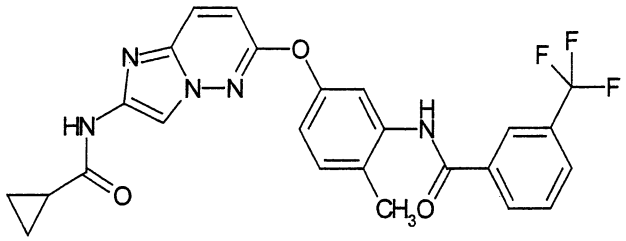
使用 N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(80 mg，0.25 mmol)、4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸(57 mg，0.25 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(50 mg，0.26 mmol)、1-羥基苯并三唑(35 mg，0.26 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(83 mg，63%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.85 (4H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 2.26 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.4, 2.7 Hz), 7.30 (1H, d, J=2.7

Hz), 7.36 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.86-7.97 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.25 (1H, dd, J=8.4, 1.8 Hz), 8.39 (1H, d, J=1.8 Hz), 10.26 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 323

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

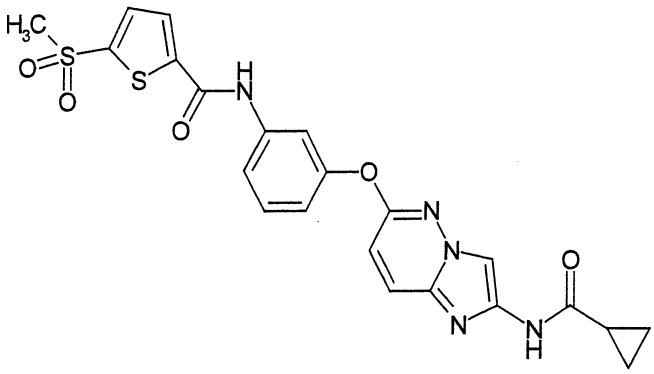


使用 N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(80 mg，0.25 mmol)、3-(三氟甲基)苯甲酸(57 mg，0.25 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(50 mg，0.26 mmol)、1-羥基苯并三唑(35 mg，0.26 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(4.0 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(83 mg，63%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.86 (4H, m), 1.85-1.99 (1H, m), 2.27 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.78 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.90-8.00 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.20-8.36 (2H, m), 10.21 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 324

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-5-(甲基磺醯基)噻吩-2-甲醯胺之生產

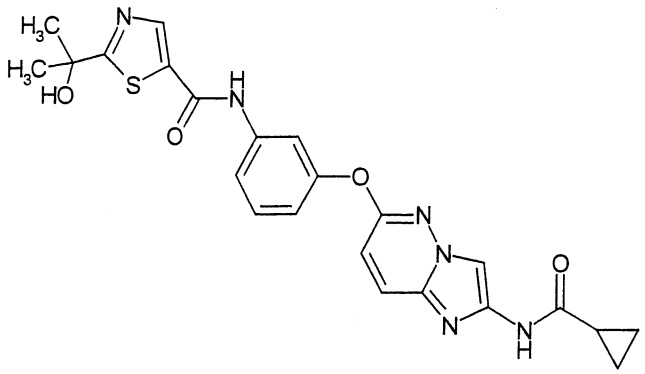


使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg，0.32 mmol)、5-(甲基磺醯基)噻吩-2-羧酸(47 mg，0.33 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(65 mg，0.34 mmol)、1-羥基苯并三唑(46 mg，0.34 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(41 mg，26%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.88 (4H, m), 1.82-1.98 (1H, m), 3.41 (3H, s), 6.99-7.14 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.58-7.65 (1H, m), 7.66 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.88 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.97 (1H, s), 8.03-8.09 (2H, m), 10.66 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 325

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-2-(1-羥基-1-甲基乙基)-1,3-噻唑-5-甲醯胺之生產

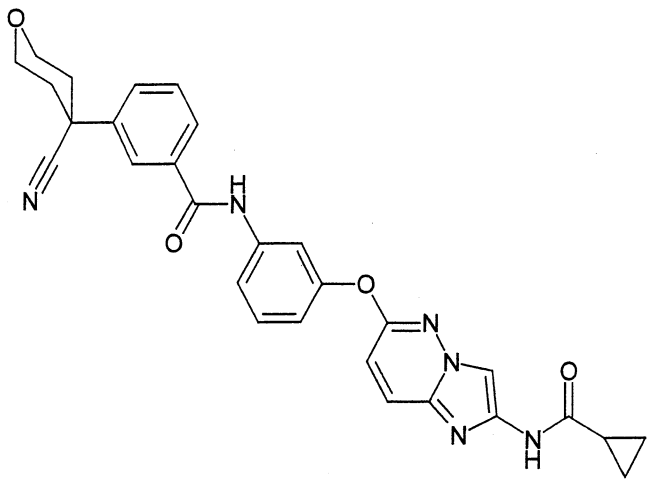


使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.49 mmol)、2-(1-羥基-1-甲基乙基)-1,3-噻唑-5-羧酸(96 mg，0.51 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(95 mg，0.50 mmol)、1-羥基苯并三唑(67 mg，0.50 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(8.0 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(99 mg，43%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.85 (4H, m), 1.51 (6H, s), 1.85-1.98 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.98-7.04 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.44 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.54-7.68 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.43 (1H, s), 10.42 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 326

3-(4-氰基四氫-2H-吡喃-4-基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]苯甲醯胺之生產



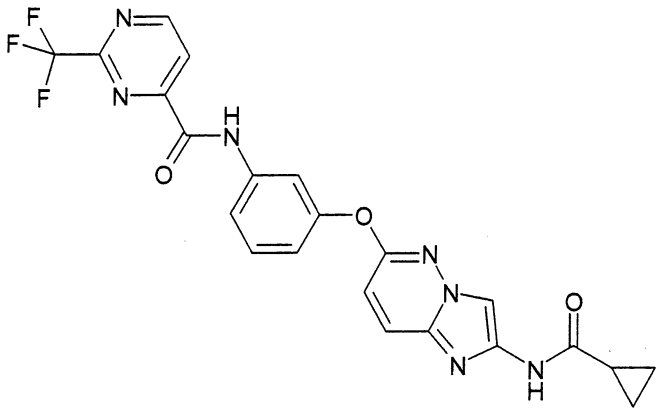
使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.49 mmol)、3-(4-氰基四氫-2H-吡喃-4-基)苯甲酸(120 mg，0.51 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(95 mg，0.50 mmol)、1-羥基苯并三唑(67 mg，0.50 mmol)、三乙基胺(130 μL，0.97 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(8.0 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(150 mg，58%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.67-0.92 (4H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.10-2.23 (4H, m), 3.58-3.79 (2H, m), 3.86-4.15 (2H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.52-7.70 (2H, m), 7.71 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.76-7.85 (1H, m), 7.92-8.00 (2H, m), 8.02-8.12 (2H, m), 10.44 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 327

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}

氧基)苯基]-2-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺之生產

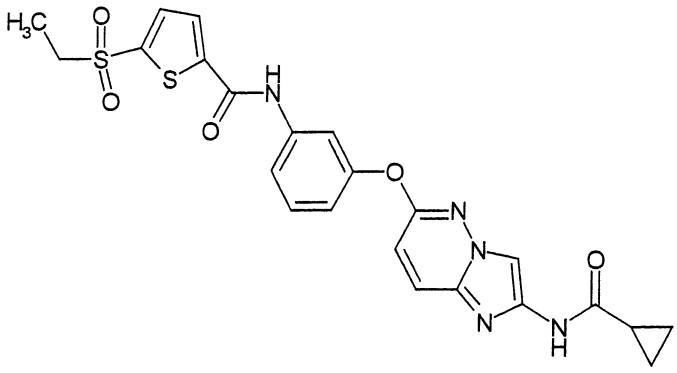


使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.49 mmol)、2-(三氟甲基)嘧啶-4-羧酸(150 mg，0.83 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(100 mg，0.53 mmol)、1-羥基苯并三唑(72 mg，0.53 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(6.0 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(130 mg，54%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.88 (4H, m), 1.84-1.98 (1H, m), 7.04-7.15 (2H, m), 7.49 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.72-7.86 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.36 (1H, d, J=4.8 Hz), 9.35 (1H, d, J=4.8 Hz), 10.82 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 328

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-5-(乙基磺醯基)噻吩-2-甲醯胺之生產

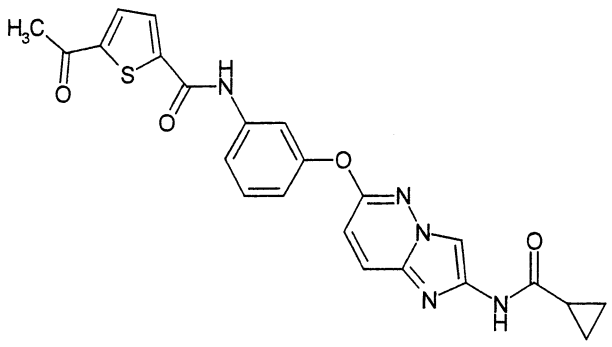


使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.49 mmol)、5-(乙基磺醯基)噻吩-2-羧酸(110 mg，0.50 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(98 mg，0.51 mmol)、1-羥基苯并三唑(69 mg，0.51 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺 (6.0 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(180 mg，71%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.86 (4H, m), 1.19 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.86-1.98 (1H, m), 3.47 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.01-7.12 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.58-7.64 (1H, m), 7.66 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.86 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.97 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.09 (1H, d, J=3.9 Hz), 10.66 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 329

5-乙醯基-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]噻吩-2-甲醯胺之生產

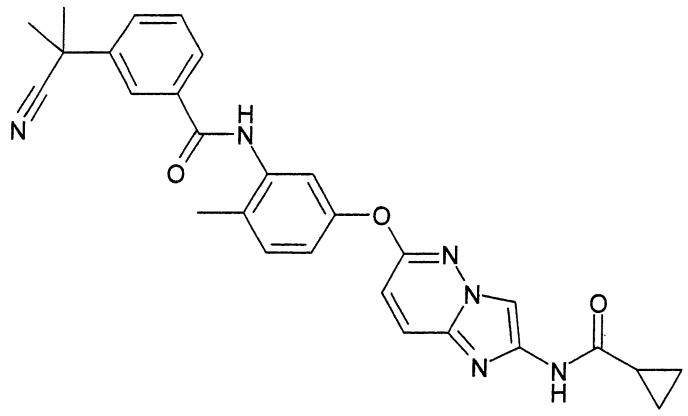


使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.49 mmol)、5-乙醯噻吩-2-羧酸(85 mg，0.50 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(98 mg，0.51 mmol)、1-羥基苯并三唑(69 mg，0.51 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(6.0 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(110 mg，48%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.58 (3H, s), 7.00-7.13 (2H, m), 7.45 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.59-7.66 (1H, m), 7.67 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.96-8.01 (2H, m), 8.02-8.11 (2H, m), 10.55 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 330

3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]苯甲醯胺之生產



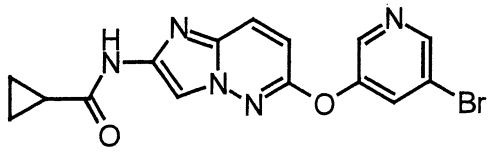
添加草醯氯(320 μL，3.71 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(2 滴)至 3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸(560 mg，2.97 mmol)於四氫呋喃(15 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 1 小時。將溶劑減壓濃縮，並且將殘留物溶解於 N-甲基吡咯啶酮(15 mL)中。添加 N-[6-(3-胺基-4-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(800 mg，2.47 mmol)至混合物，並且將混合物於室溫攪拌 12 小時。以 1N 鹽酸稀釋反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將有機層以 5%碳酸氫鈉水溶液與飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=50/50→100/0)純化以得無色油。將油溶解於乙酸乙酯中，並且添加二異丙醚以使沈澱而得標題化合物(220 mg，18%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.71-0.86 (4H, m), 1.74 (6H, s), 1.84-1.98 (1H, m), 2.27 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.4, 2.7 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.36 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.59 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.70-7.80 (1H, m), 7.91-7.99 (2H, m),

8.00-8.11 (2H, m), 10.04 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 331

N-{6-[(5-溴吡啶-3-基)氧基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基}環丙烷甲醯胺之生產

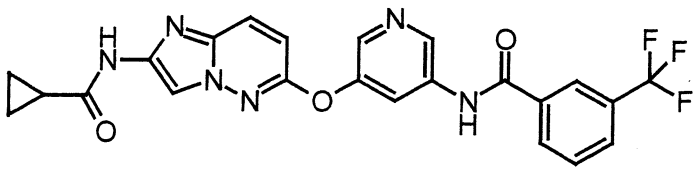


添加 5-溴吡啶-3-醇(1.7 g，10 mmol)與碳酸鉀(1.7 g，13 mmol)至 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基)環丙烷甲醯胺(1.7 g，5.0 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之溶液，並且將混合物於 140℃攪拌 8 小時。在混合物冷卻至室溫之後，以水稀釋混合物，並且以乙酸乙酯萃取。將有機層以 5%碳酸氫鈉水溶液與飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=50/50→100/0)純化，並且從乙酸乙酯/二異丙醚沈澱而得標題化合物(1.6 g，85%)之黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.67-0.90 (4H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.19-8.25 (1H, m), 8.61-8.67 (2H, m), 11.09 (1H, s)。

實施例 332

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基)吡啶-3-基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

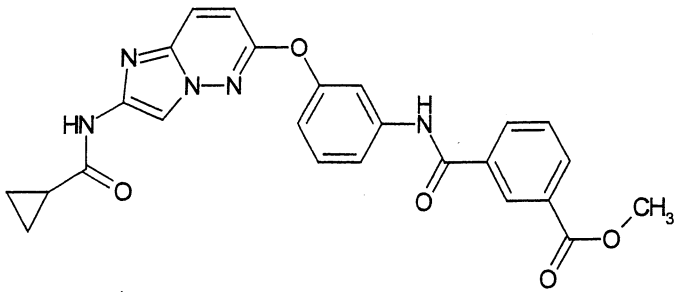


於氬氣氛圍下添加碘化亞銅至 N-{6-[(5-溴吡啶-3-基)氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基}環丙烷甲醯胺(200 mg，0.53 mmol)、3-(三氟甲基)苯甲醯胺(160 mg，0.91 mmol)、反-1,2-二胺基環己烷(15 mg，0.13 mmol)以及碳酸鉀(220 mg，1.6 mmol)於 1,4-二噁烷(3.0 mL)之溶液，並且將混合物於 110℃攪拌 60 小時。將反應混合物冷卻，並且以 20%四氫呋喃/乙酸乙酯稀釋。以水、5%碳酸氫鈉水溶液以及飽和鹽水洗滌混合物，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由矽膠管住層析(乙酸乙酯/己烷=60/40→100/0)純化並且從乙酸乙酯/己烷沈澱而得標題化合物(110 mg，42%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.86 (4H, m), 1.84-1.98 (1H, m), 7.17 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.81 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.96-8.04 (2H, m), 8.10 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.20 (1H, t, J=2.4 Hz), 8.23-8.35 (2H, m), 8.38 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.85 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.83 (1H, s), 11.10 (1H, s)。

實施例 333

3-({[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]胺基}羰基)苯甲酸甲酯之生產



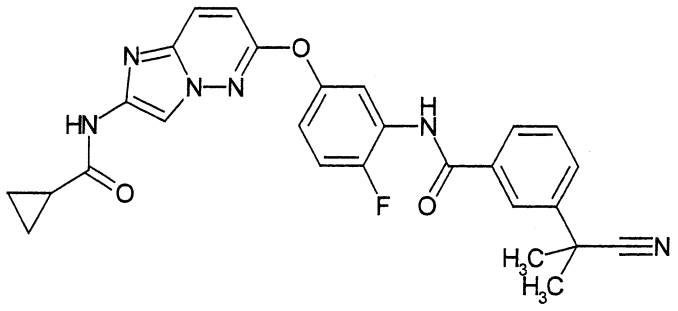
使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(250 mg，0.81 mmol)、3-(甲氧基羰基)苯甲酸(150 mg，0.83 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(160 mg，0.84 mmol)、1-羥基苯并三唑(110 mg，0.81 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(8.0 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物 (270 mg，72%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.85 (4H, m), 1.84-1.98 (1H, m), 3.91 (3H, s), 6.97-7.05 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.63-7.79 (3H, m), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.12-8.19 (1H, m), 8.19-8.26 (1H, m), 8.52 (1H, t, J=1.5 Hz), 10.59 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 334

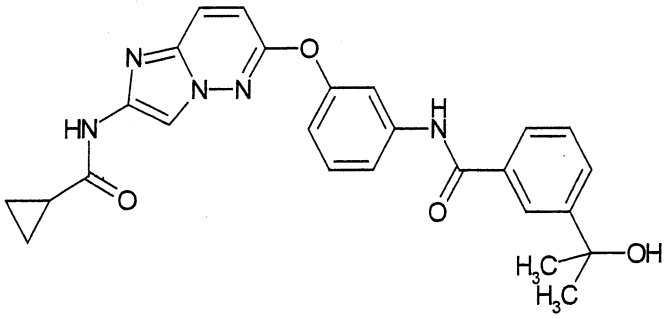
N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之生產

產



添加草醯氯(59 μL，0.69 mmol)與 N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)至 3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸(100 mg，0.55 mmol)於四氫呋喃(2.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物溶解於 N-甲基吡咯啶酮(2 mL)中。添加 N-[6-(3-胺基-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.46 mmol)至混合物，並且將混合物於室溫攪拌 10 小時。以 1N 氫氧化鈉水溶液稀釋反應混合物。以乙酸乙酯萃取混合物，並且將有機層以 5%碳酸氫鈉水溶液與飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=40/60→100/0)純化，並且從乙酸乙酯/二異丙醚沈澱而得標題化合物(140 mg，62%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.85 (4H, m), 1.74 (6H, s), 1.85-1.98 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.15-7.26 (1H, m), 7.34-7.48 (1H, m), 7.52-7.65 (2H, m), 7.71-7.82 (1H, m), 7.89-7.98 (2H, m), 8.01-8.12 (2H, m), 10.32 (1H, s), 11.07 (1H, s)。



於冰冷卻下以滴加方式添加 1.4M 溴化甲基鎂於四氫呋喃/甲苯(0.76 mL，1.1 mmol)之溶液至 3-({[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]胺基}羰基)苯甲酸甲酯於四氫呋喃(5.0 mL)之溶液。滴加之後，將反應混合物於室溫攪拌 12 小時，並且添加水(10 mL)。添加 1N 鹽酸(5.0 mL)至混合物，並且以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=40/60→100/0)純化並且從二異丙醚/己烷沈澱而得標題化合物(19 mg，19%)之白色粉末。

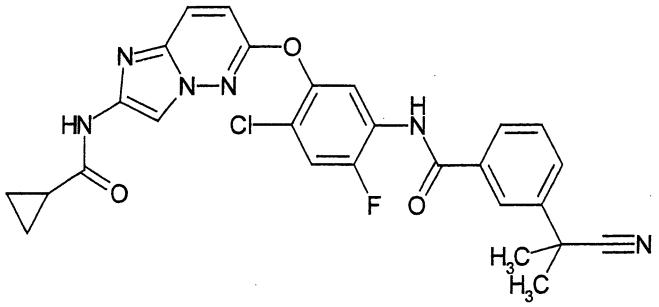
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.46 (6H, s), 1.85-1.97 (1H, m), 5.14 (1H, s), 6.96-7.03 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.37-7.50 (2H, m), 7.67 (2H, m), 7.73 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.75-7.81 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.01 (1H, t, J=1.5 Hz), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.35 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 335

3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]苯甲醯胺之生

實施例 336

N-[4-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之生產



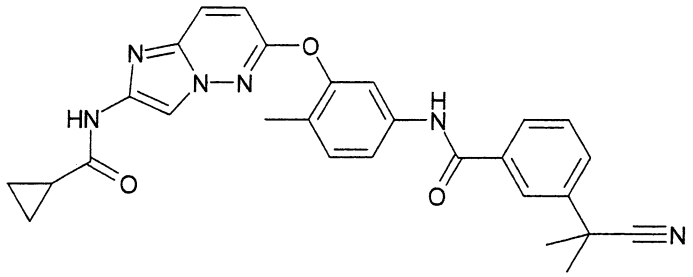
使用 3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸(100 mg 0.55 mmol)、草醯氯(59μL，0.69 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、四氫呋喃(2.0 mL)、N-[6-(5-胺基-2-氯-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(170 mg，0.46 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(2.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(170 mg，70%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.66-0.91 (4H, m), 1.74 (6H, s), 1.86-1.98 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.60 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.71-7.86 (3H, m), 7.89-7.99 (2H, m), 8.04-8.16 (2H, m), 10.42 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 337

3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-4-甲基苯基]苯甲醯胺之

生產

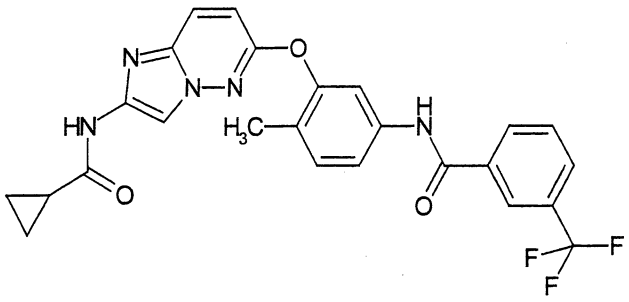


使用 N-[6-(5-胺基-2-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.46 mmol)、3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸(92 mg，0.49 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(94 mg，0.49 mmol)、1-羥基苯并三唑(66 mg，0.49 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(7.0 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(160 mg，70%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.84 (4H, m), 1.73 (6H, s), 1.85-1.98 (1H, m), 2.15 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.54-7.66 (3H, m), 7.70-7.78 (1H, m), 7.86-7.96 (2H, m), 8.01 (1H, t, J=1.8 Hz), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.37 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 338

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-4-甲基苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

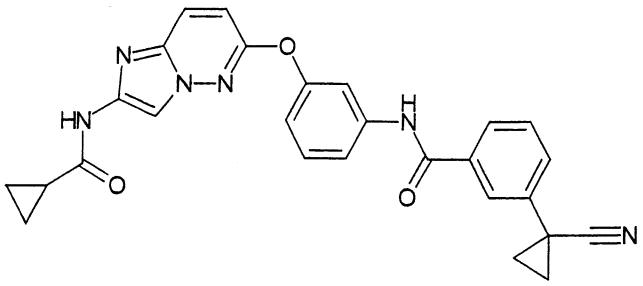


使用 N-[6-(5-胺基-2-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.46 mmol)、3-(三氟甲基)苯甲酸(93 mg，0.49 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(94 mg，0.49 mmol)、1-羥基苯并三唑(66 mg，0.49 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(7.0 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(166 mg，72%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.89 (4H, m), 1.82-2.02 (1H, m), 2.16 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.55-7.69 (2H, m), 7.77 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.91-8.00 (2H, m), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.19-8.31 (2H, m), 10.51 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 339

3-(1-氰基環丙基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]苯甲醯胺之生產

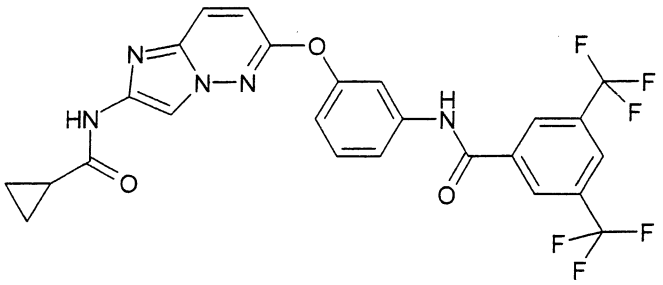


使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(170 mg，0.55 mmol)、3-(1-氰基環丙基)苯甲酸(100 mg，0.55 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(110 mg，0.55 mmol)，1-羥基苯并三唑(74 mg，0.55 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(122 mg，47%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.58-0.92 (4H, m), 1.55-1.68 (2H, m), 1.77-1.86 (2H, m), 1.86-1.99 (1H, m), 7.00 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.44 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.50-7.61 (2H, m), 7.61-7.68 (1H, m), 7.71 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.81 (1H, s), 7.84-7.91 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.42 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 340

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3,5-雙(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

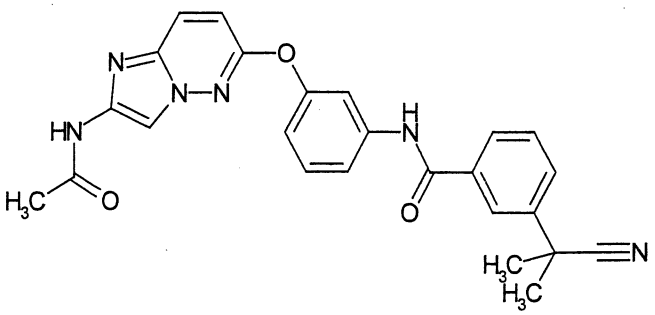


使用 3,5-雙(三氟甲基)苯甲酸(120 mg，0.45 mmol)、草醯氯(48 μL，0.56 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(2.0 mL)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(120 mg，0.37 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(2.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(63 mg，31%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.86 (4H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 7.01-7.15 (2H, m), 7.48 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.63-7.69 (1H, m), 7.71 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.38 (1H, s), 8.59 (2H, s), 10.77 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 341

N-(3-{[2-(乙醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基}苯基)-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之生產

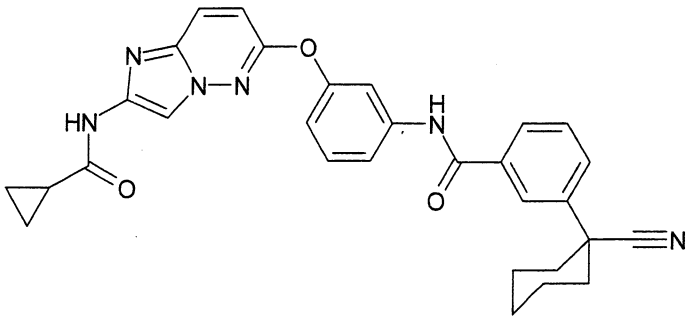


使用 3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸(160 mg，0.85 mmol)、草醯氯(90μL，1.1 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、四氫呋喃(4.0 mL)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]乙醯胺(200 mg，0.71 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(5.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(220 mg，69%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.74 (6H, s), 2.07 (3H, s), 6.97-7.05 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.60 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.63-7.69 (1H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.88-7.96 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.02 (1H, t, J=1.8 Hz), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.45 (1H, s), 10.80 (1H, s)。

實施例 342

3-(1-氰基環己基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]苯甲醯胺之生產



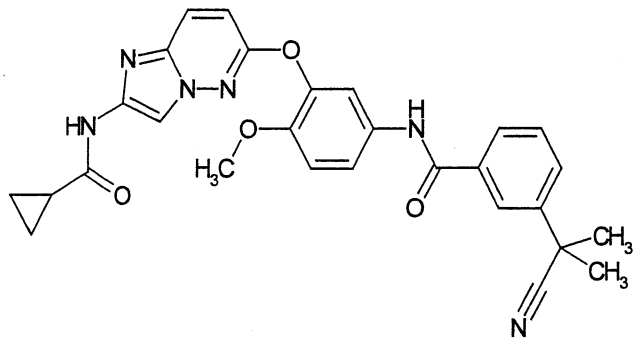
使用 3-(1-氰基環己基)苯甲酸(100 mg，0.45 mmol)、草醯氯(48μL，0.56 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(3.0 mL)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]

嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(120 mg，0.37 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(2.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(150 mg，78%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.85 (4H, m), 1.22-1.41 (1H, m), 1.54-1.98 (8H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 6.97-7.05 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.60 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.63 - 7.69 (1H, m), 7.72 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.74-7.80 (1H, m), 7.89-7.96 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.01-8.10 (2H, m), 10.44 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 343

3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-4-甲氧基苯基]苯甲醯胺之生產



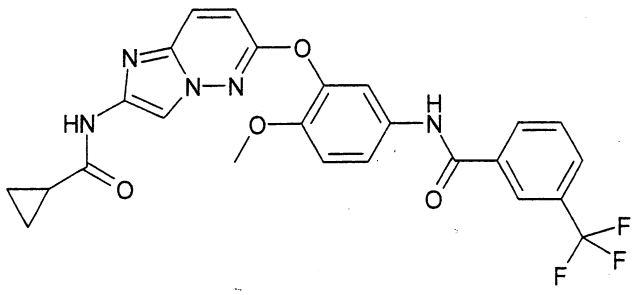
使用 N-[6-(5-胺基-2-甲氧基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.44 mmol)、3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸(88 mg，0.46 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(87 mg，0.46

mmol)、1-羥基苯并三唑(62 mg，0.46 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(160 mg，71%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.84 (4H, m), 1.74 (6H, s), 1.85-1.97 (1H, m), 3.72 (3H, s), 7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.22 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.59 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.72-7.78 (1H, m), 7.89 (1H, s), 7.90-7.95 (1H, m), 7.97-8.07 (2H, m), 10.32 (1H, s), 11.05 (1H, s)。

實施例 344

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-4-甲氧基苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



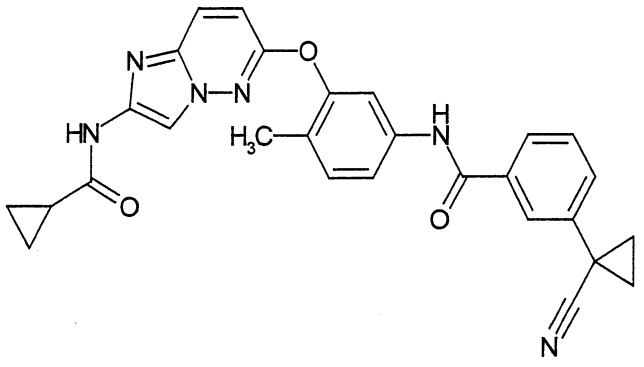
於冰冷卻下添加 3-(三氟甲基)苯甲醯氯(92 mg，0.44 mmol)至 N-[6-(5-胺基-2-甲氧基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.44 mmol)於 N-甲基吡咯啶酮(6.0 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 12 小時。以 1N 鹽酸稀釋反應混合物並且以乙酸乙酯萃取，並且將有機層以 5%碳酸氫鈉水溶液與飽和鹽水洗滌，以硫酸

鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由NH矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=50/50→100/0)純化，並且從乙酸乙酯/二異丙醚沈澱而得標題化合物(180 mg，80%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.83 (4H, m), 1.82-1.97 (1H, m), 3.73 (3H, s), 7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.23 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 7.73 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.78 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.89 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.01 (1H, d, J=10.2 Hz), 8.18-8.36 (2H, m), 10.48 (1H, s), 11.05 (1H, s)。

實施例 345

3-(1-氰基環丙基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-4-甲基苯基]苯甲醯胺之生產



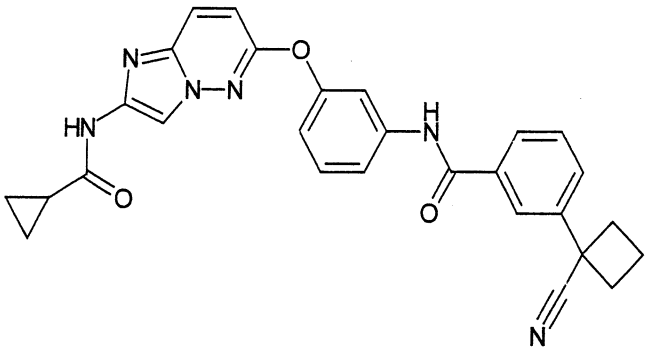
使用 N-[6-(5-胺基-2-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.46 mmol)、3-(1-氰基環丙基)苯甲酸(91 mg，0.49 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(94 mg，0.49 mmol)、1-羥基苯并三唑(66 mg，0.49 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺

(7.0 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(178 mg，75%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.69-0.88 (4H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.15 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.48-7.69 (4H, m), 7.80 (1H, s), 7.82-7.89 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.34 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 346

3-(1-氰基環丁基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]苯甲醯胺之生產



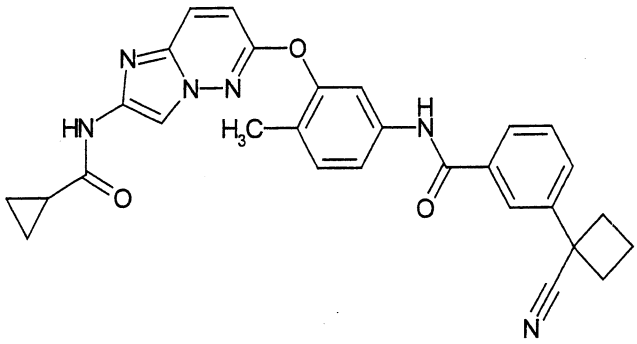
使用 3-(1-氰基環丁基)苯甲酸(110 mg，0.56 mmol)、草醯氯(60 μL，0.70 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(3.0 mL)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.47 mmol)及 N-甲基吡咯啶酮(3.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(140 mg，60%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.86 (4H, m),

1.81-2.12 (2H, m), 2.20-2.41 (1H, m), 2.60-2.86 (4H, m), 6.97-7.05 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.60 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.64-7.76 (3H, m), 7.89-8.01 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.46 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 347

3-(1-氰基環丁基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-4-甲基苯基]苯甲醯胺之生產



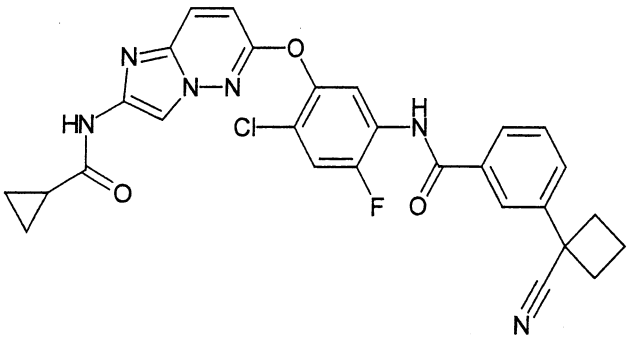
使用 3-(1-氰基環丁基)苯甲酸(110 mg，0.56 mmol)、草醯氯(60 μL，0.70 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(3.0 mL)、N-[6-(5-胺基-2-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.46 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(3.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(150 mg，64%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.66-0.92 (4H, m), 1.72-2.11 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.20-2.42 (1H, m), 2.60-2.94 (4H, m), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.53-7.75 (4H, m), 7.81-7.99 (3H, m),

8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.38 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 348

N-[4-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(1-氰基環丁基)苯甲醯胺之生產

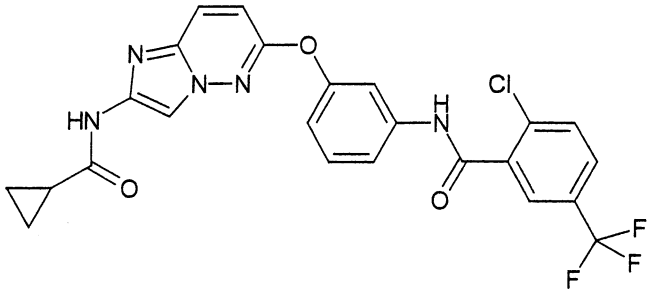


使用 3-(1-氰基環丁基)苯甲酸(110 mg，0.56 mmol)、草醯氯(60 μL，0.70 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(3.0 mL)、N-[6-(5-胺基-2-氯-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(170 mg，0.46 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(3.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(170 mg，68%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.80 (4H, s), 1.85-1.96 (1H, m), 1.97-2.12 (1H, m), 2.20-2.41 (1H, m), 2.60-2.88 (4H, m), 7.18 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.61 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.67-7.75 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.82 (1H, s), 7.88-7.97 (2H, m), 8.02 (1H, t, J=1.5 Hz), 8.09 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.44 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 349

2-氯-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-5-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

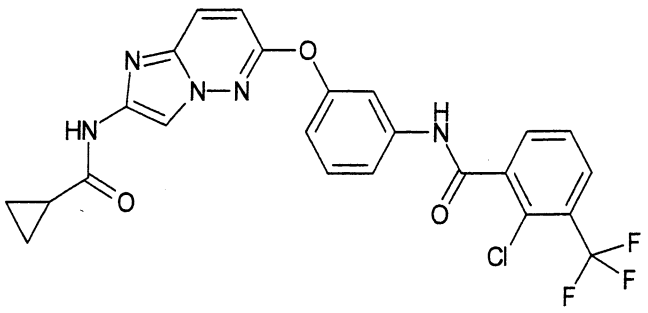


使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg，0.32 mmol)、2-氯-5-(三氟甲基)苯甲醯氯(87 mg，0.36 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(3.0 mL)為起始原料並且以與實施例 344 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(130 mg，75%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.86 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 6.95-7.18 (2H, m), 7.45 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.50-7.58 (1H, m), 7.67 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.77-7.93 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.02-8.08 (2H, m), 10.80 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 350

2-氯-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

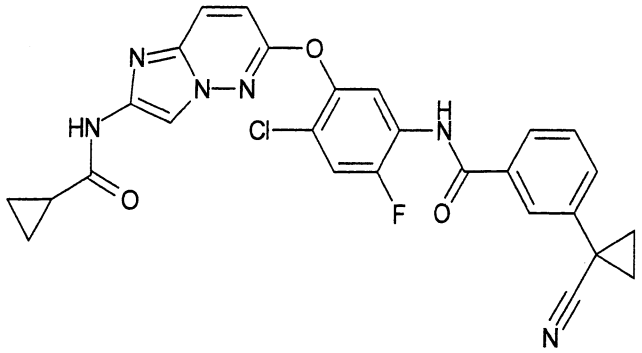


使用 2-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸(88 mg，0.39 mmol)、草醯氯(42 μL，0.49 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(3.0 mL)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg，0.32 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(4.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(110 mg，68%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.86 (4H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 6.99-7.15 (2H, m), 7.45 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.49-7.58 (1H, m), 7.61-7.76 (2H, m), 7.88-7.95 (1H, m), 7.96-8.02 (2H, m), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.83 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 351

N-[4-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺之生產

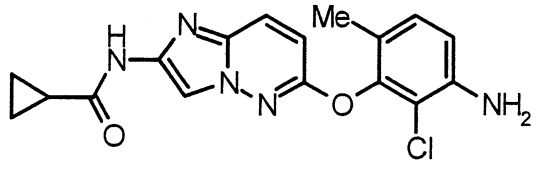


使用 3-(1-氰基環丙基)苯甲酸(100 mg，0.50 mmol)、草醯氯(55 μL，0.62 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(3.0 mL)、N-[6-(5-胺基-2-氯-4-氟苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.42 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(3.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(160 mg，73%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.83 (4H, m), 1.55-1.66 (2H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.46-7.65 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.82 (1H, s), 7.83-7.91 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.40 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 352

N-[6-(3-胺基-2-氯-6-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產

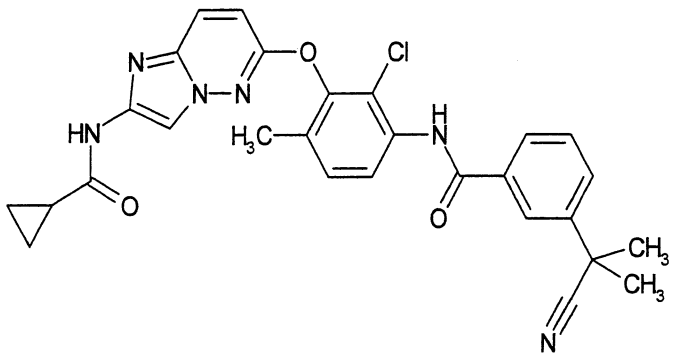


添加 3-胺基-2-氯-6-甲基苯酚(1.9 g，12 mmol)與碳酸鉀(2.1 g，15 mmol)至 N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基)環丙烷甲醯胺(2.0 g，6.1 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之溶液，並且將混合物於 140℃攪拌 12 小時。在混合物冷卻至室溫之後，將混合物以水稀釋並且以乙酸乙酯萃取。將有機層以 5%碳酸氫鈉水溶液與飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=50/50→80/20)純化並且從甲醇/二異丙醚沈澱而得標題化合物(1.4 g， 64%)為淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.83 (4H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.00 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.69 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.99 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.87 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 11.04 (1H, s)。

實施例 353

N-[2-氯-3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-4-甲基苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之生產

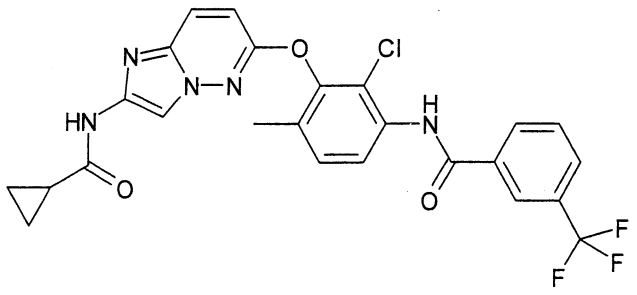


使用 3-(1-氰基環丙基)苯甲酸(95 mg，0.50 mmol)、草醯氯(55μL，0.63 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(3.0 mL)、N-[6-(3-胺基-2-氯-6-甲基苯甲基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.42 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(3.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(110 mg，51%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.63-0.95 (4H, m), 1.74 (6H, s), 1.82-1.97 (1H, m), 2.22 (3H, s), 7.20 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.34-7.53 (2H, m), 7.59 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.76 (1H, dq, J=7.8, 1.2 Hz), 7.85 (1H, s), 7.97 (1H, dt, J=7.8, 1.2 Hz), 8.06-8.15 (2H, m), 10.25 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 354

N-[2-氯-3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-4-甲基苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



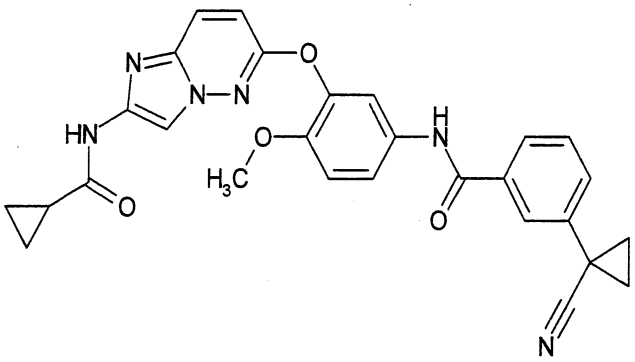
使用 N-[6-(3-胺基-2-氯-6-甲基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.42 mmol)、3-(三氟甲基)苯甲醯氯(92 mg，0.44 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(5.0 mL)為起始原料並且以與實施例 344 相同的方

式進行反應，所得之標題化合物(130 mg，60%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.70-0.87 (4H, m), 1.81-1.98 (1H, m), 2.22 (3H, s), 7.20 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.33-7.58 (2H, m), 7.79 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.09 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.29 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.34 (1H, s), 10.45 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 355

3-(1-氰基環丙基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-4-甲氧基苯基]苯甲醯胺



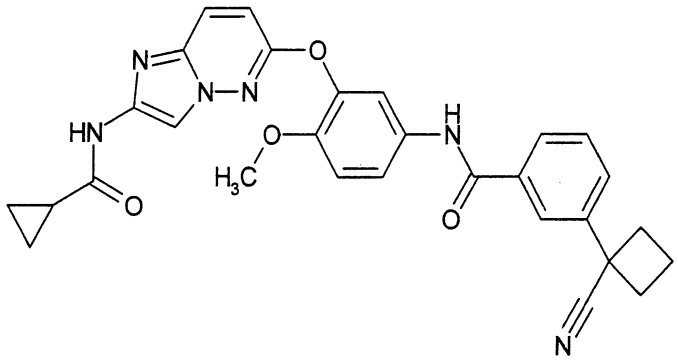
使用 3-(1-氰基環丙基)苯甲酸(40 mg，0.21 mmol)、草醯氯(23 μL，0.27 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(2.0 mL)、N-[6-(5-胺基-2-甲氧基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(60 mg，0.18 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(2.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(67 mg，74%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.70-0.83 (4H, m), 1.54-1.65 (2H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 1.86-1.98 (1H,

m), 3.72 (3H, s), 7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.22 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.48-7.60 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.82 (1H, s), 7.84-7.92 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.31 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 356

3-(1-氰基環丁基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-4-甲氧基苯基]苯甲醯胺之生產



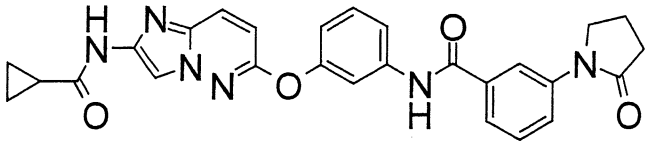
使用 3-(1-氰基環丁基)苯甲酸(43 mg，0.21 mmol)、草醯氯(23μL，0.27 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(2.0 mL)、N-[6-(5-胺基-2-甲氧基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(60 mg，0.18 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(2.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(68 mg，74%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.86 (4H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.21-2.38 (2H, m), 2.64-2.87 (4H, m), 3.72 (3H, s), 7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.22 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.53-7.75 (4H, m), 7.89 (1H, s),

7.90-8.07 (3H, m), 10.35 (1H, s), 11.06 (1H, s)。

實施例 357

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯甲醯胺之生產

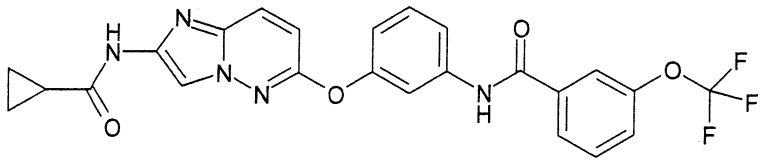


使用 3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯甲酸(120 mg，0.58 mmol)、草醯氯(60 μL，0.68 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、四氫呋喃(3.0 mL)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.49 mmol)以及N-甲基吡咯啶酮(2.0 mL)為起始原料並且以與335相同的方式進行反應，所得之標題化合物(170 mg，70%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.86 (4H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.01-2.16 (2H, m), 2.52-2.56 (2H, m), 3.90 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.44 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.52 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.61-7.75 (3H, m), 7.89-7.95 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.02-8.11 (2H, m), 10.40 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 358

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲氧基)苯甲醯胺之生產

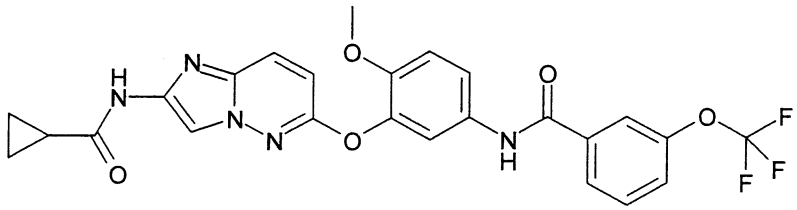


使用 3-(三氟甲氧基)苯甲酸(120 mg，0.58 mmol)、草醯氯(60μL，0.68 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(3.0 mL)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.49 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(2.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(130 mg，54%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.87 (4H, m), 1.83-1.98 (1H, m), 6.99-7.05 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.58-7.70 (3H, m), 7.72 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.89 (1H, s), 7.95-8.03 (2H, m), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.51 (1H, s) 11.09 (1H, s)。

實施例 359

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-4-甲氧基苯基]-3-(三氟甲氧基)苯甲醯胺之生產



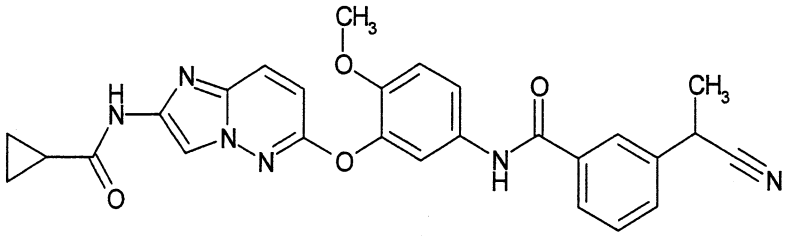
使用 3-(三氟甲氧基)苯甲酸(120 mg，0.58 mmol)、草醯氯(60μL，0.68 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、

四氫呋喃(3.0 mL)、N-[6-(5-胺基-2-甲氧基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.49 mmol)以及N-甲基吡咯啶酮(2.0 mL)為起始原料並且以與實施例335相同的方式進行反應，所得之標題化合物(130 mg，54%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.72-0.86 (4H, m), 1.83-1.98 (1H, m), 3.72 (3H, s), 7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.22 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.54-7.78 (4H, m), 7.84-7.93 (2H, m), 7.96-8.08 (2H, m), 10.40 (1H, s), 11.05 (1H, s)。

實施例360

3-(1-氰乙基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-4-甲氧基苯基]苯甲醯胺

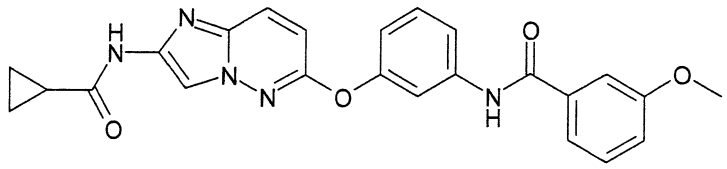


使用3-(1-氰乙基)苯甲酸(62 mg，0.35 mmol)、草醯氯(38 μL，0.44 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、四氫呋喃(3.0 mL)、N-[6-(5-胺基-2-甲氧基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg，0.30 mmol)以及N-甲基吡咯啶酮(2.0 mL)為起始原料並且以與實施例335相同的方式進行反應，所得之標題化合物(84 mg，58%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.70-0.88 (4H, m), 1.60 (3H, d, J=7.2 Hz), 1.81-1.99 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.42 (1H, q, J=7.2 Hz), 7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.22 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.47-7.70 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.84-7.97 (3H, m), 8.01 (1H, d, J=9.9 Hz), 10.32 (1H, s), 11.05 (1H, s)。

實施例 361

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-甲氧基苯甲醯胺之生產

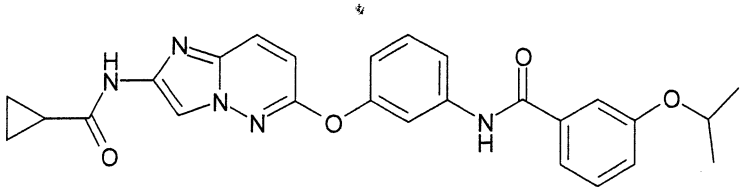


使用 3-甲氧基苯甲酸(48 mg，0.32 mmol)、草醯氯(32 μL，0.37 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(2.0 mL)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(80 mg，0.26 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(2.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(49 mg，43%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.77-0.85 (4H, m), 1.85-1.99 (1H, m), 3.83 (3H, s), 6.95-7.03 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.12-7.21 (1H, m), 7.37-7.49 (3H, m), 7.48-7.56 (1H, m), 7.61-7.70 (1H, m), 7.73 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.98 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.34 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 362

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-異丙氧基苯甲醯胺之生產

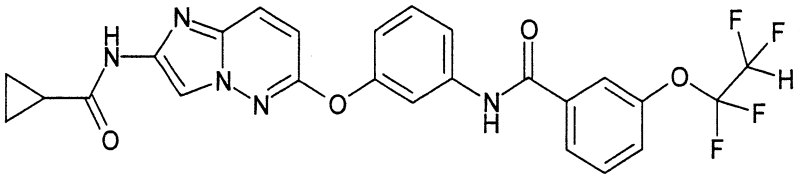


使用 3-(異丙氧基)苯甲酸(56 mg，0.31 mmol)、草醯氯(33 μL，0.39 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(3.0 mL)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(80 mg，0.26 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(2.0 mL)為起始原料並且使用實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(82 mg，67%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.77-0.85 (4H, m), 1.29 (6H, d, J=6.0 Hz), 1.85-1.98 (1H, m), 4.60-4.78 (1H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.33-7.55 (4H, m), 7.63-7.71 (1H, m), 7.74 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.98 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.31 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 363

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯甲醯胺之生產

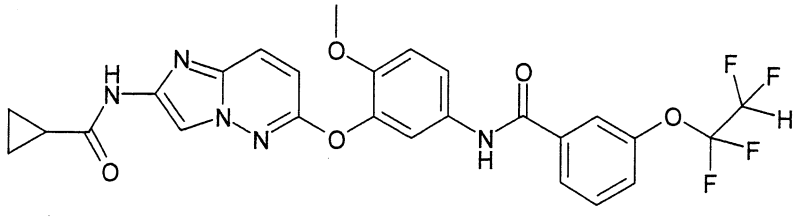


使用 3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯甲酸(74 mg，0.31 mmol)、草醯氯(33μL，0.39 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、四氫呋喃(3.0 mL)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(80 mg，0.26 mmol)以及N-甲基吡咯啶酮(2.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(46 mg，34%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.73-0.87 (4H, m), 1.85-1.99 (1H, m), 6.62-7.05 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.49-7.58 (1H, m), 7.61-7.69 (2H, m), 7.72 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.82 (1H, br. s.), 7.93-8.00 (2H, m), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.50 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 364

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-4-甲氧基苯基]-3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯甲醯胺之生產



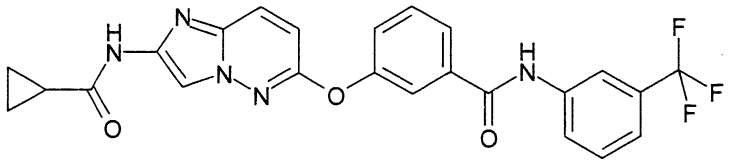
使用 3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯甲酸(85 mg，0.35 mmol)、草醯氯(38μL，0.44 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、四氫呋喃(3.0 mL)、N-[6-(5-胺基-2-甲氧基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg，0.30

mmol)以及N-甲基吡咯啶酮(2.0 mL)為起始原料並且以與實施例335相同的方式進行反應，所得之標題化合物(110 mg，64%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.86 (4H, m), 1.84-1.98 (1H, m), 3.83 (3H, s), 6.96-7.03 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.12-7.20 (1H, m), 7.36-7.49 (3H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 7.73 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.98 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.34 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例365

3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺之生產



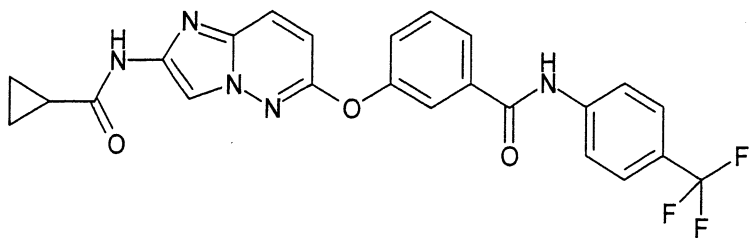
使用3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯甲酸(100 mg，0.30 mmol)、草醯氯(100 μL，1.2 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、四氫呋喃(2.0 mL)、3-(三氟甲基)苯胺(80 mg，0.48 mmol)以及N-甲基吡咯啶酮(1.0 mL)為起始原料並且以與實施例335相同的方式進行反應，所得之標題化合物(13 mg，8.9%)為淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.83 (4H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.46 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.51-7.70 (3H, m), 7.83-7.99 (3H, m),

8.01-8.11 (2H, m), 8.23 (1H, s), 10.59 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 366

3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺之生產



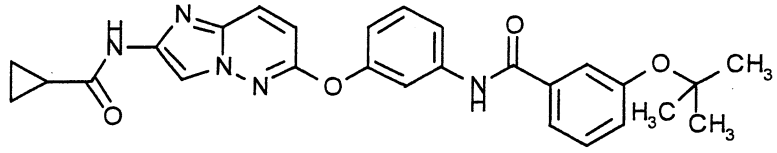
使用 3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯甲酸(30 mg，0.089 mmol)、4-(三氟甲基)苯胺(44 mg，0.27 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(26 mg，0.14 mmol)、4-(二甲基胺基)吡啶(17 mg，0.14 mmol)以及吡啶(1.0 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(18 mg，42%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.71-0.86 (4H, m), 1.84-1.98 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.50-7.59 (1H, m), 7.65 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.73 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.81-7.93 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.00 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.63 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 367

3-三級丁氧基-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并

[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]苯甲醯胺

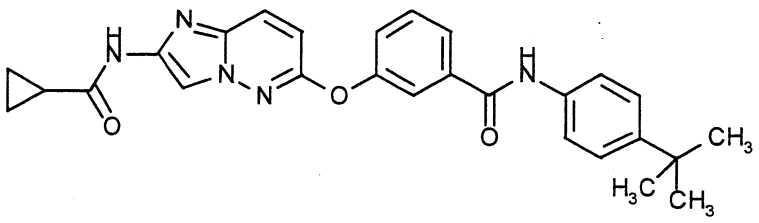


使用 3-三級丁氧基苯甲酸(110 mg，0.58 mmol)、草醯氯(63μL，0.73 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(4.0 mL)、N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.49 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(4.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(160 mg，57%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.87 (4H, m), 1.33 (9H, s), 1.85-1.98 (1H, m), 6.90-7.03 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.16-7.27 (1H, m), 7.36-7.48 (2H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.61-7.70 (2H, m), 7.73 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.98 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.34 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 368

N-(4-第三丁基苯基)-3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯甲醯胺之生產

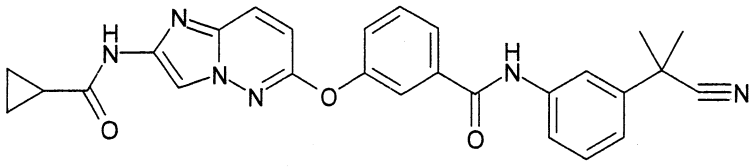


使用 3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯甲酸(100 mg，0.30 mmol)、4-第三丁基苯胺(57 mg，0.36 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(68 mg，0.36 mmol)、4-(二甲基胺基)吡啶(43 mg，0.36 mmol)以及吡啶(5.0 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(70 mg，50%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.68-0.88 (4H, m), 1.28 (9H, s), 1.85-1.98 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.37 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.47-7.55 (1H, m), 7.56-7.72 (3H, m), 7.77-7.92 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.23 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 369

N-[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]-3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯甲醯胺之生產



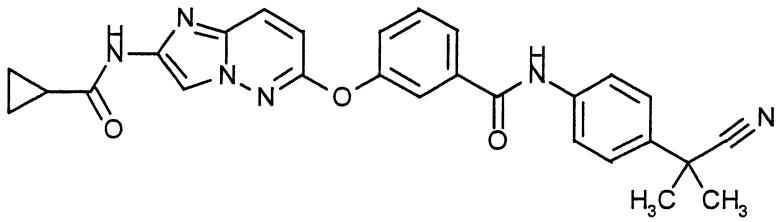
使用 3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯甲酸(100 mg，0.30 mmol)、2-(3-胺基苯基)-2-甲基丙腈(57 mg，0.36 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(68 mg，0.36 mmol)、4-(二甲基胺基)吡啶(43 mg，0.36 mmol)以及吡啶(5.0 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之

標題化合物(64 mg，45%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.68-0.89 (4H, m), 1.69 (6H, s), 1.85-1.98 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.20-7.30 (1H, m), 7.41 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.48-7.57 (1H, m), 7.64 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.74-8.00 (5H, m), 8.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.42 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 370

N-[4-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]-3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯甲醯胺之生產



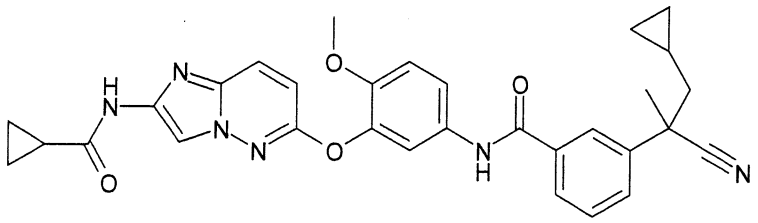
使用 3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯甲酸(100 mg，0.30 mmol)、2-(4-胺基苯基)-2-甲基丙腈(57 mg，0.36 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(63 mg，0.33 mmol)、4-(二甲基胺基)吡啶(54 mg，0.44 mmol)以及吡啶(3.0 mL)為起始原料並且以與實施例 318 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(81 mg，57%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.71-0.87 (4H, m), 1.68 (6H, s), 1.85-1.98 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.45-7.56 (3H, m), 7.63 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.77-7.86 (3H, m), 7.86-7.92 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.07 (1H,

d, J=9.4 Hz), 10.38 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 371

3-(1-氰基-2-環丙基-1-甲基乙基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-4-甲氧基苯基]苯甲醯胺之生產



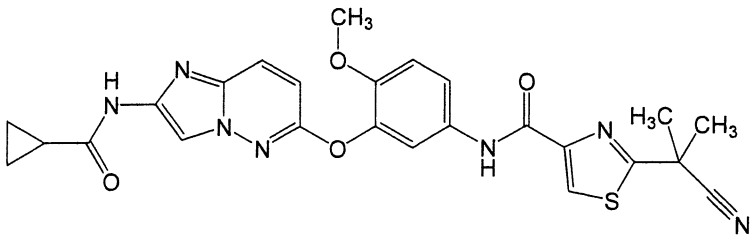
使用 3-(1-氰基-2-環丙基-1-甲基乙基)苯甲酸(70 mg，0.31 mmol)、草醯氯(33μL，0.38 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(2.0 mL)、N-[6-(5-胺基-2-甲氧基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(86 mg，0.25 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(2.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(67 mg 48%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ -0.03-0.08 (1H, m), 0.16-0.27 (1H, m), 0.30-0.52 (2H, m), 0.55-0.69 (1H, m), 0.73-0.86 (4H, m, J=4.5 Hz), 1.69-2.12 (6H, m), 3.72 (3H, s), 7.06 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.22 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.59 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.69-7.80 (2H, m), 7.86-7.97 (2H, m), 7.96-8.07 (2H, m), 10.31 (1H, s), 11.05 (1H, s)。

實施例 372

2-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]

咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)-4-甲氧基苯基]-1,3-噻唑-4-甲醯胺之生產

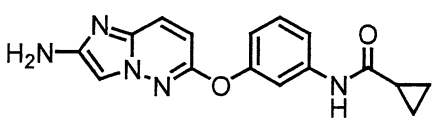


使用 2-(1-氰基-1-甲基乙基)-1,3-噻唑-4-羧酸(104 mg，0.53 mmol)、草醯氯(57μL，0.66 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(5.0 mL)、N-[6-(5-胺基-2-甲氧基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.44 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(179 mg，78%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.70-0.89 (4H, m), 1.82-1.98 (7H, m), 3.73 (3H, s), 7.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.22 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.64-7.80 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=10.2 Hz), 8.47 (1H, s), 10.13 (1H, s), 11.05 (1H, s)。

實施例 373

N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]苯基}環丙烷甲醯胺之生產



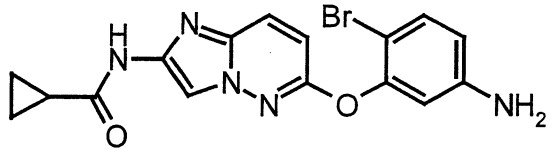
將 N-{3-[(2-乙醯胺基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]苯基}環丙烷甲醯胺(465 mg，1.32 mmol)、4N 鹽酸-乙

酸乙酯溶液(10 mL)以及甲醇(10 mL)之混合物於室溫攪拌14小時。反應混合物藉由添加8N氫氧化鈉水溶液中和，並且以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且以乙酸乙酯/二異丙醚洗滌殘留物而得標題化合物(376 mg，92%)之淺綠色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.81 (4H, m), 1.69-1.79 (1H, m), 5.33 (2H, s), 6.76 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.80-6.86 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.28-7.39 (2H, m), 7.47 (1H, t, J=1.9 Hz), 7.71 (1H, d, J=9.3 Hz), 10.30 (1H, s)。

實施例374

N-[6-(5-胺基-2-溴苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產



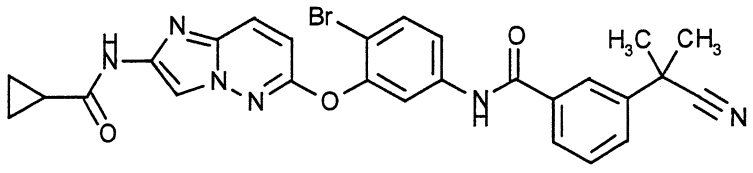
添加5-胺基-2-溴酚(1.9 g，10 mmol)與碳酸鉀(1.8 g，13 mmol)至N-(6-碘咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺(2.2 g，6.7 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(60 mL)之溶液，並且將混合物於140℃攪拌12小時。在冷卻至室溫之後，將混合物以水稀釋，並且以乙酸乙酯萃取。將有機層以5%碳酸氫鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由NH矽膠管柱層析

(乙酸乙酯/己烷=50/50→100/0)純化。將溶劑減壓蒸發並且以二異丙醚洗滌所得之固體而得標題化合物(0.79 g，31%)之黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 0.69-0.88 (4H, m), 1.84-1.97 (1H, m), 5.52 (2H, s), 6.45 (1H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 6.50 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.03 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.94 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.0 Hz), 11.07 (1H, s)。

實施例 375

N-[4-溴-3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲醯胺之生產



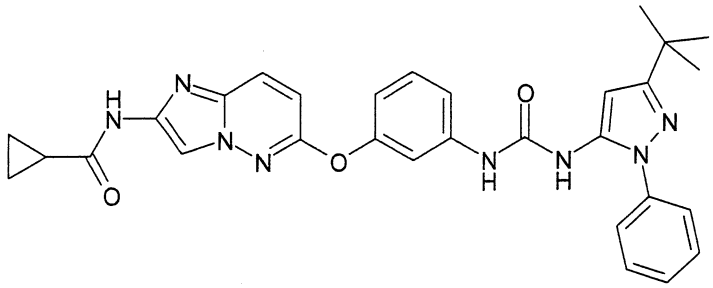
使用 3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸(330 mg，1.8 mmol)、草醯氯(170 μL，2.0 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、四氫呋喃(15 mL)、N-[6-(5-胺基-2-溴苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(650 mg，1.7 mmol)以及 N,N-二甲基乙醯胺(5.0 mL)為起始原料並且以與實施例 335 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(800 mg，85%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 0.71-0.88 (4H, m), 1.74 (6H, s), 1.85-1.96 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=9.6 Hz),

7.60 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.64-7.71 (1H, m), 7.73-7.81 (2H, m), 7.83-7.97 (3H, m), 8.02 (1H, s), 8.10 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.56 (1H, s), 11.10 (1H, s)。

實施例 376

N-{6-[3-({[(3-第三丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)胺基]羰基}胺基)苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基}環丙烷甲醯胺之生產



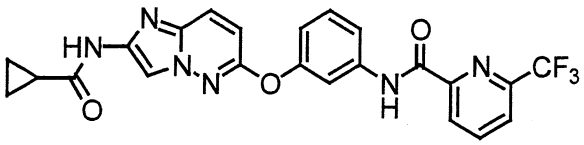
添加三乙基胺(53 mg，0.52 mmol)至 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(160 mg，0.52 mmol)與(3-第三丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(200 mg，0.52 mmol)於二甲基亞碸/水(2.0 mL/1.5 mL)之溶液，並且將混合物於 85℃攪拌 8 小時。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1N 鹽酸、5%碳酸氫鈉水溶液以及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=50/50→100/0)純化並且從乙酸乙酯/二異丙醚/己烷沈澱而得標題化合物(285 mg，99%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.86 (4H, m), 1.85-2.02 (1H, m), 3.32 (9H, s), 6.35 (1H, s), 6.84

(1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 7.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.1, 1.2 Hz), 7.28-7.46 (3H, m), 7.48-7.58 (4H, m), 7.96 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.46 (1H, s), 9.22 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 377

N-[3-({2-[(環丙基碳基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺之生產



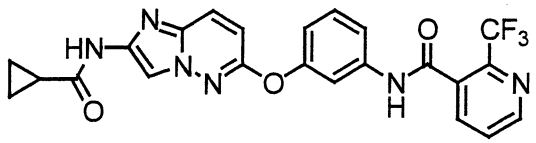
添加 6-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸(65 mg，0.337 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(65 mg，0.337 mmol)以及 1-羥基苯并三唑(46 mg，0.337 mmol)至 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(95 mg，0.307 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。添加飽和氯化銨水溶液至反應混合物。以乙酸乙酯萃取混合物，並且將有機層以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且以乙酸乙酯/二異丙醚洗滌殘留物而得標題化合物(126 mg，85%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.84 (4H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 7.03-7.11 (2H, m), 7.47 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.75-7.81 (1H, m), 7.83 (1H, t, J=2.2 Hz), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.2 Hz), 8.18 (1H, dd, J=6.9, 2.0 Hz), 8.31-8.41 (2H, m), 10.56 (1H, s),

11.09 (1H, s)。

實施例 378

N-[3-({2-[(環丙基碳基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-2-(三氟甲基)菸鹼醯胺之生產

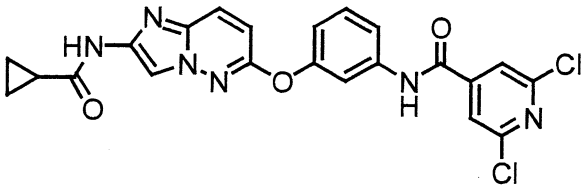


添加 2-(三氟甲基)菸鹼酸(65 mg，0.337 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(65 mg，0.337 mmol)以及 1-羥基苯并三唑(46 mg，0.337 mmol)至 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(95 mg，0.307 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時，加熱至 50℃並攪拌 2 小時。添加飽和氯化銨水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將有機層以飽和鹽水洗滌、以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=20/80→100/0)純化，以及從乙酸乙酯/二異丙醚沈澱而得標題化合物(79.6 mg，54%)之淺綠粉色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.85 (4H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 7.01-7.11 (2H, m), 7.41-7.53 (2H, m), 7.62 (1H, t, J=2.0 Hz), 7.82-7.89 (1H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.25 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.86 (1H, d, J=4.7 Hz), 10.85 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 379

2,6-二氯-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]異菸鹼醯胺

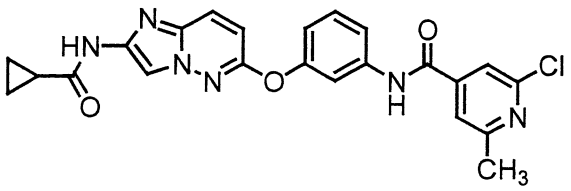


使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(95 mg，0.307 mmol)、2,6-二氯吡啶-4-羧酸(65 mg，0.337 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(65 mg，0.337 mmol)、1-羥基苯并三唑(46 mg，0.337 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)為起始原料並且以與實施例 377 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(124 mg，84%)為淺綠色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.77-0.84 (4H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 7.04-7.11 (2H, m), 7.47 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.60-7.65 (1H, m), 7.68 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.96-8.02 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=9.2 Hz), 10.73 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 380

2-氯-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-6-甲基異菸鹼醯胺之生產

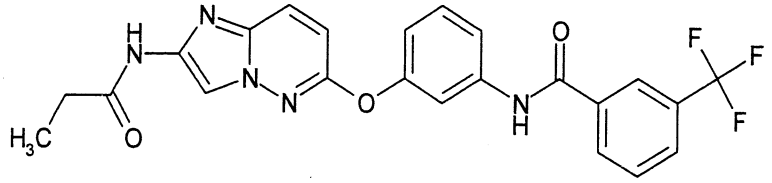


添加 2-氯-6-甲基吡啶-4-羧酸(58 mg，0.337 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(65 mg，0.337 mmol)以及 1-羥基苯并三唑(46 mg，0.337 mmol)至 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(95 mg，0.307 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 2 小時。添加飽和氯化銨水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將有機層以飽和鹽水洗滌、以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=3/97→100/0)純化並且從乙酸乙酯/己烷沈澱而得標題化合物(115 mg，82%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.77-0.83 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.55 (3H, s), 7.01-7.11 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.60-7.79 (4H, m), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.64 (1H, s), 11.09 (1H, s)。

實施例 381

N-(3-{[2-(丙醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



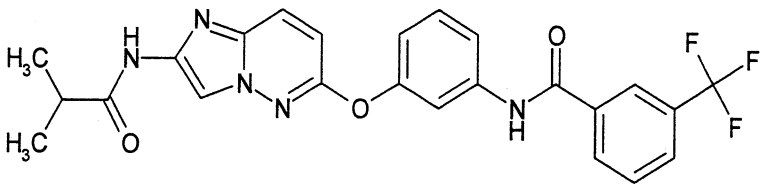
使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(150 mg，0.363 mmol)、丙

酸(40 μL，0.544 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(104 mg，0.544 mmol)、1-羥基苯并三唑(73 mg，0.544 mmol)、三乙基胺(76 μL，0.544 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)為起始原料並且以與實施例 380 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(116 mg，68%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.07 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.37 (2H, q, J=7.5 Hz), 7.01-7.11 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.65-7.83 (3H, m), 7.94-8.00 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.22-8.30 (2H, m), 10.59 (1H, s), 10.75 (1H, s)。

實施例 382

N-(3-{[2-(異丁醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基]氧基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



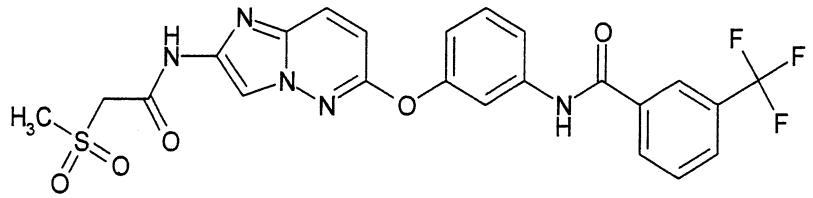
使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(150 mg，0.363 mmol)、2-甲基丙酸(50 μL，0.544 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(104 mg，0.544 mmol)、1-羥基苯并三唑(73 mg，0.544 mmol)、三乙基胺(76 μL，0.544 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)為起始原料並且以與實施例 380 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(74

mg，42%)為淺綠色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.08 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.65-2.77 (1H, m), 7.00-7.11 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.63-7.83 (3H, m), 7.94-8.09 (3H, m), 8.22-8.30 (2H, m), 10.59 (1H, s), 10.75 (1H, s)。

實施例 383

N-{3-[(2-{[(甲基磺醯基)乙醯基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

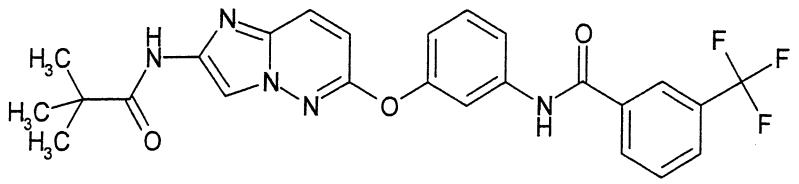


使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(150 mg，0.363 mmol)、(甲基磺醯基)乙酸(75 mg，0.544 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(104 mg，0.544 mmol)、1-羥基苯并三唑(73 mg，0.544 mmol)、三乙基胺(76 μL，0.544 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)為起始原料並且以與實施例 377 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(171 mg，88%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.16 (3H, s), 4.37 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=8.1, 2.0 Hz), 7.14 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.47 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.65-7.83 (3H, m), 7.94-8.01 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.22-8.30 (2H, m), 10.60 (1H, s), 11.29 (1H, s)。

實施例 384

N-[3-({2-[(2,2-二甲基丙醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

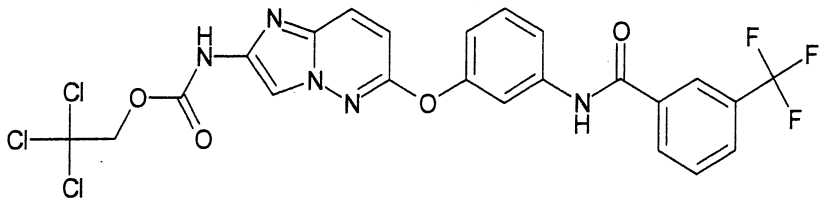


以滴加方式添加 2,2-二甲基丙醯氯(49 μL，0.399 mmol)至 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(150 mg，0.363 mmol)於吡啶(5 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 16 小時。 添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=0/100→50/50)純化，並且從乙酸乙酯/己烷沈澱而得標題化合物(90 mg，50%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.22 (9H, s), 6.99-7.12 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.63-7.84 (3H, m), 7.98 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.05 (2H, m), 8.22-8.30 (2H, m), 10.36 (1H, s),10.60 (1H, s)。

實施例 385

[6-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯之生產

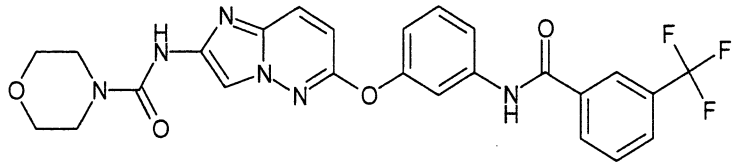


以滴加方式添加 2,2,2-三氯乙基氯碳酸鹽(159 μL，1.16 mmol)與三乙基胺(202 μL，1.45 mmol 至 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(400 mg，0.967 mmol)於四氫呋喃(10 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 16 小時。將溶劑減壓蒸發，並且以二異丙醚與水洗滌殘留物而得標題化合物(436 mg，76%)之淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4.97 (2H, s), 7.01-7.14 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.64-7.88 (4H, m), 7.98 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.22-8.30 (2H, m), 10.59 (1H, s), 10.97 (1H, s)。

實施例 386

N-[6-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]嗎啉-4-甲醯胺之生產



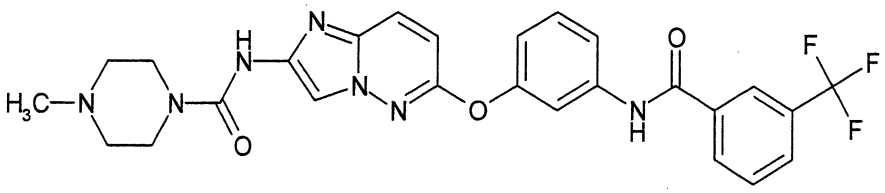
將[6-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(140 mg，0.237 mmol)、嗎啉(31 μL，0.356 mmol)、N,N-二異丙基丙烷-2-胺(123 μL，0.713 mmol)以及二甲基亞碸(10

mL)之混合物加熱至80℃並且將混合物攪拌24小時。在反應混合物冷卻至室溫之後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取物以水與飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=50/50→100/0)純化並且從二異丙醚沈澱而得標題化合物(92 mg，73%)之淺綠色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 3.41-3.49 (4H, m), 3.58 (4H, m), 6.98-7.06 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.64-7.83 (3H, m), 7.89 (1H, s), 7.93-8.03 (2H, m), 8.20-8.32 (2H, m), 9.56 (1H, s), 10.59 (1H, s)。

實施例387

4-甲基-N-[6-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b噠啡-2-基]哌啡-1-甲醯胺之生產



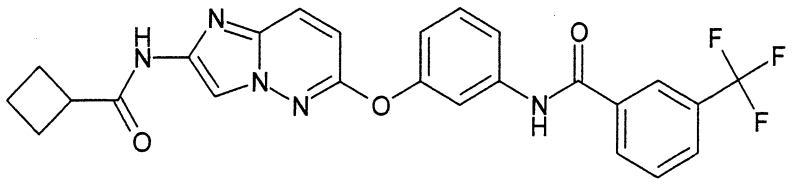
使用[6-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]噠啡-2-基]胺基甲酸2,2,2-三氯乙酯(140 mg，0.237 mmol)、1-甲基哌啡(40μL，0.356 mmol)、N,N-二異丙基丙烷-2-胺(123μL，0.713 mmol)以及二甲基亞碸(10 mL)為起始原料並且以與實施例386相同的方式進行反應，所得之標題化合物(65 mg，50%)為淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 2.18 (3H, s), 2.25-2.32

(4H, m), 3.41-3.49 (4H, m), 6.98-7.06 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.63-7.83 (3H, m), 7.88 (1H, s), 7.94-8.03 (2H, m), 8.22-8.30 (2H, m), 9.51 (1H, s), 10.59 (1H, s)。

實施例 388

N-[3-({2-[(環丁基碳基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

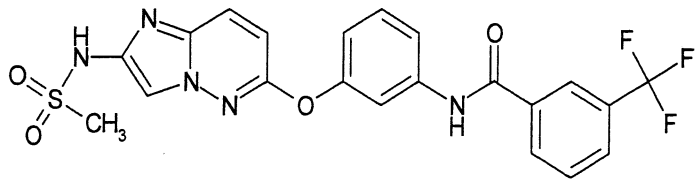


以滴加方式添加三乙基胺(75μL，0.544 mmol)與環丁基碳醯氯(50μL，0.435 mmol)至 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(150 mg，0.362 mmol)於四氫呋喃(5 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 16 小時。添加飽和氯化銨水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取物以無水硫酸鎂乾燥，並且過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=50/50→100/0)純化而得標題化合物(98 mg，54%)之白色粉末。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 1.83-2.11 (2H, m), 2.15-2.46 (4H, m), 3.14-3.28 (1H, m), 6.88 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.00-7.06 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 7.69-7.85 (4H, m), 7.91-7.98 (1H, m), 8.04-8.09 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.19 (1H, s)。

實施例 389

N-[3-({2-[(甲基磺醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

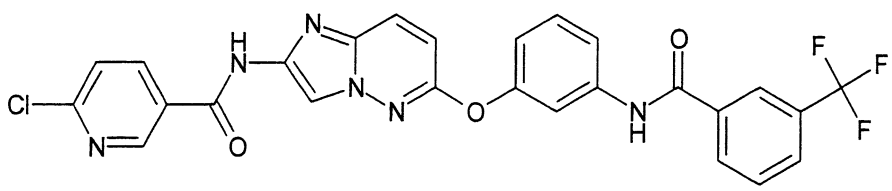


使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(150 mg，0.362 mmol)、三乙基胺(76 μL，0.544 mmol)、甲磺醯氯(34 μL，0.435 mmol)以及四氫呋喃(5 mL)為起始原料並且以與實施例 388 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(108 mg，61%)為淺綠色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.13 (3H, s), 7.05 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 7.14 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.46 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.63-7.84 (4H, m), 7.98 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.10 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.22-8.30 (2H, m), 10.29 (1H, s), 10.60 (1H, s)。

實施例 390

6-氯-N-[6-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]菸鹼醯胺之生產



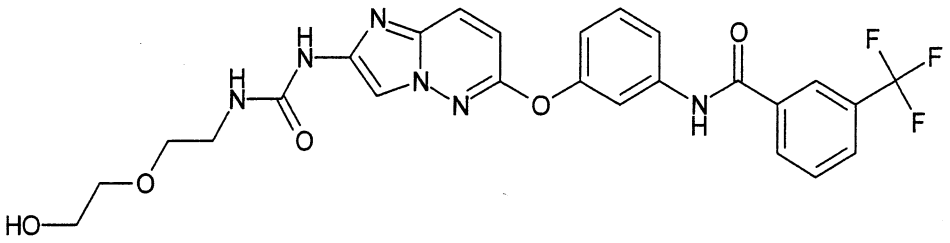
使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]

苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(150 mg，0.362 mmol)、三乙基胺(76μL，0.544 mmol)、(6-氯菸鹼醯氯)(76 mg，0.435 mmol)以及四氫呋喃(5 mL)為起始原料並且以與實施例 388 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(155 mg，77%)為淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.07 (1H, dd, J=8.2, 1.8 Hz), 7.15 (1H, d, J=9.7 Hz), 7.48 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.69 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.74-7.84 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.14 (1H, d, J=9.7 Hz), 8.20-8.33 (3H, m), 8.43 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 9.03 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.61 (1H, s), 11.66 (1H, s)。

實施例 391

N-(3-{[2-({[2-(2-羥基乙氧基)乙基]胺甲醯基}胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



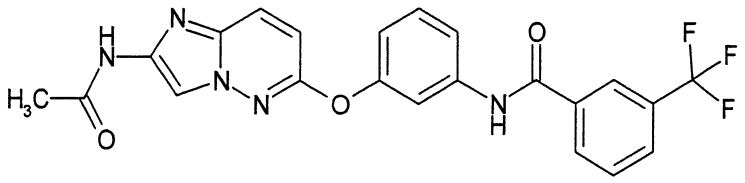
使用[6-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸 2,2,2-三氯乙酯(140 mg，0.237 mmol)、2-(2-胺基乙氧基)乙醇(43μL，0.435 mmol)、N,N-二異丙基丙烷-2-胺(76μL，0.435 mmol)以及二甲基亞碸(5 mL)為起始原料並且以與實施例 386 相同的

方式進行反應，所得之標題化合物(86 mg，62%)為淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.40-3.67 (8H, m), 4.58 (1H, t, J=5.4 Hz), 6.67 (1H, brs), 7.01 (2H, d, J=9.4 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.63-7.83 (4H, m), 7.93-8.02 (2H, m), 8.21-8.30 (2H, m), 9.11 (1H, s), 10.58 (1H, s)。

實施例 392

N-{3-[(2-乙醯胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



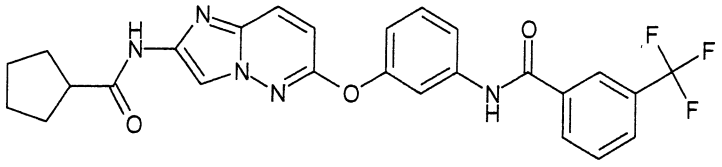
使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(150 mg，0.362 mmol)、乙醯氯(31 μL，0.435 mmol)以及吡啶(3 mL)為起始原料並且以與實施例 384 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(99 mg，60%)為淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.07 (3H, s), 7.01-7.11 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.63-7.83 (3H, m), 7.95-8.01 (2H, m), 8.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.22-8.30 (2H, m), 10.59 (1H, s), 10.80 (1H, s)。

實施例 393

N-[3-({2-[(環戊基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}

氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

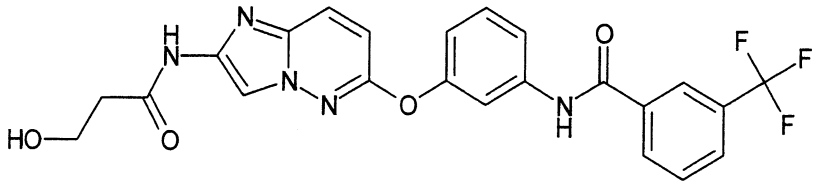


使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(150 mg，0.362 mmol)、環戊烷碳醯氯(53μL，0.435 mmol)、三乙基胺(75μL，0.544 mmol)以及四氫呋喃(5 mL)為起始原料並且以與實施例 388 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(105 mg，57%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.47-1.90 (8H, m), 2.81-2.95 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.63-7.83 (3H, m), 7.94-8.09 (3H, m), 8.21-8.30 (2H, m), 10.59 (1H, s), 10.77 (1H, s)。

實施例 394

N-[3-({2-[(3-羥基丙醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



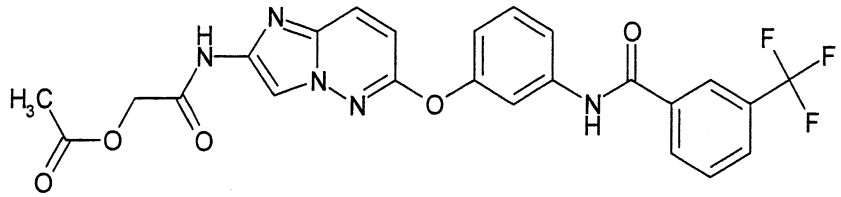
添加 4-氯化(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基嗎啉-4-鎓(160 mg，0.544 mmol)至 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(150 mg，0.362 mmol)與 3-羥基丙酸(131 mg，0.435 mmol)

於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 16 小時。添加飽和氯化銨水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=30/70→100/0)純化並且從乙醇沈殿而得標題化合物(30 mg，17%)之淺綠色粉末。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.63-2.70 (2H, m), 3.73 (1H, brs), 3.96-4.03 (2H, m), 6.89 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.01-7.07 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.59-7.86 (4H, m), 7.95 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.11-8.17 (2H, m), 8.54 (1H, s)。

實施例 395

2-側氧基-2-{[6-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基}乙基 乙酸酯之生產

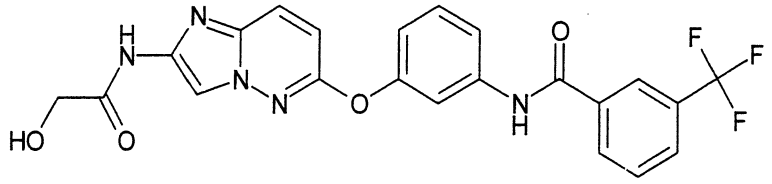


使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(300 mg，0.725 mmol)、三乙基胺(152 μL，1.08 mmol)、乙酸 2-氯-2-側氧基乙基酯(94 μL，0.870 mmol)以及四氫呋喃(7 mL)為起始原料並且以與實施例 388 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(299 mg，80%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 2.11 (3H, s), 4.70 (2H, s), 7.04 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 7.11 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.46 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.64-7.83 (3H, m), 7.94-8.02 (2H, m), 8.09 (1H, d, J=9.8 Hz), 8.22-8.30 (2H, m), 10.59 (1H, s), 11.03 (1H, s)。

實施例 396

N-(3-{[2-(乙醇醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基]氧基}苯基)-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

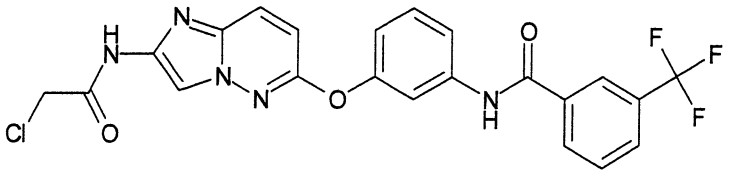


將 2-側氧基-2-{[6-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]胺基}乙基 乙酸酯(250 mg，0.486 mmol)、1N 氫氧化鈉水溶液(3 mL)以及甲醇(5 mL)之混合物於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物藉由添加 1N 鹽酸而中和，並且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將混合物減壓蒸發，並且以乙醇洗滌殘留物而得標題化合物(185 mg，81%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4.02-4.08 (2H, m), 5.46-5.55 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J=7.6, 2.2 Hz), 7.11 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.47 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.64-7.83 (3H, m), 7.98 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.03-8.12 (2H, m), 8.22-8.30 (2H, m), 10.23 (1H, s), 10.60 (1H, s)。

實施例 397

N-[3-({2-[(氯乙醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

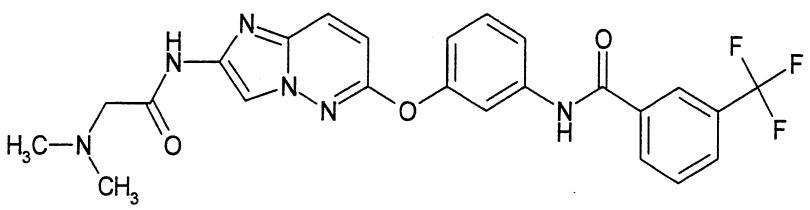


添加氯乙醯氯(168μL，1.45 mmol)與三乙基胺(253μL，1.81 mmol)至 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(500 mg，1.20 mmol)於四氫呋喃(10 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 16 小時。添加飽和氯化銨水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌萃取物，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且以乙醇洗滌殘留物而得標題化合物(418 mg，71%)之淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 4.31 (2H, s), 7.05 (1H, dd, J=8.2, 2.4 Hz), 7.12 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.47 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.64-7.84 (3H, m), 7.93-8.13 (3H, m), 8.21-8.30 (2H, m), 10.59 (1H, s), 11.20 (1H, s)。

實施例 398

N-[3-({2-[(N,N-二甲基甘胺醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

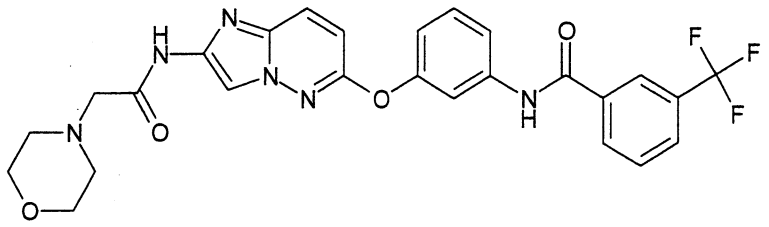


將 N-[3-({2-[(氯乙醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(120 mg，0.244 mmol)、二甲基胺水溶液(3 mL) 以及乙腈(3 mL)之混合物加熱至 80℃並且攪拌 3 小時。在反應混合物冷卻至室溫之後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且以乙醇洗滌殘留物而得標題化合物(85 mg，70%)之淺黃色粉末。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.37 (6H, s), 3.11 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.99-7.06 (1H, m), 7.39-7.50 (2H, m), 7.63 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.69-7.72 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.81 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.00 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.13 (1H, s), 8.21 (1H, s), 9.65 (1H, brs)。

實施例 399

N-[3-({2-[(嗎啉-4-基乙醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



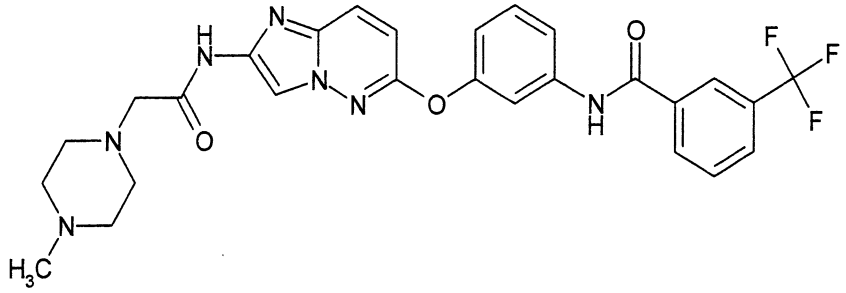
使用 N-[3-({2-[(氯乙醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(120 mg，0.244 mmol)、嗎啉(1 mL)以及乙腈(3 mL)為起始原料並且以與實施例 398 相同的方式進行反應，所得之標題化合物

(116 mg，87%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$, 300 MHz) δ 2.59-2.65 (4H, m), 3.18 (2H, s), 3.75-3.82 (4H, m), 6.90 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.01-7.07 (1H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 7.59-7.68 (1H, m), 7.71-7.85 (3H, m), 7.92-7.98 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.13 (1H s), 8.21 (1H, s), 9.50 (1H, s)。

實施例 400

N-{3-[(2-{[(4-甲基哌啡-1-基)乙醯基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒啡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

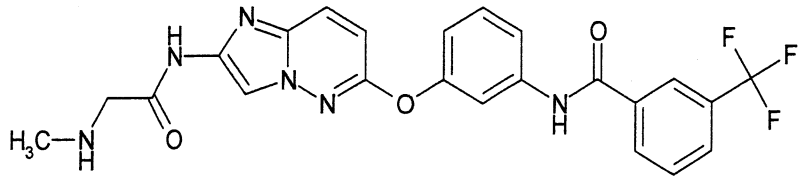


使用 N-[3-({2-[(氯乙醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒啡-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(120 mg，0.244 mmol)、1-甲基哌啡(1 mL)以及乙腈(2 mL)為起始原料並且以與實施例 398 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(67 mg，50%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$, 300 MHz) δ 2.32 (3H, s), 2.43-2.74 (8H, m), 3.18 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.00-7.07 (1H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.64 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.71-7.85 (3H, m), 7.96-8.01 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.13 (1H, s), 8.21 (1H, s), 9.55 (1H, s)。

實施例 401

N-[3-({2-[(N-甲基甘胺醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

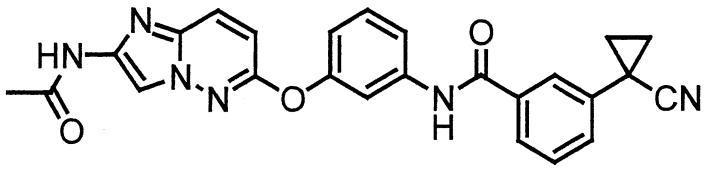


使用 N-[3-({2-[(氯乙醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(92 mg，0.187 mmol)、甲基胺/甲醇(2 mL)溶液以及乙腈(1 mL)為起始原料並且以與實施例 398 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(22 mg，25%)為白色粉末。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2.50 (3H, s), 3.39 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J=6.7, 2.0 Hz), 7.39-7.51 (2H, m), 7.59-7.85 (4H, m), 7.93-8.10 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.20-8.25 (1H, m), 9.72 (1H, s)。

實施例 402

N-{3-[(2-乙醯胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺之生產



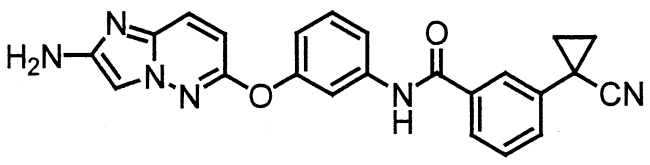
添加 N,N-二甲基甲醯胺(2 滴)與草醯氯(1.16 mL，13.3 mmol)至 3-(1-氰基環丙基)苯甲酸(1.50 g，8.01 mmol)於四氫呋喃(30 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 1.5

小時。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物與 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]乙醯胺(1.89 g,6.67 mmol)溶解於 N-甲基吡咯啶酮(30 mL)中，並且將殘留物於室溫攪拌 3 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=0/100→100/0)純化而得標題化合物(2.25 g，75%)之淺褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.58-1.65 (2H, m), 1.77-1.84 (2H, m), 2.07 (3H, s), 6.99-7.11 (2H, m), 7.45 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.51-7.60 (2H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.72 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.82 (1H, s), 7.84-7.90 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.42 (1H, s), 10.80 (1H, s)。

實施例 403

N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺之生產



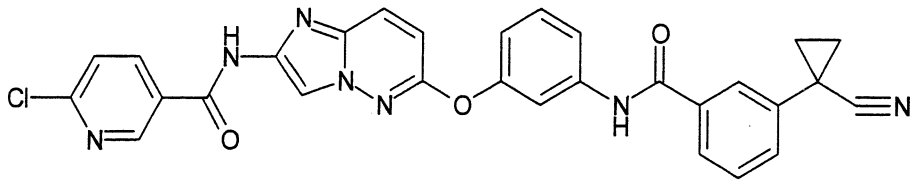
將 N-{3-[(2-乙醯胺咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺(2.20 g，4.86 mmol)、4N 鹽酸-乙酸乙酯溶液(35 mL)以及甲醇(35 mL)之混合物於室溫攪拌 14 小時。反應混合物藉由添加 8N 氫氧化鈉水

溶液而中和並且以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且以二異丙醚洗滌殘留物而得標題化合物(1.63 g，82%)之黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 1.58-1.64 (2H, m), 1.77-1.84 (2H, m), 5.34 (2H, brs), 6.80 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.91-6.97 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.41 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.51-7.67 (4H, m), 7.73 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.81 (1H, s), 7.84-7.89 (1H, m), 10.38 (1H, s)。

實施例 404

6-氯-N-[6-(3-{[3-(1-氰基環丙基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]菸鹼醯胺之生產



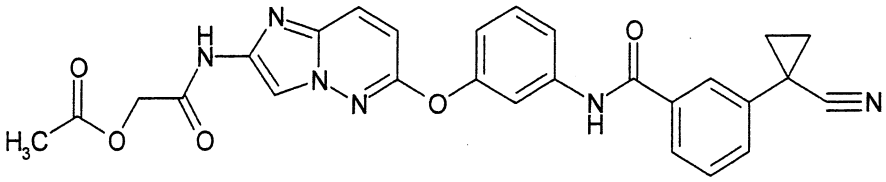
使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺(120 mg，0.292 mmol)、6-氯菸鹼醯氯(61 mg，0.350 mmol)、三乙基胺(62 μL，0.438 mmol)以及四氫呋喃(5 mL)為起始原料並且以與實施例 385 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(121 mg，75%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 1.58-1.65 (2H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=8.2, 1.8 Hz), 7.14 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.47 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.52-7.60

(2H, m), 7.64-7.72 (2H, m), 7.73-7.77 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.85-7.91 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.22 (1H, s), 8.43 (1H, dd, J=8.2, 2.4 Hz), 9.02 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.44 (1H, s), 11.65 (1H, s)。

實施例 405

2-{[6-(3-{[3-(1-氰基環丙基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基}-2-側氧基乙基　乙酸酯之生產

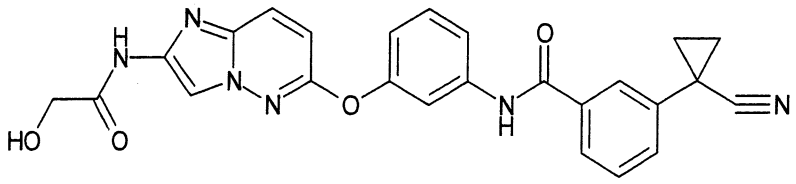


使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺(200 mg，0.487 mmol)、三乙基胺(101 μL，0.730 mmol)、2-氯-2-側氧基乙基　乙酸酯(63 μL，0.584 mmol)以及四氫呋喃(5 mL)為起始原料並且以與 385 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(183 mg，74%)為灰色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.58-1.65 (2H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 2.11 (3H, s), 4.70 (2H, s), 7.02 (1H, dd, J=7.9, 2.0 Hz), 7.10 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.45 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.51-7.61 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.72 (1H, t, J=2.0 Hz), 7.82 (1H, s), 7.84-7.90 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.08 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.42 (1H, s), 11.03 (1H, s)。

實施例 406

3-(1-氰基環丙基)-N-(3-{[2-(乙醇醯基胺基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基]氧基}苯基)苯甲醯胺之生產

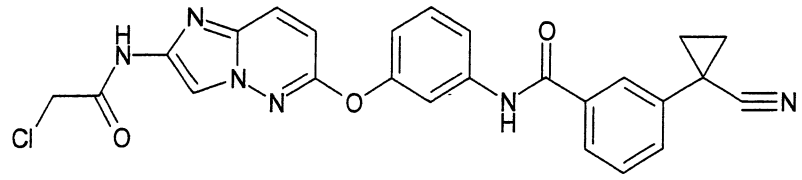


使用 2-{[6-(3-{[3-(1-氰基環丙基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基}-2-側氧基乙基乙酸酯(130 mg，0.254 mmol)、1N 氫氧化鈉水溶液(1.5 mL)以及甲醇(3 mL)為起始原料並且以與實施例 396 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(59 mg，50%)為淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.58-1.64 (2H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 4.02-4.08 (2H, m), 5.47-5.54 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 7.10 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.0Hz), 7.53-7.59 (2H m), 7.63-7.69 (1H, m), 7.73 (1H, t, J=2.0), 7.81 (1H, d, J=2.0), 7.84-7.90 (1H, m), 8.03-8.11 (2H, m), 10.22 (1H, s), 10.42 (1H, s)。

實施例 407

N-[3-({2-[(氯乙醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺之生產

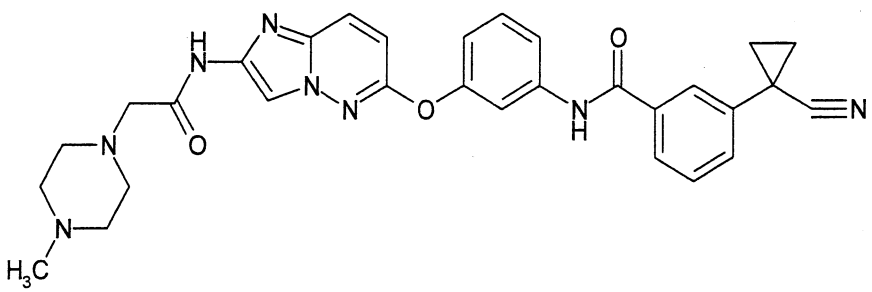


使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺(600 mg，1.46 mmol)、三乙基胺(305μL，2.19 mmol)、氯乙醯氯(202μL，1.75 mmol)以及四氫呋喃(10 mL)為起始原料並且以與實施例385相同的方式進行反應，所得之標題化合物(636 mg，89%)為灰色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.57-1.65 (2H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 4.31 (2H, s), 7.03 (1H, dd, J=8.0, 2.2 Hz), 7.12 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.52-7.60 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.73 (1H, t, J=2.2 Hz), 7.82 (1H, s), 7.85-7.91 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.43 (1H, s), 11.20 (1H, s)。

實施例 408

3-(1-氰基環丙基)-N-{3-[(2-{[(4-甲基哌哄-1-基)乙醯基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]苯基}苯甲醯胺之生產

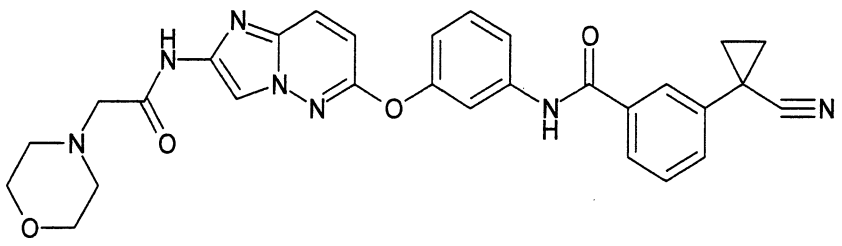


將 N-[3-({2-[(氯乙醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺(140 mg，0.287 mmol)、1-甲基哌啶(1 mL)以及乙腈(2 mL)之混合物於 80℃加熱下攪拌 4 小時。在使反應混合物冷卻至室溫之後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯萃取。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由 NH 矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=0/100→100/0)純化而得標題化合物(65 mg，41%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$, 300 MHz) δ 1.43-1.53 (2H, m), 1.75-1.83 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.40-2.72 (8H, m), 3.18 (2H, s), 6.89 (1H, d, J=9.6 Hz), 6.98-7.05 (1H, m), 7.38-7.59 (4H, m), 7.69-7.80 (4H, m), 8.01 (1H, s), 8.21 (1H, s), 9.55 (1H, s)。

實施例 409

3-(1-氰基環丙基)-N-[3-({2-[(嗎啉-4-基乙醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]苯甲醯胺之生產



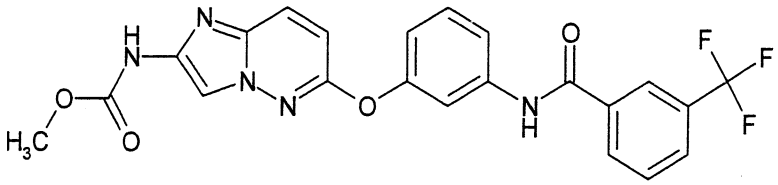
使用 N-[3-({2-[(氯乙醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺(140 mg，0.287 mmol)、嗎啉(1 mL)以及乙腈(2 mL)為起始原料

並且以與實施例 408 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(123 mg，79%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (CDCl$_3$, 300 MHz) δ 1.45-1.52 (2H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.59-2.66 (4H, m), 3.18 (2H, s), 3.75-3.82 (4H, m), 6.90 (1H, d, J=9.4 Hz), 6.98-7.05 (1H, m), 7.37-7.59 (4H, m), 7.70-7.79 (4H, m), 8.02 (1H, s), 8.20 (1H, s), 9.50 (1H, s)。

實施例 410

[6-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸甲酯之生產

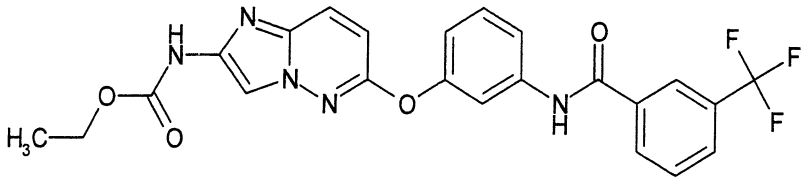


使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(150 mg，0.362 mmol)、氯碳酸甲酯(33 μL，0.435 mmol)、三乙基胺(75 μL，0.544 mmol)以及四氫呋喃(3 mL)為起始原料並且以與實施例 388 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(104 mg，61%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$, 300 MHz) δ 3.68 (3H, s), 7.01-7.09 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.64-7.84 (4H, m), 7.94-8.06 (2H, m), 8.22-8.30 (2H, m), 10.40 (1H, brs), 10.58 (1H, s)。

實施例 411

[6-(3-{[3-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸乙酯之生產

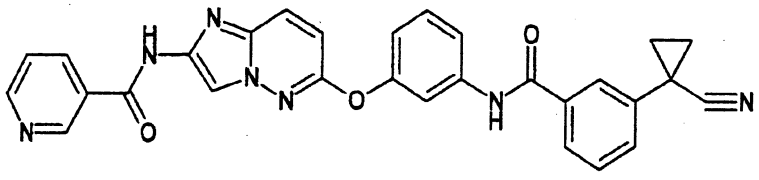


使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(150 mg，0.362 mmol)、氯碳酸乙酯(41 μL，0.435 mmol)、三乙基胺(75 μL，0.544 mmol)以及四氫呋喃(3 mL)為起始原料並且以與實施例 388 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(109 mg，62%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.14 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.00-7.09 (2H, m), 7.46 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.63-7.84 (4H, m), 7.94-8.06 (2H, m), 8.22-8.30 (2H, m), 10.33 (1H, brs), 10.58 (1H, s)。

實施例 412

N-[6-(3-{[3-(1-氰基環丙基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]菸鹼醯胺之生產



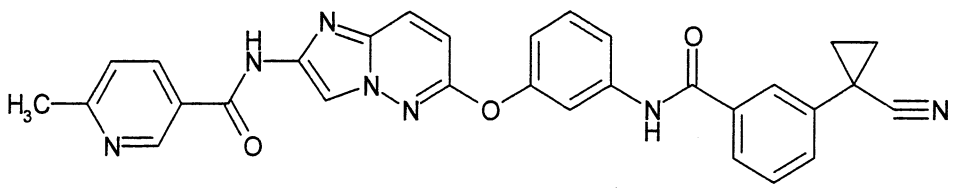
添加 N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)與草醯氯(64 μL，0.734 mmol)至菸鹼酸(54 mg，0.438 mmol)於四氫呋喃(3 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 1 小時。將溶劑減壓蒸發，

將殘留物與 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺(150 mg，0.365 mmol)溶解於 N-甲基吡咯啶酮(3 mL)中，並且將混合物於室溫攪拌 14 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=20/80→100/0)純化而得標題化合物(100 mg，53%)之淺綠色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.57-1.65 (2H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 7.05 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.14 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.47 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.51-7.61 (3H, m), 7.63-7.93 (4H, m), 8.13 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.24 (1H, s), 8.39 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.75 (1H, d, J=4.9 Hz), 9.18 (1H, d, J=1.1 Hz), 10.44 (1H, s), 11.57 (1H, s)。

實施例 413

N-[6-(3-{[3-(1-氰基環丙基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-6-甲基菸鹼醯胺之生產



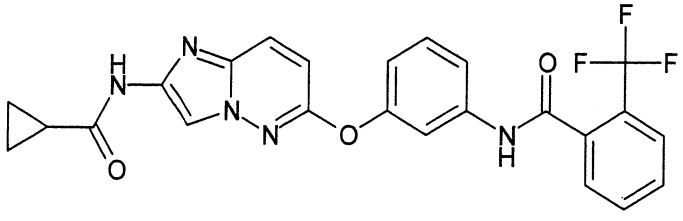
使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺(150 mg，0.365 mmol)、6-甲基菸鹼醯氯(75 mg，0.548 mmol)、N-[3-(二甲基胺

基)]-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(105 mg，0.548 mmol)、1-羥基苯并三唑(74 mg，0.548 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)為起始原料並且以與實施例 380 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(44 mg，23%)為淺綠色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.59-1.65 (2H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 2.55 (3H, s), 7.03-7.07 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.47 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.54-7.60 (2H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 7.75 (1H, t, J=2.2 Hz), 7.81-7.83 (1H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 8.12 (1H, dd, J=9.6, 0.5 Hz), 8.22 (1H, s), 8.29 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 9.08 (1H, d, J=2.2 Hz), 10.45 (1H, s), 11.50 (1H, s)。

實施例 414

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-2-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



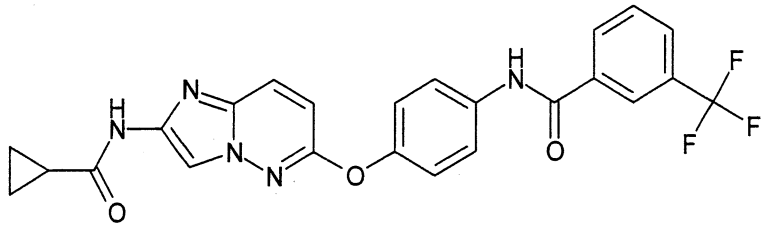
使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.484 mmol)、2-(三氟甲基)苯甲酸(110 mg，0.581 mmol)、草醯氯(84 μL，0.969 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(5 mL)以及 N-甲基吡咯啶酮(5 mL)為起始原料並且以與實施例 412 相同的方式

進行反應，所得之標題化合物(175 mg，75%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.77-0.84 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.43 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.51-7.57 (1H, m), 7.64 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.67-7.76 (2H, m), 7.76-7.88 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 10.71 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 415

N-[4-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



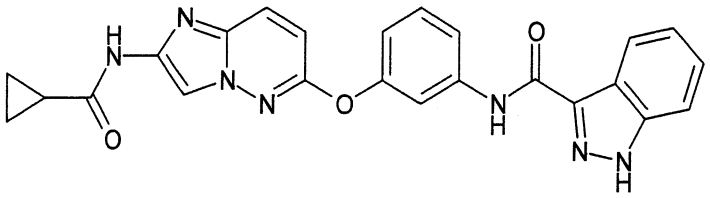
使用 N-[6-(4-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.484 mmol)、3-(三氟甲基)苯甲酸(110 mg，0.581 mmol)、草醯氯(84 μL，0.969 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(5 mL)以及 N-甲基吡咯啶酮(5 mL)為起始原料並且以與實施例 412 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(57 mg，24%)為白色份粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.84 (4H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.77-7.88 (3H, m), 7.94 (1H, s), 7.96-8.06 (2H, m), 8.25-8.32 (2H, m), 10.57 (1H, s),

11.06 (1H, s)。

實施例 416

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1H-咪唑-3-苯甲醯胺之生產

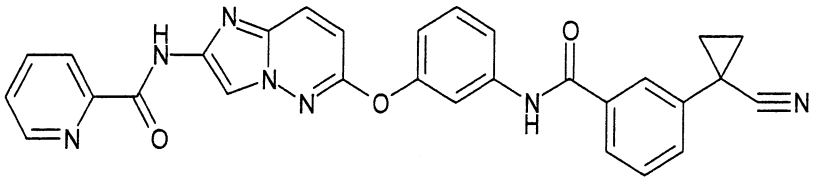


使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.484 mmol)、1H-吲唑-3-羧酸(94 mg，0.581 mmol)、草醯氯(84 μL，0.969 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(5 mL)以及 N-甲基吡咯啶酮(5 mL)為起始原料並且以與 412 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(149 mg，68%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.84 (4H, m), 1.84-1.98 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J=7.6, 2.0 Hz), 7.07 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.28 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.38-7.49 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.78-7.83 (1H, m), 7.88 (1H, t, J=2.0 Hz), 7.99 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.3 Hz), 10.51 (1H, s), 11.08 (1H, s), 13.79 (1H, brs)。

實施例 417

N-[6-(3-{[3-(1-氰基環丙基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]吡啶-2-苯甲醯胺之生產

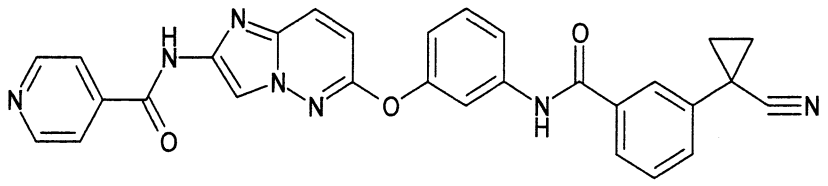


使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺(150 mg，0.365 mmol)、吡啶-2-羧酸(54 mg，0.438 mmol)、草醯氯(63 μL)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(3 mL)以及 N-甲基吡咯啶酮(5 mL)為起始原料並且以與實施例 412 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(125 mg，67%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.58-1.65 (2H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=8.0, 1.8 Hz), 7.16 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.47 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.52-7.61 (2H, m), 7.65-7.77 (3H, m), 7.83 (1H, s), 7.85-7.91 (1H, m), 8.05-8.20 (3H, m), 8.24 (1H, s), 8.73-8.78 (1H, m), 10.44 (1H, s), 10.69 (1H, s)。

實施例 418

N-[6-(3-{[3-(1-氰基環丙基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]異菸鹼醯胺之生產



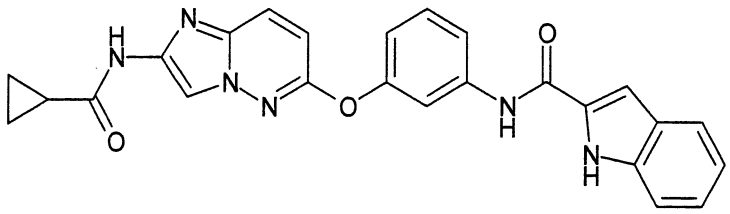
使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺(150 mg，0.365 mmol)、吡啶-4-羧酸(54 mg，0.438 mmol)、草醯氯(63 μL，0.734

mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(3 mL)以及 N-甲基吡咯啶酮(3 mL)為起始原料並且以與實施例 412 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(111 mg，59%)為淺綠色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 00 MHz) δ 1.57-1.65 (2H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 7.01-7.09 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.47 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.51-7.61 (2H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 7.75 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.79-7.84 (1H, m), 7.85-7.91 (1H, m), 7.93-7.98 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.24 (1H, s), 8.73-8.81 (2H, m), 10.44 (1H, s), 11.67 (1H, s)。

實施例 419

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1H-吲哚-2-甲醯胺之生產



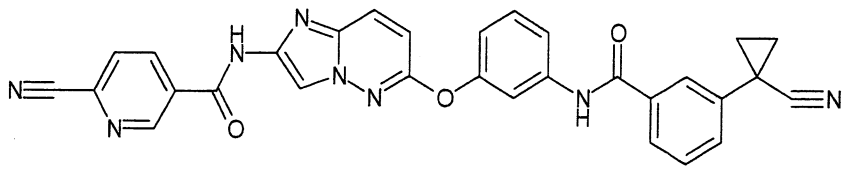
使用 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.484 mmol)、1H-吲哚-2-羧酸(93 mg，0.581 mmol)、草醯氯(84 μL，0.969 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(5 mL)以及 N-甲基吡咯啶酮(3 mL)為起始原料並且以與實施例 412 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(153 mg，70%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.85 (4H, m),

1.83-2.01 (1H, m), 6.96-7.12 (3H, m), 7.18-7.26 (1H, m), 7.39-7.49 (3H, m), 7.69 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.76 (1H, t, J=2.1 Hz), 8.00 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=9.4 Hz), 10.33 (1H, s), 11.09 (1H, s), 11.75 (1H, s)。

實施例 420

6-氰基-N-[6-(3-{[3-(1-氰基環丙基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]菸鹼醯胺之生產



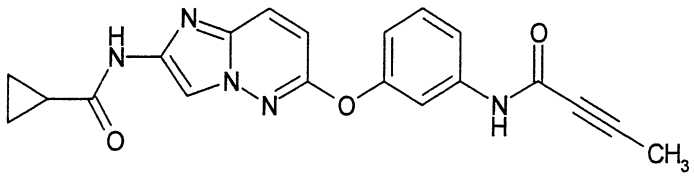
於氬氣氛圍下將 6-氯-N-[6-(3-{[3-(1-氰基環丙基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]菸鹼醯胺(120 mg，0.201 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0)(58 mg，50.4 μmol)、氰化鋅(26 mg，0.225 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(2.5 mL)之混合物於 100℃加熱下攪拌 6.5 小時。在讓反應混合物冷卻至室溫之後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液至混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=50/50→100/0)純化而得標題化合物(51 mg，47%)之黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.58-1.65 (2H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=8.2, 1.4 Hz), 7.16 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.47 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.51-7.60

(2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.74-7.91 (3H, m), 8.14 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.19-8.27 (2H, m), 8.60 (1H, dd, J=8.0, 2.0 Hz), 9.29 (1H, s), 10.45 (1H, s), 11.84 (1H, s)。

實施例 421

N-{6-[3-(丁-2-炔醯基胺基)苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基}環丙烷甲醯胺之生產



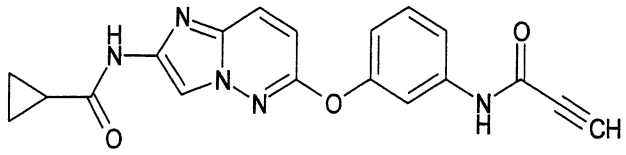
添加氯碳酸異丁酯(76μL，0.581 mmol)與 4-甲基嗎啉(80μL，0.727 mmol)至丁-2-炔酸(61 mg，0.581 mmol)於四氫呋喃(3 mL)之溶液，並且於冰冷卻下再添加 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.484 mmol)於吡啶(1.5 mL)/N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 3 小時。添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯/四氫呋喃萃取混合物。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且以乙酸乙酯洗滌殘留物而得標題化合物(132 mg，73%)之淺橘色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.85 (4H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.04 (3H, s), 6.92-6.99 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.32-7.47 (2H, m), 7.54 (1H, t, J=1.9 Hz), 7.93-7.99 (1H, m), 8.04 (1H, d, J=9.6

Hz), 10.75 (1H, s), 11.08 (1Hs)。

實施例 422

N-{6-[3-(丙炔醯基胺基)苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基}環丙烷甲醯胺之生產

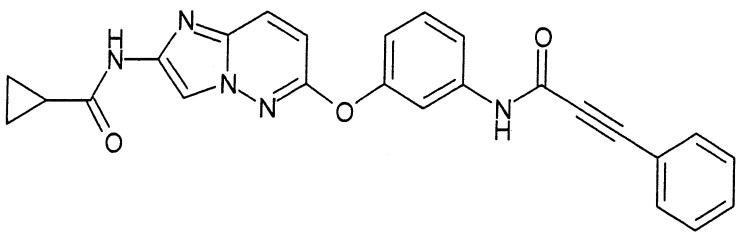


於冰冷卻下添加 N,N'-二環己基碳二亞胺(100 mg，0.484 mmol)至丙炔酸(27 mg，0.387 mmol)於四氫呋喃(2 mL)與 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)之溶液，並且將混合物攪拌 30 分鐘。添加 N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(100 mg，0.323 mmol)，並且將混合物於冰冷卻下攪拌 4 小時。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=0/100→100/0)純化而得標題化合物(24 mg，21%)之淺橘色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.85 (4H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 4.45 (1H, s), 6.97-7.08 (2H, m), 7.35-7.48 (2H, m), 7.51-7.57 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=9.8 Hz), 10.95 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 423

N-(6-{3-[(3-苯基丙-2-炔醯基)胺基]苯氧基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基)環丙烷甲醯胺之生產

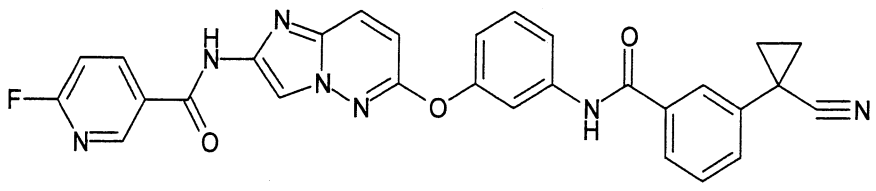


於冰冷卻下添加氯碳酸異丁酯(76 μL，0.581 mmol)與4-甲基嗎啉(80 μL，0.727 mmol)至3-苯基丙-2-炔酸(85 mg，0.581 mmol)於四氫呋喃(3 mL)之溶液，然後再添加N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(150 mg，0.484 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)之溶液至其中，並且將混合物於室溫攪拌16小時。添加水至反應混合物，將沈殿之固體過濾並且以水洗滌而得標題化合物(188 mg，89%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.77-0.84 (4H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.38-7.56 (5H, m), 7.59 (1H, t, J=2.0 Hz), 7.62-7.68 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=9.5 Hz), 11.01 (1H, s), 11.08 (1H, s)。

實施例 424

N-[6-(3-{[3-(1-氰基環丙基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-6-氟菸鹼醯胺之生產



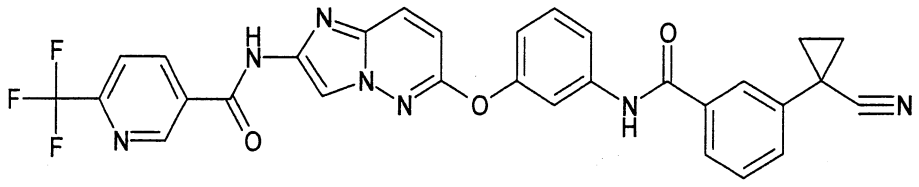
使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]

苯基}-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺(150 mg，0.365 mmol)、6-氟菸鹼酸(61 mg，0.438 mmol)、草醯氯(64 μL，0.730 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、四氫呋喃(3 mL)以及N,N-二甲基乙醯胺(3 mL)為起始原料並且以與實施例412相同的方式進行反應，所得之標題化合物(38 mg，20%)為淺綠色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.57-1.65 (2H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 7.15 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.2, 2.8 Hz), 7.47 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.52-7.60 (2H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 7.75 (1H, t, J=2.2 Hz), 7.80-7.84 (1H, m), 7.85-7.91 (1H, m), 8.13 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.22 (1H, s), 8.55-8.63 (1H, m), 8.90 (1H, d, J=2.2 Hz), 10.45 (1H, s), 11.61 (1H, s)。

實施例425

N-[6-(3-{[3-(1-氰基環丙基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]-6-(三氟甲基)菸鹼醯胺之生產



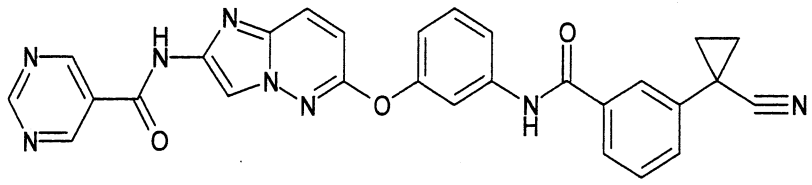
使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺(150 mg，0.365 mmol)、6-(三氟甲基)菸鹼酸(83 mg，0.438 mmol)、草醯氯(64 μL，0.730 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、四氫呋喃(3 mL)

以及 N,N-二甲基乙醯胺(3 mL)為起始原料並且以與實施例412相同的方式進行反應，所得之標題化合物(57 mg，27%)為淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.58-1.65 (2H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 7.03-7.09 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.47 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.52-7.61 (2H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 7.74-7.85 (2H, m), 7.86-7.91 (1H, m), 8.06-8.18 (2H, m), 8.25 (1H, s), 8.62-8.69 (1H, m), 9.31-9.35 (1H, m), 10.45 (1H, s), 11.83 (1H, s)。

實施例 426

N-[6-(3-{[3-(1-氰基環丙基)苯甲醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基]嘧啶-5-甲醯胺之生產



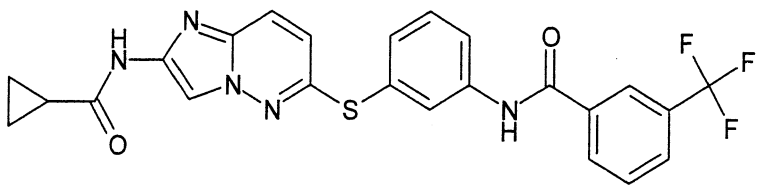
使用 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基環丙基)苯甲醯胺(140 mg，0.313 mmol)、嘧啶-5-羧酸(58 mg，0.471 mmol)、N-[3-(二甲基胺基)-丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(90 mg，0.471 mmol)、1-羥基苯并三唑(63 mg，0.471 mmol)、三乙基胺(60 μL，0.471 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)為起始原料並且以與實施例 380 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(42 mg，26%)為淺黃色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 1.59-1.65 (2H, m),

1.79-1.85 (2H, m), 7.03-7.08 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.47 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.54-7.60 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 7.76 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.81-7.84 (1H, m), 7.86-7.91 (1H, m), 8.15 (1H, dd, J=9.6, 0.7 Hz), 8.23 (1H, s), 9.32-9.37 (3H, m), 10.46 (1H, s), 11.79 (1H, s)。

實施例 427

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}硫基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產

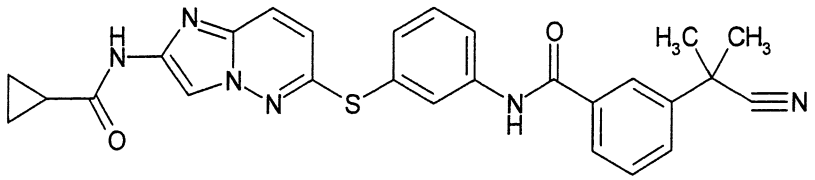


使用 N-{6-[(3-胺基苯基)磺醯基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-2-基}環丙烷甲醯胺(140 mg，0.430 mmol)、3-(三氟甲基)苯甲酸(98 mg，0.516 mmol)、草醯氯(75μL，0.860 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、四氫呋喃(3 mL)以及N,N-二甲基乙醯胺(3 mL)為起始原料並且以與412相同的方式進行反應，所得之標題化合物(148 mg，75%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.79-0.86 (4H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 6.96 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 7.50 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.79 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.88-7.94 (2H, m), 7.98 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.03 (1H, t, J=1.8 Hz), 8.15 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.28 (1H, s), 10.60 (1H, s), 11.18 (1H, s)。

實施例 428

3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯基]苯甲醯胺之生產

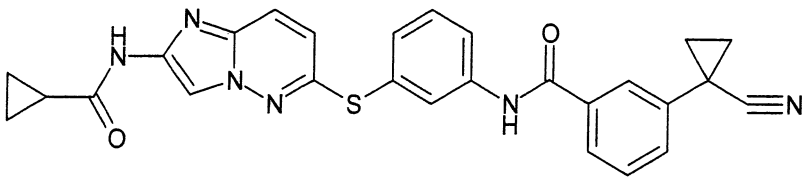


使用 N-{6-[(3-胺基苯基)硫基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基}環丙烷甲醯胺(140 mg，0.430 mmol)、3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸(97 mg，0.516 mmol)、草醯氯(75 μL，0.860 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1 滴)、四氫呋喃(3 mL)以及 N,N-二甲基乙醯胺(3 mL)為起始原料並且以與實施例 412 相同的方式進行反應，所得之標題化合物(108 mg，51%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.87 (4H, m), 1.74 (6H, s), 1.89-1.99 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.32-7.38 (1H, m), 7.49 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.60 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.72-7.79 (1H, m), 7.86-7.96 (3H, m), 8.00-8.05 (2H, m), 8.15 (1H, s), 10.45 (1H, s), 11.18 (1H, s)。

實施例 429

3-(1-氰基環丙基)-N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯基]苯甲醯胺之生產

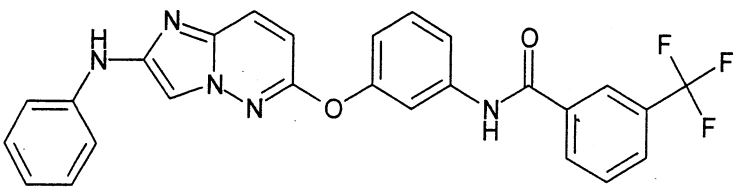


使用 N-{6-[(3-胺基苯基)硫基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基}環丙烷甲醯胺(130 mg，0.399 mmol)、3-(1-氰基環丙基)苯甲酸(89 mg，0.479 mmol)、草醯氯(70 μL，0.799 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(1滴)、四氫呋喃(3 mL)以及N,N-二甲基乙醯胺(3 mL)為起始原料並且以與實施例412相同的方式進行反應，所得之標題化合物(158 mg，80%)為淺褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.88 (4H, m), 1.58-1.65 (2H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 6.95 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.32-7.38 (1H, m), 7.45-7.53 (1H, m), 7.54-7.61 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.84-7.94 (3H, m), 8.02 (1H, t, J=1.7 Hz), 8.15 (1H, s), 10.44 (1H, s), 11.18 (1H, s)。

實施例 430

N-{3-[(2-苯胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺之生產



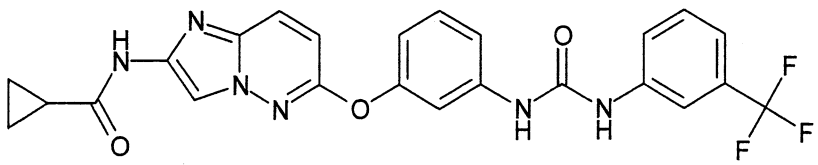
於氬氣氛圍下將 N-{3-[(2-胺基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺(100 mg，0.242

mmol)、碘苯(32μl，0.290 mmol)、三(二亞苯甲基丙酮)二鈀(11 mg，24.2μmol)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(23 mg，48.4μmol)、三級丁醇鉀(34 mg，0.362 mmol)以及甲苯(2 mL)之混合物於80℃加熱並且攪拌5小時。在讓反應混合物冷卻至室溫之後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將萃取物以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，以及過濾。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/己烷=0/100→50/50)純化而得標題化合物(19 mg，16%)之淺綠色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 6.78 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.96-7.07 (2H, m), 7.18-7.25 (2H, m), 7.36-7.50 (3H, m), 7.65-7.72 (3H, m), 7.79 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.98 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.18-8.32 (2H, m), 8.91 (1H, s), 10.58 (1H, s)。

實施例431

N-{6-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基}環丙烷甲醯胺之生產



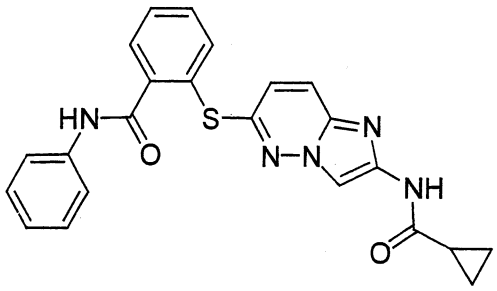
將N-[6-(3-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(300 mg，0.969 mmol)、3-(三氟甲基)苯基異氰酸酯(667μL，4.84 mmol)、甲苯(4 mL)以及四氫呋喃

(1 mL)於加熱回流下攪拌3小時。在讓反應混合物冷卻至室溫之後，過濾收集沈澱物並且以乙酸乙酯/二異丙醚洗滌而得標題化合物(268 mg，56%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.84 (4H, m), 1.87-1.98 (1H, m), 6.83-6.89 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.23-7.40 (3H, m), 7.46-7.53 (2H, m), 7.56-7.64 (1H, m), 7.95-8.00 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=9.5 Hz), 9.12-9.35 (2H, m), 11.08 (1H, s)。

實施例432

2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)-N-苯基苯甲醯胺之生產



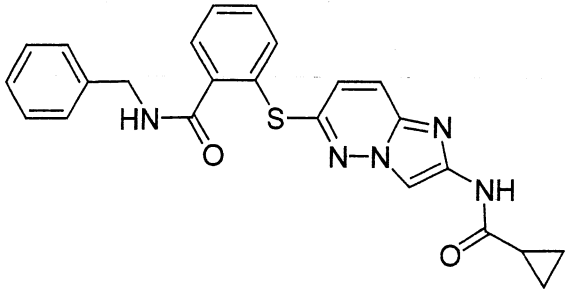
以與實施例278相同的方式進行反應並且使用2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯甲酸(250 mg，0.71 mmol)、苯胺(184 mg，2.0 mmol)，O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(380 mg，1.0 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(270 mg，2.0 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)為起始原料，所得之標題化合物(280 mg，93%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.76-0.88 (4H, m), 1.88-1.97 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.08 (1H,

t, J=7.4 Hz), 7.31 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.49-7.60 (3H, m), 7.61-7.76 (3H, m), 7.88 (1H, d, J=9.1 Hz), 8.14 (1H, s), 10.51 (1H, s), 11.16 (1H, s)。

實施例 433

N-苯甲基-2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}硫基)苯甲醯胺之生產



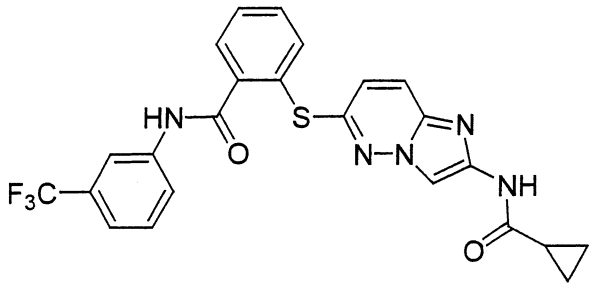
以與實施例278相同的方式進行反應並且使用2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}硫基)苯甲酸(250 mg，0.71 mmol)、苯甲胺(212 mg，2.0 mmol)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(380 mg，1.0 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(270 mg，2.0 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)為起始原料，所得之標題化合物(280 mg，89%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.90 (4H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 4.42 (2H, d, J=6.1 Hz), 6.96 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.17-7.35 (4H, m), 7.43-7.52 (4H, m), 7.61 (1H, dd, J=7.0, 2.5 Hz), 7.88 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.16 (1H, s), 9.04 (1H, t, J=5.9 Hz), 11.17 (1H, s)。

實施例 434

2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基}硫

基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺之生產

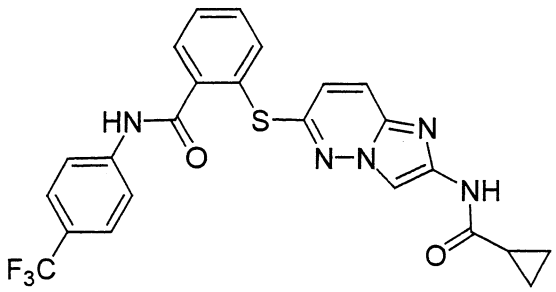


以與實施例278相同的方式進行反應並且使用2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯甲酸(150 mg，0.42 mmol)、3-(三氟甲基)苯胺(191 mg，1.2 mmol)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(230 mg，0.6 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺 (160 mg，1.3 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)為起始原料，所得之標題化合物(208 mg，99%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.88 (4H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.40-7.46 (1H, m), 7.49-7.63 (4H, m), 7.72-7.78 (1H, m), 7.83-7.90 (2H, m), 8.09-8.16 (2H, m), 10.85 (1H, s), 11.14 (1H, s)。

實施例435

2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺之生產

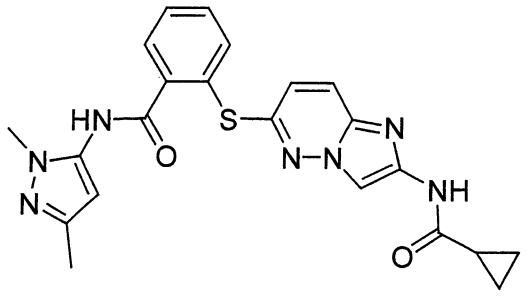


以與實施例278相同的方式進行反應並且使用2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯甲酸(150 mg，0.42 mmol)、4-(三氟甲基)苯胺(191 mg，1.2 mmol)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(230 mg，0.6 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(160 mg，1.3 mmol)以及N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)為起始原料，所得之標題化合物(155 mg，74%)為白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.74-0.89 (4H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.49-7.62 (3H, m), 7.67 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.72-7.77 (1H, m), 7.83-7.90 (3H, m), 8.13 (1H, s), 10.87 (1H, s), 11.14 (1H, s)。

實施例436

2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲醯胺之生產



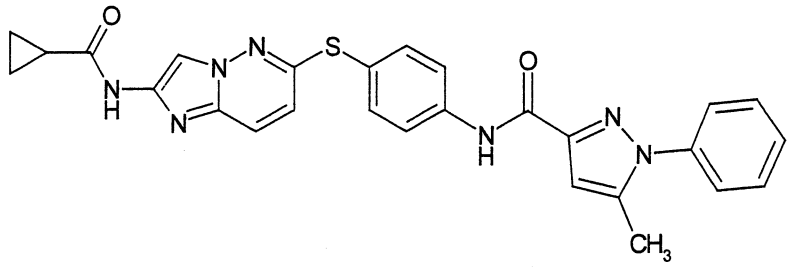
以與實施例278相同的方式進行反應並且使用2-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯甲酸(150 mg，0.42 mmol)、1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺(130 mg，1.2 mmol)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸鹽(230 mg，0.6 mmol)，N,N-二異丙

基乙基胺（160 mg，1.3 mmol）以及 N,N-二甲基甲醯胺（5 mL）為起始原料，所得之標題化合物（130 mg，70%）為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.75-0.86 (4H, m), 1.89-1.99 (1H, m), 2.08 (3H, s), 3.59 (3H, s), 5.97 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.46-7.63 (3H, m), 7.71-7.79 (1H, m), 7.90 (1H, d, J=9.8 Hz), 8.15 (1H, s), 10.49 (1H, s), 11.17 (1H, s)。

實施例 437

N-[4-({2-[(環丙基碳基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯基]-5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-3-甲醯胺之生產



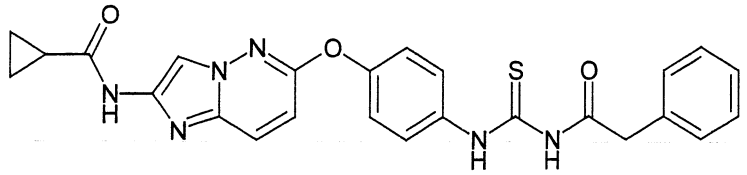
使用 5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-3-羧酸（186 mg，0.92 mmol）、四氫呋喃（3.0 mL）、N,N-二甲基甲醯胺（20 μL，0.26 mmol）、草醯氯（80 μL，0.92 mmol）、N-{6-[(4-胺基苯基)硫基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基}環丙烷甲醯胺（200 mg，0.62 mmol）以及 N,N-二甲基乙醯胺（4.0 mL），並且以與實施例 249 相同的方式進行反應，所得之標題化合物（201 mg，64%）為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.79-0.85 (4H, m), 1.89-1.97 (1H, m), 2.31 (3H, s), 6.81 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.89 (1H, s), 7.35-7.49 (5H, m), 7.57-7.61 (2H,

m), 7.76-7.86 (3H, m), 8.09 (1H, s), 10.74 (1H, s), 11.14 (1H, s)。

實施例 438

N-{6-[4-({[(苯基乙醯基)胺基]硫羰基}胺基)苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基}環丙烷甲醯胺之生產



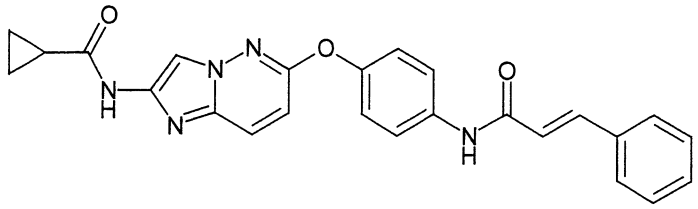
添加硫氰化鉀(0.31 g，3.23 mmol)至苯乙醯氯(342 μL，2.59 mmol) 於乙腈(8.0 mL)之溶液，並且將混合物於 50℃攪拌 1 小時。在混合物冷卻至室溫之後，將溶劑減壓蒸發。添加飽和鹽水至殘留物，以乙酸乙酯萃取混合物，並以無水硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓蒸發。添加甲苯/乙醇(2.0 mL/2.0 mL)至殘留物，添加 N-[6-(4-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.65 mmol)至混合物，並且將混合物於室溫攪拌 1 小時。添加飽和鹽水至反應混合物，並且將混合物以乙酸乙酯萃取，以飽和鹽水洗滌，以及以無水硫酸鎂乾燥。將溶劑減壓蒸發，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=1/3)純化而得標題化合物(164 mg，51%)之白色結晶。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.78-0.82 (4H, m), 1.87-1.95 (1H, m), 3.82 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.24-7.36 (7H, m), 7.66 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.93 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.6 Hz), 11.06 (1H, s), 11.71

(1H, s), 12.36 (1H, s)。

實施例 439

N-[6-(4-{[(2E)-3-苯基丙-2-烯醯基]胺基}苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺之生產

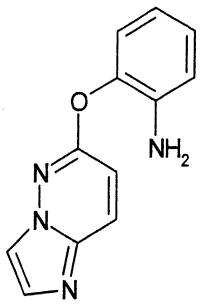


使用(2E)-3-苯基丙烯酸(135 mg，0.91 mmol)、四氫呋喃(3.0 mL)、N,N-二甲基甲醯胺(20μL，0.26 mmol)、草醯氯(80μL，0.91 mmol)、N-[6-(4-胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]環丙烷甲醯胺(200 mg，0.65 mmol)以及N,N-二甲基乙醯胺(4.0 mL)，並且以與實施例255相同的方式進行反應，所得之標題化合物(133 mg，47%)為白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0.77-0.82 (4H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.04 (1H, d, J=9.8 Hz), 7.25 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.38-7.50 (3H, m), 7.58-7.66 (3H, m), 7.77 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.93 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=9.8 Hz), 10.33 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

實施例 440

2-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基氧基)苯胺之生產

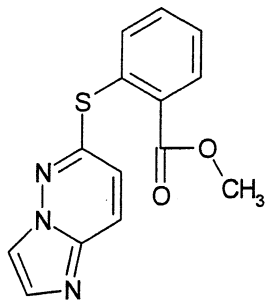


將 6-氯咪唑并[1,2-b]嗒哄(1536 mg，10.0 mmol)、2-胺基苯酚(1419 mg，13.0 mmol)、碳酸鉀(4146 mg，30.0 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(10 mL)之混合物於 120℃攪拌 3 天。將反應混合物以 1N 氫氧化鈉水溶液稀釋，並且以乙酸乙酯萃取。將有機層減壓濃縮，並且將殘留物藉由 NH 管柱層析(己烷/乙酸乙酯=70/30→0/100)純化。將目標區分減壓濃縮，並且將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→75/25)純化，並且從二異丙醚沈澱而得標題化合物(307 mg，1.4 mmol，產率 14%)之淺褐色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 5.08 (2H, s), 6.57 (1H, td, J=7.6, 1.6 Hz), 6.81 (1H, dd, J=7.9, 1.7Hz), 6.95-7.04 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=9.9 Hz), 7.61 (1H, d, J=0.9 Hz), 8.02 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=9.9 Hz)。

實施例 441

2-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基硫基)苯甲酸甲酯之生產

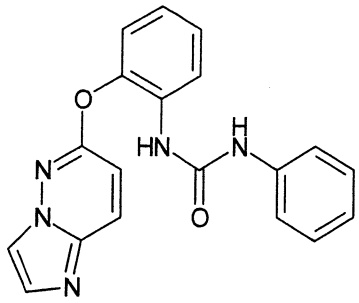


將 6-氯咪唑并[1,2-b]嗒吡(1536 mg，10.0 mmol)、2-巯基苯甲酸甲酯(1.788 mL，13.0 mmol)、碳酸鉀(4146 mg，30.0 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於 70℃攪拌 18 小時。添加 2-巯基苯甲酸甲酯(0.963 mL，7.0 mmol)至反應混合物，並且將混合物於 70℃攪拌 6 小時。將反應混合物減壓蒸發，以水稀釋殘留物，並且以乙酸乙酯萃取。將有機層以水洗滌並且減壓濃縮。將殘留物藉由 NH 矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=90/10→20/80)純化並且從二異丙醚沈澱而得標題化合物(663 mg，2.3 mmol，產率 23%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.83 (3H, s), 7.14 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.37 (1H, dd, J=7.7, 1.0 Hz), 7.47 (1H, td, J=7.4, 1.4 Hz), 7.55 (1H, td, J=7.7, 1.5 Hz), 7.80 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.95 (1H, dd, J=7.7, 1.4 Hz), 8.10 (1H, dd, J=9.5, 0.6 Hz), 8.29 (1H, t, J=0.9 Hz)。

實施例 442

N-[2-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基氧基)苯基]-N'-苯基脲之生產

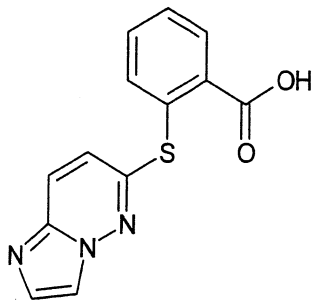


添加異氰酸苯酯(0.061 mL，0.56 mmol)至 2-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯胺(90 mg，0.40 mmol)與三乙基胺(0.011 mL，0.08 mmol)於四氫呋喃(20 mL)之溶液，並且將混合物於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物減壓濃縮，並且將殘留物從甲醇再結晶而得標題化合物(99 mg，0.29 mmol，產率 72%)之白色粉末。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 6.92-7.00 (1H, m), 7.02-7.09 (1H, m), 7.17-7.30 (5H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.09 (1H, s), 8.20-8.28 (2H, m), 8.33 (1H, s), 9.04 (1H, s)。

實施例 443

2-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基硫基)苯甲酸之生產



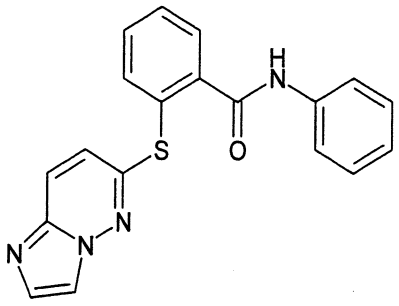
添加 8N 氫氧化鈉水溶液(1.00 mL)至 2-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基硫基)苯甲酸甲酯(619 mg，2.17 mmol)

於甲醇(20 mL)之溶液，並且將混合物於 70℃攪拌 18 小時。在讓反應混合物冷卻至室溫之後，添加 6N 鹽酸(1.33 mL)至反應混合物，過濾收集沈澱之沈澱物，並以水洗滌。將沈澱物懸浮於甲醇(10 mL)中，並且將懸浮液於加熱回流下攪拌 10 分鐘。在讓懸浮液冷卻至室溫之後，過濾收集沈澱物，以甲醇洗滌，以及減壓乾燥而得標題化合物(496 mg，1.83 mmol，產率 84%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.15 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.9, 1.1 Hz), 7.42 (1H, td, J=7.5, 1.2 Hz), 7.50 (1H, td, J=7.6, 1.6 Hz), 7.80 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.95 (1H, dd, J=7.5, 1.5 Hz), 8.10 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.30 (1H, t, J=0.9 Hz), 13.39 (1H, br s)。

實施例 444

2-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基硫基)-N-苯基苯甲醯胺之生產



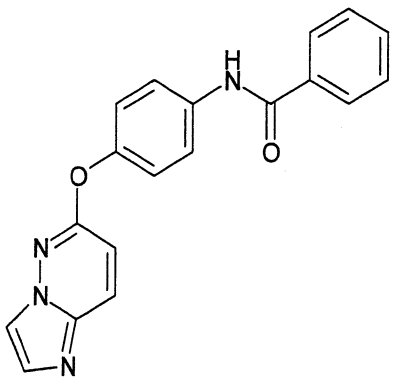
添加 1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(153 mg，0.80 mmol)與三乙基胺(0.167 mL，1.20 mmol)至 2-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基硫基)苯甲酸(109 mg，0.40 mmol)、苯胺(75 mg，0.81 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物

(61 mg，0.40 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之混合物，並且將混合物於室溫攪拌 18 小時。添加 1N 氫氧化鈉水溶液至混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將有機層減壓濃縮，殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→80/20)純化並且從乙酸乙酯/二異丙醚沈澱而得標題化合物(110 mg，0.32 mmol，產率 79%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 6.97 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.08 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.31 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.51-7.76 (7H, m), 8.02 (1H, dd, J=9.5, 0.5 Hz), 8.18 (1H, s), 10.51 (1H, s)。

實施例 445

N-[4-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯基]苯甲醯胺之生產



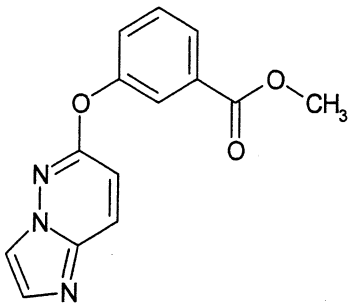
使用 4-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯胺(113 mg，0.50 mmol)、N-甲基吡咯啶酮(1 mL)以及苯甲醯氯(0.116 mL，1.00 mmol)，並且以與實施例 145 相同的方式進行反應，而得標題化合物(144 mg，0.44 mmol，產率 87%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.12 (1H, d, J=9.6 Hz),

7.29 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.51-7.66 (3H, m), 7.65 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.85 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.94-8.01 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.17 (1H, dd, J=9.6, 0.3 Hz), 10.35 (1H, s)。

實施例 446

3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯甲酸甲酯之生產

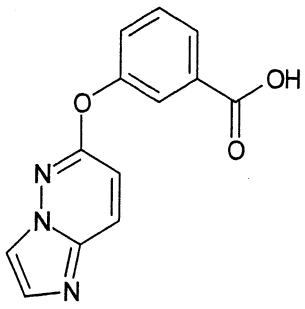


將 6-氯咪唑并[1,2-b]嗒哄(1536 mg，10.0 mmol)、3-羥基苯甲酸甲酯(1978 mg，13.0 mmol)、碳酸鉀(4146 mg，30.0 mmol)以及 N-甲基吡咯啶酮(10 mL)之混合物於 120℃攪拌 18 小時。將反應混合物以水稀釋並以乙酸乙酯萃取。將有機層以水洗滌並且減壓濃縮。將殘留物藉由 NH 矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯=90/10→20/80)純化。將目的區分減壓濃縮，殘留物藉由矽膠管柱層析純化(己烷/乙酸乙酯=60/40→0/100)並且從二異丙醚沈澱而得標題化合物(1722mg，6.4 mmol，產率 64%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 3.87 (3H, s), 7.16 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.60-7.68 (3H, m), 7.79-7.83 (1H, m), 7.84-7.93 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=9.5 Hz)。

實施例 447

3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯甲酸之生產

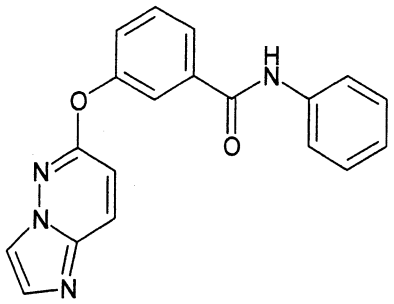


添加 8N 氫氧化鈉水溶液(3.00 mL)至 3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯甲酸甲酯(1665 mg，6.18 mmol)於甲醇(30 mL)之水溶液，並且將混合物於室溫攪拌 18 小時並且於 80℃攪拌 8 小時。在讓混合物冷卻至室溫之後，添加 6N 鹽酸(4.00 mL)至混合物，並且將混合物減壓濃縮。添加水(30 mL)至殘留物，過濾收集沈澱並且以水洗滌。將沈澱物懸浮於甲醇(10 mL)中並且將懸浮液於加熱回流下攪拌 10 分鐘。在讓懸浮液冷卻至室溫之後，過濾收集沈澱物，以甲醇洗滌並且減壓乾燥而得標題化合物 (1045 mg，4.09 mmol，產率 66%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.15 (1H, d, J=9.9Hz), 7.54-7.68 (3H, m), 7.74-7.80 (1H, m), 7.82-7.91 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=9.9Hz), 13.17 (1H, br s)。

實施例 448

3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)-N-苯基苯甲醯胺之生產

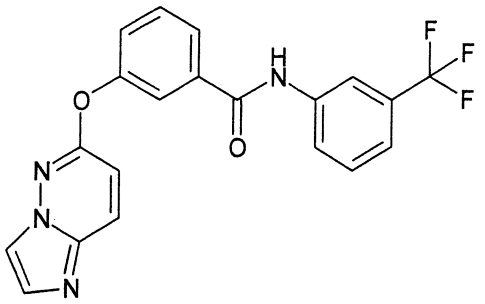


添加 1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(192 mg，1.00 mmol)與三乙基胺(0.209 mL，1.50 mmol)至 3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯甲酸(128 mg，0.50 mmol)、苯胺(56 mg，0.60 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(92mg，0.60 mmol)以及 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之混合物，並且將混合物於室溫攪拌 18 小時。添加 1N 氫氧化鈉水溶液至反應混合物，並且以乙酸乙酯萃取混合物。將有機層以水與飽和鹽水洗滌並且減壓濃縮。將殘留物藉由矽膠管柱層析(乙酸乙酯/甲醇=100/0→75/25)純化並且從乙酸乙酯沈澱而得標題化合物(122mg，0.37 mmol，產率 74%)之白色固體。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.11 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.18 (1H, d, J=9.6 Hz), 7.35 (2H, t, J=7.9 Hz), 7.52-7.58 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.66 (1H, d, J=0.9 Hz), 7.73-7.80 (2H, m), 7.86-7.93 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.21 (1H, d, J=9.6Hz), 10.28 (1H, s)。

實施例 449

3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲醯胺之生產



使用 3-(咪唑并[1,2-b]嗒哄-6-基氧基)苯甲酸(128 mg，0.50 mmol)、3-(三氟甲基)苯胺(97 mg，0.60 mmol)、1-羥基苯并三唑水合物(92mg，0.60 mmol)、N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)、1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(192mg，1.00 mmol)以及三乙基胺(0.209 mL，1.50 mmol)，並且以與實施例 448 相同的方式進行反應，而得標題化合物(114 mg，0.29 mmol，產率 57%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 7.18 (1H, d, J=9.9Hz), 7.47 (1H, d, J=7.8Hz), 7.55-7.71 (4H, m), 7.89-7.95 (2H, m), 8.02-8.08 (2H, m), 8.19-8.25 (2H, m), 10.59 (1H, s)。

配方例 1

含有本發明化合物為活性成分之藥劑，例如，可依據以下配方而製造。

1. 膠囊

(1) 從實施例 1 獲得之化合物	40	mg
(2) 乳糖	70	mg
(3) 微晶纖維素	9	mg
(4) 硬脂酸鎂	1	mg

1 膠囊	120	mg

將(1)、(2)、(3)以及 1/2 之(4)加以摻合、顆粒化然後添加剩餘之(4)至其中。將全部混合物密封於明膠膠囊中。

2. 錠劑

(1) 從實施例 1 獲得之化合物	40	mg
(2) 乳糖	58	mg
(3) 玉米澱粉	18	mg
(4) 微晶纖維素	3.5	mg
(5) 硬脂酸鎂	0.5	mg
1 錠劑	120	mg

將(1)、(2)、(3)、2/3 之(4)以及 1/2 之(5)加以摻合並且顆粒化。將剩餘之(4)與(5)添加至該顆粒。將混合物壓縮成形為錠劑。

配方例 2

將從實施例 1 獲得之化合物(50 mg)溶解於注射用之 Japanese Pharmacopoeia(日本藥典)蒸餾水(50 mL)中，並且添加注射用之 Japanese Pharmacopoeia 蒸餾水至 100 mL。將溶液於無菌的條件下過濾。取出溶液(1 mL)，於無菌的條件下裝入注射用藥瓶中，冷凍乾燥以及密封。

實驗例 1　選殖人類內皮生長因子受體 2(VEGFR2)基因並且製備重組桿狀病毒。

人類內皮生長因子受體 2(下文稱為 VEGFR2)基因係藉由使用 cDNA 庫人類胎盤(Clontech)為模板以 PCR 進行選

殖。用於 PCR 之引子(primer)係從 VEGFR2 基因之鹼基序列(Genbank Accession AF035121)信息，藉由添加編碼標示胜肽(flag peptide)與限制酶的辨認序列至編碼 VEGFR2 細胞內結構區之鹼基序列(2671-4374, Genbank Accession AF035121)，使蛋白質含有 N 末端附加標示(Flag tag)而製備。以下顯示引子之鹼基序列。

VEGFR2-U：

5'-AATTAAGTCGACATGGACTACAAGGATGACGATGACAAGAAGCGGGCCAATGGAGGGGAACTGAAGACA-3'(SEQ ID NO：1)

及

VEGFR2-L：

5'-AATTAAGCATGCTTAAACAGGAGGAGAGCTCAGTGTGGTCCC-3'(SEQ ID NO：2)

引子 VEGFR2-U 之鹼基序列顯示於 SEQUENCE LISTING SEQ ID NO：1，而引子 VEGFR2-L 之鹼基顯示於於 SEQUENCE LISTING SEQ ID NO：2。

使用 KOD-plus 套組(TOYOBO)進行 PCR 反應。將所得之 PCR 產物於瓊脂糖凝膠(1%)進行電泳。從凝膠回收藉由 PCR 增幅之 DNA 斷片，接著以限制酶 Sal I 與 Sph I 消化。將以限制酶處理之 DNA 於瓊脂糖凝膠(1%)進行電泳，回收所得之 DNA 並且連接至經由限制酶 Sal I 與 Sph I 消化之質體 pFASTBAC1(Invitrogen)以獲得表現質體 pFB-VEGFR2。確認所插入斷片之鹼基序列，並且發現與 VEGFR2 細胞內結構之鹼基序列(2671-4374, Genbank Accession AF035121)

相同。此外，使用 BAC-TO-BAC 桿狀病毒表現系統(Invitrogen)製備重組桿狀病毒之病毒母液(virus stock) BAC-VEGFR2。

實驗例 2　血管內皮生長因子受體 2(VEGFR2)之製備

SF-21 細胞係以 1×10^6 cells/mL 接種至含有 10%胎牛血清(微量)、50 mg/L 建它黴素(Gentamicin)(Invitrogen)以及 0.1% Pluronic F-68(Invitrogen)之 Sf-900II SFM 培養基(1L，Invitrogen)，並且使用 2L 容積之錐形瓶於 27℃，100 rpm 進行振盪培養。在培養 24 小時之後，添加重組桿狀病毒 BAC-VEGFR2(13.4 mL)至反應混合物，並且將混合物再培養 3 天。將培養基於 2,000 rpm 離心 5 分鐘以得病毒感染之細胞。將感染之細胞以磷酸生理食鹽水(phosphate buffered saline)(Invitrogen)洗滌，於相同條件下離心，將細胞於-80℃保存。將冷凍保存之細胞於冰中解凍，懸浮於補充完整蛋白酶抑制劑(Boehringer)之緩衝液 A(50 mM Tris 緩衝液(30 mL，pH 7.4)含有 20% 甘油，0.15 M NaCl)中，並且以 Polytron 均質機(Kinematica)於 20,000 rpm 以 30 秒破壞三次。破壞之培養基以 40，000 rpm 離心 30 分鐘並且以 0.45μm 過濾器過濾而澄清。將濾液以大約 0.5 mL/分鐘之流速通過裝填抗-FLAG M2 親和性凝膠(4 mL，Sigma)之管柱。以緩衝液 A 洗滌管柱，並且以含有 100μg/mL FLAG 胜肽之緩衝液 A 溶析。溶析液與分子量 30K 之 Vivaspin 20(Vivascience)濃縮。使用以緩衝液 A 平衡之 NAP™ 25 管柱(Amersham Bioscience)將該濃縮物

之緩衝液進行交換。收集含有 VEGFR2 之細胞內結構區蛋白質之部分，添加甘油至最終濃度為 50%，並且於-80℃冷凍保存。

實驗例 3　人類 BRAF(B-Raf)基因之選殖與重組桿狀病毒之製備

人類 BRAF 基因藉由使用 human Testis cDNA 庫(Clontech)為模板以 PCR 進行選殖。用於 PCR 之引子係從 BRAF 基因之鹼基序列(Genbank Accession NM-004333)信息，藉由添加編碼標示胜肽之鹼基序列與限制酶的辨認序列至編碼 BRAF 激酶結構區(domain)之部位，使蛋白質含有 N 末端標示(Flag)而製備。以下顯示引子之鹼基序列。

BRAF-U：

5'-AAAGAATTCACCATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGACCCCCCCTGCCTCATTACCTGGCT-3'(SEQ ID NO：3)

及

BRAF-L：

5'-AAAAGTCGACTCAGTGGACAGGAAACGCACCATAT-3'(SEQ ID NO：4)

使用 Pyrobest(Takara Shuzo Co., Ltd)進行 PCR 反應。將所得之 PCR 產物於瓊脂糖凝膠(1%)進行電泳，從瓊脂糖凝膠回收藉由 PCR 增幅之 DNA 斷片，接著以限制酶 EcoRI 與 SalI 消化。將經限制酶處理之 DNA 於瓊脂糖凝膠(1%)進行電泳，並且回收所得之 DNA 斷片並且連接至以限制酶 EcoRI 與 SalI 消化之質體 pFASTBAC1(Invitrogen)，

而獲得表現質體 pFB-BRAF，並且確認所插入斷片之鹼基序列。此外，使用快速改變定點突變組(Quick Change Site Directed Mutagenesis，Stratagene)導入突變至 V600E。以下顯示所用引子之核苷酸序列。

V600E-U：

5'-GGTCTAGCTACAGAGAAATCTCGATGGAG-3'(SEQ ID NO：5)

及

V600E-L：

5'-CTCCATCGAGATTTCTCTGTAGCTAGACC-3'(SEQ ID NO：6)

將所得之質體定序以確認突變導入 V600E 中。將質體以限制酶 EcoRI 與 SalI 分解，將 DNA 於瓊脂糖凝膠(1%)進行電泳，以收集所得之 DNA 斷片並連接至經限制酶 EcoRI 與 SalI 消化之質體 pFASTBAC1(Invitrogen)以獲得表現質體 pFB-V600E。

使用 BAC-TO-BAC 桿狀病毒表現系統(Invitrogen)製備重組桿狀病毒之病毒母液 BAC-V600E。

實驗例 4　BRAF(V600E)蛋白質之製備

將 SF-21 細胞以 1×10^6 cells/mL 接種至含有 10% 胎牛血清(微量)、50 mg/L 建它黴素(Invitrogen)以及 0.1% Pluronic F-68 (Invitrogen)之 Sf-900II SFM 培養基(1L，Invitrogen)，並且使用 2mL 容積之錐形瓶於 27℃，100 rpm 進行振盪培養。在培養 24 小時之後，添加重組桿狀病毒 BAC-V600E (13.4 mL)至混合物，並且將混合物再培養 3 天。將培養基於 2,000 rpm 離心 5 分鐘以得病毒感染細胞。

將感染之細胞以磷酸緩衝生理食鹽水(Invitrogen)洗滌，於相同條件下離心，細胞於-80℃保存。將冷凍保存之細胞於冰中解凍，懸浮於補充完整蛋白酶抑制劑(Boehringer)之緩衝液A(50 mM Tris緩衝液(30 mL，pH 7.4)含有20%甘油，0.15M NaCl)中，並且以Polytron均質機(Kinematica)於20,000 rpm以30秒破壞三次。將破壞之培養基以40,000 rpm離心30分鐘並且以0.45μm過濾器過濾使澄清。濾液以約0.5 mL/分鐘之流速通過裝填抗-FLAG M2親和性凝膠(4 mL，Sigma)之管柱。以緩衝液A洗滌管柱，並且以含有100μg/mL FLAG胜肽之緩衝液A溶析。將該溶析液濃縮。該濃縮物之緩衝液以經緩衝液A平衡之NAP™ 25管柱(Amersham Bioscience)進行交換並將所得部分於-80℃冷凍保存。

試驗例1　血管內皮生長因子受體2(VEGFR2)激酶抑制活性之測定

將溶解於二甲基亞碸(DMSO)之試驗化合物以緩衝液(50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、5 mM $MgCl_2$、5 mM $MnCl_2$、2 mM二硫蘇糖醇、0.01% Tween-20)稀釋。添加含有50 ng/mL之VEGFR2細胞內結構蛋白質與250 ng/mL之以生物素標誌之多胜肽生物素基-poly-Glu：Tyr(4：1)(CIS bio International)之緩衝液(10μL)至上述化合物溶液(5μL)中。添加含有ATP(25μM)之緩衝液(10μL)至所得之混合物，使混合物於25℃反應5分鐘並且以25μL之終止液(100 mM EDTA二鈉鹽，62.5 mM HEPES buffer (pH 7.4)，

250 mM NaCl，0.1%牛血清白蛋白，10μg/mL AlphaScreen分析卵白素(Streptavidin)提供珠(卵白素提供珠：PerkinElmer)，10μg/mL AlphaScreen分析抗磷酸酪胺酸辨認抗體PY-100結合受體珠(抗磷酸酪胺酸(P-Tyr-100)受體珠：PerkinElmer))停止反應。反應溶液於25℃靜置16小時，各孔使用盤讀機(Plate Reader Fusion™ (PerkinElmer))計數。試驗化合物之激酶抑制率(%)係利用下式計算：

抑制率(%)=(1-(試驗化合物之計數-空白組)÷(控制組-空白組))×100

使用未添加化合物進行反應之溶液之計數作為“控制組”，並且使用無化合物與ATP之溶液之計數作為“空白組”。實施例95、97、103、108、111、114、117、127、148、149、150、161、165、173、174、180、187、208、241、243、247、254、267、287、289、298、302、314以及317之化合物在1μM時的抑制率不少於90%。

試驗例2　血管內皮細胞生長抑制試驗

將人類臍靜脈衍生之血管內皮細胞(從KURABO INDUSTRIES LTD.購買之HUVEC)於含有5%之胎牛血清與2.5 ng/mL之鹼性纖維細胞生長因子之血管內皮細胞培養基(Invitrogen)中，於恆溫箱中於37℃，5%二氧化碳中進行培養。具體言之，HUVEC係懸浮於含有前述5%胎牛血清之血管內皮細胞培養基中，並且以每孔50μL(3000細胞)覆蓋於96孔平底盤。在培養過夜之後，將各種濃度之試驗

物質與 120 ng/mL 之血管內皮生長因子(VEGF)溶解於含有 5% 胎牛血清之血管內皮細胞培養基中，並且每孔添加 50 μL。在培養 5 天之後，每孔添加 XTT 試劑(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 10 μL，混合物於恆溫箱中於 37℃，5%二氧化碳中培養 2 至 3 小時。在 450 nm 之吸光度係藉由微量滴定盤讀取儀測量，並且測定細胞生長抑制活性。使用添加各種濃度之試驗物質之吸光度以及基於使用 SAS 系統 NLIN 流程之羅吉斯曲線之非直線最小平方分析法，計算在呈現無添加試驗物質時之 50%值所需之試驗物質之濃度(IC_{50}值)。

結果，實施例 95、97、103、108、111、114、117、127、148、149、 150、161、165、173、174、180、187、208、241、243、247、254、267、287、289、298、302、314 以及 317 之 IC_{50} 值不高於 500 nM。

試驗例 3　抗腫瘤試驗

癌細胞於含有 10%之胎牛血清之培養基中，在恆溫箱，於 37℃，5%二氧化碳中培養。細胞藉由胰蛋白酶處理而分離，以 HBSS(HANK's 平衡鹽溶液)洗滌並以 HBSS 調整至 5×10^7 細胞/mL 之細胞密度。將細胞懸浮液(0.1 mL，5×10^6 細胞)藉由皮下注射轉植入 6 周齡之母裸鼠(BALB/c nu/nu, CLEA Japan, Inc.)。當腫瘤體積達到 100 至 200 mm^3 時，將鼠分組並且從隔天開始口服給藥各種劑量之試驗物質連續 14 天。腫瘤之主要軸長度與次要軸長度係隨著時間進行測量，而且腫瘤體積係如下計算：腫瘤體積=主要軸長

度×次要軸長度×次要軸長度×0.5。

試驗例 4　血小板衍自生長因子受體α(PDGFRα)激酶抑制活性之測定

將試驗化合物溶解於二甲基亞碸(DMSO)，並以緩衝液(50 mM Tris-HCl(pH 7.5)，5 mM $MgCl_2$，5 mM $MnCl_2$，2 mM二硫蘇糖醇，0.01% Tween-20)稀釋。添加含有 125 ng/ml之 PDGFRα細胞內結構蛋白質(UPSTATE)與 250 ng/mL 之以生物素標誌之多胜肽生物素基-多-Glu:Tyr(4:1)(CIS bio International)之緩衝液(10μL)至上述化合物溶液(5μL)。在將激酶酵素、化合物及以生物素標誌之多胜肽混合後 5 分鐘，添加含有 ATP(25μM)之緩衝液(10μL)至所得之混合物，讓混合物於 25℃反應 30 分鐘並且以 25μL之終止液(100 mM EDTA、62.5 mM HEPES 緩衝液(pH 7.4)、250 mM NaCl、0.1%牛血清白蛋白、10μg/mL AlphaScreen分析卵白素提供珠(卵白素提供珠：PerkinElmer)、10μg/mL AlphaScreen 分析抗磷酸酪胺酸辨認抗體 PT-66 結合受體珠(抗磷酸酪胺酸(P-Tyr-66)受體珠：PerkinElmer))停止反應。反應溶液於 25℃靜置 16 小時，使用盤讀機(Fusion™(PerkinElmer))計數各孔。試驗化合物之激酶抑制率(%)係由下式計算：

抑制率(%)=(1-(試驗化合物之計數-空白組)÷(控制組-空白組))×100

使用未添加化合物而進行反應之溶液之計數作為“控制組”，並且使用無化合物與 ATP 之溶液之計數作為“空

白組”。

實施例 95、97、111、148、161、165、173、174、180、187、208、241、243、247、267、287、289、298、302、314 以及 317 之化合物之 IC_{50} 值不超過 500 nM。

試驗例 5　血小板衍自生長因子受體β(PDGFRβ)激酶抑制活性之測定

將試驗化合物溶解於二甲基亞碸(DMSO)並以緩衝液(50 mM Tris-HCl(pH 7.5)，5 mM $MgCl_2$，5 mM $MnCl_2$，2 mM 二硫蘇糖醇，0.01% Tween-20)稀釋。添加含有 125 ng/ml 之 PDGFRα 細胞內結構蛋白質(UPSTATE)與 250 ng/mL 之以生物素標誌之多胜肽 生物素基-多-Glu：Tyr(4：1)(CIS bio International)之緩衝液(10μL)至上述化合物溶液(5μL)。在將激酶、化合物及以生物素標誌之多胜肽混合後 5 分鐘，添加含有 ATP(25μM)之緩衝液(10μL)至所得之混合物，讓混合物於 25℃反應 30 分鐘並且以 25μL 之終止液(100 mM EDTA、62.5 mM HEPES 緩衝液(pH 7.4)、250 mM NaCl、0.1%牛血清白蛋白、10μg/mL AlphaScreen 分析卵白素提供珠(卵白素提供珠：PerkinElmer)、10μg/mL AlphaScreen 分析抗磷酸酪胺酸辨認抗體 PT-66 結合受體珠(抗磷酸酪胺酸(P-Tyr-66)受體珠：PerkinElmer))停止反應。讓反應溶液於 25℃靜置 16 小時，並且使用盤讀機 Fusion™(PerkinElmer)計數各孔。試驗化合物之激酶抑制率(%)係由下式計算：

抑制率(%)=(1-(試驗化合物之計數-空白組)÷(控制組

-空白組))×100

使用未添加化合物而反應之溶液之計數作為“控制組”，並使用無化合物與ATP之溶液之計數作為“空白組”。

實施例97、103、111、114、117、127、148、149、150、161、165、173、174、180、187、208、241、243、247、254、267、287、289、298、302、314以及317之化合物之IC_{50}值不超過500 nM。

試驗例6　BRAF(V600E)激酶抑制活性之測定

添加溶解於二甲基亞碸(DMSO)之試驗化合物(2.5μl)至37.5μl之含有BRAF(V600E)酵素(30 ng)與重組型蛋白質GST-MEK1(K96R) 250 ng之反應溶液(25 mM HEPES(pH 7.5)，10 mM乙酸鎂，1 mM二硫蘇糖醇)，並且將混合物於室溫培養10分鐘。添加ATP溶液(10μl)(2.5μM ATP，0.1μCi [γ-^{32}P]ATP)至所得之混合物，將混合物於室溫反應20分鐘。藉由添加50μL冰冷卻之20%三氯乙酸(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)停止反應。讓反應溶液於4℃靜置30分鐘，利用細胞收集器(PerkinElmer)將酸可沈澱部分轉移至GF/C濾板(Millipore Corporation)。將該板於45℃乾燥60分鐘，並且添加40μL之MicroScinti 0 (PerkinElmer)至其中。放射性係利用TopCount (PerkinElmer)測量。試驗化合物之激酶抑制率(%)係由下式計算：

抑制率(%)=(1-(試驗化合物之計數-空白組)÷(控制組

-空白組))×100

使用未添加化合物而反應之溶液之計數作為“控制組”，並使用無化合物與酵素之溶液之計數作為“空白組”。實施例 70、319、330、398、427 以及 431 之化合物之抑制率在 1μM 時不少於 90%。

序列列表(free text)

[SEQ ID NO：1]

設計以增幅編碼人類 VEGFR 之 DNA 之寡核苷酸引子

VEGFR2

[SEQ ID NO：2]

設計以增幅編碼人類 VEGFR 之 DNA 之寡核苷酸引子

[SEQ ID NO：3]

設計以增幅編碼人類 BRAF 之 DNA 之寡核苷酸引子

[SEQ ID NO：4]

設計以增幅編碼人類 BRAF 之 DNA 之寡核苷酸引子

[SEQ ID NO：5]

設計以導入 V600E 突變之寡核苷酸引子

[SEQ ID NO：6]

設計以導入 V600E 突變之寡核苷酸引子

工業應用性

本發明之化合物(I)至(IV)、其鹽類與其前驅藥顯示對激酶諸如，血管內皮生長因子受體等的高抑制活性。因此，可提供作為預防或治療與血管內皮生長因子於活體中作用(例如，癌症等)相關之疾病的臨床用製劑。此外，由於本

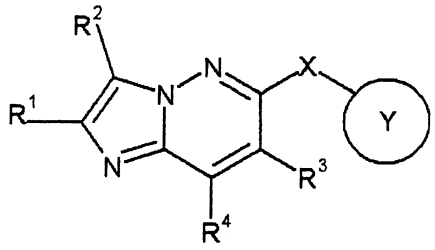
發明之化合物(I)至(IV)、其鹽類與其前驅藥亦有高度之效價表現、藥物動力學、溶解度、與其他藥品類之互動作用、安全性與穩定度，而適合作為藥劑使用。

本申請案係基於在日本提出的專利申請案號2006-213981、2006-311230以及2007-144072，其內容以該參考文獻完全納入本文中。

五、中文發明摘要：

本發明係提供一種具有強力激酶抑制活性之稠合雜環衍生物及其用途。

式(I)表示之化合物：

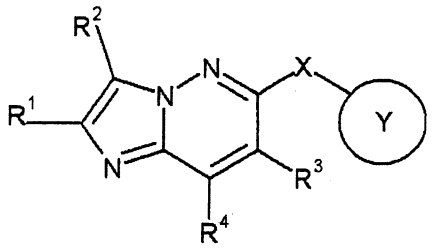


其中，各符號係如說明書中所定義(特定化合物除外)，或其鹽，以及含有該化合物或其前藥之藥劑，其係作為激酶(VEGFR、VEGFR2、PDGFR、Raf)抑制劑、血管生成抑制劑、預防或治療癌症之藥劑、癌症生長抑制劑或癌症轉移壓抑劑。

六、英文發明摘要：

The present invention provides a fused heterocyclic derivative having a potent kinase inhibitory activity and use thereof.

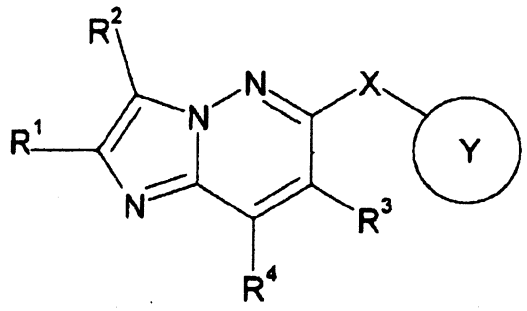
A compound represented by the formula (I):



wherein each symbol is as defined in the specification, except a particular compound, or a salt thereof, and a pharmaceutical agent containing the compound or a prodrug thereof, which is a kinase (VEGFR, VEGFR2, PDGFR, Raf) inhibitor, an angiogenesis inhibitor, an agent for the prophylaxis or treatment of cancer, a cancer growth inhibitor or a cancer metastasis suppressor.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)表示之化合物或其鹽：



(I)

其中，

環 Y 為可視需要經取代之環狀基；

X 為-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$或-NR-(其中，R 為氫原子或取代基)；

R^1為氫原子或取代基；

R^2為氫原子或取代基；

R^3為氫原子或取代基；以及

R^4為氫原子或取代基；但是其限制條件為：

當 R^1不為可視需要經取代之胺基時，環 Y 為經可視需要經取代之胺基取代之環狀基，其中，該環狀基可視需要再經取代，並且排除下列化合物：

[6-(苯基硫基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸甲酯、

[6-(苯基亞磺醯基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸甲酯、

6-(4-乙醯胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-甲酸乙酯、

6-[4-(4-乙醯基哌啡-1-基)苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒啡-2-甲酸乙酯、

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒啡-6-基胺基)-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺、

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒啡-6-基胺基)-7,7-二甲基-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺、

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒啡-6-基胺基)-2,5-二側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-基]苯甲醯胺、

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒啡-6-基胺基)-7-甲基-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺、

N-[(5E)-5-(咪唑并[1，2-b]嗒啡-6-基亞聯胺基)-7-甲基-2-側氧基-4a,5,6,7,8,8a-六氫-2H-色烯-3-基]苯甲醯胺、

(6R,7R)-3-(咪唑并[1,2-b]嗒啡-6-基硫基)-8-側氧基-7-[(苯基乙醯基)胺基]-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸　4-甲氧苯甲酯、

4-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒啡-6-基)硫基]-N,N-二甲基苯胺，

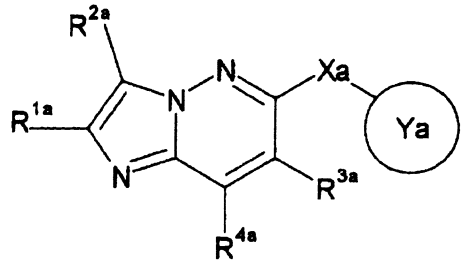
3-甲氧基-6-(3-硝基苯氧基)-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒啡、

3-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒啡-6-基)氧基]苯胺、以及

3-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒啡-6-基)氧基]

-N,N-二甲基苯胺。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中，一種式(II)表示之化合物或其鹽：



(II)

其中，

環Ya為可視需要經取代之環狀基；

Xa為-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$或$-NR^a-$(其中，R^a為氫原子或取代基)；

R^{1a}為氫原子或取代基；

R^{2a}為氫原子或取代基；

R^{3a}為氫原子或取代基；以及

R^{4a}為氫原子或取代基；但其限制條件為：下列化合物除外：

[6-(苯基硫基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸甲酯與[6-(苯基亞磺醯基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸甲酯。

3. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中，R^{1a}為

(1)胺基、

(2)可視需要經取代之烷基羰基胺基、

(3)可視需要經取代之烯基羰基胺基、

(4)可視需要經取代之炔基羰基胺基、

(5)可視需要經取代之環烷基羰基胺基、

(6)可視需要經取代之環烷基-烷基羰基胺基、

(7)可視需要經取代之6員雜環基-羰基胺基、

(8)可視需要經取代之胺基羰基胺基、

(9)可視需要經取代之烷氧基羰基胺基、

(10)可視需要經取代之烷基磺醯基胺基、

(11)可視需要經取代之環烷基磺醯基胺基、

(12)可視需要經取代之芳基胺基、或者

(13)可視需要經取代之雜環基胺基。

4. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中，R^{1a}為

(1)胺基、

(2)C_{1-4}烷基-羰基胺基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子、

(b)羥基、

(c)C_{1-4}烷氧基、

(d)C_{1-4}烷基-羰基氧基、

(e)C_{1-4}烷基胺基、

(f)二-C_{1-4}烷基胺基、

(g)C_{1-4}烷基磺醯基、以及

(h)可視需要具有1至3個C_{1-4}烷基之6員雜環基、

(3)可視需要具有C_{1-4}烷氧基之C_{2-4}烯基-羰基胺基、

(4)C_{2-4}炔基-羰基胺基、

(5)C_{3-6}環烷基-羰基胺基，其可視需要經1至4個選自下列的取代基取代：

(a)鹵原子、

(b)羥基、

(c)可視需要具有羥基之C_{1-4}烷基、

(d)C_{1-4}烷氧基、

(e)C_{1-4}烷氧基-羰基、以及

(f)C_{1-4}烷基-羰基氧基、

(6)C_{3-6}環烷基-C_{1-4}烷基-羰基胺基、

(7)6員雜環基-羰基胺基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子、

(b)氰基、以及

(c)可視需要具有1至3個鹵原子之C_{1-4}烷基、

(8)胺基羰基胺基，其可視需要經1至2個選自下列之取代基取代：

(a)C_{1-4}烷基，其可視需要具有1至3個可視需要具有1至3個羥基之C_{1-4}烷氧基、以及

(b)C_{1-4}烷氧基、

(9)可視需要經1至3個鹵原子取代之C_{1-4}烷氧基-羰基胺基、

(10)C_{1-4}烷基磺醯基胺基、

(11)C_{3-6}環烷基磺醯基胺基、

(12)C_{6-10}芳基胺基、或者

(13)雜環胺基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子、以及

(b)C_{1-4}烷基胺基。

5. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中，R^{2a}為氫原子。

6. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中，R^{3a}為氫原子。

7. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中，R^{4a}為氫原子。

8. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中，Xa 為-O-、-S-或-NH-。

9. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中，環 Ya 為可視需要經取代之芳香族烴基或可視需要經取代之芳香族雜環基。

10. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中，環 Ya 為

(1)C_{6-10}芳基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子、

(b)C_{1-4}烷基、

(c)C_{1-4}烷氧基、

(d)胺基，其可視需要經下列之取代基取代：

(i)C_{1-4}烷基，其可視需要經視需要經 1 至 3 個C_{1-4}烷基取代之 5 員芳香族雜環基取代、

(ii)C_{1-4}烷基-羰基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代、

(i')羥基、

(ii')C_{1-4}烷基磺醯基、以及

(iii')6員芳香族雜環基、

(iii)可視需要經C_{6-10}芳基取代之C_{2-4}烯基-羰基、

(iv)可視需要經C_{6-10}芳基取代之C_{2-4}炔基-羰基、

(v)C_{3-6}環烷基-羰基、

(vi)C_{3-6}環烯基-羰基、

(vii)C_{6-10}芳基-羰基，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代

(i')鹵原子、

(ii')C_{1-4}烷基，其可視需要經1至3個選自鹵原子、氰基、羥基以及C_{3-6}環烷基之取代基取代、

(iii')可視需要經氰基取代之C_{3-6}環烷基、

(iv')可視需要經1至5個鹵原子取代之C_{1-4}烷氧基、

(v')C_{1-4}烷氧基-羰基、以及

(vi')可視需要經氰基或側氧基取代之5或6員雜環基、

(viii)5或6員雜環基-羰基，其除碳原子之外，另含有1至3個選自氧原子、硫原子以及氮原子之雜原子作為環構成原子，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(i')鹵原子、

(ii')可視需要經1至3個選自鹵原子、氰基、羥基以及C_{1-4}烷氧基之取代基取代之C_{1-4}烷基、

(iii')C_{6-10}芳基、

(iv')C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基、

(v')可視需要經C_{1-4}烷氧基取代之C_{1-4}烷氧基、

(vi')C_{1-4}烷基磺醯基、

(vii')C_{1-4}烷基-羰基、以及

(viii')側氧基、

(ix)芳香族稠合之雜環基-羰基、

(x)C_{1-4}烷基-胺基羰基、

(xi)C_{6-10}芳基-胺基羰基，其可視需要經可視需要經1至3個鹵原子取代之C_{1-4}烷基取代、

(xii)C_{1-4}烷氧基-胺基羰基、

(xiii)可視需要經1至3個選自C_{1-4}烷基與C_{6-10}芳基之取代基取代之5員雜環基-胺基羰基、

(xiv)可視需要經C_{6-10}芳基-C_{1-4}烷基-羰基取代之胺基硫羰基、以及

(xv)可視需要經1至3個C_{1-4}烷基取代之5員芳香族雜環基-磺醯基、

(e)可視需要具有C_{6-10}芳基之C_{1-4}烷基-胺基羰基、

(f)可視需要經1至3個選自C_{1-4}烷基與C_{6-10}芳基之

取代基取代之5員雜環基-胺基羰基、

(g)C_{6-10}芳基-胺基羰基，其可視需要經可視需要經1至3個選自鹵原子與氰基之取代基取代之C_{1-4}烷基取代、

(h)羧基、以及

(i)硝基、

(2)單環芳香族雜環，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)鹵原子、以及

(b)C_{6-10}芳基-羰基胺基，其可視需要經可視需要經1至3個鹵素取代之C_{1-4}烷基取代、或者

(3)稠合之芳香族雜環，其可視需要經1至3個選自下列之取代基取代：

(a)C_{1-4}烷基、與

(b)C_{6-10}芳基胺基，其可視需要經可視需要經1至3個鹵原子取代之C_{1-4}烷基取代。

11.一種選自下列化合物所成組群之化合物或其鹽：

N-{3-[(2-{[2-(甲基胺基)嘧啶-4-基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基}-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N-[2-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯

胺；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲醯胺；

N-[3-({2-[環丙基羰基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯基]-2,5-二甲基-1,3-噁唑-4-甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-[3-({2-[(N,N-二甲基甘胺醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]苯甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺；

N-[5-({2-[環丙基羰基]胺基}咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-2-氟苯基]-1-乙基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醯胺；

N-[2-氯-5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-甲基-1H-吡咯-5-甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺；

N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-氟苯基]-2-乙基-4-甲基-1,3-噁唑-5-甲醯胺；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[5-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)-2-甲基苯基]苯甲醯胺；

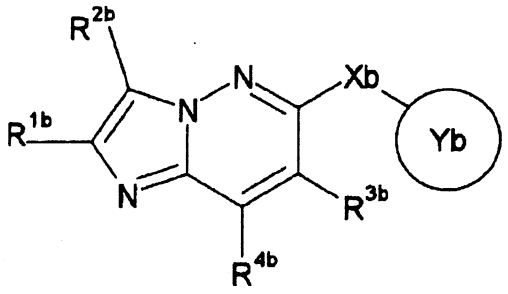
N-[3-({2-[(N,N-二甲基甘胺醯基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；

N-[3-({2-[(環丙基羰基)胺基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基}硫基)苯基]-3-(三氟甲基)苯甲醯胺；以及

N-{6-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯氧

基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-基}環丙烷甲醯胺。

12. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係式(III)之化合物或其鹽：



(III)

其中，

環Yb為可視需要經胺基取代之環狀基，其中，該環狀基可視需要再經取代；

Xb為-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$或$-NR^b-$(其中，R^b為氫原子或取代基)；

R^{1b}為氫原子或取代基(但排除可視需要經取代之胺基)；

R^{2b}為氫原子或取代基；

R^{3b}為氫原子或取代基；

R^{4b}為氫原子或取代基；

但其限制條件為下列化合物除外：

6-(4-乙醯胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-甲酸乙酯、

6-[4-(4-乙醯基哌呯-1-基)苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒呯-2-甲酸乙酯、

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒呯-6-基胺基)-2,5-二側氧基

-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺、

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-7,7-二甲基-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺、

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-2,5-二側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-基]苯甲醯胺、

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-7-甲基-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺、

N-[(5E)-5-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基亞聯胺基)-7-甲基-2-側氧基-4a,5,6,7,8,8a-六氫-2H-色烯-3-基]苯甲醯胺、

(6R,7R)-3-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基硫基)-8-側氧基-7-[(苯基乙醯基)胺基]-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸　4-甲氧苯甲酯、

4-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)硫基]-N,N-二甲基苯胺，

3-甲氧基-6-(3-硝基苯氧基)-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒吡、

3-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯胺、以及

3-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-N,N-二甲基苯胺。

13. 一種申請專利範圍第1項之化合物之前藥。

14. 一種藥劑，其包括申請專利範圍第1項之化合物或其前

藥。

15. 如申請專利範圍第 14 項之藥劑，其為激酶抑制劑。

16. 如申請專利範圍第 14 項之藥劑，其為血管內皮生長因子受體(VEGFR)之抑制劑。

17. 如申請專利範圍第 14 項之藥劑，其為血管內皮生長因子受體(VEGFR)2 之抑制劑。

18. 如申請專利範圍第 14 項之藥劑，其為血小板衍生之生長因子受體(PDGFR)之抑制劑。

19. 如申請專利範圍第 14 項之藥劑，其為 Raf 抑制劑。

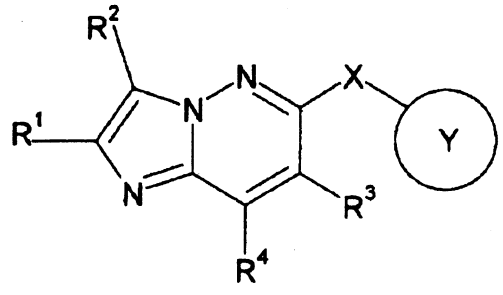
20. 如申請專利範圍第 14 項之藥劑，其為血管生成抑制劑。

21. 如申請專利範圍第 14 項之藥劑，其為用於預防或治療癌症之藥劑。

22. 如申請專利範圍第 14 項之藥劑，其為癌症生長抑制劑。

23. 如申請專利範圍第 14 項之藥劑，其為癌症轉移壓抑劑(suppressor)。

24. 一種預防或治療癌症之方法，其包括對哺乳動物投與有效量之式(I)之化合物或其鹽或其前藥：



(I)

其中，

環 Y 為可視需要經取代之環狀基；

X為-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-或-NR-(其中，R為氫原子或取代基)；

R^1為氫原子或取代基；

R^2為氫原子或取代基；

R^3為氫原子或取代基；

R^4為氫原子或取代基；但其限制條件為：

當R^1不為可視需要經取代之胺基時，環Y為經可視需要經取代之胺基取代之環狀基，其中，該環狀基可視需要再經取代；且下列化合物除外：

[6-(苯基硫基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸甲酯、

[6-(苯基亞磺醯基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸甲酯、

6-(4-乙醯胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-甲酸乙酯、

6-[4-(4-乙醯基哌吡-1-基)苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-甲酸乙酯、

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺、

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-7,7-二甲基-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺、

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-2,5-二側氧基-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-基]苯甲醯胺、

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-7-甲基-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺、

N-[(5E)-5-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基亞聯胺基)-7-甲基-2-側氧基-4a,5,6,7,8,8a-六氫-2H-色烯-3-基]苯甲醯胺，

(6R,7R)-3-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基硫基)-8-側氧基-7-[(苯基乙醯基)胺基]-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸　4-甲氧基苯甲酯、

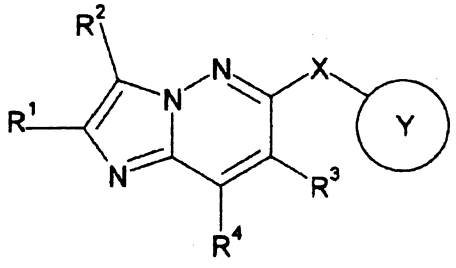
4-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)硫基]-N,N-二甲基苯胺，

3-甲氧基-6-(3-硝基苯氧基)-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒吡、

3-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯胺、以及

3-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-N,N-二甲基苯胺。

25. 一種式(I)之化合物或其鹽或其前藥之用途，其係用於製造預防或治療癌症之藥劑：



(I)

其中，

環 Y 為可視需要經取代之環狀基；

X 為-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-或-NR-(其中，R 為氫原子或取代基)；

R^1 為氫原子或取代基；

R^2 為氫原子或取代基；

R^3 為氫原子或取代基；

R^4 為氫原子或取代基；但其限制條件為：

當 R^1 不為可視需要經取代之胺基時，環 Y 為經可視需要經取代之胺基取代之環狀基，其中，該環狀基可視需要再經取代，且下列化合物除外：

[6-(苯基硫基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸甲酯、

[6-(苯基亞磺醯基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-基]胺基甲酸甲酯、

6-(4-乙醯胺基苯氧基)咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-甲酸乙酯、

6-[4-(4-乙醯基哌吡-1-基)苯氧基]咪唑并[1,2-b]嗒吡-2-甲酸乙酯、

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺、

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-7,7-二甲基-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺、

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-2,5-二側氧基

-2,5,6,7-四氫-1H-環戊并[b]吡啶-3-基]苯甲醯胺、

N-[1-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基胺基)-7-甲基-2,5-二側氧基-1,2,5,6,7,8-六氫喹啉-3-基]苯甲醯胺、

N-[(5E)-5-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基亞聯胺基)-7-甲基-2-側氧基-4a,5,6,7,8,8a-六氫-2H-色烯-3-基]苯甲醯胺、

(6R,7R)-3-(咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基硫基)-8-側氧基-7-[(苯基乙醯基)胺基]-5-硫雜-1-氮雜雙環[4.2.0]辛-2-烯-2-甲酸　4-甲氧基苯甲酯、

4-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)硫基]-N,N-二甲基苯胺，

3-甲氧基-6-(3-硝基苯氧基)-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒吡、

3-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]苯胺、以及

3-[(3-甲氧基-2-苯基咪唑并[1,2-b]嗒吡-6-基)氧基]-N,N-二甲基苯胺。

序列表

091037 序列表

序列表

<110> 武田藥品工業股份有限公司

<120> 稠合雜環衍生物及其用途

<130>

<150> JP 2006-213981
<151> 2006-08-04

<150> JP 2006-331230
<151> 2006-12-07

<150> JP 2007-144072
<151> 2007-05-30

<160> 6

<170> Patentin version 3.3

<210> 1
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 設計以增幅編碼人類 VEGFR2 之 DNA 的寡核苷酸引子

<400> 1
aattaagtcg acatggacta caaggatgac gatgacaaga agcggccaa tggaggggaa 60

ctgaagaca 69

<210> 2
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 設計以增幅編碼人類 VEGFR2 之 DNA 的寡核苷酸引子

<400> 2
aattaagcat gcttaaacag gaggagagct cagtgtggtc cc 42

<210> 3
<211> 64
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 設計以增幅編碼人類 BRAF 之 DNA 的寡核苷酸引子

<400> 3
aaagaattca ccatggacta caaggacgac gatgacaaga cccccctgc ctcattacct 60

ggct 64

<210> 4
<211> 35
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 設計以增幅編碼人類 BRAF 之 DNA 的寡核苷酸引子

<400> 4
aaaagtcgac tcagtggaca ggaaacgcac catat 35

<210> 5
<211> 29

<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 設計以導入 V600E 突變的寡核苷酸引子

<400> 5
ggtctagcta cagagaaatc tcgatggag 29

<210> 6
<211> 29
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 設計以導入 V600E 突變的寡核苷酸引子

<400> 6
ctccatcgag atttctctgt agctagacc 29

七、指定代表圖：無

(一)本案指定代表圖為：第（　）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

