



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I731317 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：108109696

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 09 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/00 (2006.01)**C07D403/00 (2006.01)**C07D405/14 (2006.01)**C07D471/02 (2006.01)**C07D519/00 (2006.01)**C07F9/6561 (2006.01)**A61K31/4184(2006.01)**A61K31/437 (2006.01)**A61K31/4439(2006.01)**A61K31/444 (2006.01)**A61K31/4545(2006.01)**A61K31/496 (2006.01)**A61K31/501 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61K31/5377(2006.01)**A61K31/551 (2006.01)**A61K31/675 (2006.01)**A61P19/02 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)*

(30)優先權：2013/12/10 美國

61/914,128

2014/08/22 美國

62/040,750

(71)申請人：美商健臻公司 (美國) GENZYME CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：肯 約翰 KANE, JOHN L. (US)；米特茲 馬庫斯 METZ, MARKUS (CA)；史考特 安卓 SCHOLTE, ANDREW (CA)；寇斯 麥可 KOTHE, MICHAEL (DE)；馬特斯 葛瑞亞 MATTHEWS, GLORIA (US)；劉錦玉 LIU, JINYU (CN)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

EP 0132606A1

EP 0186190A2

WO 02/092575A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：33 項 圖式數：0 共 166 頁

(54)名稱

原肌球蛋白相關之激酶 (TRK) 抑制劑

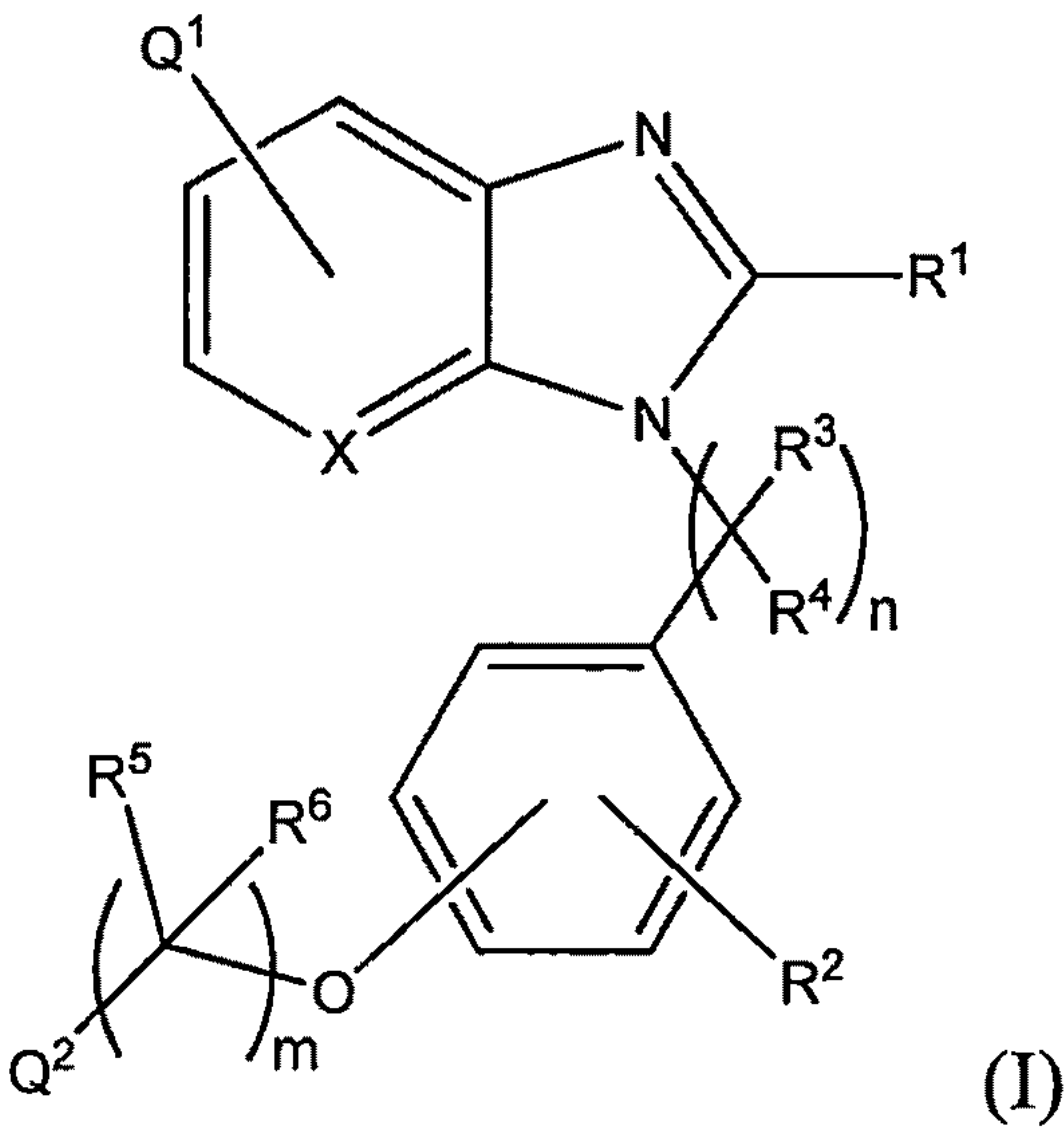
(57)摘要

原肌球蛋白相關之激酶抑制劑(Trk 抑制劑)是用於治療疾病的小分子化合物。Trk 抑制劑可用作為藥劑以及用於醫藥組成物中。Trk 抑制劑用於治療發炎性疾病、自體免疫疾病、骨代謝缺陷及/或癌症，且尤其用於治療骨關節炎(OA)、疼痛，及與 OA 有關的疼痛。Trk 抑制劑也用於抑制原肌球蛋白相關之激酶 A(Trk A)、原肌球蛋白相關之激酶 B(Trk A)、原肌球蛋白相關之激酶 C(Trk C)，及/或 c-FMS(群落刺激因子-1(CSF-1)的細胞受體)。

Tropomyosin-related kinase inhibitors (Trk inhibitors) are small molecule compounds useful in the treatment of disease. Trk inhibitors can be used as pharmaceutical agents and in pharmaceutical compositions. Trk inhibitors are useful in the treatment of inflammatory diseases, autoimmune disease, defects of bone metabolism and/or cancer, and are particularly useful in the treatment of osteoarthritis (OA), pain, and pain associated with OA. Trk inhibitors are also useful for inhibiting tropomyosin-related kinase

A (TrkA), tropomyosin-related kinase B (TrkB), tropomyosin-related kinase C (TrkC), and/or c-FMS (the cellular receptor for colony stimulating factor-1 (CSF-1)).

特徵化學式：



I731317

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

原肌球蛋白相關之激酶(TRK)抑制劑

TROPOMYOSIN-RELATED KINASE (TRK) INHIBITORS

【中文】

原肌球蛋白相關之激酶抑制劑(Trk抑制劑)是用於治療疾病的小分子化合物。Trk抑制劑可用作為藥劑以及用於醫藥組成物中。Trk抑制劑用於治療發炎性疾病、自體免疫疾病、骨代謝缺陷及/或癌症，且尤其用於治療骨關節炎(OA)、疼痛，及與OA有關的疼痛。Trk抑制劑也用於抑制原肌球蛋白相關之激酶A (Trk A)、原肌球蛋白相關之激酶B (Trk A)、原肌球蛋白相關之激酶C (Trk C)，及/或c-FMS (群落刺激因子-1 (CSF-1)的細胞受體)。

【英文】

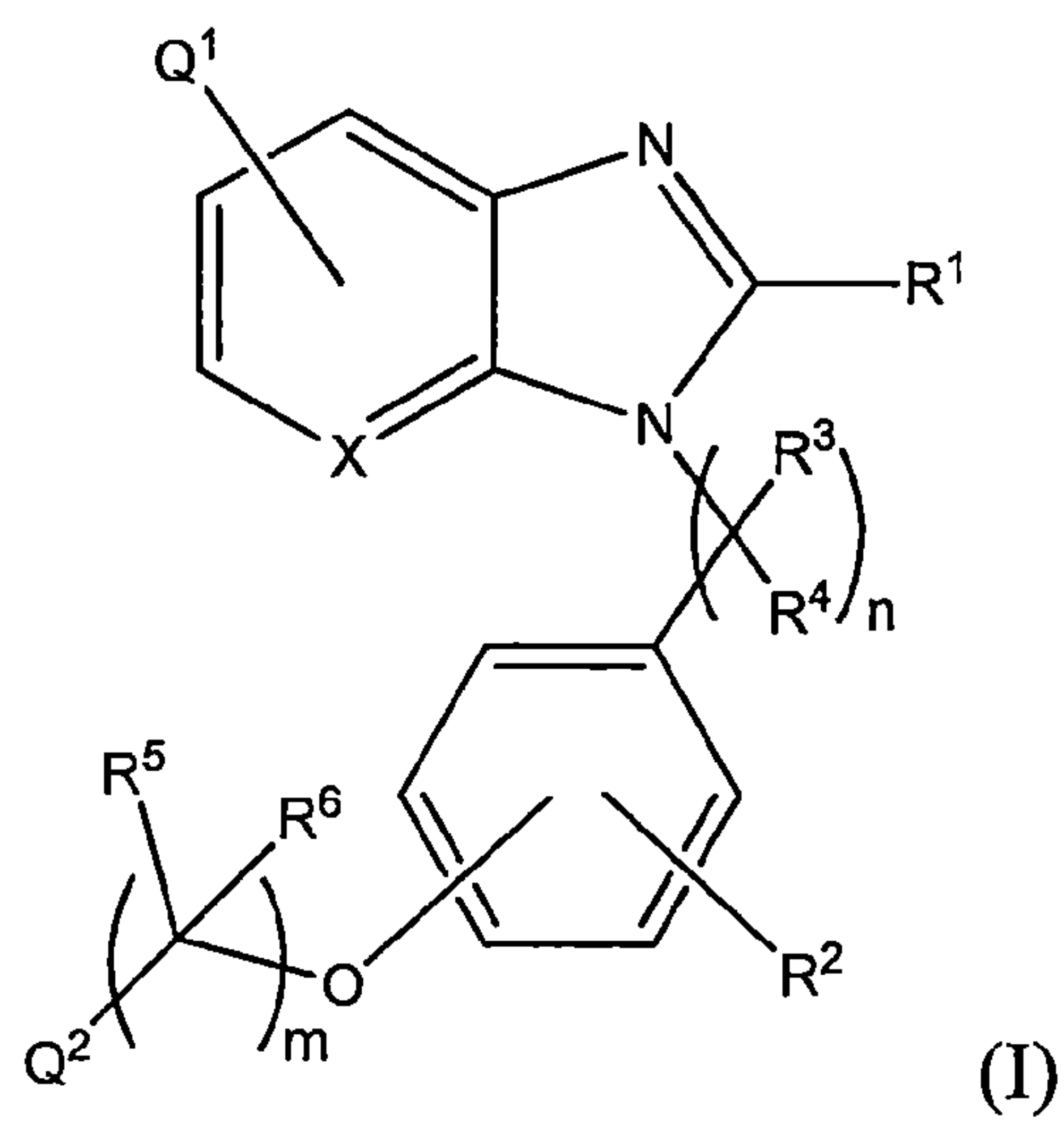
Tropomyosin-related kinase inhibitors (Trk inhibitors) are small molecule compounds useful in the treatment of disease. Trk inhibitors can be used as pharmaceutical agents and in pharmaceutical compositions. Trk inhibitors are useful in the treatment of inflammatory diseases, autoimmune disease, defects of bone metabolism and/or cancer, and are particularly useful in the treatment of osteoarthritis (OA), pain, and pain associated with OA. Trk inhibitors are also useful for inhibiting tropomyosin-related kinase A (TrkA), tropomyosin-related kinase B (TrkB), tropomyosin-related kinase C (TrkC), and/or c-FMS (the cellular receptor for colony stimulating factor-1 (CSF-1)).

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

原肌球蛋白相關之激酶(TRK)抑制劑

TROPOMYOSIN-RELATED KINASE (TRK) INHIBITORS

【技術領域】

本發明是有關於原肌球蛋白相關之激酶抑制劑(「Trk抑制劑」)。本發明亦是有關於包含Trk抑制劑的醫藥組成物及Trk抑制劑與包含Trk抑制劑之醫藥組成物治療疾病的用途。本發明進一步是有關於Trk抑制劑治療發炎性疾病、自體免疫疾病、骨代謝缺陷與癌症的用途。本發明Trk抑制劑可用於治療骨關節炎(OA)、用於治療疼痛、用於治療手術後疼痛、用於治療與OA有關的疼痛，以及用於抑制原肌球蛋白相關之激酶A (TrkA)、原肌球蛋白相關之激酶B (TrkB)，及/或原肌球蛋白相關之激酶C (TrkC)，以及抑制c-FMS (群落刺激因子-1 (CSF-1)的細胞受體)。

【先前技術】

原肌球蛋白相關之激酶(Trk)是具有高度親和力的受體，其受到被稱為神經生長素(NT)的可溶性生長因子所活化。TrkA，亦已知為第1型神經生長酪胺酸激酶受體，受到神經生長因子(NGF)活化。TrkB受到腦衍生的生長因子以及NT-4/5活化。TrkC受到NT3活化。Trk活化會活化下游激酶，而下游激酶涉入細胞訊號傳遞，包括細胞增生、存活、血管新生與轉移。Trk涉入一些疾病，包括OA。

OA是一種普遍且使人衰弱的關節疾病，其特徵在於慢性疼痛以及關節軟骨破壞。近來的臨床試驗已證實阻斷NGF在OA膝疼痛中的角色，在經靜脈內輸注抗-NGF阻斷抗體治療的患者體內顯示明顯的疼痛緩解以及高反應率(Lane, 2010, *N Engl J Med*)。但是，這個治療方式可能會因為全身性抑制NGF訊號傳遞而致使不良事件風險增加(FDA Arthritis Advisory Committee Meeting to Discuss Safety Issues Related to the Anti-Nerve Growth Factor

Agents; <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm286556.htm>)。因此，透過發展對對NGF具高親和力之受體的Trk抑制劑，具體而言TrkA抑制劑，已挑選一種靶定NGF-媒介之OA疼痛的新穎方法(Nicol, 2007, *Molecular Interv*)。本發明的Trk抑制劑是局部遞送並藉此避免在靜脈內抗-NGF投藥的情況下觀察到的全身性分布。這個治療策略透過容許維持生理學上必須的NGF訊號傳遞(亦即感覺/交感神經維持、血管新生)在非局部位點提供提升的給藥便利性，且安全性更高。

【發明內容】

定義

如本文所用，術語「胺基」表示具有1個氮原子以及1至2個氫原子的官能基。「胺基」在本文通常用於描述一級、二級或三級胺，以及那些習於技藝者由此術語在本揭示內容的上下文容易確認有關聯者。術語「胺」或「胺基」或「氨基」表示含有衍生自氨(NH_3)的氮原子的官能基。胺基較佳為一級胺，表示氮鍵結至兩個氫原子以及一個包含經取代或未經取代之烷基或芳基或脂肪族基或芳香族基的取代基。胺基可為二級胺，表示氮鍵結至一個氫原子以及兩個包含經取代或未經取代之烷基或芳基或脂肪族基或芳香族基的取代基，如下文所定義。胺基可為三級胺，表示氮鍵結至三個包含經取代或未經取代之烷基或芳基或脂肪族基或芳香族基的取代基。胺基也可以是四級胺，表示指定胺基鍵結至一個第四基團，產生帶正電的銨基。

應理解，本發明中的任一個或所有胺可以呈游離胺形成(亦即對一級胺為 $-\text{NH}_2$)或與醫藥上可接受陰離子呈質子化形式(亦即，對一級胺為 NH_3^+Y^- ，其中Y為醫藥上可接受陰離子)。

如本文所用，術語「醯胺基」表示包含連結至一個氮的羰基的官能基。「羰基」表示包含雙鍵連結至一個氧原子的碳原子的官能基，表示為 $(\text{C}=\text{O})$ 。

術語「烷」表示飽和烴，其由單鍵所鍵結。烷可以是線狀或分支狀。「環烷」為由單鍵所鍵結的飽和烴環。

如本文所用，術語「 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_{10})$ 烷基」表示飽和直鏈或分支或環狀烴，其基本上由1至10個碳原子以及對應數目的氫原子組成。通常直鏈或分支基團具有一至十個碳，或更通常是一至五個碳。例示性 $(\text{C}_1\text{-}\text{C}_{10})$ 烷基包括甲基(表

示為-CH₃)、乙基(表示為-CH₂-CH₃)、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基等。其他(C₁-C₁₀)烷基對於熟習受益於本揭示內容之技藝者來說將是清楚的。

如本文所用，術語「(C₂-C₉)雜烷基」表示飽和直鏈或分支或環狀烴，其基本上由2至10個原子組成，其中2至10個原子為碳而其餘原子是選自由氮、硫與氧組成之群。例示性(C₂-C₉)雜烷基對於熟習受益於本揭示內容之技藝者來說將是清楚的。

如本文所用，術語「(C₃-C₁₀)環烷基」表示非芳香族飽和烴基，形成至少一個基本上由3至10個碳原子以及對應數目的氫原子組成的環。(C₃-C₁₀)環烷基可為單環或多環。除了共價鍵取代以外，多環環烷基的個別環可具有不同連結度(connectivities)，例如融合、橋連、螺等。例示性(C₃-C₁₀)環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、降莧烷、雙環-辛基、八氫-環戊二烯基、螺-癸基、經環丁基取代的環丙基、經環戊基取代的環丁基、經環丙基取代的環己基等。其他(C₃-C₁₀)環烷基對於熟習受益於本揭示內容之技藝者來說將是清楚的。

如本文所用，術語「(C₂-C₉)雜環烷基」表示非芳香族基，具有3至10個形成至少一個環的原子，其中2至9個環原子為碳，而其餘環原子是選自由氮、硫與氧組成之群。(C₂-C₉)雜環烷基可為單環或多環。除了共價鍵取代以外，該多環雜環烷基的個別環可具有不同連結度，例如融合、橋連、螺等。例示性(C₂-C₉)雜環烷基包括吡咯啉基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫吡喃基、吡喃基、硫代吡喃基、氮丙啶基、四氫吡啶基、環氧乙烷基、伸甲二氧基、吡啶基、巴比妥基、異噁唑啉基、1,3-噁唑啉-3-基、異噻唑啉基、1,3-噻唑啉-3-基、1,2-吡啶啉-2-基、1,3-吡啶啉-1-基、吡啶基、硫代嗎啉基、1,2-四氫噻吩-2-基、1,3-四氫噻吩-3-基、四氫噻二吩基、嗎啉基、1,2-四氫二吩-2-基、1,3-四氫二吩-1-基、四氫氮呋基、呋吩基、呋吩-2-酮基、呋吩-3-酮基、吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、咪唑啉基、2-咪唑啉基、1,4-二噁烷基、8-氮雜二環[3.2.1]辛基、3-氮雜二環[3.2.1]辛基、3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛基、2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚基、2,5-二氮雜二環[2.2.2]辛基、八氫-2H-吡啶并[1,2-a]吡吩基、3-氮雜二環[4.1.0]庚基、3-氮雜二環[3.1.0]己基、2-氮雜螺[4.4]壬基、7-氧雜-1-氮雜-螺[4.4]壬基、7-氮雜二環[2.2.2]庚基、八氫-1H-吡啶基等。(C₂-C₉)雜環烷基通常經由碳原子或氮原子附接至主

胺表示。

術語「烷基酯」表示含有一個酯基來代替一個氫原子的(C₁-C₁₀)烷基，由-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基表示。

術語「烷基酸」表示含有一個羧酸基來代替一個氫原子的(C₁-C₁₀)烷基，由(C₁-C₁₀)烷基-COOH表示。

術語「脂肪族酸」表示非芳香族烴的酸，由(C₁-C₁₀)烷基-COOH以及(C₃-C₁₀)環烷基-COOH表示。

術語「鹵基」表示氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)、碘(I)或砒(At)離子。

術語「甲氧基」表示含有一個氧來代替一個氫原子的(C₁)烷基，由-(O)CH₃表示。

術語「多元醇」表示含有多個羥基(-OH)基團的醇。

「經取代」表示烷基、雜環基或芳基中的碳被一或多個非碳取代基取代。非碳取代基是選自氮、氧與硫。

「未經取代」表示僅含氫與碳的基團。

3至10員環表示封閉環；3至10員環可為非環狀、芳香族或雜環。

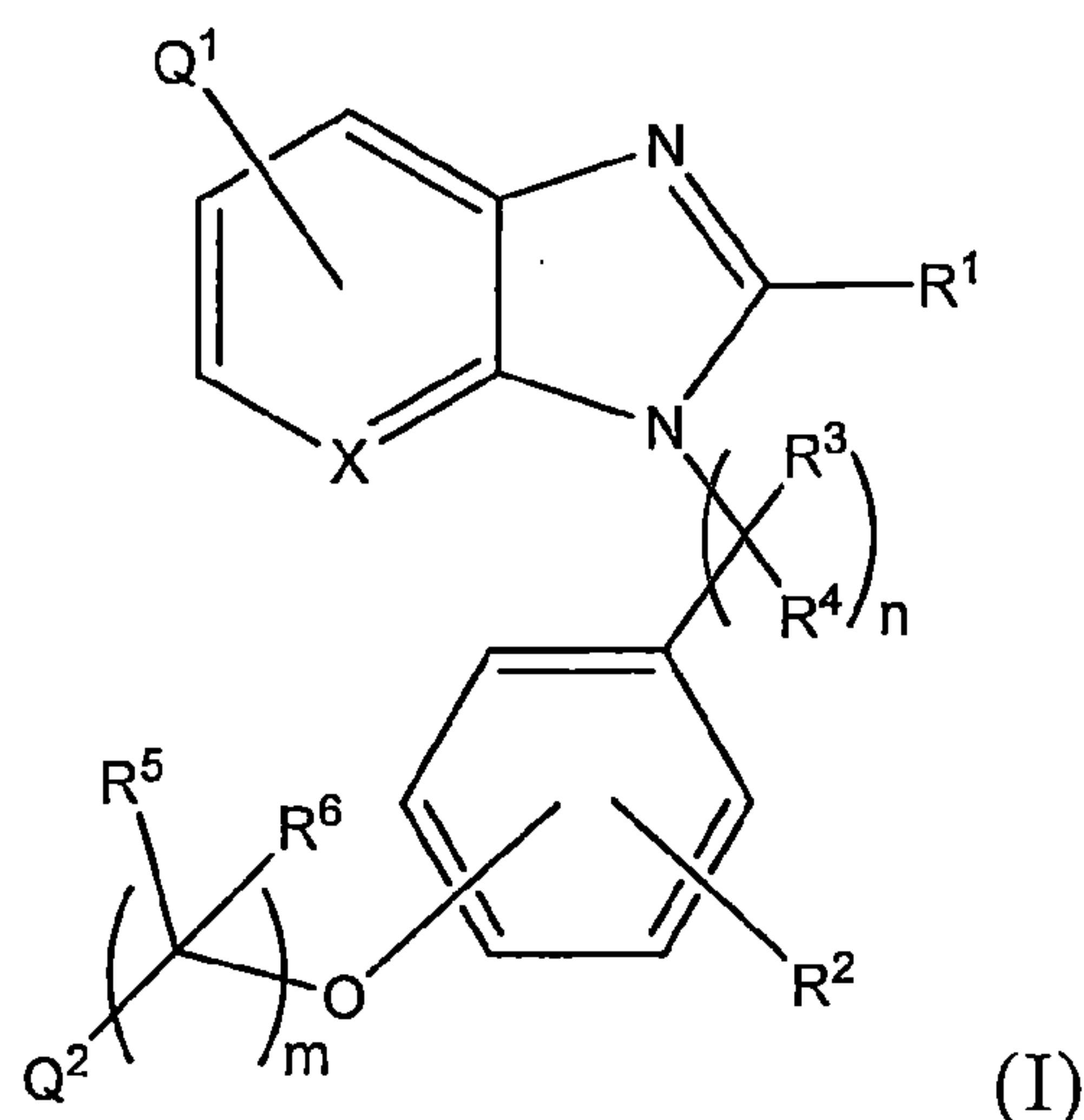
術語「醫藥上可接受陰離子」表示適於醫藥用途的陰離子。醫藥上可接受陰離子包括，但不限於鹵化物、碳酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫酸氫根、氫氧根、硝酸根、過硫酸根、磷酸根、亞硫酸根、乙酸根、抗壞血酸根、苯甲酸根、檸檬酸根、檸檬酸二氫根、檸檬酸氫根、草酸根、琥珀酸根、酒石酸根、牛膽酸根、甘膽酸根及膽酸根。

術語「二羰基」意指一種有機分子，其包含兩個或更多個相鄰羰基。羰基，由C=O表示，可為例如醛、酮及帶有氧原子雙鍵鍵結至碳原子的其他基團。實例包括，但不限於乙二醛、甲基乙二醛、二甲基乙二醛及3-去氧葡萄糖酮糖。

術語「患者」表示動物，包括有需要的人類以及其他哺乳動物。

發明摘述

本發明是有關於一種具有式(I)結構的化合物：



其中：

n 為1、2、3、4或5；

m 為0、1、2、3或4；

Q^1 為H、鹵基或(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基，

其中(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₃-C₁₀)環烷基或(C₂-C₉)雜環烷基視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，

其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基；

Q^2 為(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₃-C₁₀)環烷基，或(C₂-C₉)雜環烷基，

其中(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₃-C₁₀)環烷基，或(C₂-C₉)雜環烷基視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、

(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，

其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基；

X為CH、N、鹵基或CR⁹，

其中R⁹為(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂；

R¹為H、鹵基、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₁-C₁₀)烷基胺，或NH₂；

R²為H、鹵基、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-O-，或NH₂；

R³與R⁴各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₁-C₁₀)烷基胺、O-(C₁-C₁₀)烷基，或NH₂，或R³和R⁴與其所附接的碳一起形成3至10員環，

其中該3至10員環視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂；以及

R⁵與R⁶各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₁-C₁₀)烷基胺、O-(C₁-C₁₀)烷基，或NH₂，或R⁵和R⁶與其所附接的碳一起形成3至10員環，其中該3至10員環視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、

(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)
 烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂；
 或其醫藥上可接受之鹽。

本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中n為1、2或3。

本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中m為0、1或2。

本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中n為1而m為1。

本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中Q¹為H或(C₆-C₁₄)芳基或
 (C₂-C₉)雜芳基，其中該(C₆-C₁₄)芳基或(C₂-C₉)雜芳基視情況經一至四個選自
 以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜
 環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、
 COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、
 R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)
 烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜
 環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、
 (C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜
 芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、
 (C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或
 R⁷R⁸NO₂S-，其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、
 (C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基。

本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中Q²為(C₆-C₁₄)芳基或(C₂-C₉)雜
 芳基，視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷
 基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)
 烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、
 (C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、
 NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基
 -S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷
 基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、
 (C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環
 烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、
 (C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)

烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基。

本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中X為CH或N。

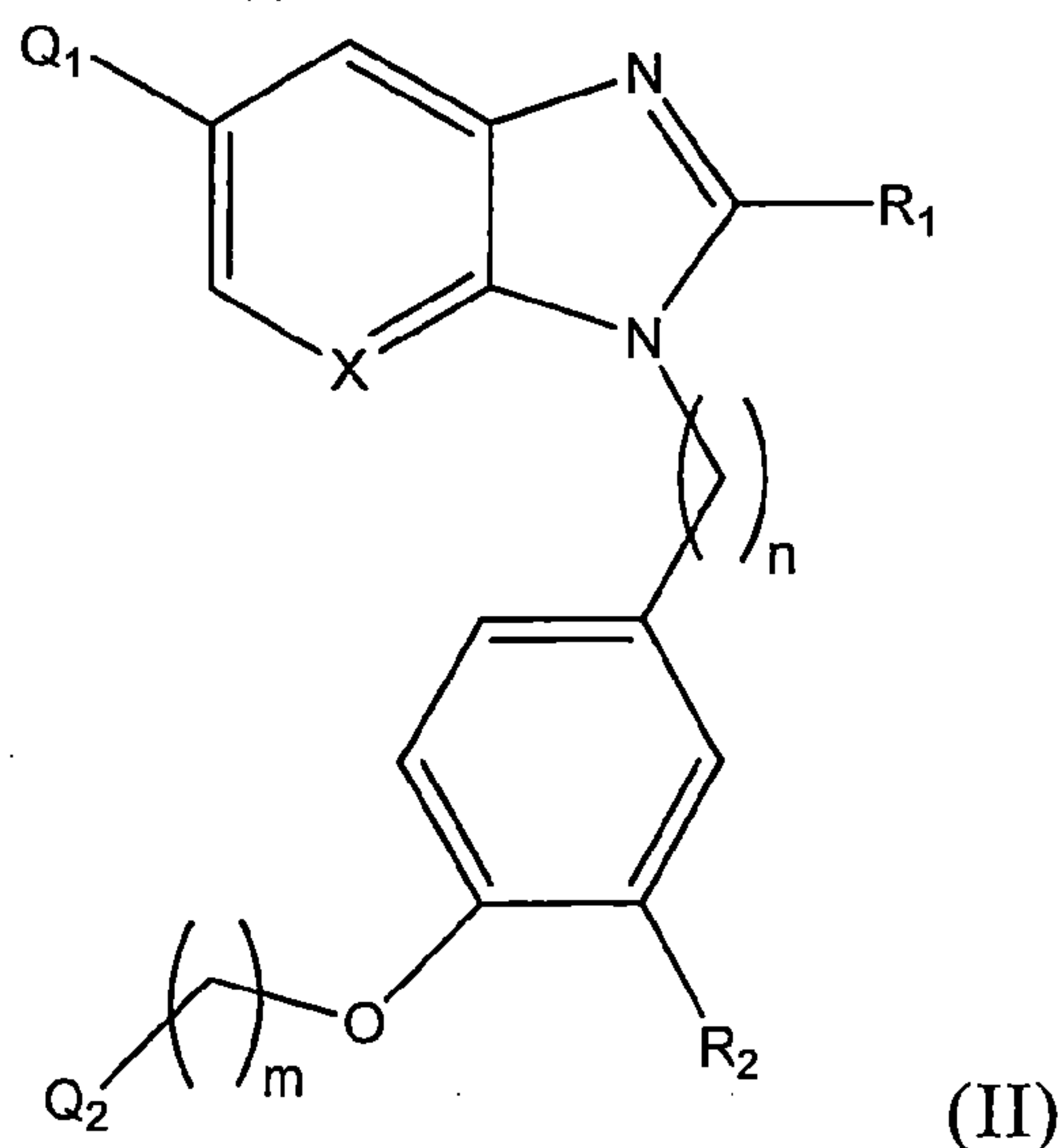
本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中R¹為H、鹵基、NH₂，或(C₁-C₁₀)烷基。

本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中R²為H、鹵基、(C₁-C₁₀)烷基，或(C₁-C₁₀)烷基-O-。本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中R²為CH₃-O-或CH₃-CH₂-O-。

本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中R³與R⁴各自為H。

本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中R⁵與R⁶各自為H。

本發明進一步是有關於式(I)化合物，其具有式(II)結構：



或其醫藥上可接受之鹽。

本發明進一步是有關於醫藥組成物，其包含式(I)化合物。

本發明進一步是有關於在有需要的患者中治療發炎性疾病、自體免疫疾病、骨代謝缺陷或癌症的方法，其包含向患者投與式(I)化合物。

本發明進一步是有關於在有需要的患者中治療骨關節炎的方法，其包含向患者投與式(I)化合物。

本發明進一步是有關於在有需要的患者中治療疼痛的方法，其包含向患者投與式(I)化合物。

本發明進一步是有關於在有需要的患者中治療與骨關節炎有關之疼痛的方法，其包含向患者投與式(I)化合物。

本發明進一步是有關於在患者中抑制原肌球蛋白相關之激酶A的方法，其包含向患者投與式(I)化合物。

本發明進一步是有關於在患者中抑制原肌球蛋白相關之激酶B的方法，其包含向患者投與式(I)化合物。

本發明進一步是有關於在患者中抑制原肌球蛋白相關之激酶C的方法，其包含向患者投與式(I)化合物。

本發明進一步是有關於在患者中抑制c-FMS的方法，其包含向患者投與式(I)化合物。

【實施方式】

發明詳細說明

本發明是有關原肌球蛋白相關之激酶抑制劑(Trk抑制劑)。本發明亦是有關於包含Trk抑制劑的醫藥組成物及Trk抑制劑與包含Trk抑制劑之醫藥組成物治療疾病的用途。本發明進一步是有關於Trk抑制劑治療發炎性疾病、自體免疫疾病、骨代謝缺陷與癌症的用途。本發明Trk抑制劑可用於治療骨關節炎(OA)、用於治療與OA有關的疼痛，以及用於抑制原肌球蛋白相關之激酶A (TrkA)、原肌球蛋白相關之激酶B (TrkB)、原肌球蛋白相關之激酶C (TrkC)，以及抑制c-FMS (群落刺激因子-1 (CSF-1)的細胞受體)。

原肌球蛋白相關之激酶(Trk)是具有高度親和力的受體，其受到被稱為神經生長素(NT)的可溶性生長因子所活化。TrkA，亦已知為第1型神經生長酪胺酸激酶受體，受到神經生長因子(NGF)活化。TrkB受到腦衍生的生長因子以及NT-4/5活化。TrkC受到NT3活化。Trk活化會活化下游激酶，而下游激酶涉入細胞訊號傳遞，包括細胞增生、存活、血管新生與轉移。Trk涉入一些疾病，包括OA。

本發明亦是有關於c-FMS (群落刺激因子-1 (CSF-1)的細胞受體)的抑制劑。C-FMS在調節巨噬細胞功能中扮演重要角色，且咸信在發炎性疾病、自體免疫疾病、骨代謝缺陷和癌症中扮演角色(Burns and Wilks, 2011, *Informa Healthcare*)。

OA是一種普遍且使人衰弱的關節疾病，其特徵在於慢性疼痛以及關節軟骨破壞。近來的臨床試驗已證實阻斷NGF在OA膝疼痛中的角色，在經靜

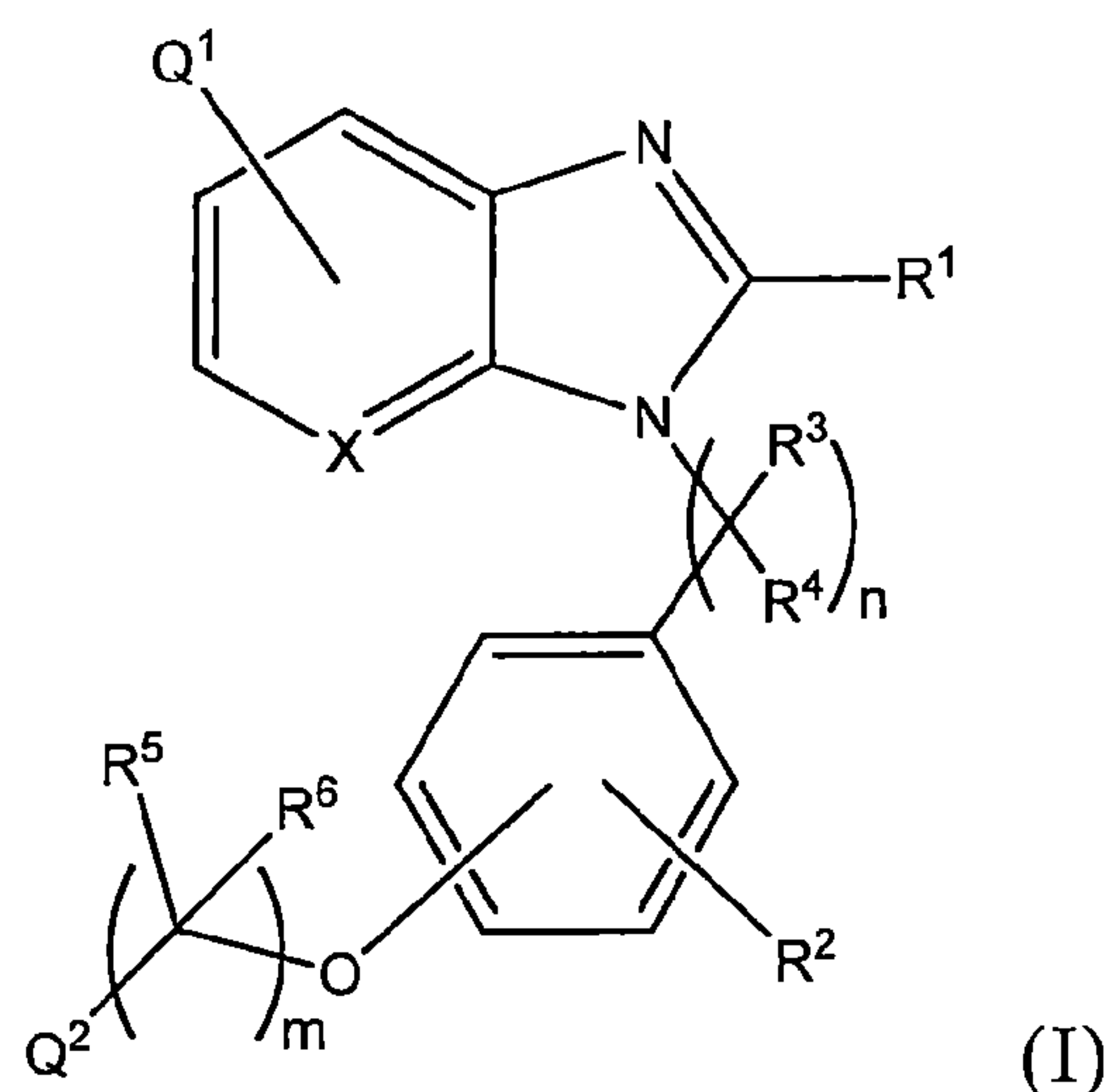
脈內輸注抗-NGF阻斷抗體治療的患者體內顯示明顯的疼痛緩解以及高反應率(Lane, 2010, *N Engl J Med*)。但是，這個治療方式可能會因為全身性抑制NGF訊號傳遞而致使不良事件風險增加(FDA Arthritis Advisory Committee Meeting to Discuss Safety Issues Related to the Anti-Nerve Growth Factor Agents; <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm286556.htm>)。因此，透過發展對NGF具高親和力之受體的Trk抑制劑，具體而言TrkA抑制劑，已挑選一種靶定NGF-媒介之OA疼痛的新穎方法(Nicol, 2007, *Molecular Interv*)。本發明的Trk抑制劑是局部遞送並藉此避免在靜脈內抗-NGF投藥的情況下觀察到的全身性分布。這個治療策略透過容許維持生理學上必須的NGF訊號傳遞(亦即感覺/交感神經維持、血管新生)在非局部位點提供提升的給藥便利性，且安全性更高。

本發明的Trk抑制劑為苯并咪唑衍生物。Trk抑制劑為用於局部投藥的小分子。



本發明是有關於包含Trk抑制劑的醫藥組成物。本發明亦是有關於使用Trk抑制劑抑制Trk的方法以及使用Trk抑制劑治療疾病的方法。本發明亦是有關於使用Trk抑制劑治療OA的方法、治療疼痛的方法，以及治療手術後疼痛的方法，以及治療與OA有關之疼痛的方法。Trk抑制劑以及包含Trk抑制劑的醫藥組成物可以多種劑型投與，包括用於局部遞送的注射劑。Trk抑制劑為在包含Trk抑制劑的醫藥組成物中的活性醫藥成分；Trk抑制劑也可以與其他活性成分共投與及/或共調配以供治療疾病，包括OA以及與OA有關的疼痛。

本發明是有關於具有式(I)結構的化合物：



其中：

n 為1、2、3、4或5；

m 為0、1、2、3或4；

Q^1 為H、鹵基或(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基，

其中(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₃-C₁₀)環烷基，或(C₂-C₉)雜環烷基視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，

其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基；

Q^2 為(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₃-C₁₀)環烷基或(C₂-C₉)雜環烷基，

其中(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₃-C₁₀)環烷基，或(C₂-C₉)雜環烷基視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、

(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，

其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基；

X為CH、N、鹵基或CR⁹，

其中R⁹為(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂；

R¹為H、鹵基、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₁-C₁₀)烷基胺，或NH₂；

R²為H、鹵基、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-O-，或NH₂；

R³與R⁴各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₁-C₁₀)烷基胺、O-(C₁-C₁₀)烷基，或NH₂，或R³和R⁴與其所附接的碳一起形成3至10員環，

其中3至10員環視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂；以及

R⁵與R⁶各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₁-C₁₀)烷基胺、O-(C₁-C₁₀)烷基，或NH₂，或R⁵和R⁶與其所附接的碳一起形成3至10員環，

其中3至10員環視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)

雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂；

或其醫藥上可接受之鹽。

在一個較佳具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其中n為1、2或3。在另一個具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其中n為1。在另一個具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其中n為2。在又另一個具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其中n為3。

在一個較佳具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其中m為0、1或2。在另一個具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其中m為0。在另一個具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其中m為1。在又另一個具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其中m為2。

在一個較佳具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其中n為1而m為1。

在一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中Q¹為H或(C₆-C₁₄)芳基或(C₂-C₉)雜芳基，視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中Q¹為H。在又另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中Q¹為(C₆-C₁₄)芳基，視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、

R^7R^8N- 、 $R^7R^8N(O)C-$ 、 $R^7(O)CR^8N-$ 、 F_3C- 、 $NC-$ 、 (C_3-C_{10}) 烷基(O)P-、 (C_3-C_{10}) 烷基-S-、 (C_3-C_{10}) 環烷基-S-、 (C_6-C_{14}) 芳基-S-、 (C_2-C_9) 雜烷基-S-、 (C_2-C_9) 雜環烷基-S-、 (C_2-C_9) 雜芳基-S-、 (C_3-C_{10}) 烷基(O)S-、 (C_3-C_{10}) 環烷基(O)S-、 (C_6-C_{14}) 芳基(O)S-、 (C_2-C_9) 雜烷基(O)S-、 (C_2-C_9) 雜環烷基(O)S-、 (C_2-C_9) 雜芳基(O)S-、 (C_3-C_{10}) 烷基-O₂S-、 (C_3-C_{10}) 環烷基-O₂S-、 (C_6-C_{14}) 芳基-O₂S-、 (C_2-C_9) 雜烷基-O₂S-、 (C_2-C_9) 雜環烷基-O₂S-、 (C_2-C_9) 雜芳基-O₂S-，或 $R^7R^8NO_2S-$ ，其中 R^7 與 R^8 各自獨立地為H、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 雜烷基、 (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_2-C_9) 雜環烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基。在又另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中 Q^1 為 (C_2-C_9) 雜芳基，視情況經一至四個選自以下的基團取代： (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 雜烷基、 (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_2-C_9) 雜環烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺、 (C_1-C_{10}) 烷基-C(O)O-、COOH- (C_1-C_{10}) 烷基、COOH- (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基-O-、-OH、-NH₂、 R^7R^8N- 、 $R^7R^8N(O)C-$ 、 $R^7(O)CR^8N-$ 、 F_3C- 、 $NC-$ 、 (C_3-C_{10}) 烷基(O)P-、 (C_3-C_{10}) 烷基-S-、 (C_3-C_{10}) 環烷基-S-、 (C_6-C_{14}) 芳基-S-、 (C_2-C_9) 雜烷基-S-、 (C_2-C_9) 雜環烷基-S-、 (C_2-C_9) 雜芳基-S-、 (C_3-C_{10}) 烷基(O)S-、 (C_3-C_{10}) 環烷基(O)S-、 (C_6-C_{14}) 芳基(O)S-、 (C_2-C_9) 雜烷基(O)S-、 (C_2-C_9) 雜環烷基(O)S-、 (C_2-C_9) 雜芳基(O)S-、 (C_3-C_{10}) 烷基-O₂S-、 (C_3-C_{10}) 環烷基-O₂S-、 (C_6-C_{14}) 芳基-O₂S-、 (C_2-C_9) 雜烷基-O₂S-、 (C_2-C_9) 雜環烷基-O₂S-、 (C_2-C_9) 雜芳基-O₂S-，或 $R^7R^8NO_2S-$ ，其中 R^7 與 R^8 各自獨立地為H、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 雜烷基、 (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_2-C_9) 雜環烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基。

在一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中 Q^2 為 (C_6-C_{14}) 芳基或 (C_2-C_9) 雜芳基，視情況經一至四個選自以下的基團取代： (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 雜烷基、 (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_2-C_9) 雜環烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺、 (C_1-C_{10}) 烷基-C(O)O-、COOH- (C_1-C_{10}) 烷基、COOH- (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基-O-、-OH、-NH₂、 R^7R^8N- 、 $R^7R^8N(O)C-$ 、 $R^7(O)CR^8N-$ 、 F_3C- 、 $NC-$ 、 (C_3-C_{10}) 烷基(O)P-、 (C_3-C_{10}) 烷基-S-、 (C_3-C_{10}) 環烷基-S-、 (C_6-C_{14}) 芳基-S-、 (C_2-C_9) 雜烷基-S-、 (C_2-C_9) 雜環烷基-S-、 (C_2-C_9) 雜芳基-S-、 (C_3-C_{10}) 烷基(O)S-、 (C_3-C_{10}) 環烷基(O)S-、 (C_6-C_{14}) 芳基(O)S-、 (C_2-C_9) 雜烷基(O)S-、 (C_2-C_9) 雜環烷基(O)S-、 (C_2-C_9) 雜芳基(O)S-、

(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中Q²為(C₆-C₁₄)芳基，視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基。在又另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中Q²為(C₂-C₉)雜芳基，視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基。

在一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中X為

CH或N。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中X為CH。在又另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中X為N。

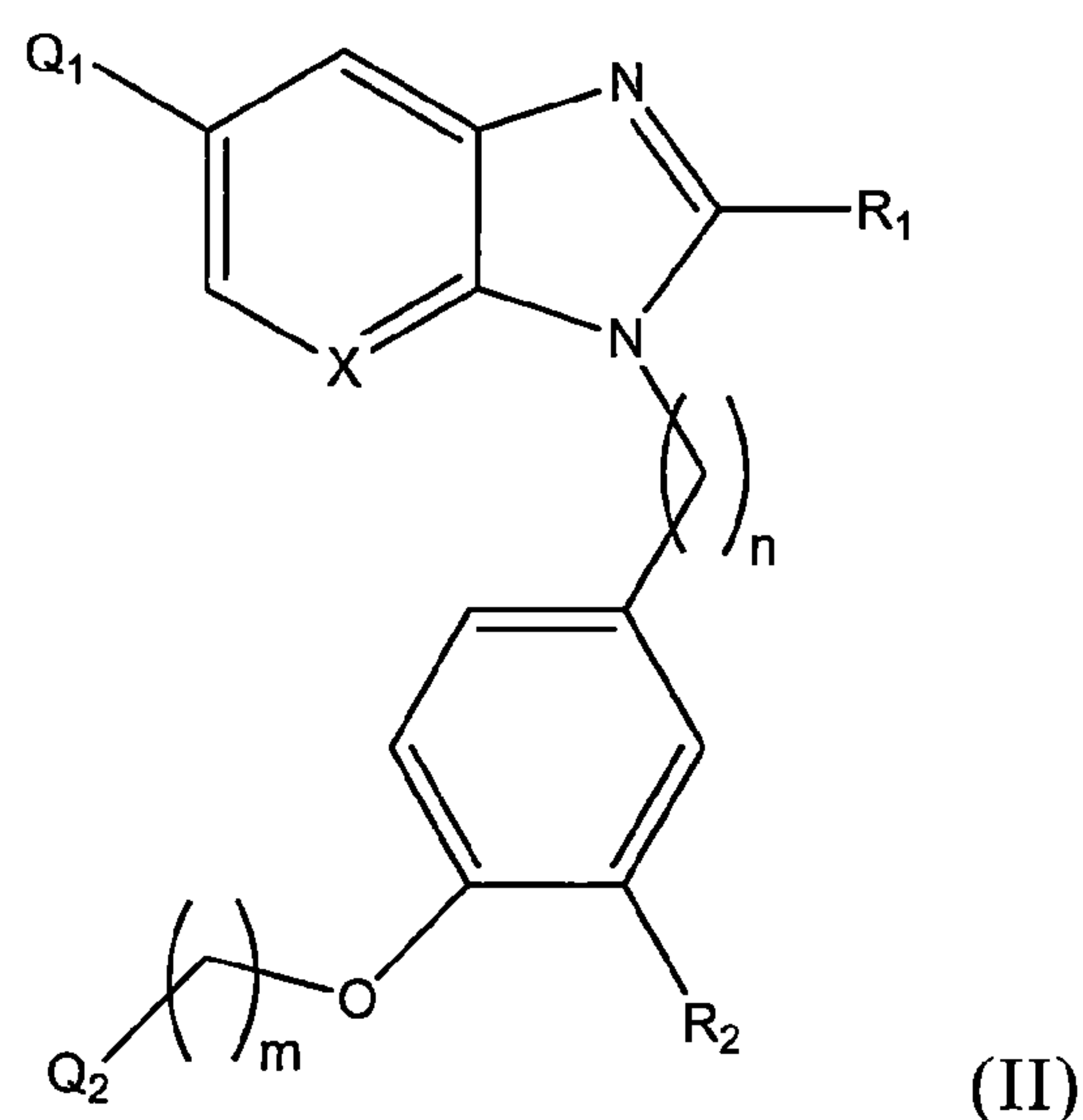
在一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中 R^1 為H、鹵基、 NH_2 ，或 (C_1-C_{10}) 烷基。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中 R^1 為H。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中 R^1 為鹵基。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中 R^1 為 NH_2 。在又另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中 R^1 為 (C_1-C_{10}) 烷基。

在一個較佳具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其中 R^2 為H、鹵基、 (C_1-C_{10}) 烷基，或 (C_1-C_{10}) 烷基-O-。在另一個具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其中 R^2 為H。在另一個具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其中 R^2 為鹵基。在另一個具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其中 R^2 為 (C_1-C_{10}) 烷基。在另一個具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其中 R^2 為 (C_1-C_{10}) 烷基-O-。在又另一個具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其中 R^2 為 CH_3-O- 或 CH_3-CH_2-O- 。

在一個較佳具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其中 R^3 與 R^4 各自為H。

在一個較佳具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其中 R^5 與 R^6 各自為H。

在一個較佳具體例中，本發明是有關於式(I)化合物，其具有式(II)的結構：



或其醫藥上可接受之鹽。

在一個較佳具體例中，本發明是有關於式(II)化合物，其中n為1、2或3。在另一個具體例中，本發明是有關於式(II)化合物，其中n為1。在另一個具體例中，本發明是有關於式(II)化合物，其中n為2。在又另一個具體例中，本發明是有關於式(II)化合物，其中n為3。

在一個較佳具體例中，本發明是有關於式(II)化合物，其中m為0、1或2。在另一個具體例中，本發明是有關於式(II)化合物，其中m為0。在另一個具體例中，本發明是有關於式(II)化合物，其中m為1。在又另一個具體例中，本發明是有關於式(II)化合物，其中m為2。

在一個較佳具體例中，本發明是有關於式(II)化合物，其中n為1而m為1。

在一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於式(II)化合物，其中Q¹為H或(C₆-C₁₄)芳基或(C₂-C₉)雜芳基，視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，其中R⁷

與 R^8 各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(II)化合物，其中 Q^1 為H。在又另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(II)化合物，其中 Q^1 為(C₆-C₁₄)芳基，視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、 R^7R^8N -、 $R^7R^8N(O)C$ -、 $R^7(O)CR^8N$ -、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或 $R^7R^8NO_2S$ -，其中 R^7 與 R^8 各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基。在又另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(II)化合物，其中 Q^1 為(C₂-C₉)雜芳基，視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、 R^7R^8N -、 $R^7R^8N(O)C$ -、 $R^7(O)CR^8N$ -、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或 $R^7R^8NO_2S$ -，其中 R^7 與 R^8 各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基。

在一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於式(II)化合物，其中 Q^2 為(C₆-C₁₄)芳基或(C₂-C₉)雜芳基，視情況經一至四個選自以下的基團取代：

(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(II)化合物，其中Q²為(C₆-C₁₄)芳基，視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基。在又另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(II)化合物，其中Q²為(C₂-C₉)雜芳基，視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷

基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基。

在一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於式(II)化合物，其中X為CH或N。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(II)化合物，其中X為CH。在又另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(II)化合物，其中X為N。

在一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於式(II)化合物，其中R¹為H、鹵基、NH₂，或(C₁-C₁₀)烷基。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(II)化合物，其中R¹為H。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(II)化合物，其中R¹為鹵基。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(II)化合物，其中R¹為NH₂。在又另一個具體例中，本發明進一步是有關於式(II)化合物，其中R¹為(C₁-C₁₀)烷基。

在一個較佳具體例中，本發明是有關於式(II)化合物，其中R²為H、鹵基、(C₁-C₁₀)烷基，或(C₁-C₁₀)烷基-O-。在另一個具體例中，本發明是有關於式(II)化合物，其中R²為H。在另一個具體例中，本發明是有關於式(II)化合物，其中R²為鹵基。在另一個具體例中，本發明是有關於式(II)化合物，其中R²為(C₁-C₁₀)烷基。在另一個具體例中，本發明是有關於式(II)化合物，其中R²為(C₁-C₁₀)烷基-O-。在又另一個具體例中，本發明是有關於式(II)化合物，其中R²為CH₃-O-，或CH₃-CH₂-O-。

在一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於式(I)化合物，其中該化合物是選自：

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(咪啉-5-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪

唑-2-胺，

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-(2-嗎啉基乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺，

(5-(2-胺基-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-2-基)氧化二甲基膦，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-(哌啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑，

3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺，

(5-(2-胺基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶-2-基)氧化二甲基膦，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)哌啶-4-基)丙-2-胺，

4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嗎啉，

6-(4-環丙基哌啶-1-基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

(S)-1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡咯啶-2-甲酸，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

3-(3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，

3-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡

啉-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑，

2-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡

啉-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑，

2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]

吡啶-6-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺，以及

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-(哌啶-3-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

在一個較佳具體例中，本發明進一步有關於包含式(I)化合物的醫藥組成物。在又另一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於包含式(II)化合物的醫藥組成物。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於包含式(I)化合物的醫藥組成物，其中該化合物選自：

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(嘧啶-5-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

(5-(2-胺基-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)吡啶-2-基)氧化二甲基膦，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，

1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-(哌啶-3-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑，

3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺，

(5-(2-胺基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)吡啶-2-基)氧化二甲基膦，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-甲基哌啶-1-

基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，
 2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)哌啶-4-基)丙-2-胺，
 4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)嗎啉，
 6-(4-環丙基哌啶-1-基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶
 (S)-1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)吡咯啶-2-甲酸，
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，
 3-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑，
 2-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑，
 2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺，以及
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-(哌啶-3-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

在一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於治療發炎性疾病、自體免疫疾病、骨代謝缺陷或癌症的方法，包含向患者投與式(I)化合物。在又另一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於治療發炎性疾病、自體免疫疾病、骨代謝缺陷或癌症的方法，包含向患者投與式(II)化合物。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於治療發炎性疾病、自體免疫疾病、骨代謝缺陷或癌症的方法，包含向患者投與式(I)化合物，其中該化合物是選自：
 1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-

苯并[d]咪唑-2-胺

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(嘧啶-5-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-胺，

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-胺，

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-胺，

(5-(2-胺基-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-2-基)氧化二甲基磷，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，

1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-(哌啶-3-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑，

3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺，

(5-(2-胺基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)吡啶-2-基)氧化二甲基磷，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，

2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)哌啶-4-基)丙-2-胺，

4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)嗎啉，

6-(4-環丙基哌啶-1-基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

(*S*)-1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)吡咯啶-2-甲酸，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡

唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，

3-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑，

2-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑，

2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺，以及

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-(哌啶-3-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

在一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於治療骨關節炎的方法，包含向患者投與式(I)化合物。在又另一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於治療骨關節炎的方法，包含向患者投與式(II)化合物。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於治療骨關節炎的方法，包含向患者投與式(I)化合物，其中該化合物是選自：

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(嘧啶-5-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

(5-(2-胺基-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)吡啶-2-基)氧化二甲基磷，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，

1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-(哌啶-3-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑，

3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-
 咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺，
 (5-(2-胺基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]
 吡啶-6-基)吡啶-2-基)氧化二甲基膦，
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-甲基哌啶-1-
 基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，
 2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]
 吡啶-6-基)哌啶-4-基)丙-2-胺，
 4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡
 啶-6-基)嗎啉，
 6-(4-環丙基哌啶-1-基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲
 基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬
 -2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶
 (S)-1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]
 吡啶-6-基)吡咯啶-2-甲酸，
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡
 啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡
 啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，
 3-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡
 啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑，
 2-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡
 啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑，
 2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]
 吡啶-6-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺，以及
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-(哌啶-3-
 基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

在一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於治療疼痛的方法，包含
 向患者投與式(I)化合物。在一個具體例中，由式(I)化合物治療的疼痛為手

術後疼痛。在又另一個具體例中，本發明進一步是有關於治療疼痛的方法，包含向患者投與式(II)化合物。在另一個具體例中，由式(II)化合物治療的疼痛為手術後疼痛。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於治療疼痛的方法以及治療手術後疼痛的方法，包含向患者投與式(I)化合物，其中該化合物選自：

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺，

(5-(2-胺基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)吡啶-2-基)氧化二甲基磷，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，以及

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

在一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於治療與骨關節炎有關之疼痛的方法，包含向患者投與式(I)化合物。在又另一個具體例中，本發明進一步是有關於治療與骨關節炎有關之疼痛的方法，包含向患者投與式(II)化合物。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於治療與骨關節炎有關之疼痛的方法，包含向患者投與式(I)化合物，其中該化合物選自：

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(嘧啶-5-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

(5-(2-胺基-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)吡啶-2-基)氧化二甲基磷，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
 1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-(哌啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑，
 3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺，
 (5-(2-胺基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶-2-基)氧化二甲基膦，
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
 2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)哌啶-4-基)丙-2-胺，
 4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嗎啉，
 6-(4-環丙基哌啶-1-基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
 (S)-1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡咯啉-2-甲酸，
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
 3-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑，
 2-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑，
 2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺，以及

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-(哌啶-3-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

在一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於抑制原肌球蛋白相關之激酶A的方法，包含向患者投與式(I)化合物。在又另一個具體例中，本發明進一步是有關於抑制原肌球蛋白相關之激酶A的方法，包含向患者投與式(II)化合物。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於抑制原肌球蛋白相關之激酶A的方法，包含向患者投與式(I)化合物，其中該化合物選自：

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(嘧啶-5-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

(5-(2-胺基-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)吡啶-2-基)氧化二甲基膦，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，

1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-(哌啶-3-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑，

3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺，

(5-(2-胺基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)吡啶-2-基)氧化二甲基膦，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，

2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)哌啶-4-基)丙-2-胺，

4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡

啖-6-基)嗎啉，

6-(4-環丙基哌啶-1-基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

(*S*)-1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)吡咯啉-2-甲酸，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，

3-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑，

2-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑，

2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺，以及

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-(哌啶-3-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

在一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於抑制原肌球蛋白相關之激酶B的方法，包含向患者投與式(I)化合物。在又另一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於抑制原肌球蛋白相關之激酶B的方法，包含向患者投與式(II)化合物。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於抑制原肌球蛋白相關之激酶B的方法，包含向患者投與式(I)化合物，其中該化合物選自：

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(嘧啶-5-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-(2-嗎啉基乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺，
 (5-(2-胺基-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-2-基)氧化二甲基膦，
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
 1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-(哌啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑，
 3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺，
 (5-(2-胺基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶-2-基)氧化二甲基膦，
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
 2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)哌啶-4-基)丙-2-胺，
 4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嗎啉，
 6-(4-環丙基哌啶-1-基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
 (S)-1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡咯啶-2-甲酸，
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶，
 3-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑，

2-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑，

2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺，以及

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-(哌啶-3-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

在一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於抑制原肌球蛋白相關之激酶C的方法，包含向患者投與式(I)化合物。在又另一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於抑制原肌球蛋白相關之激酶C的方法，包含向患者投與式(II)化合物。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於抑制原肌球蛋白相關之激酶C的方法，包含向患者投與式(I)化合物，其中該化合物選自：

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(嘧啶-5-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

(5-(2-胺基-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)吡啶-2-基)氧化二甲基膦，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，

1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-(哌啶-3-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑，

3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺，

(5-(2-胺基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)吡啶-2-基)氧化二甲基膦，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-甲基哌啶-1-

基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，
 2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)哌啶-4-基)丙-2-胺，
 4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)嗎啉，
 6-(4-環丙基哌啶-1-基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶
 (S)-1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)吡咯啶-2-甲酸，
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，
 3-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑，
 2-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑，
 2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺，以及
 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-(哌啶-3-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

在一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於抑制c-FMS的方法，包含向患者投與式(I)化合物。在又另一個較佳具體例中，本發明進一步是有關於抑制c-FMS的方法，包含向患者投與式(II)化合物。在另一個具體例中，本發明進一步是有關於抑制c-FMS的方法，包含向患者投與式(I)化合物，其中該化合物選自：

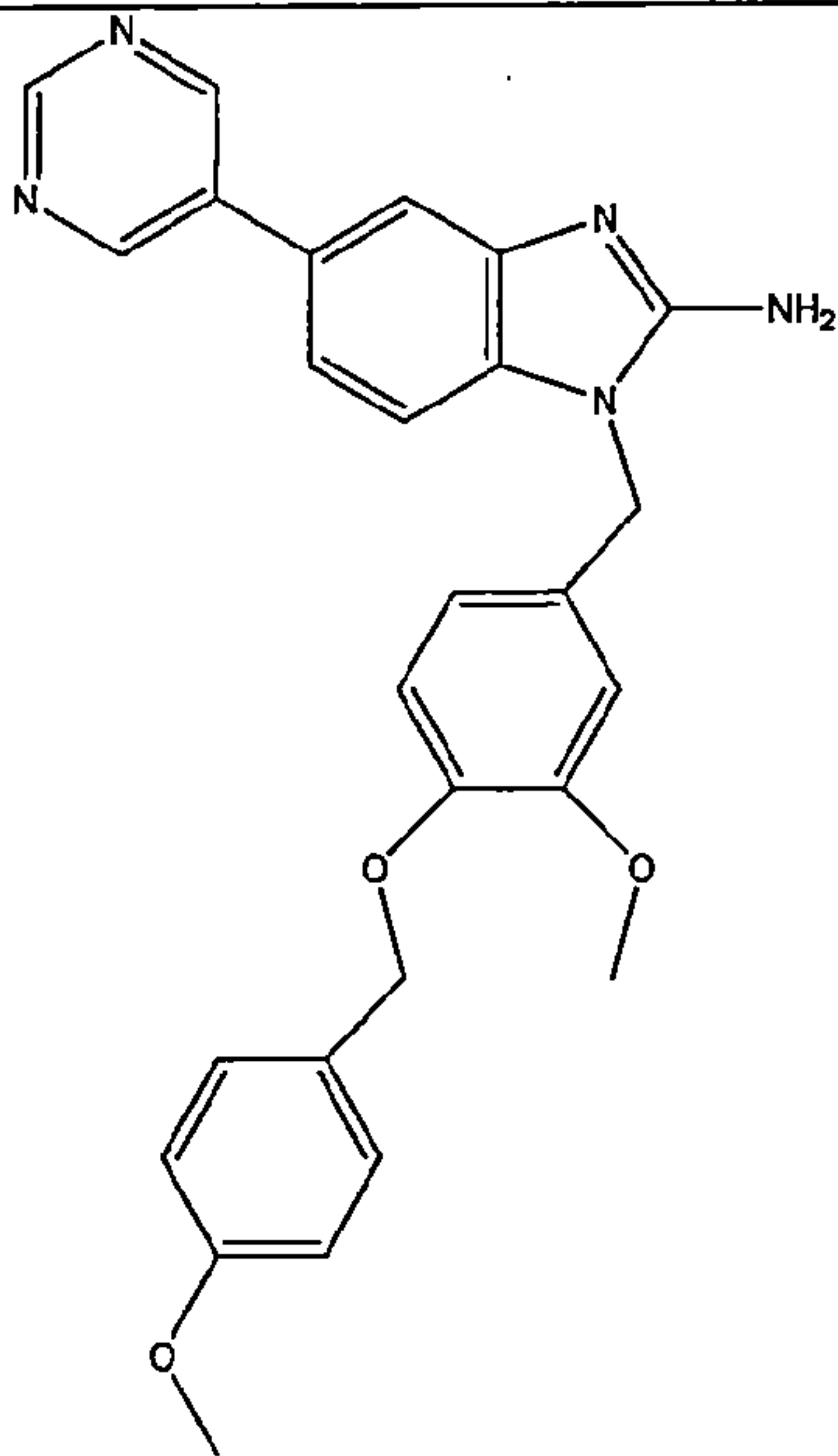
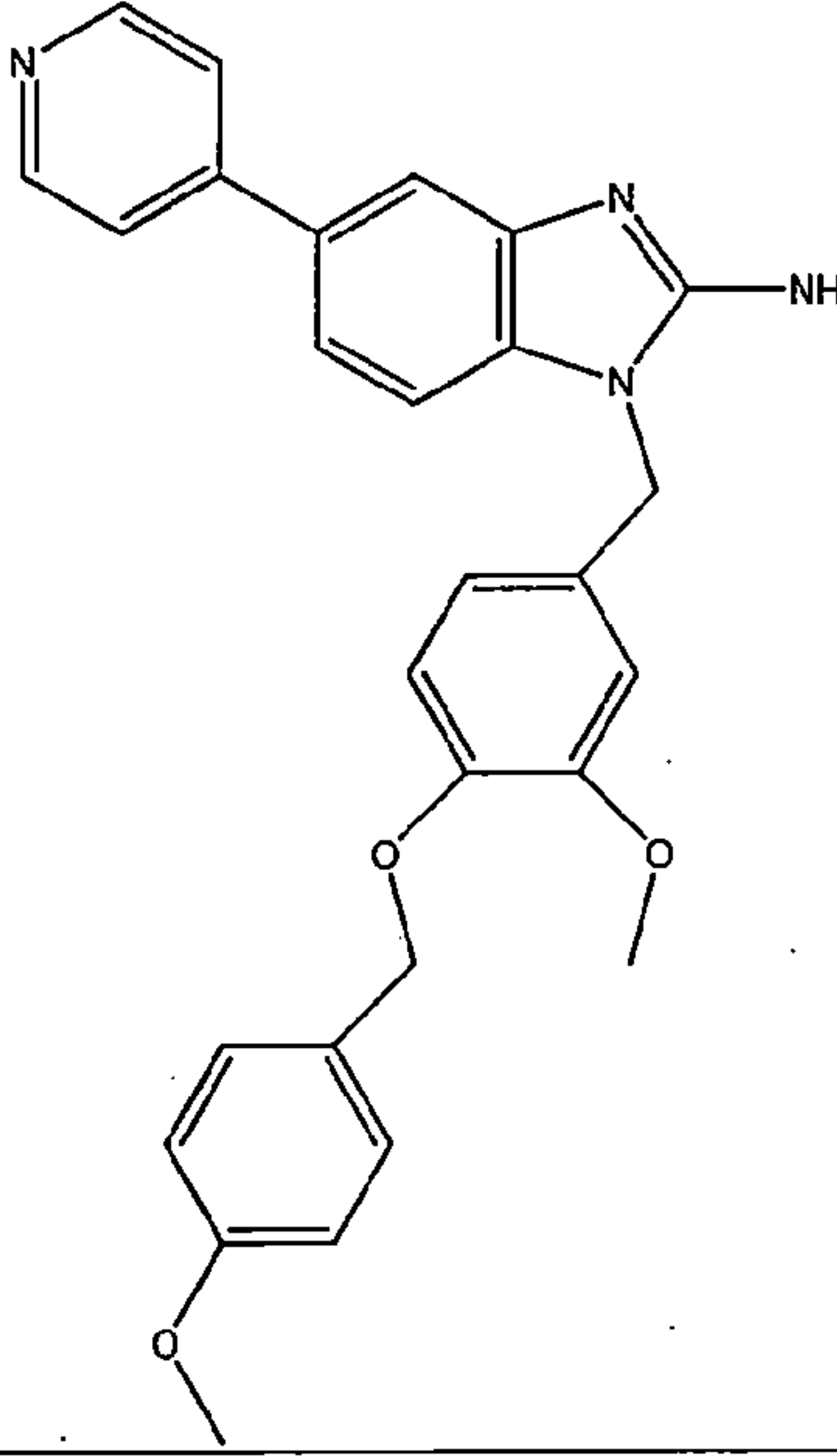
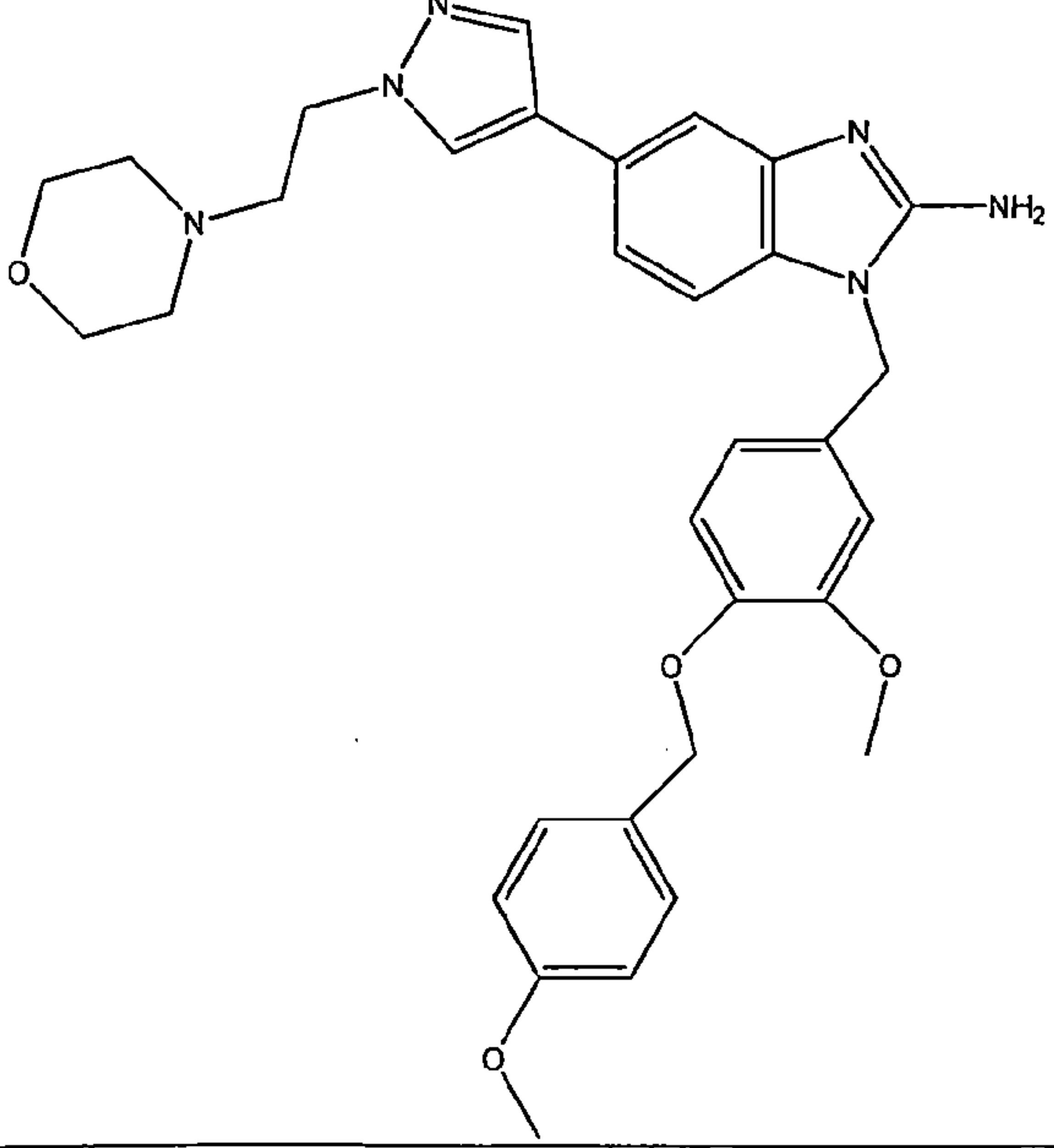
1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，

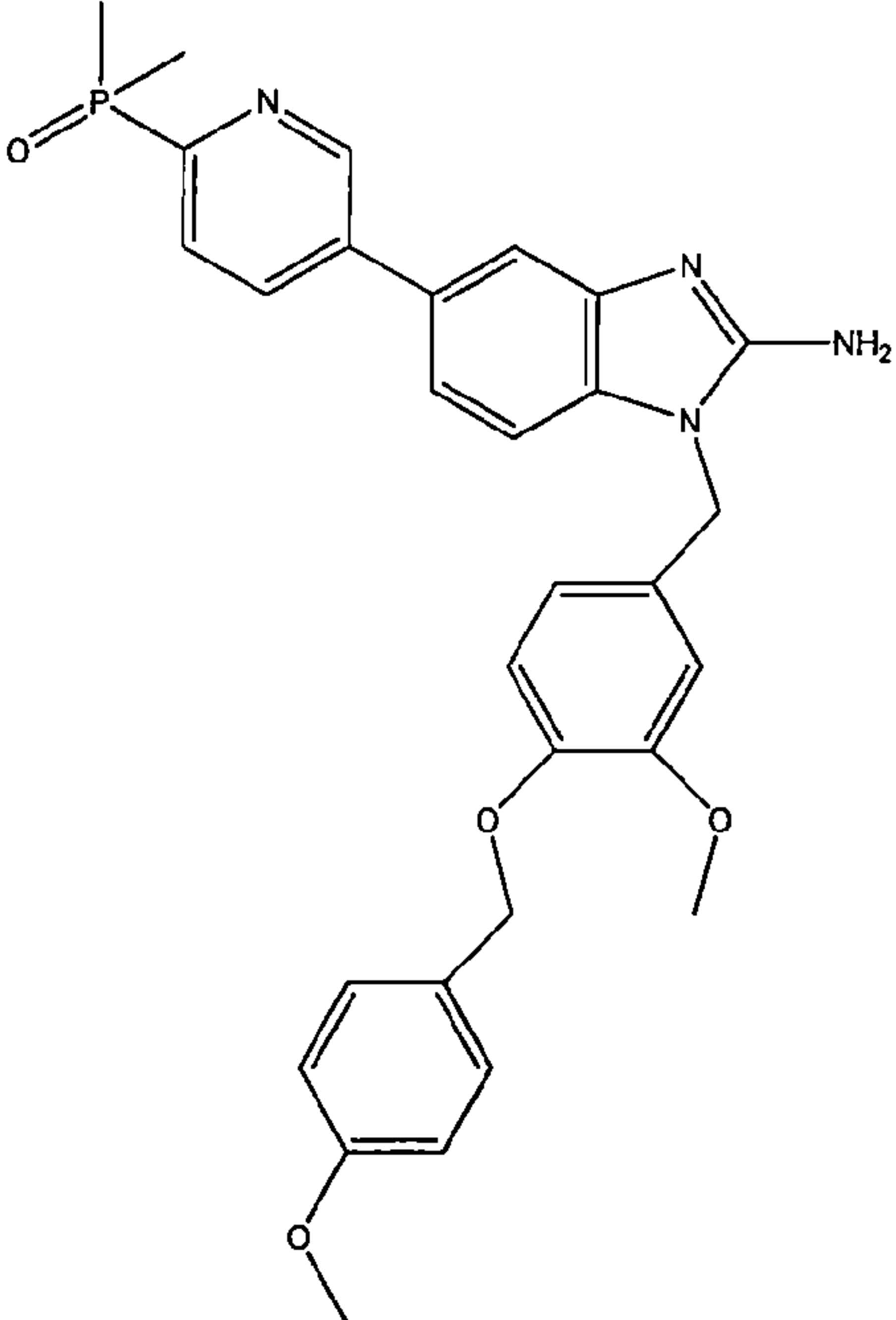
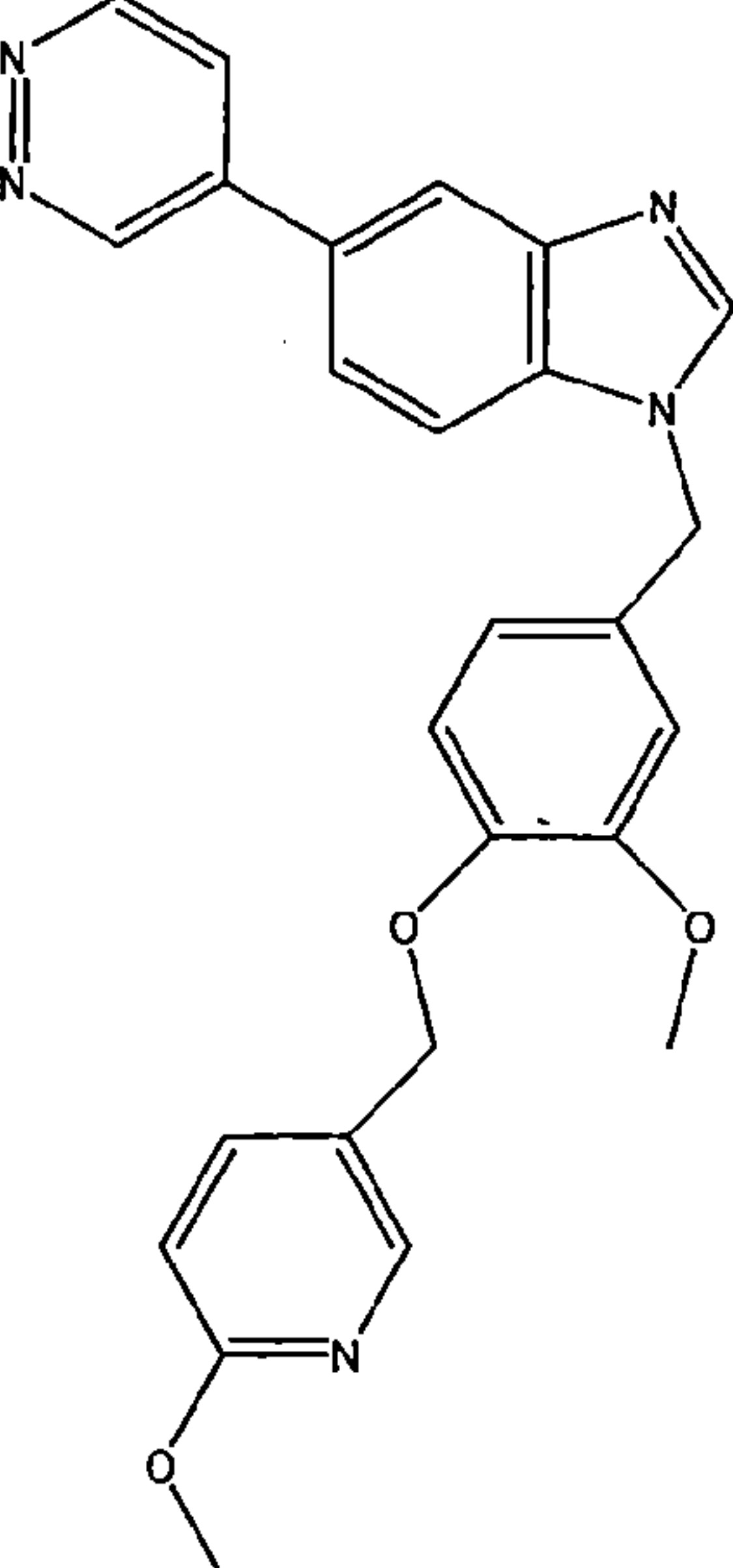
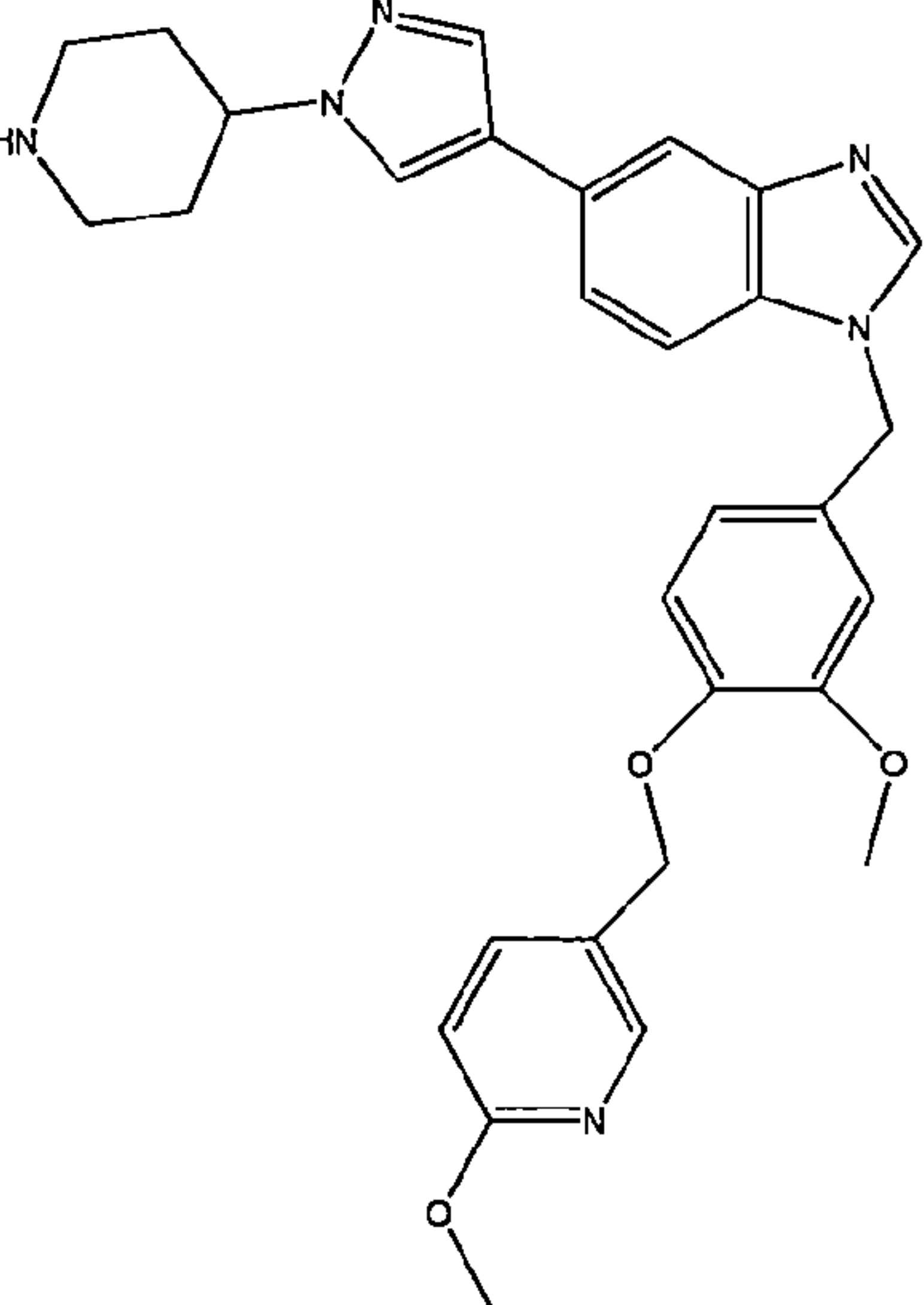
3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺，
(5-(2-胺基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)吡啶-2-基)氧化二甲基磷，
3-(3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，以及
3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

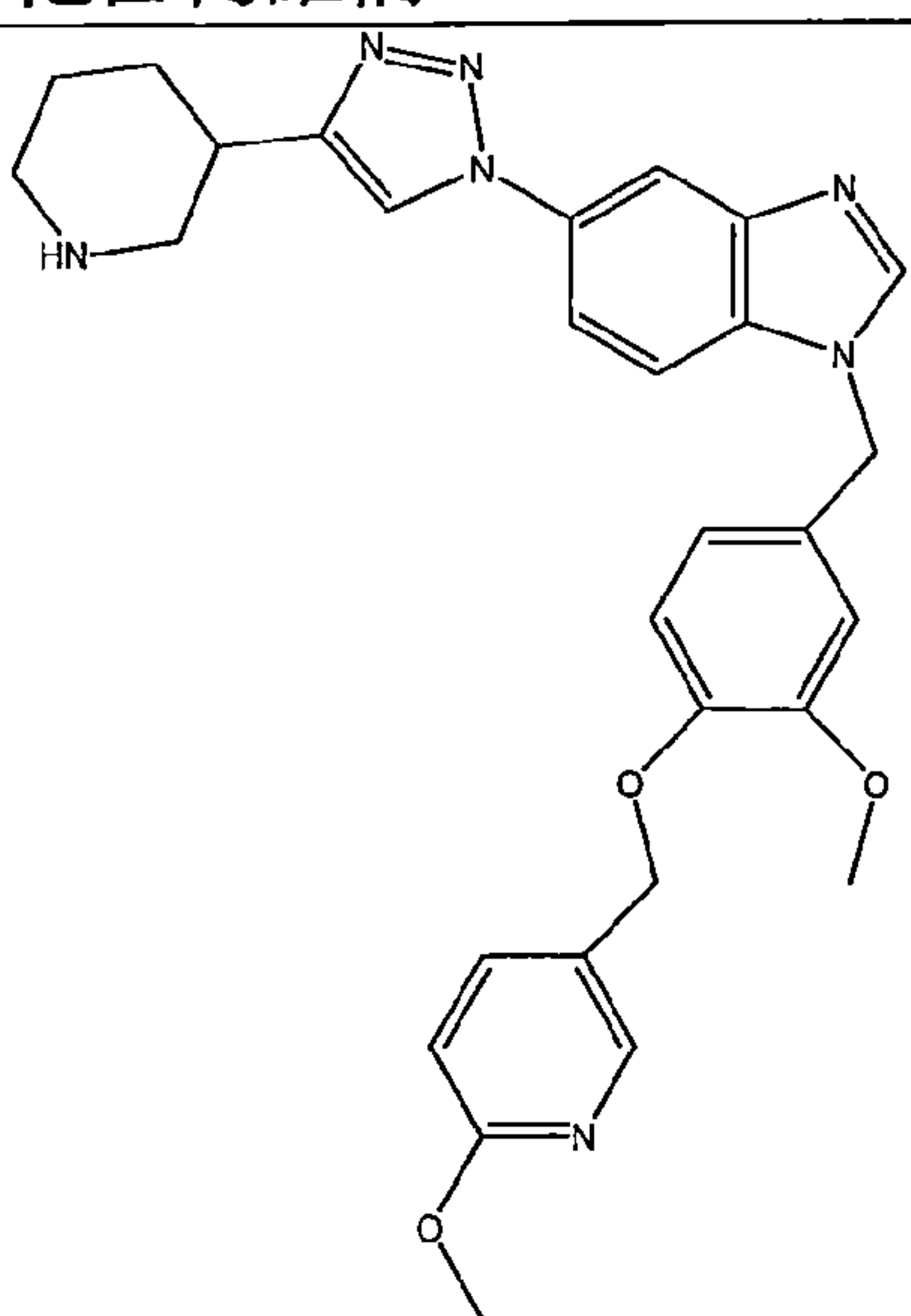
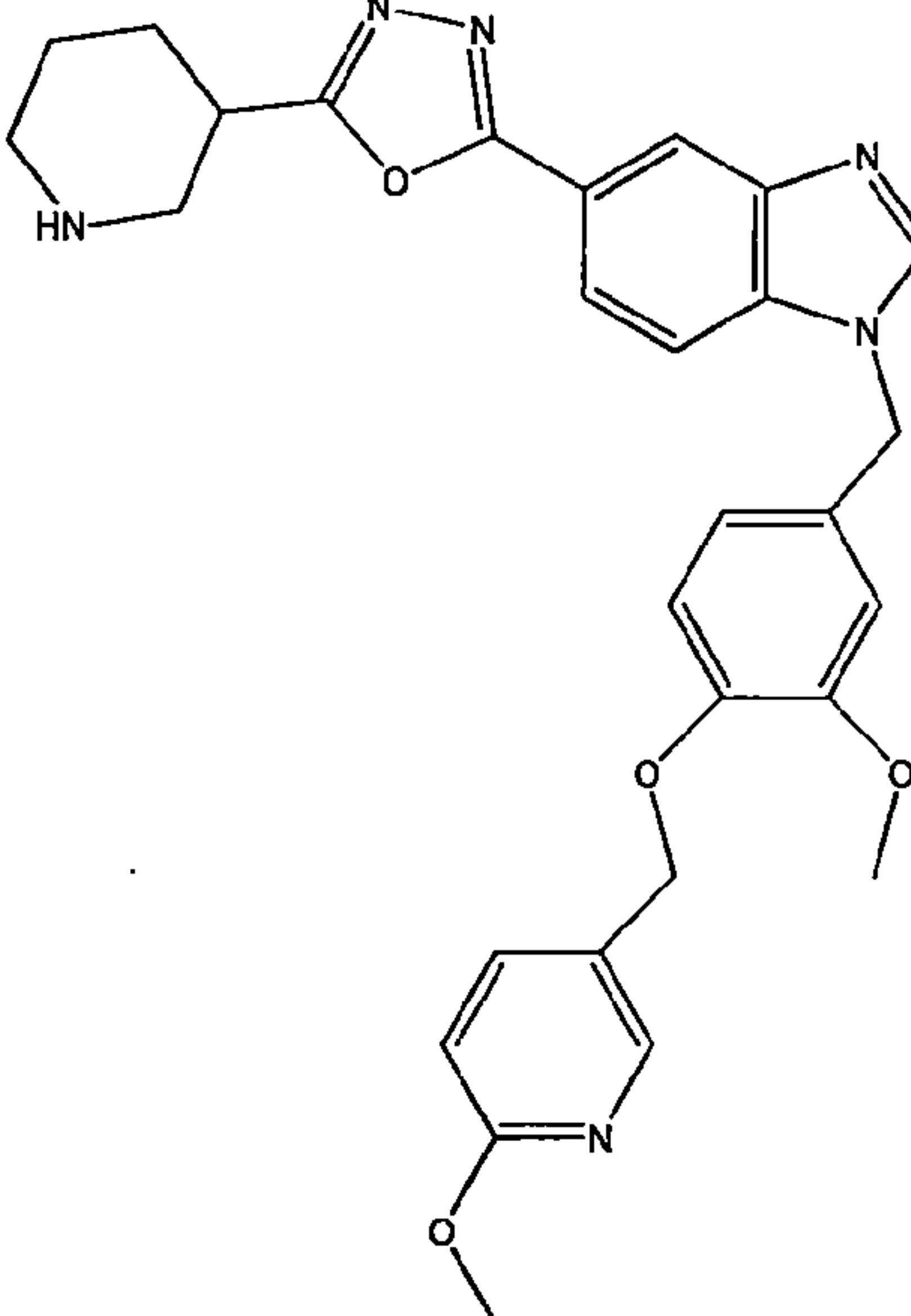
依據式(I)之適當Trk抑制劑的非限制性實例呈現於表1中。要理解，表1中所呈現的任一結構也包括其醫藥上可接受之鹽。較佳醫藥上可接受之陰離子包括，但不限於鹵化物、碳酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫酸氫根、氫氧根、硝酸根、過硫酸根、磷酸根、亞硫酸根、乙酸根、抗壞血酸根、苯甲酸根、檸檬酸根、檸檬酸二氫根、檸檬酸氫根、草酸根、琥珀酸根、酒石酸根、牛膽酸根、甘膽酸根及膽酸根。最佳醫藥上可接受之陰離子包括鹵化物、碳酸根及碳酸氫根。

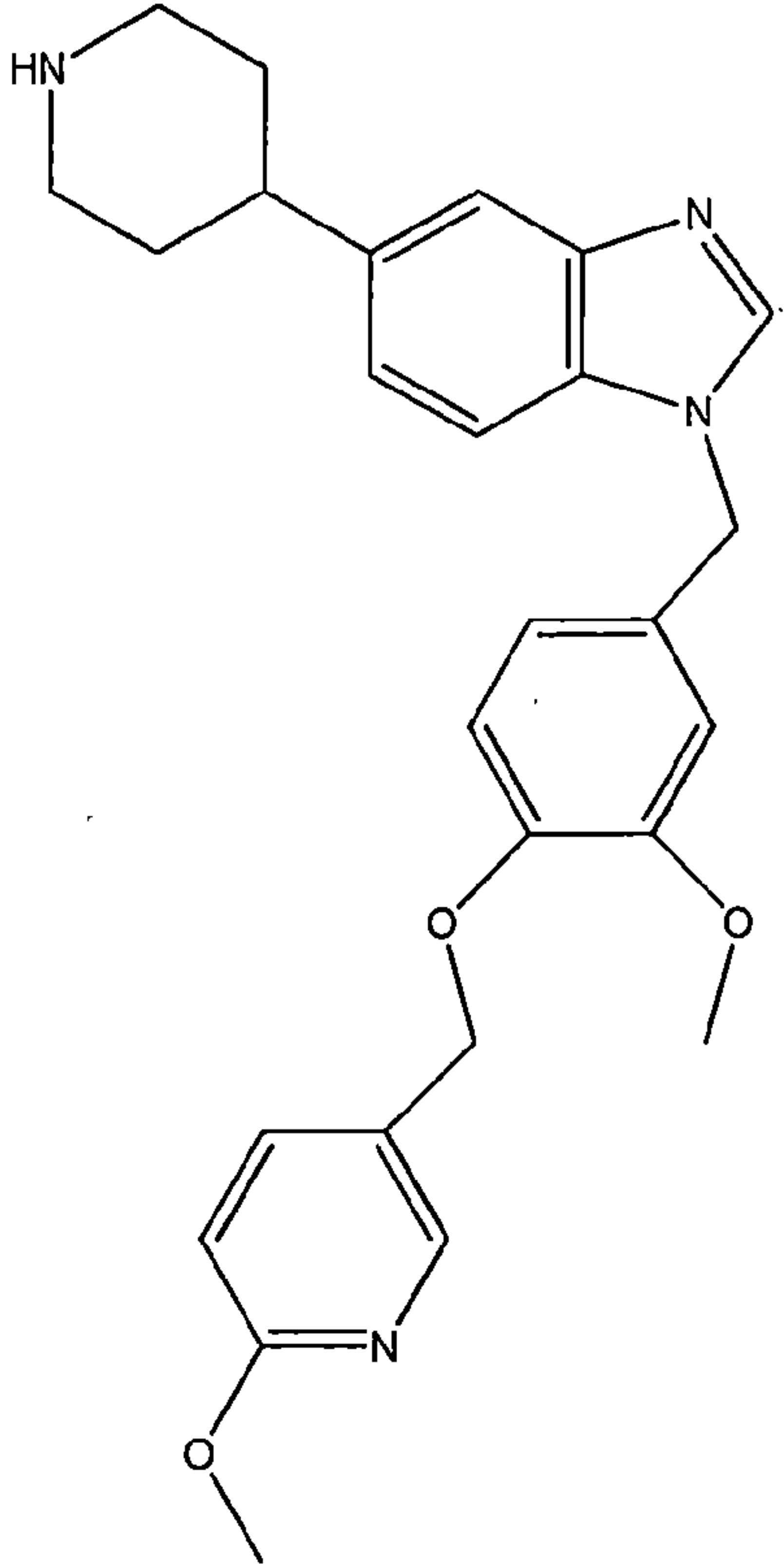
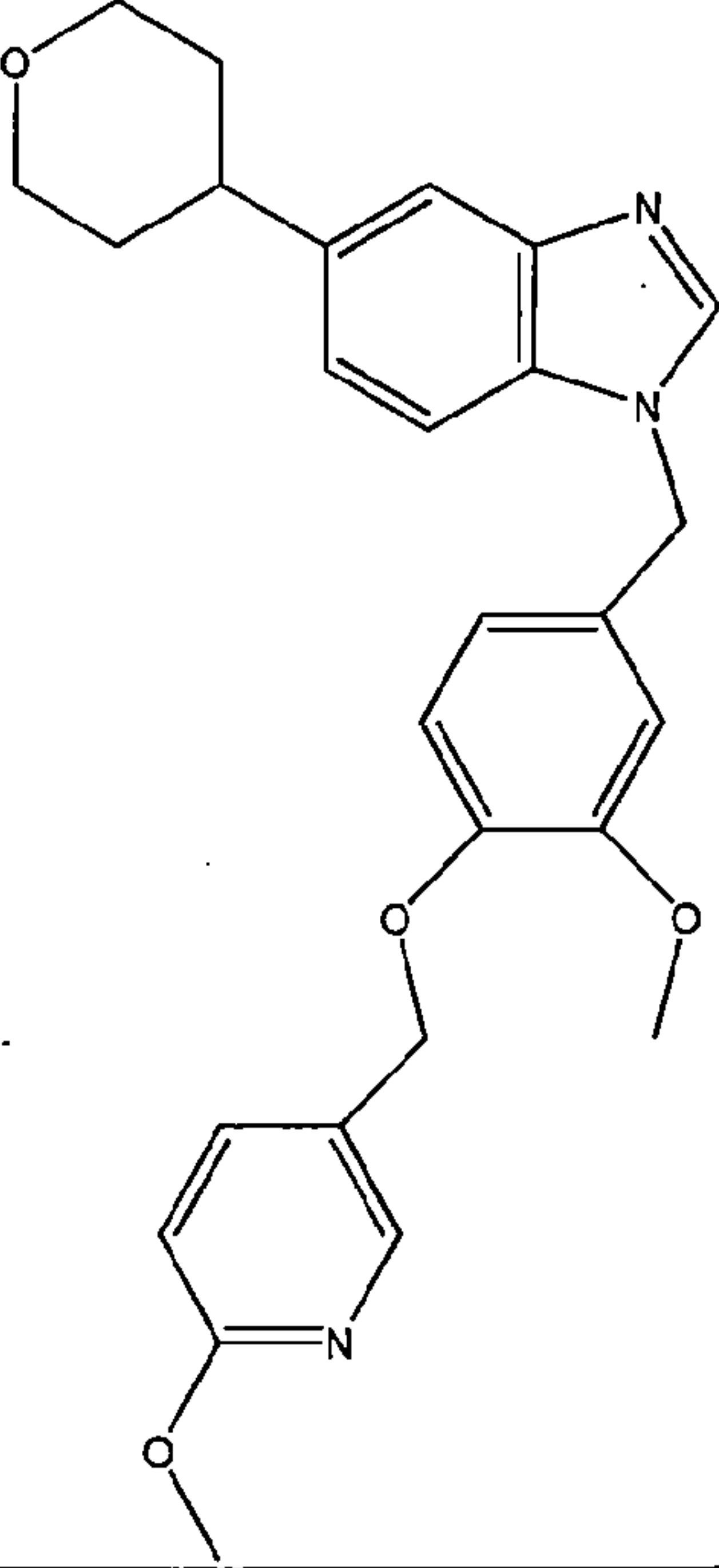
表1：Trk抑制劑

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-1	1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-2-胺	

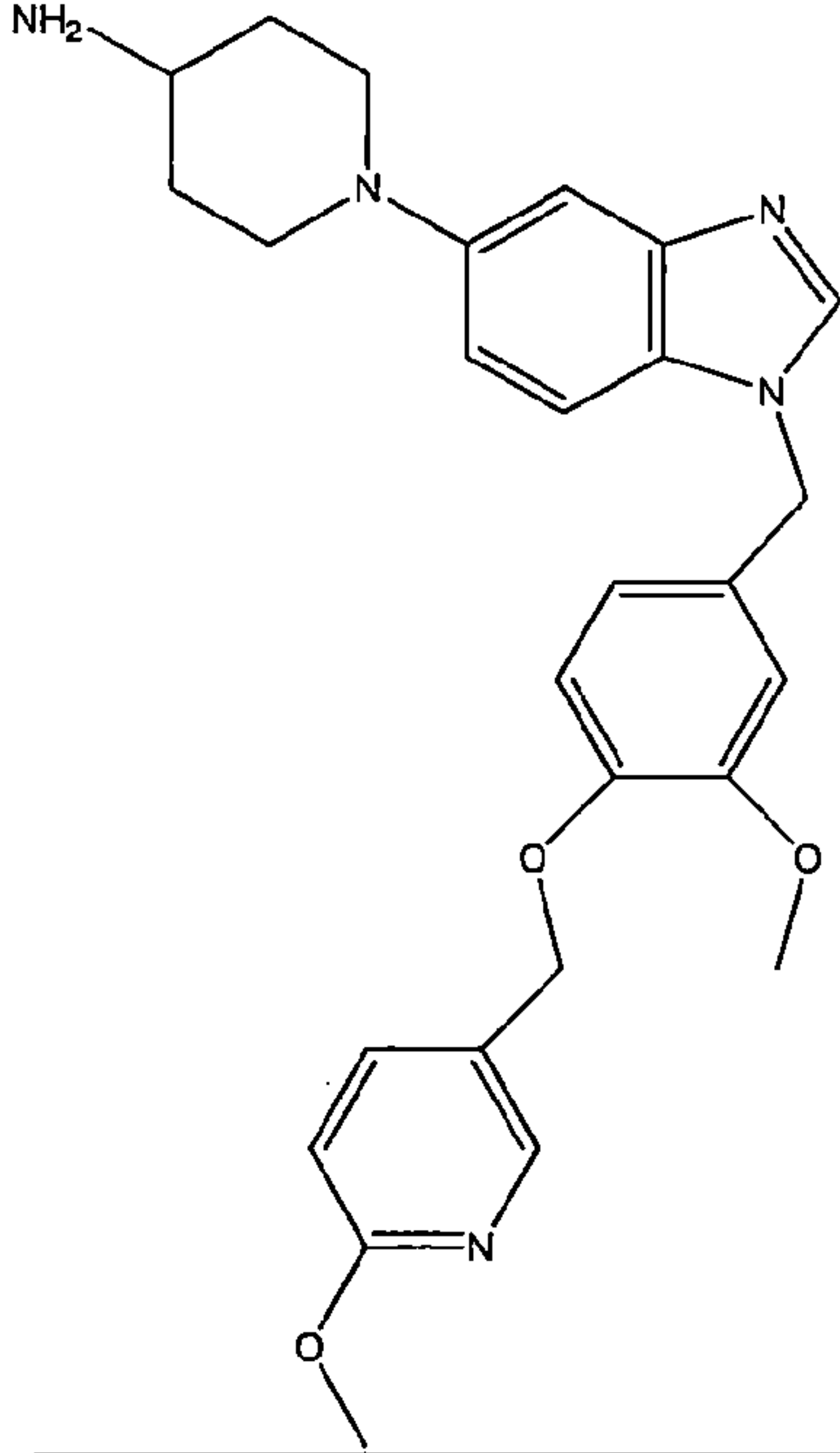
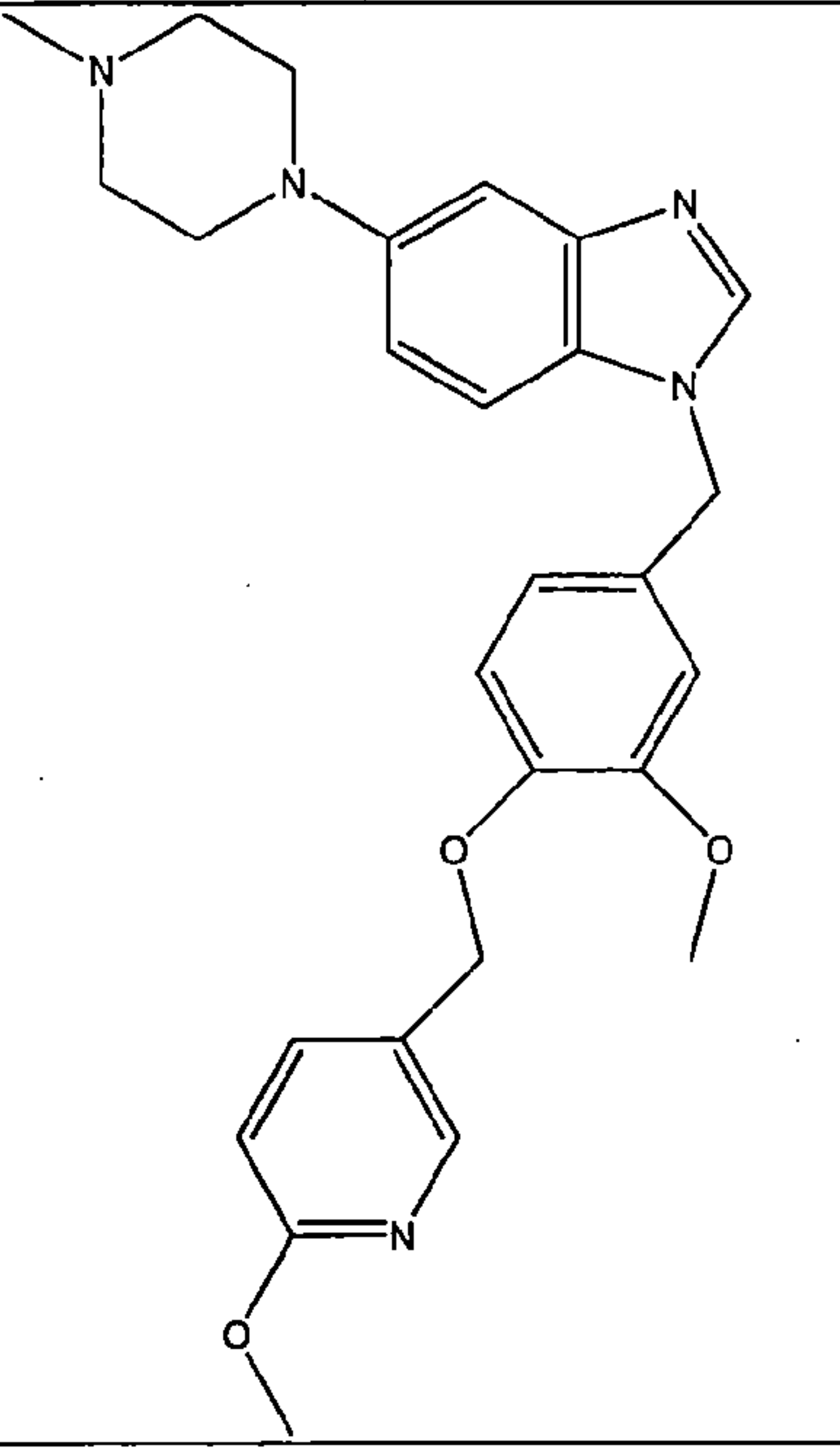
實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-2-1	1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基 苯甲基)氧基)苯甲 基)-5-(嘧啶-5-基)-1 <i>H</i> -苯 并[d]咪唑-2-胺	
Ex. 3-2-2	1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基 苯甲基)氧基)苯甲 基)-5-(吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -苯 并[d]咪唑-2-胺	
Ex. 3-2-3	1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基 苯甲基)氧基)苯甲 基)-5-(1-(2-嗎啉基乙 基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -苯 并[d]咪唑-2-胺	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-3	(5-(2-胺基-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)吡啶-2-基)氧化二甲基磷	
Ex. 3-4	1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(嘧啶-5-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑	
Ex. 3-5	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-6	1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-(哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑	
Ex. 3-7	2-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-8	1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑	
Ex. 3-9	4-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)嗎啉	

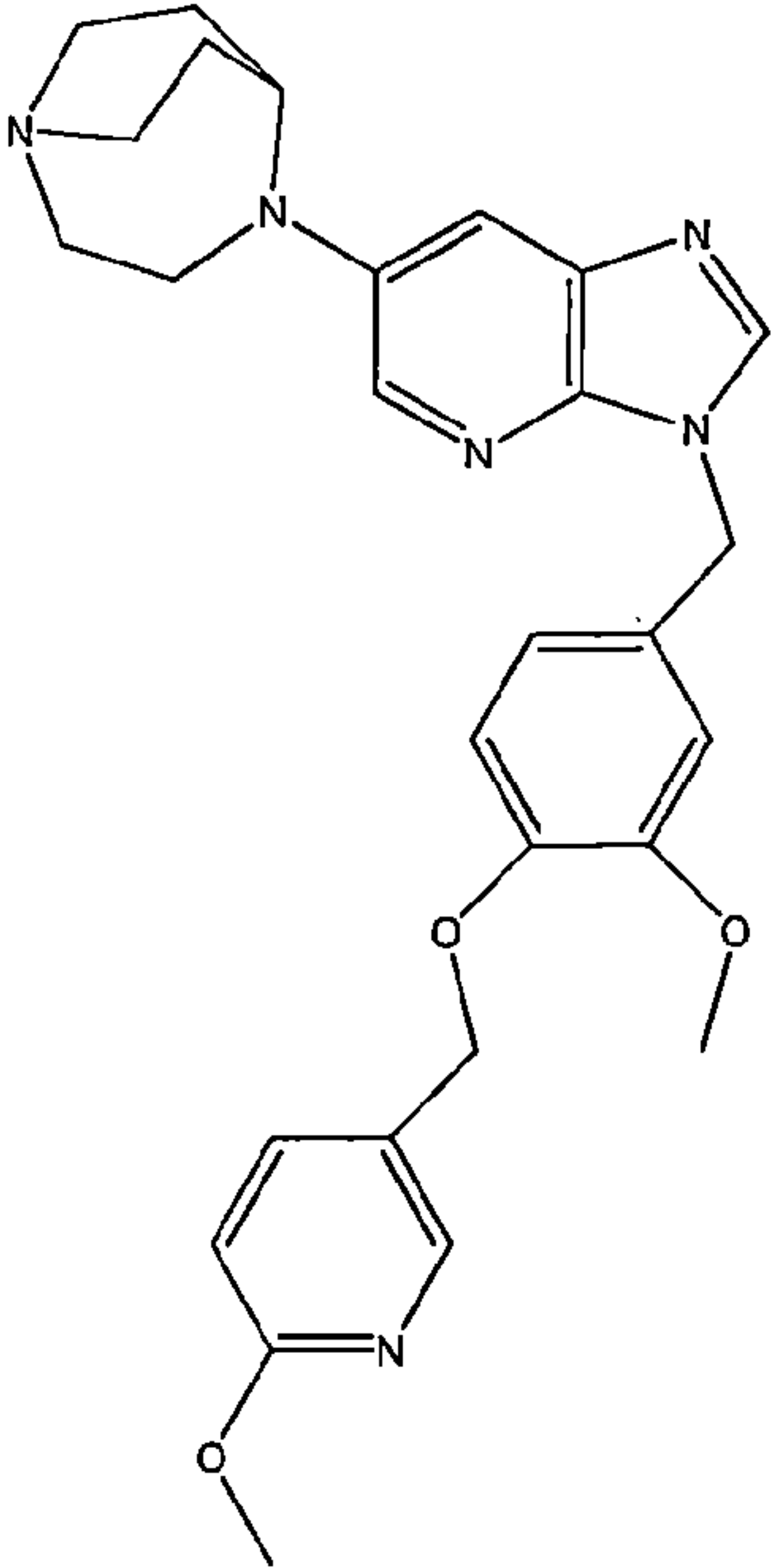
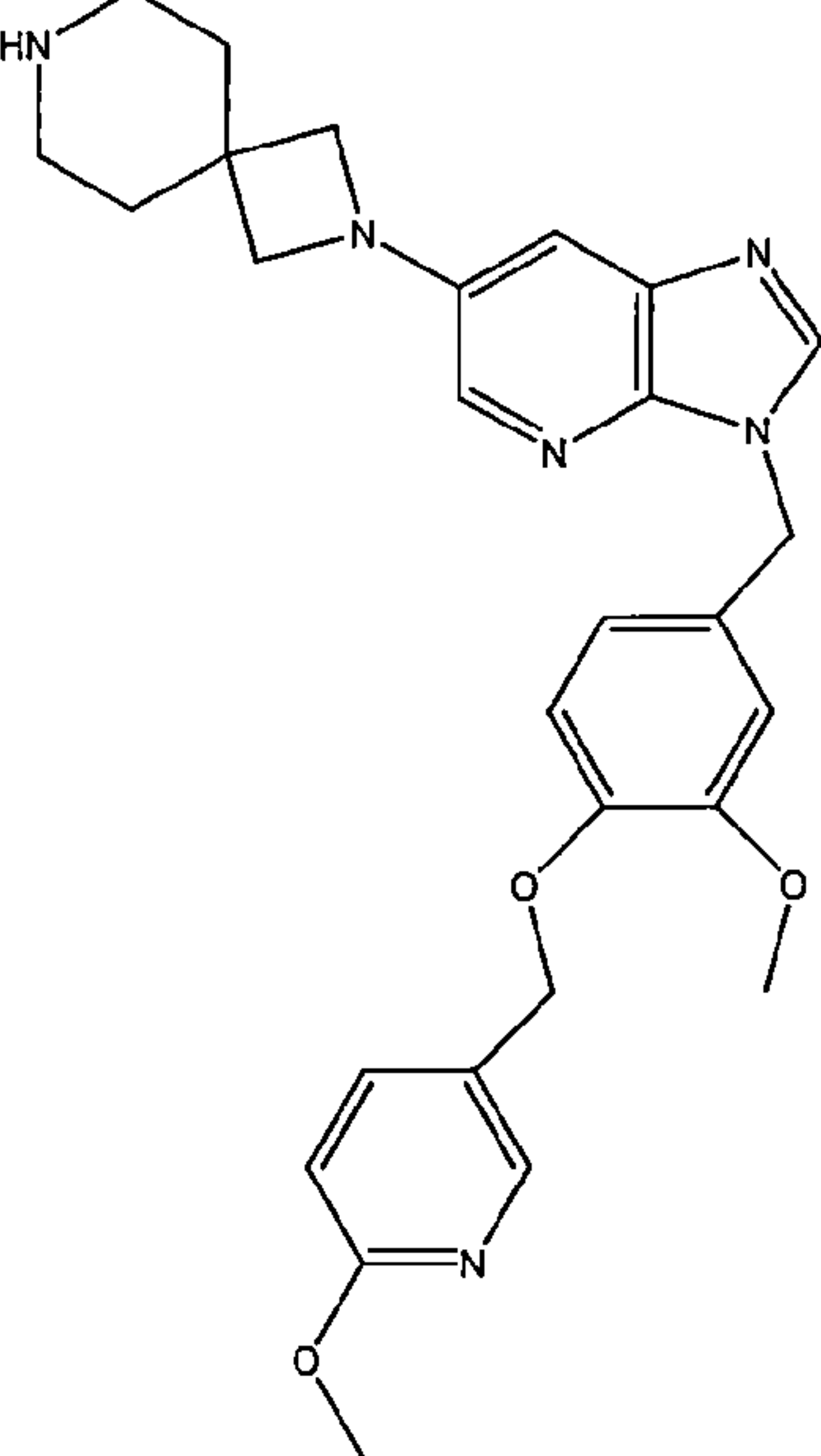
實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-10	2-(1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)哌啶-4-基)丙-2-胺	
Ex. 3-11	1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-12	1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)哌啶-4-胺	
Ex. 3-13	1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-(甲基哌啶-1-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑	

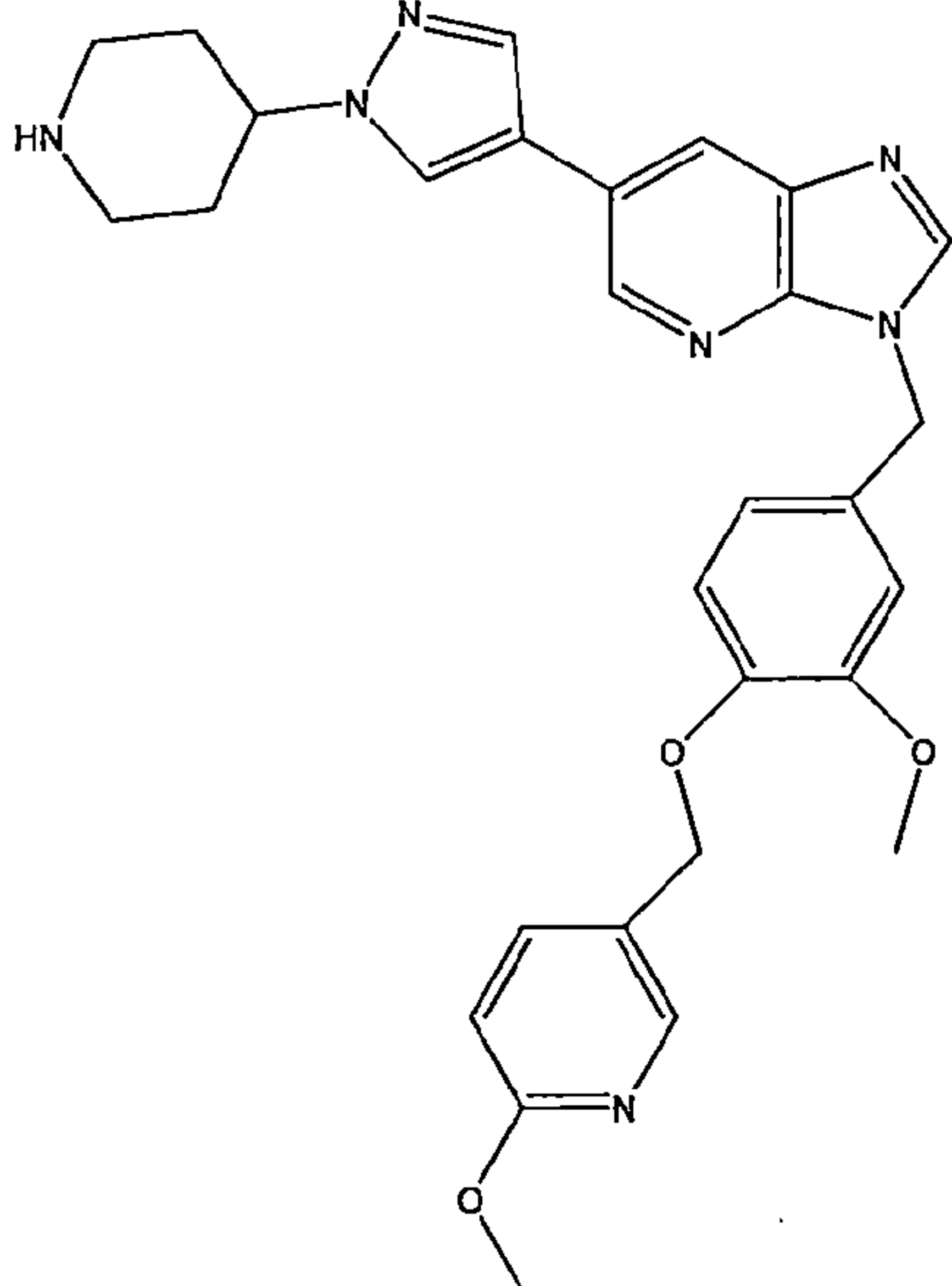
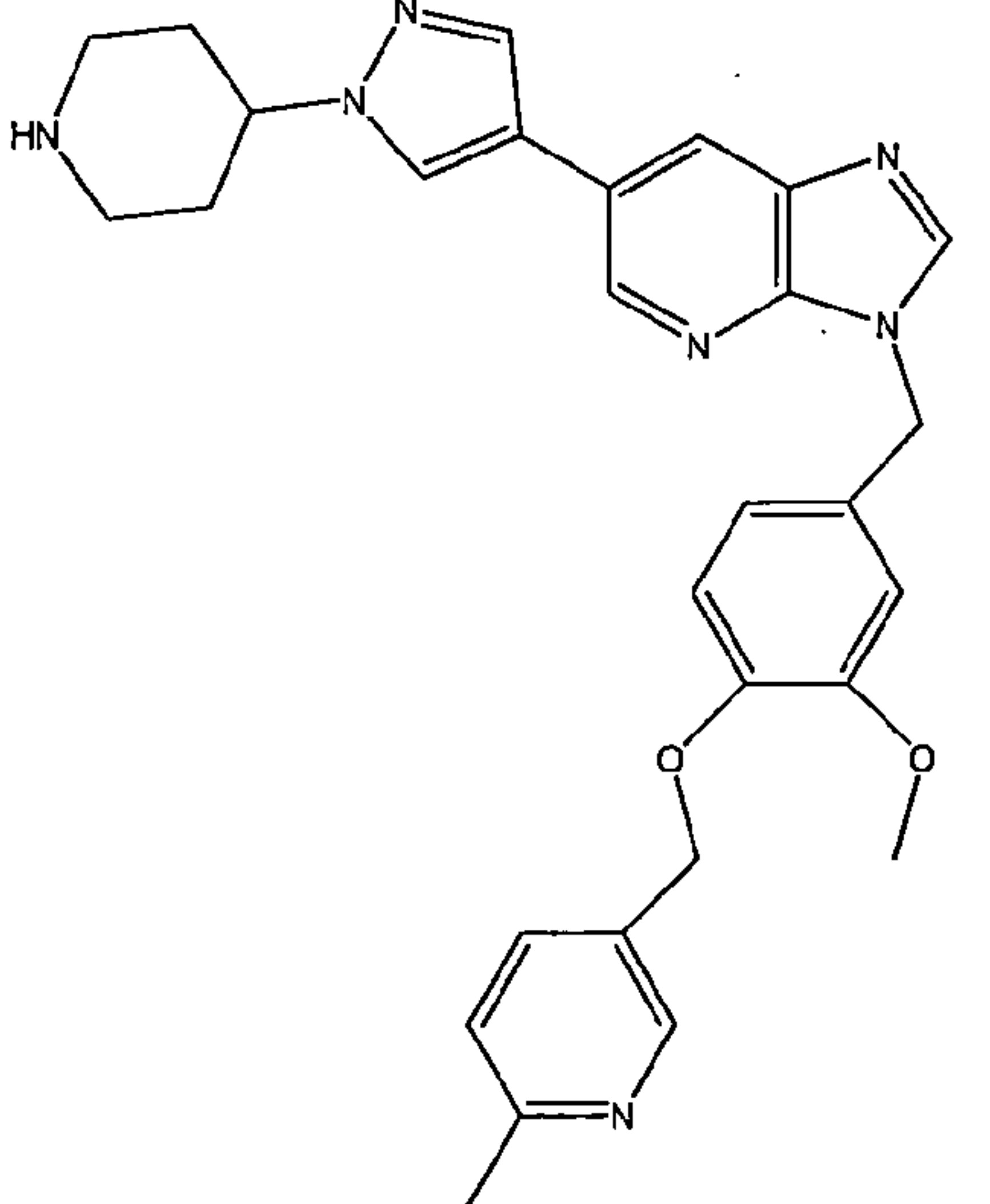
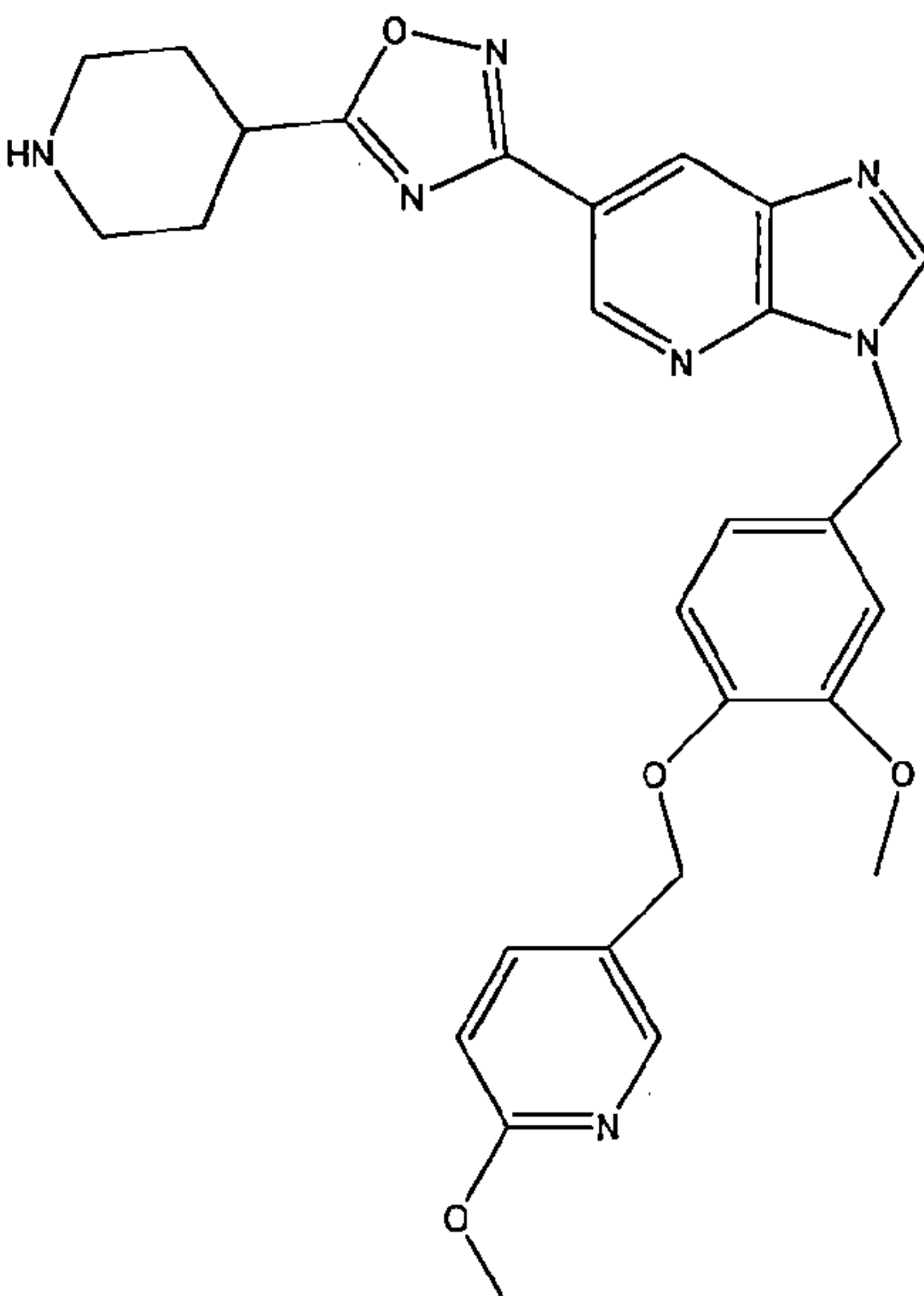
實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-14	1-(2-胺基-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)-4-甲基哌啶-2-酮	
Ex. 3-15	3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	
Ex. 3-16	(5-(2-胺基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)吡啶-2-基)氧化二甲基膦	

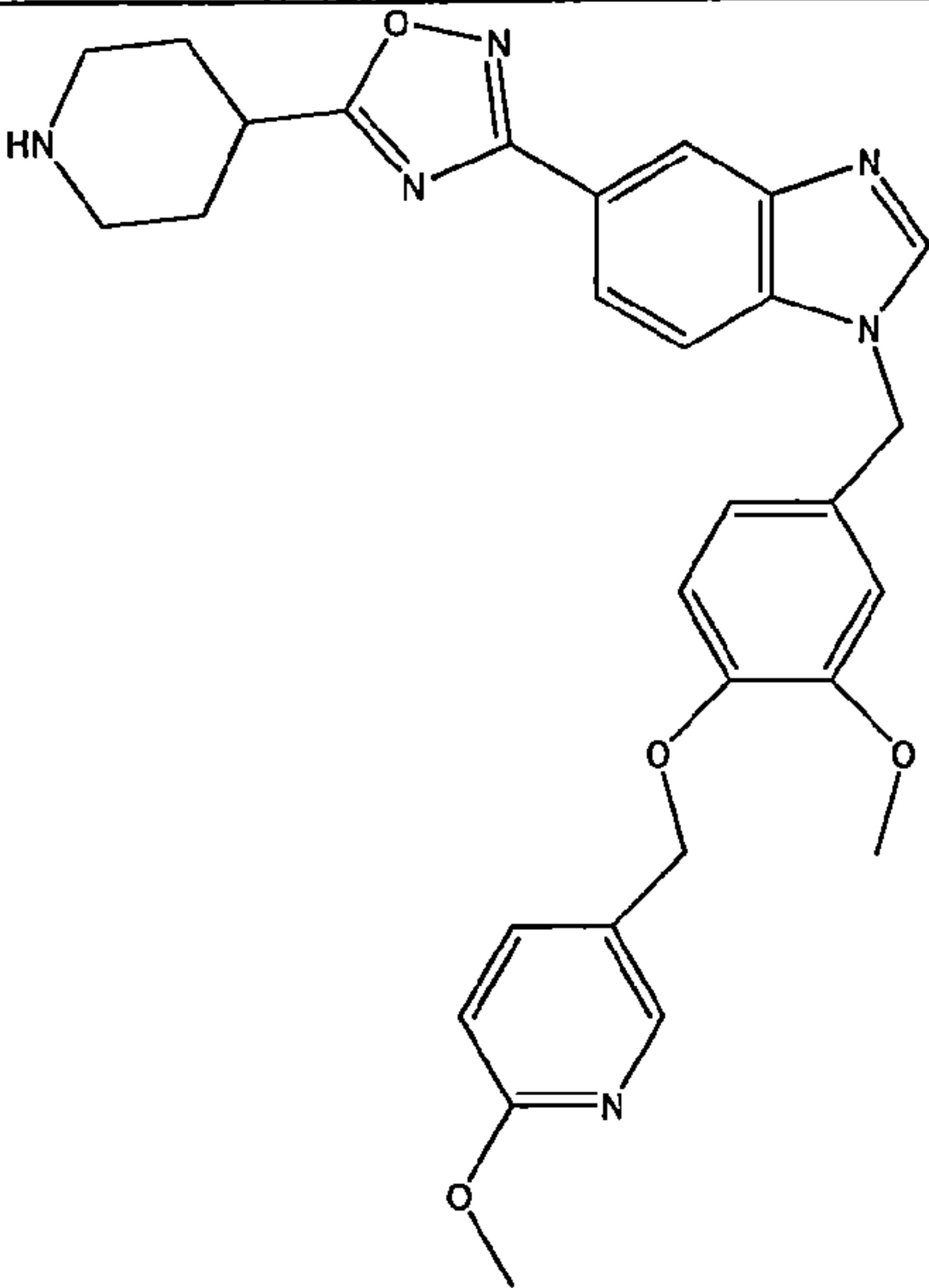
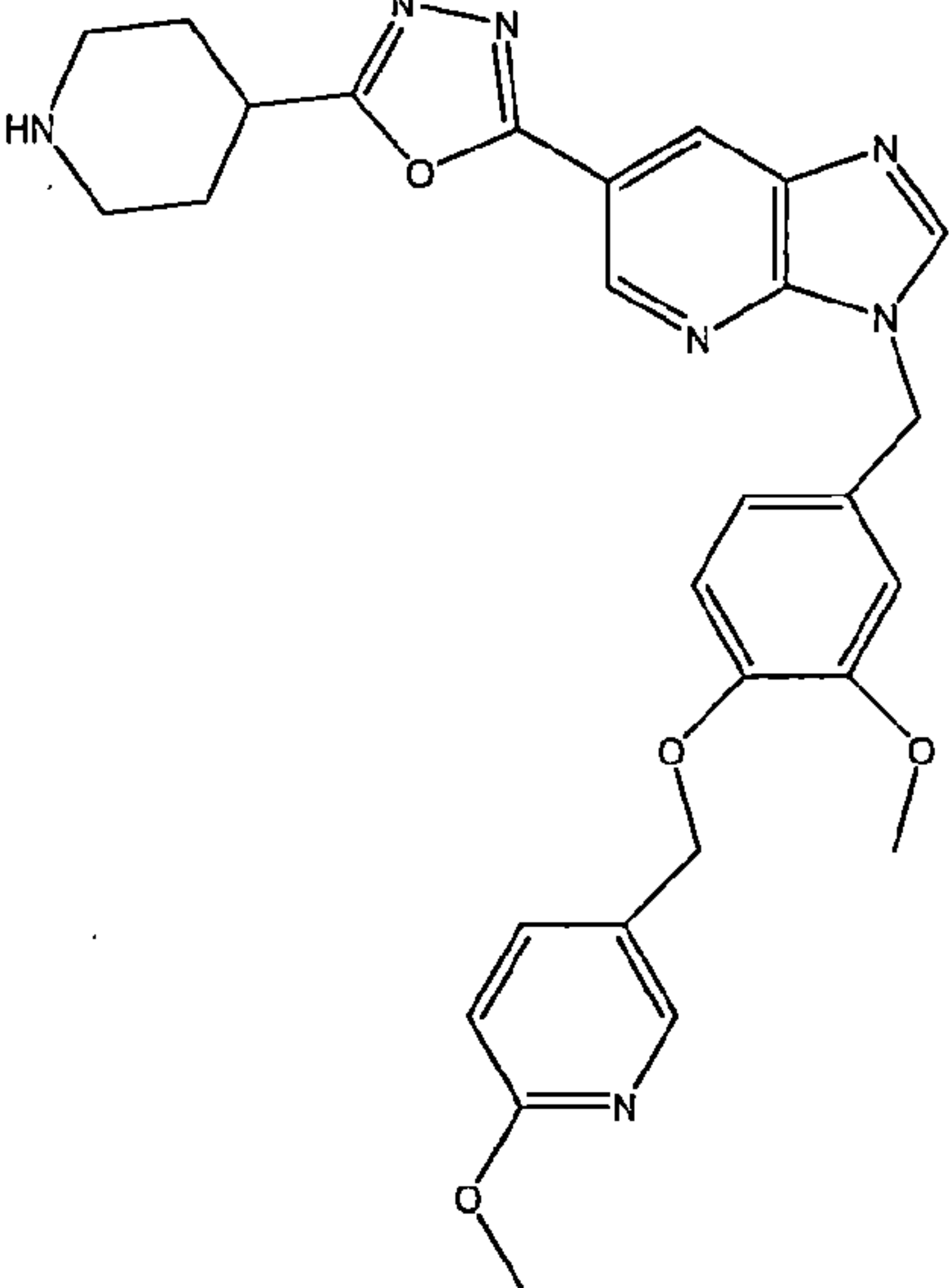
實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-17	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	
Ex. 3-18-1	2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)哌啶-4-基)丙-2-胺	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-18-2	4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嗎啉	
Ex. 3-18-3	6-(4-環丙基哌啶-1-基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶	

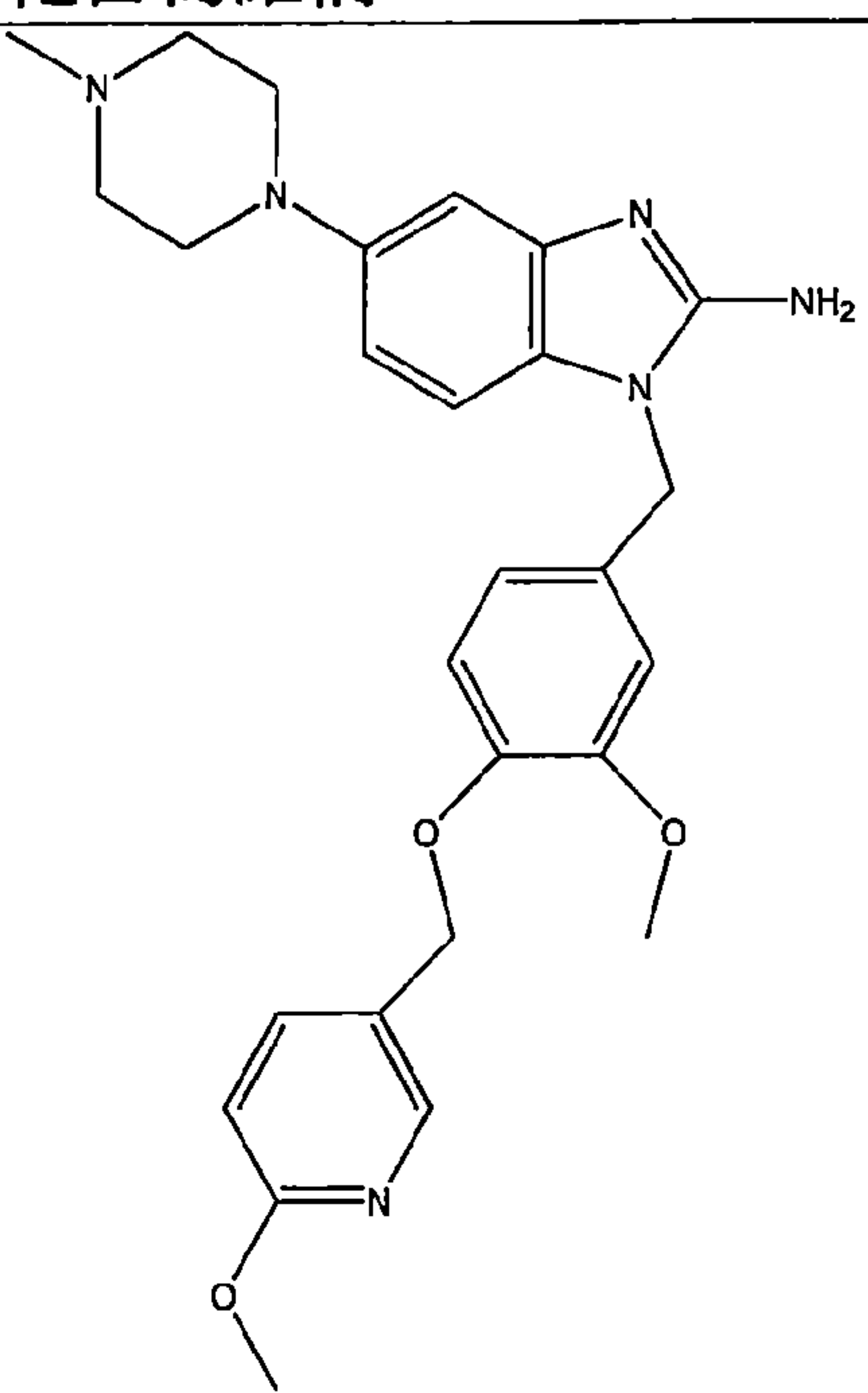
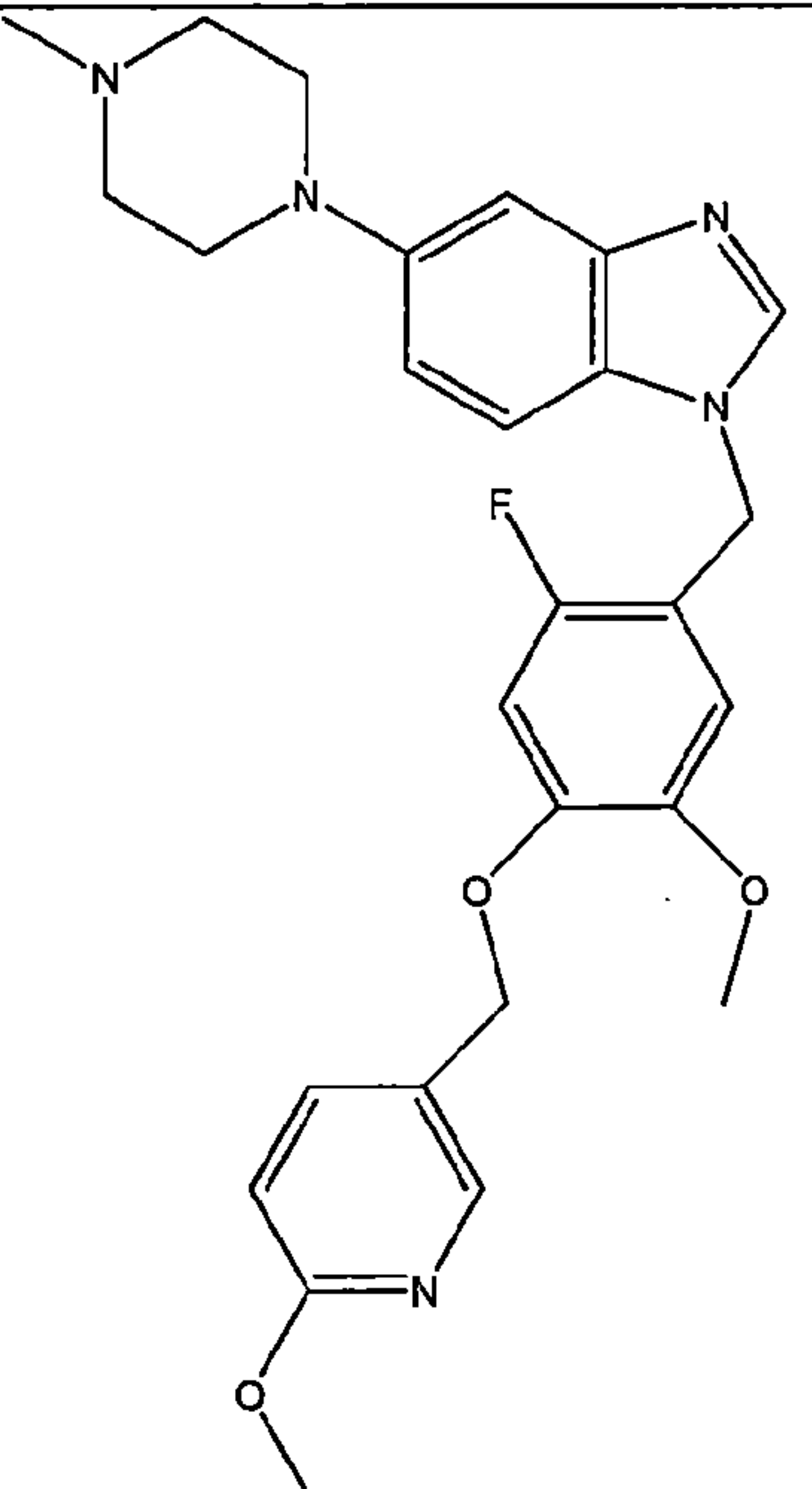
實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-18-4	4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-1,4-二氮雜二環[3.2.2]壬烷	
Ex. 3-18-5	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-18-6	1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)哌啶-4-胺	
Ex. 3-18-7	(<i>S</i>)-1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)吡咯啉-2-甲酸	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-19	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	
Ex. 3-20	3-(3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	
Ex. 3-21	3-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑	

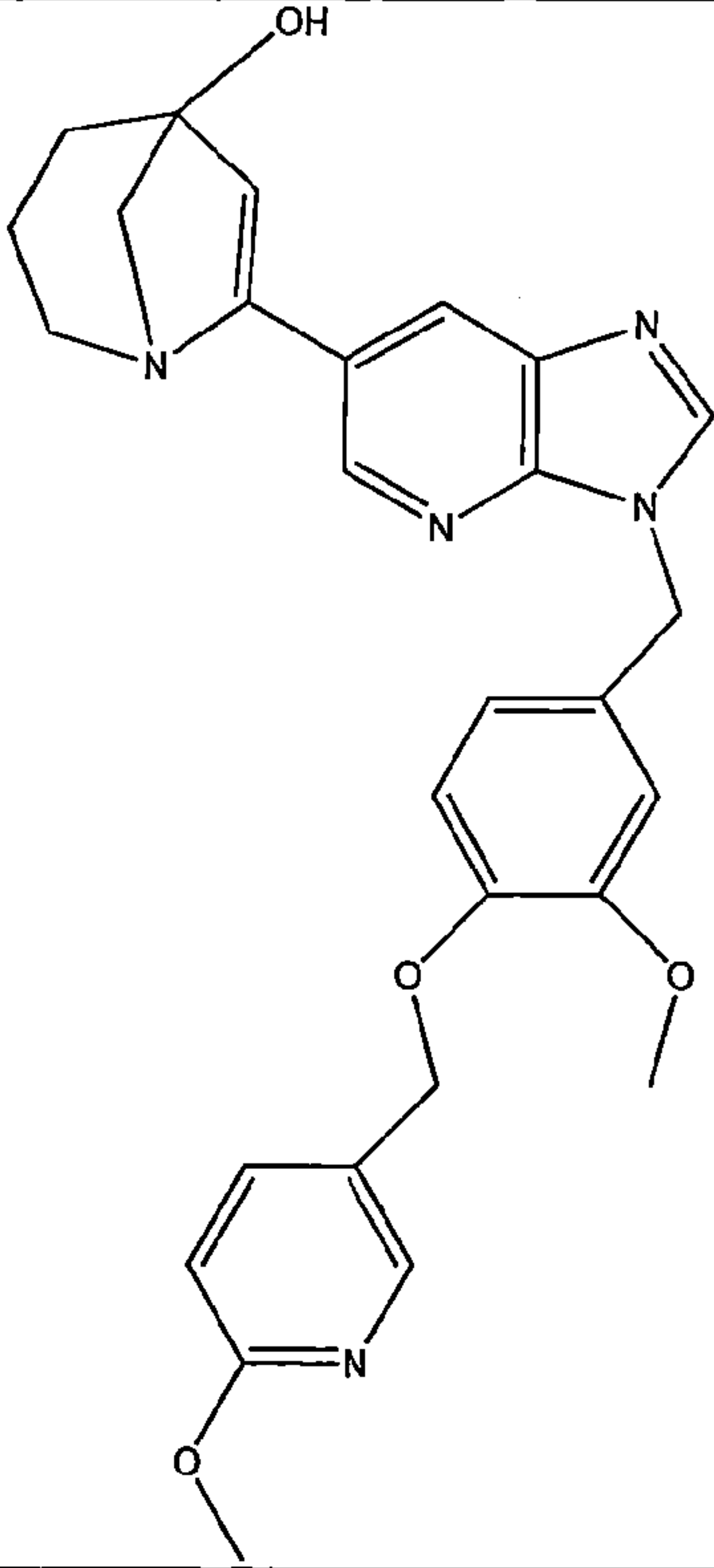
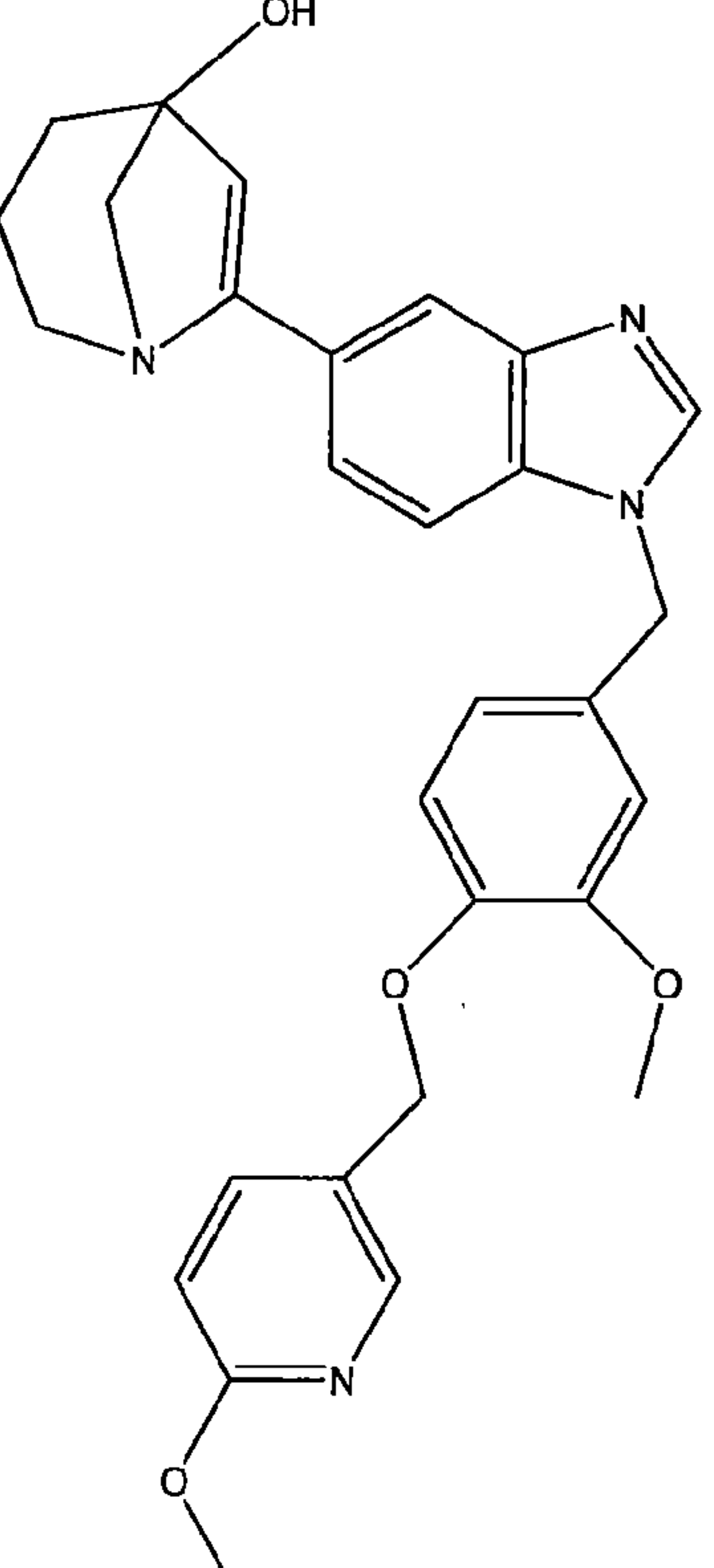
實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-22	3-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑	
Ex. 3-23	2-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-24	2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺	
Ex. 3-25	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-(哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	

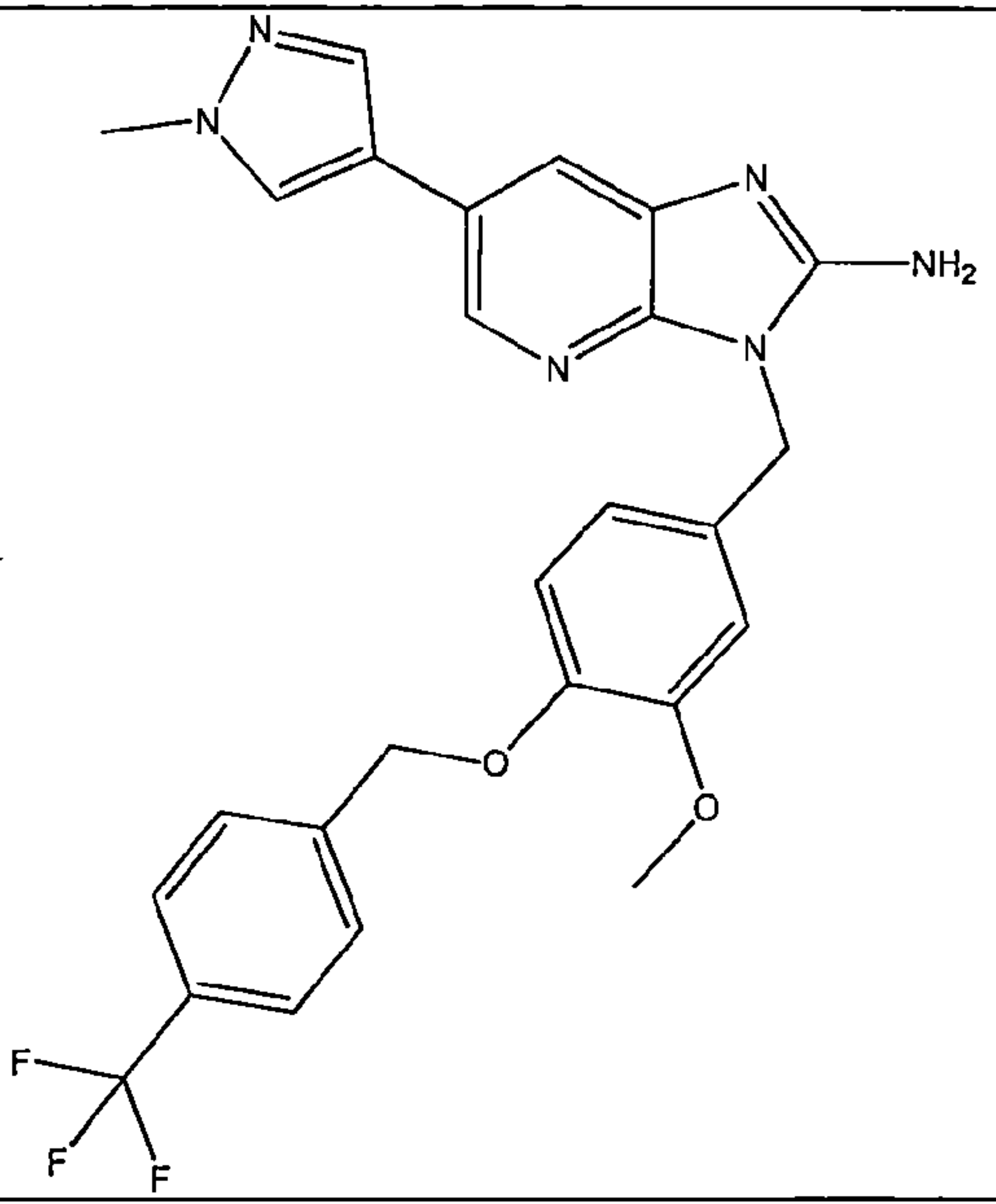
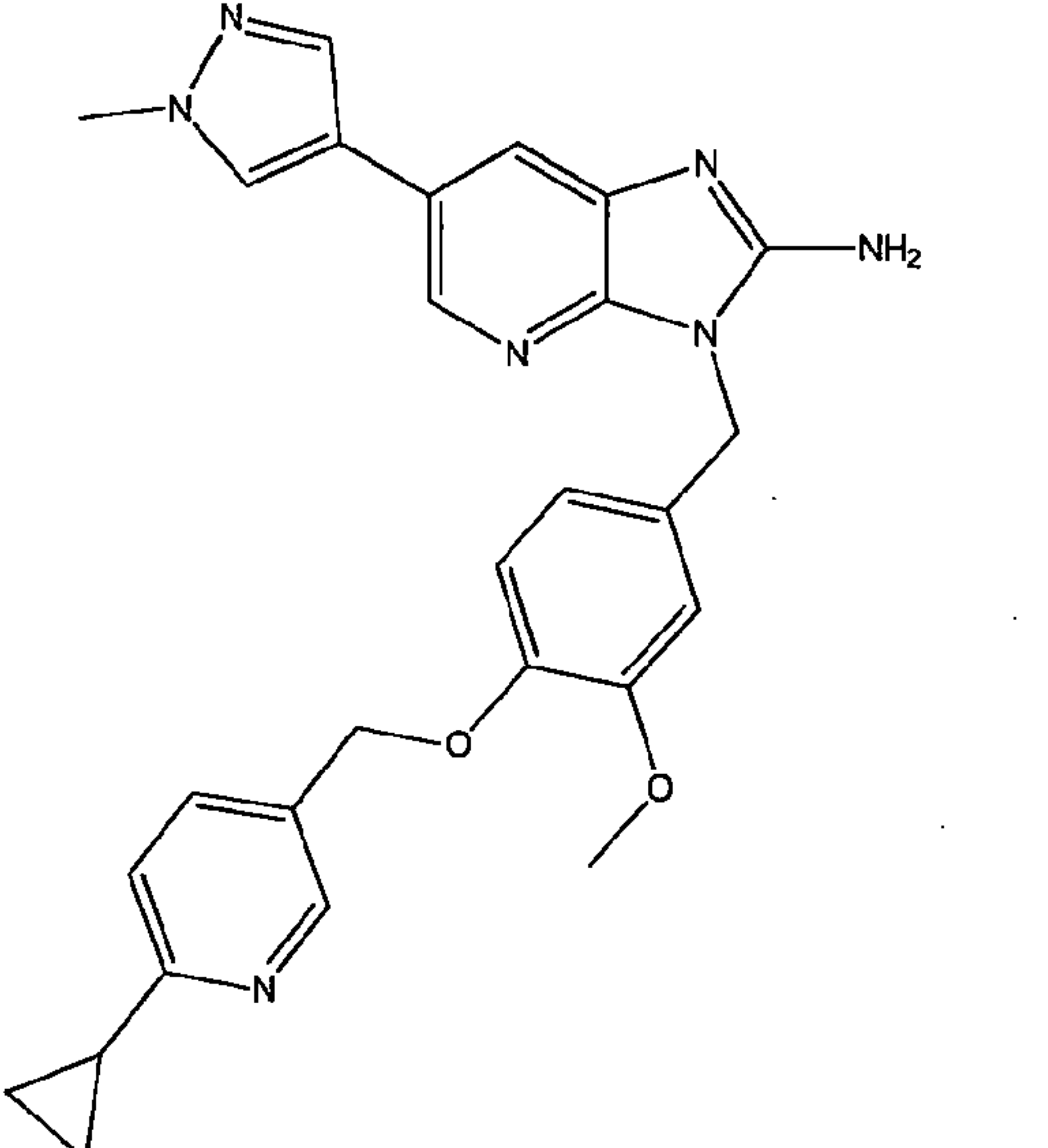
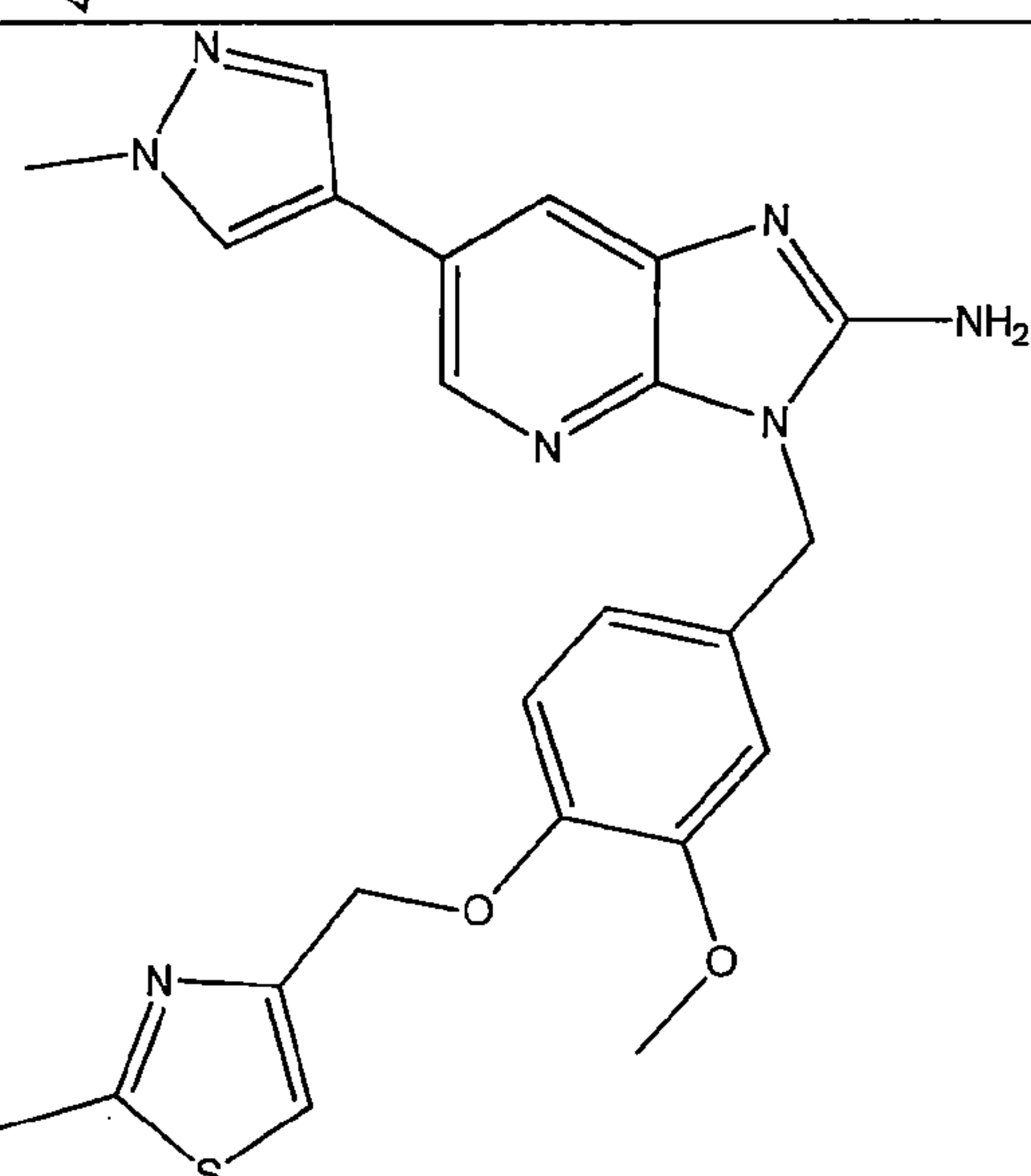
實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-26	1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-甲基哌啶-1-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-2-胺	
Ex. 3-27	1-(2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-甲基哌啶-1-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-28	3-(3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	
Ex. 3-29	1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)-4-甲基哌啶-2-酮	

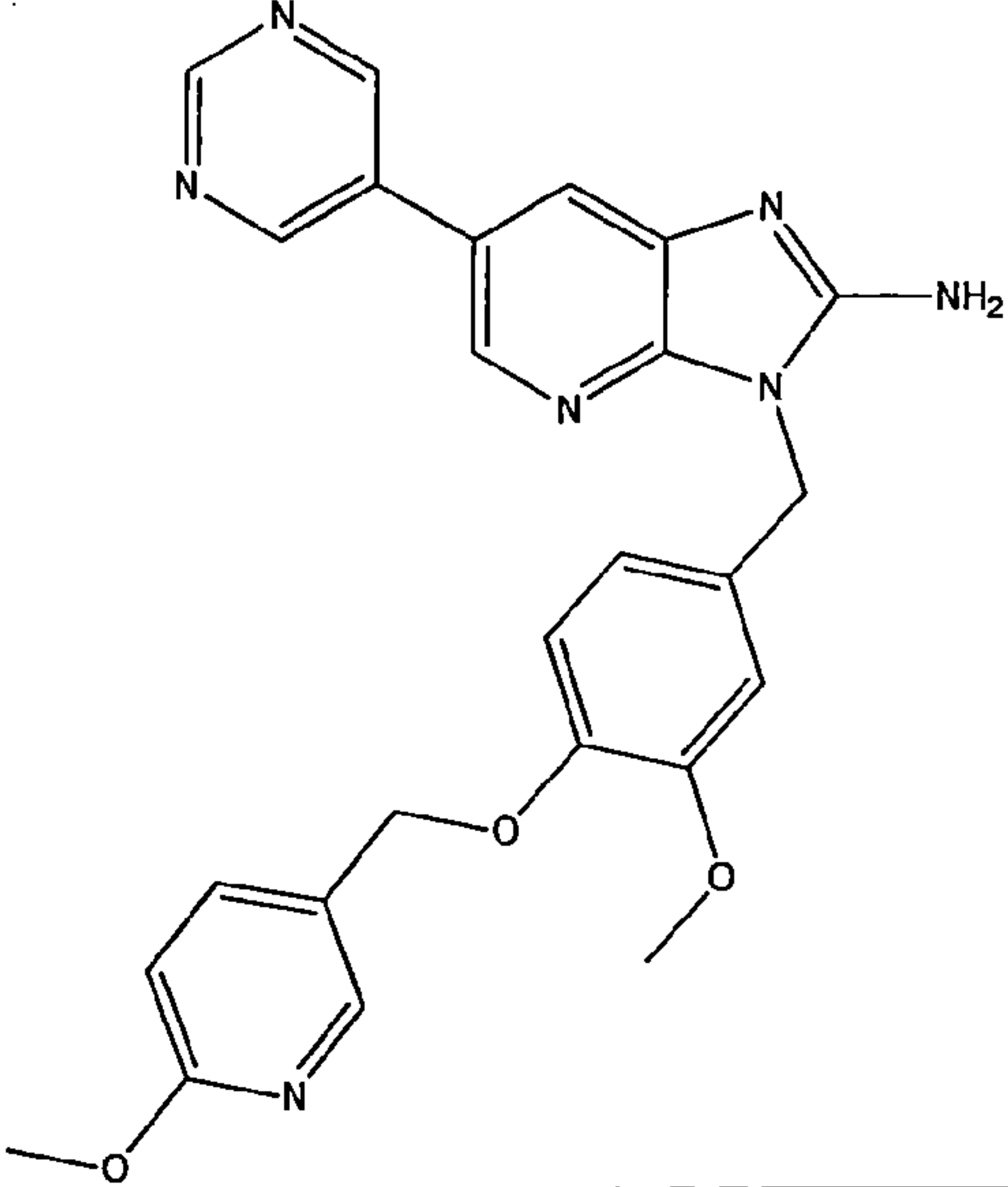
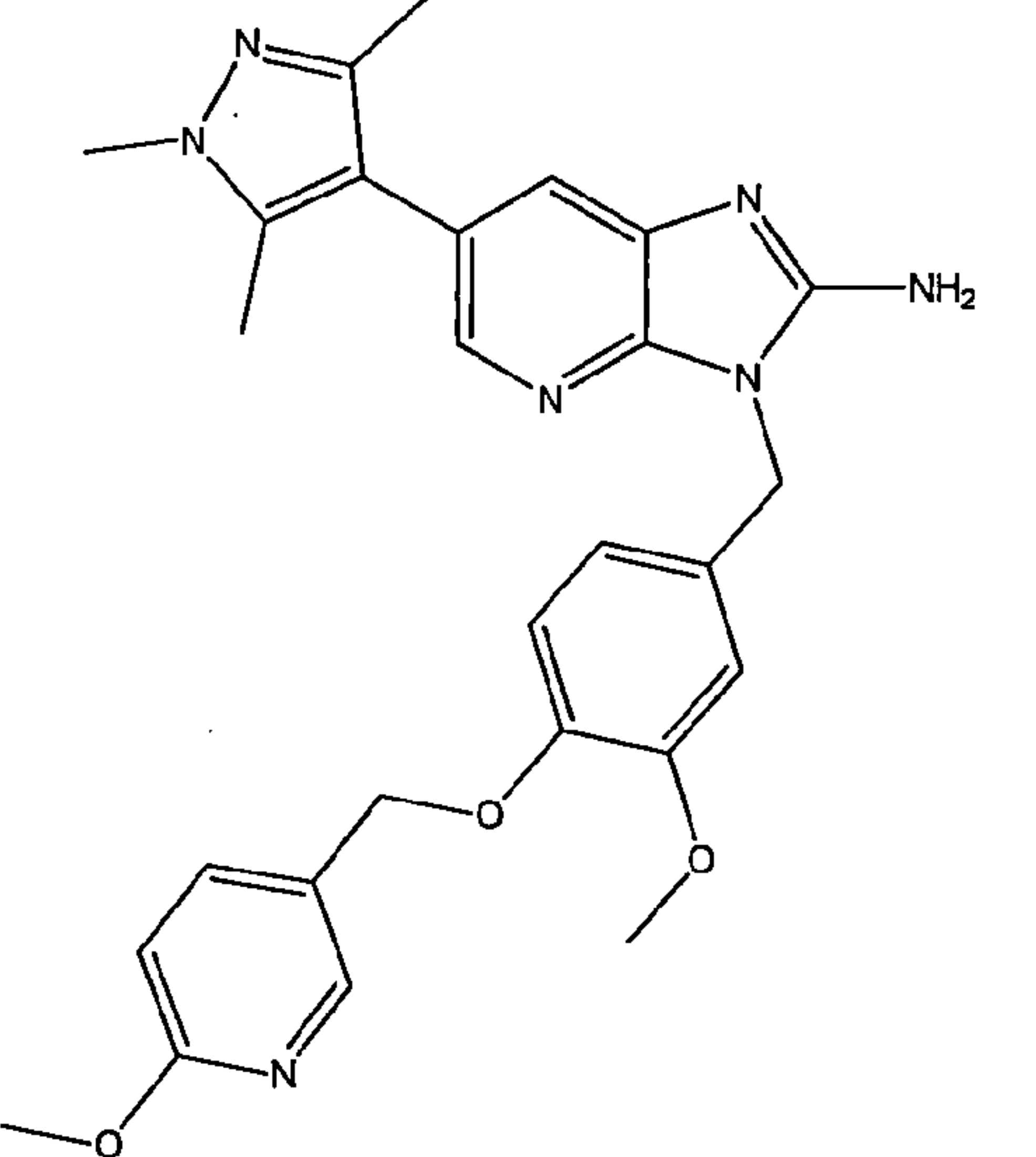
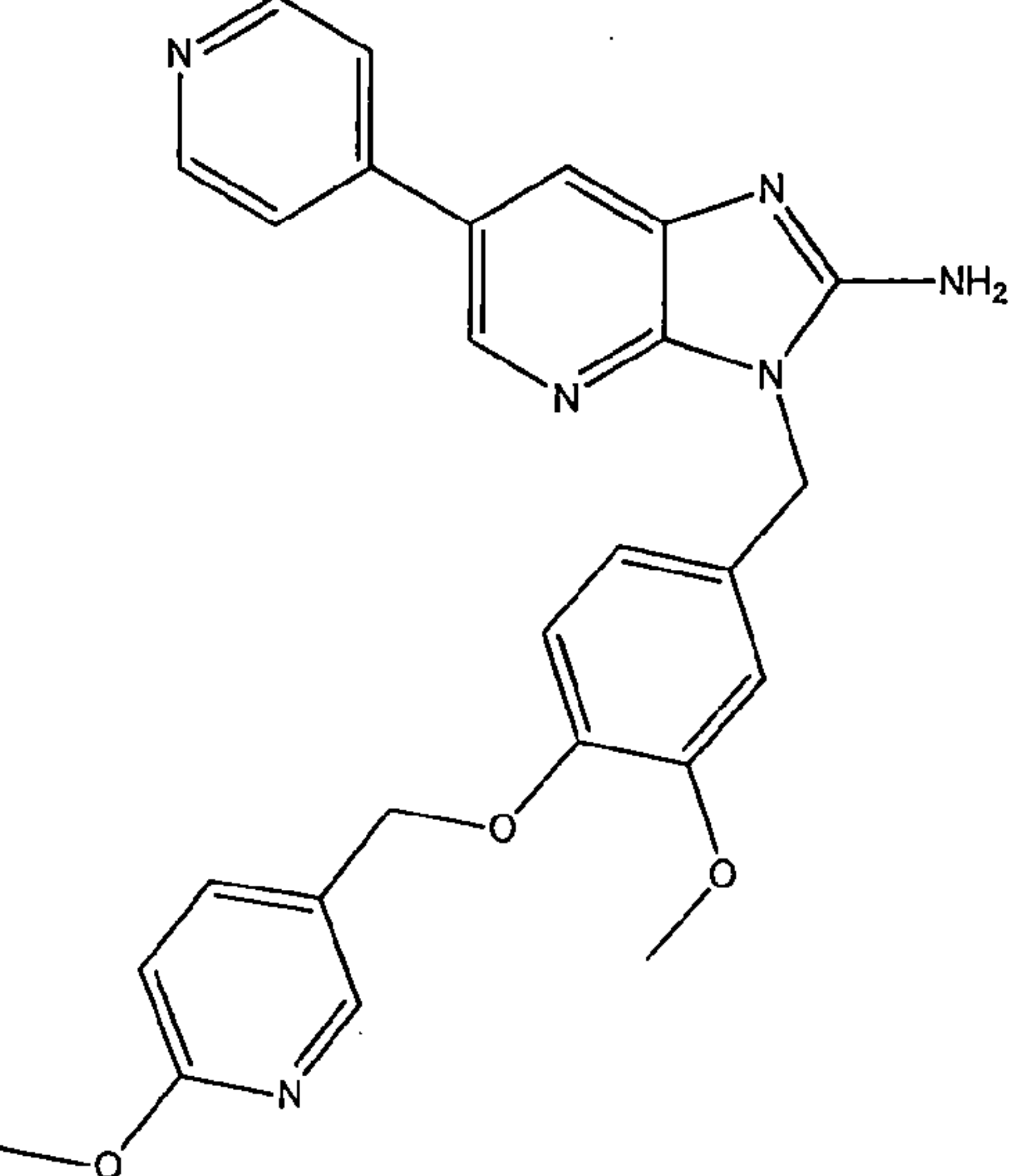
實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-30	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(5-甲基-1-氮雜二環[3.2.1]辛-6-烯-7-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	
Ex. 3-31	1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(5-甲基-1-氮雜二環[3.2.1]辛-6-烯-7-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑	

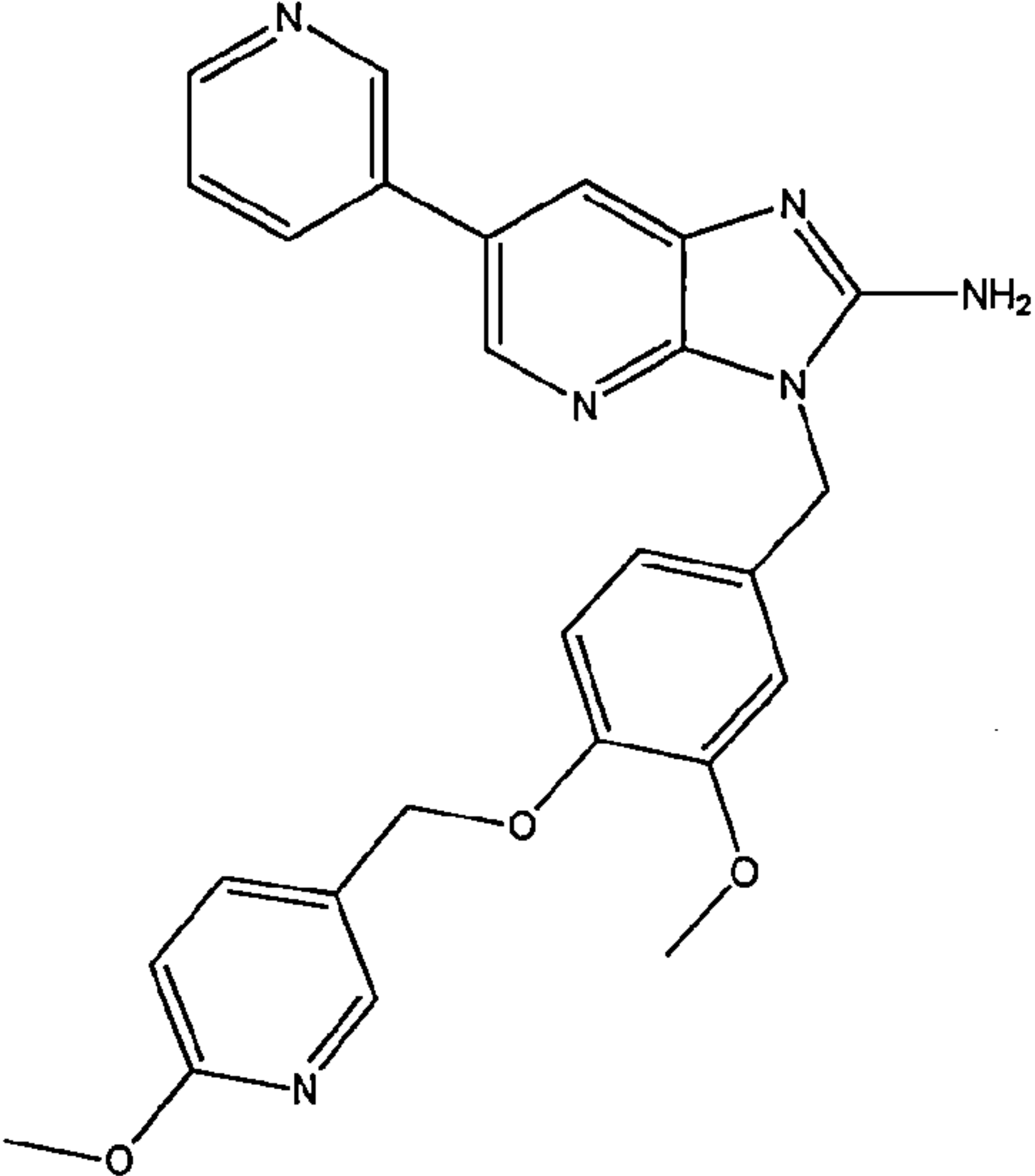
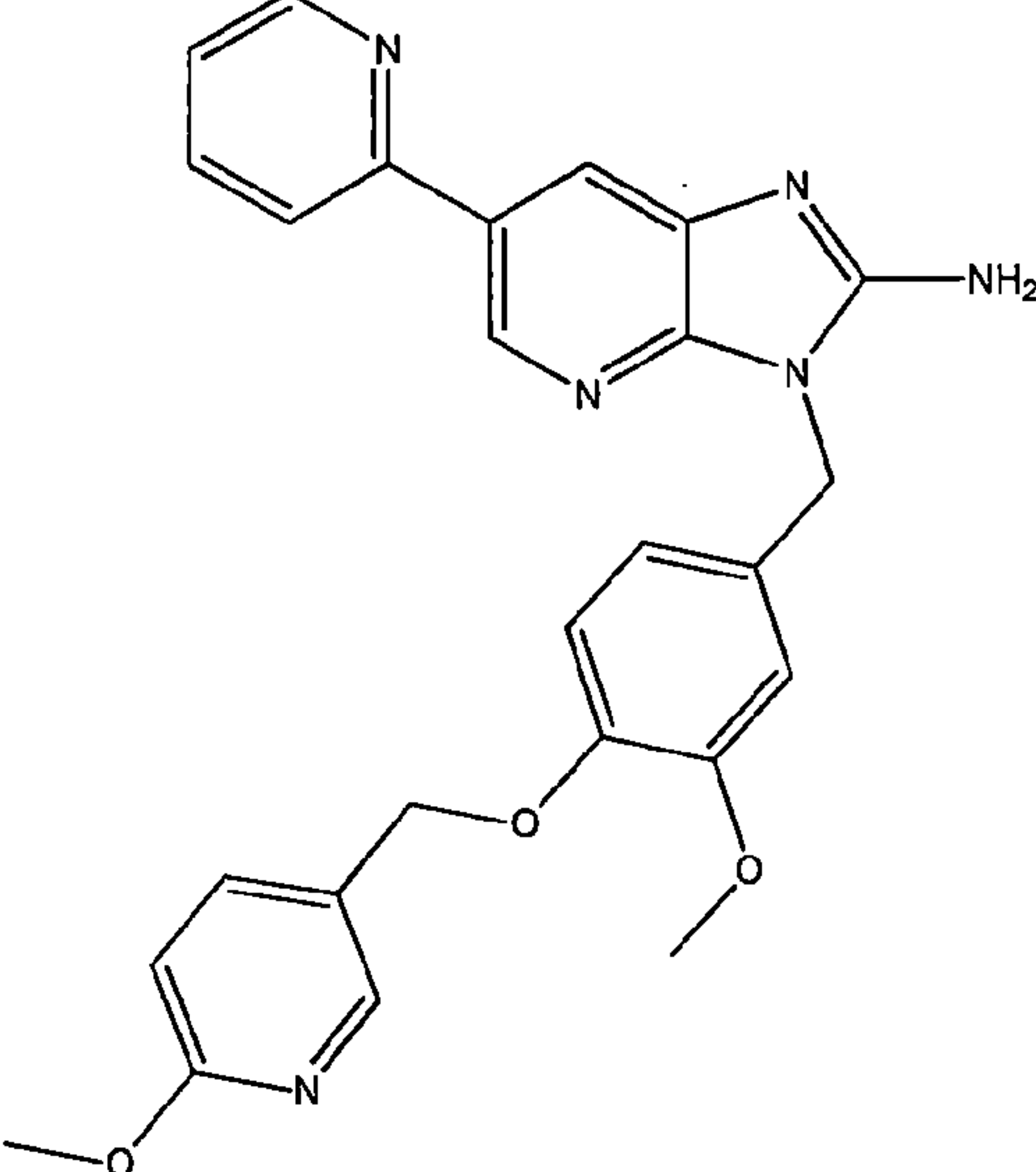
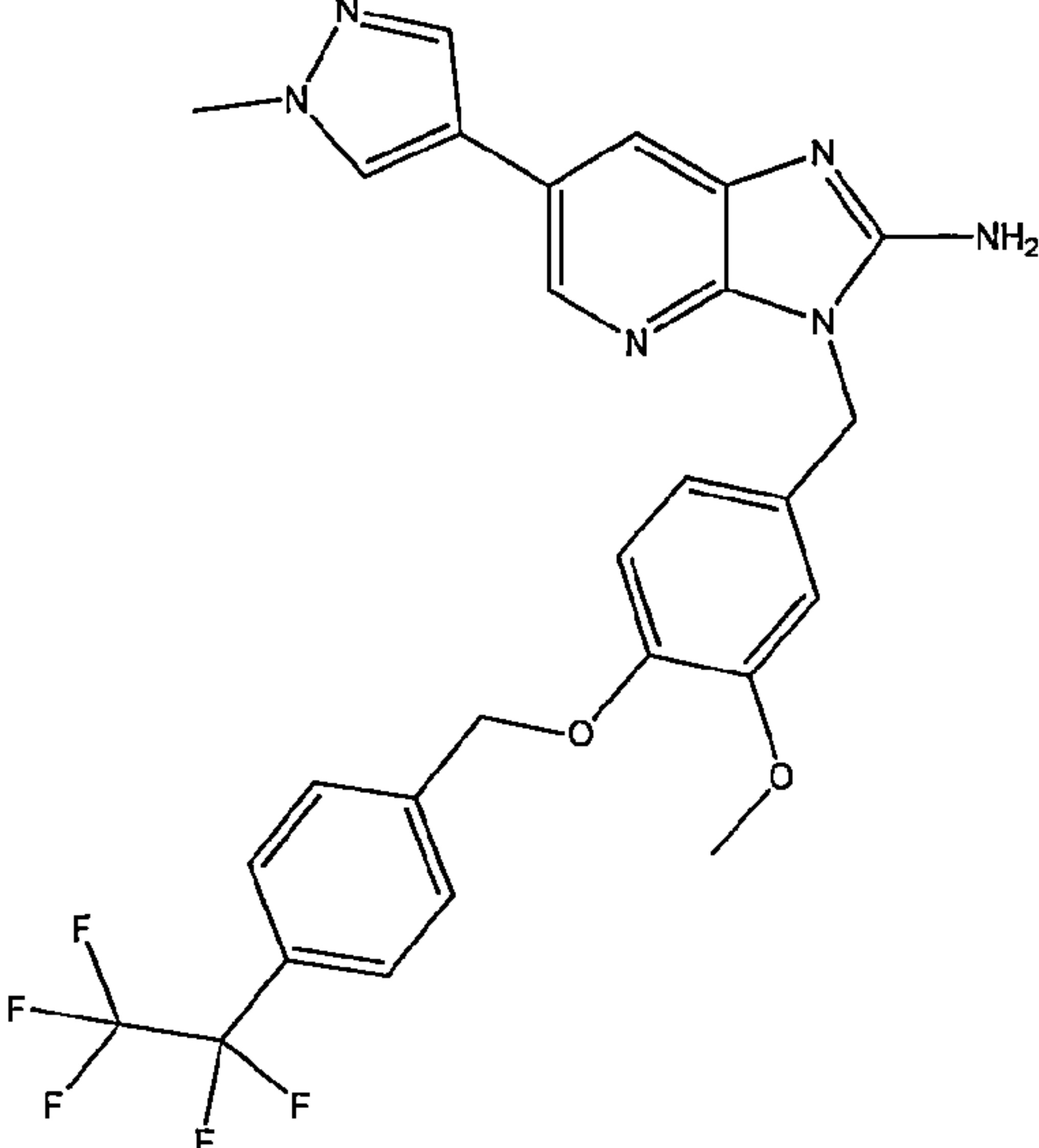
實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-32	7-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-1-氮雜二環[3.2.1]辛-6-烯-5-醇	
Ex. 3-33	7-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)-1-氮雜二環[3.2.1]辛-6-烯-5-醇	

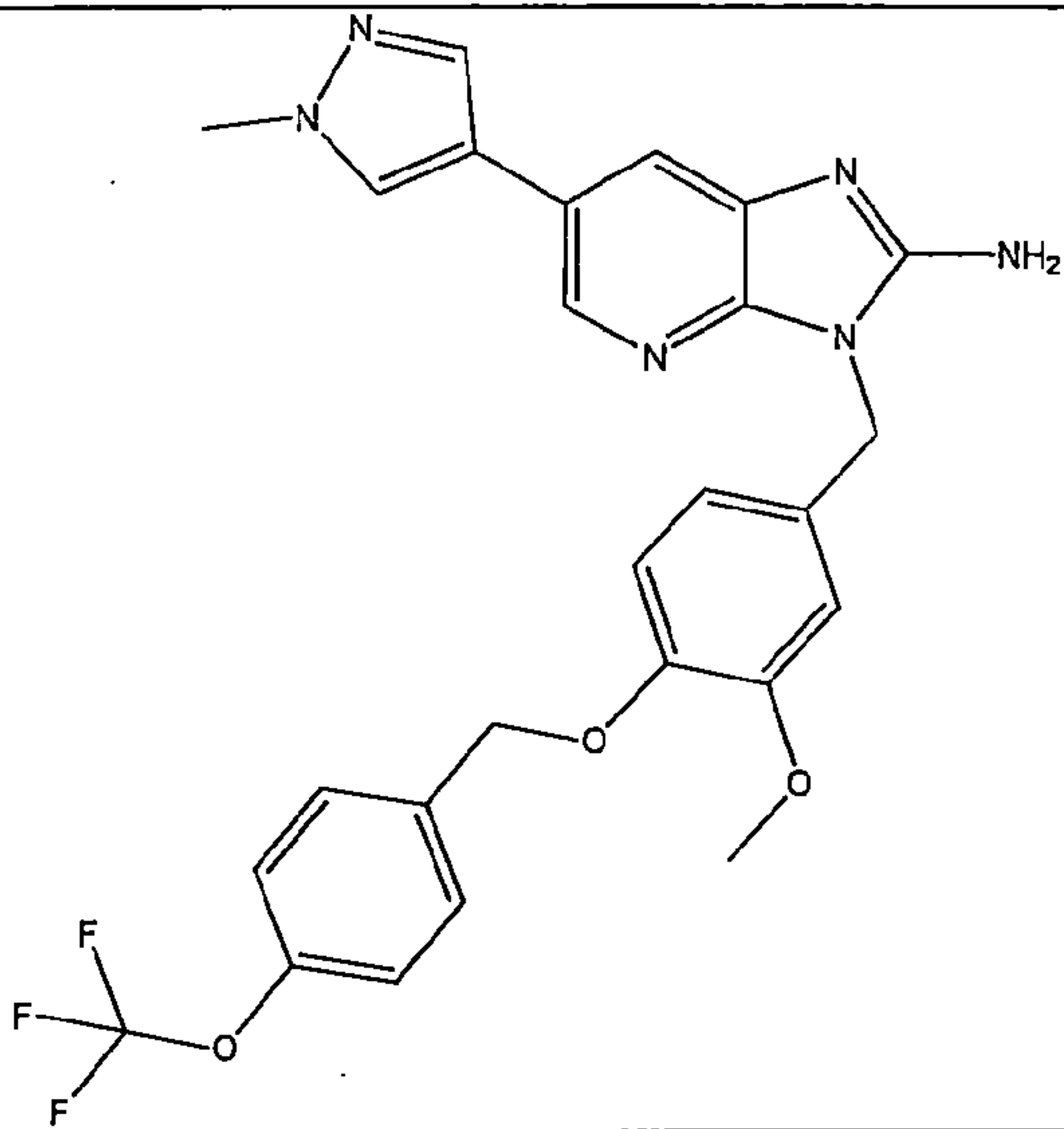
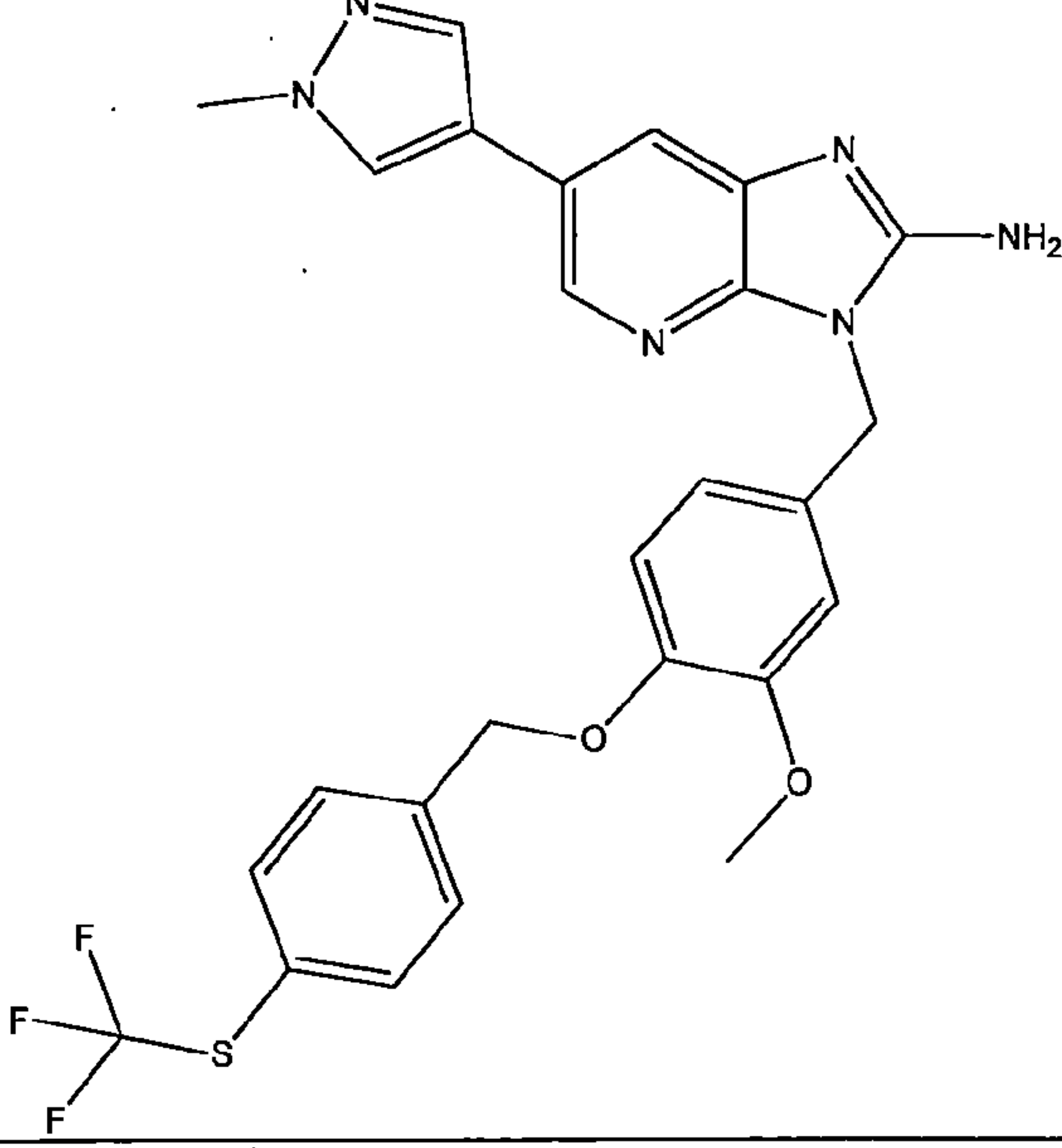
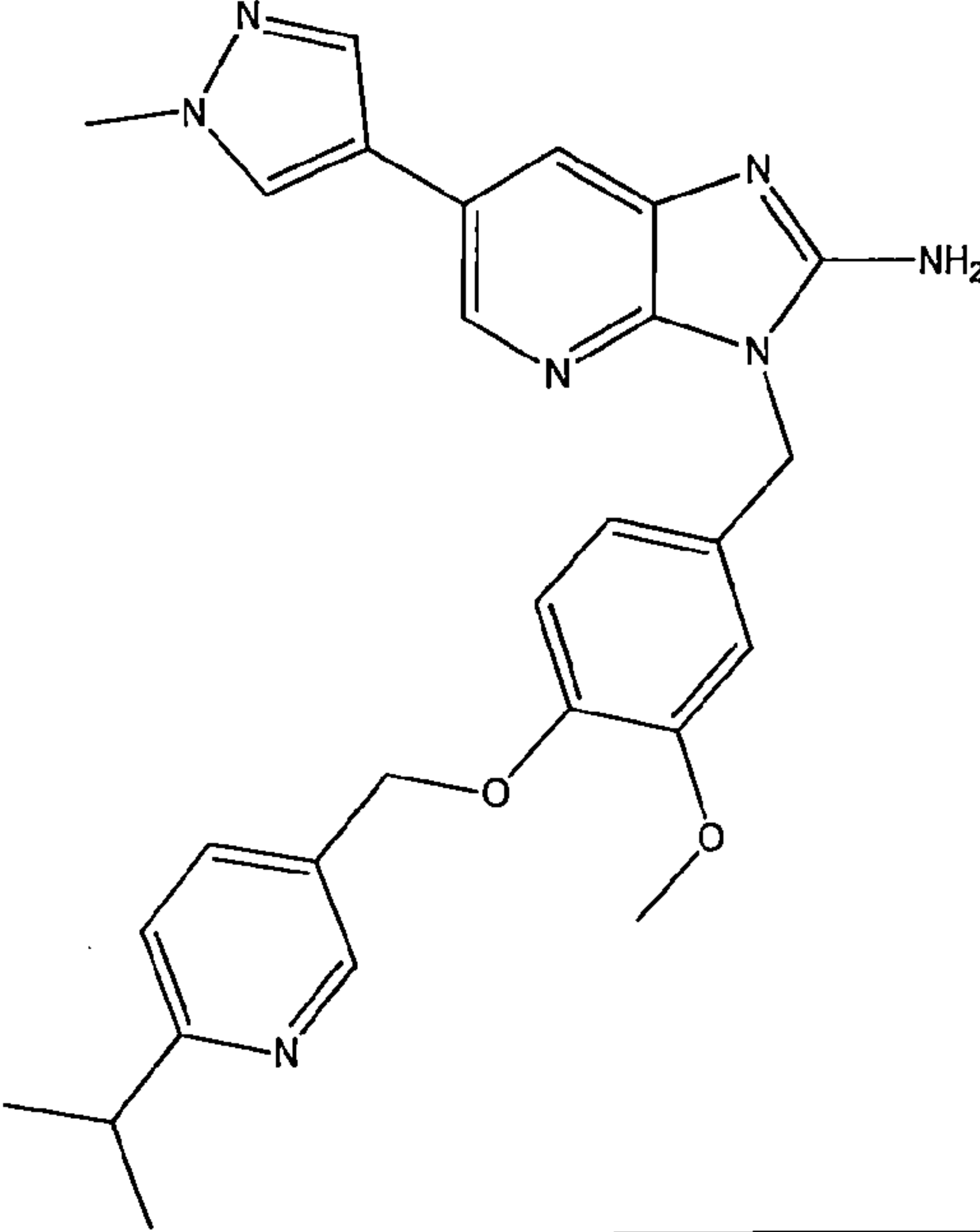
實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex.3-34	3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	
Ex. 3-35-1	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	
Ex. 3-35-2	3-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-35-3	3-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯基)氧基)苯基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	
Ex. 3-35-4	3-(4-((6-環丙基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	
Ex. 3-35-5	3-(3-甲氧基-4-((2-甲基噻唑-4-基)甲氧基)苯基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-36	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-苯基-3H-咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	
Ex. 3-37-1	6-(4-氟苯基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	
Ex. 3-37-2	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-3H-咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-37-3	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(嘧啶-5-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	
Ex. 3-37-4	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1,3,5-三甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	
Ex. 3-37-5	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-37-6	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(吡啶-3-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	
Ex. 3-38	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(吡啶-2-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	
Ex. 3-39	3-(3-甲氧基-4-((4-(全氟乙基)苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	

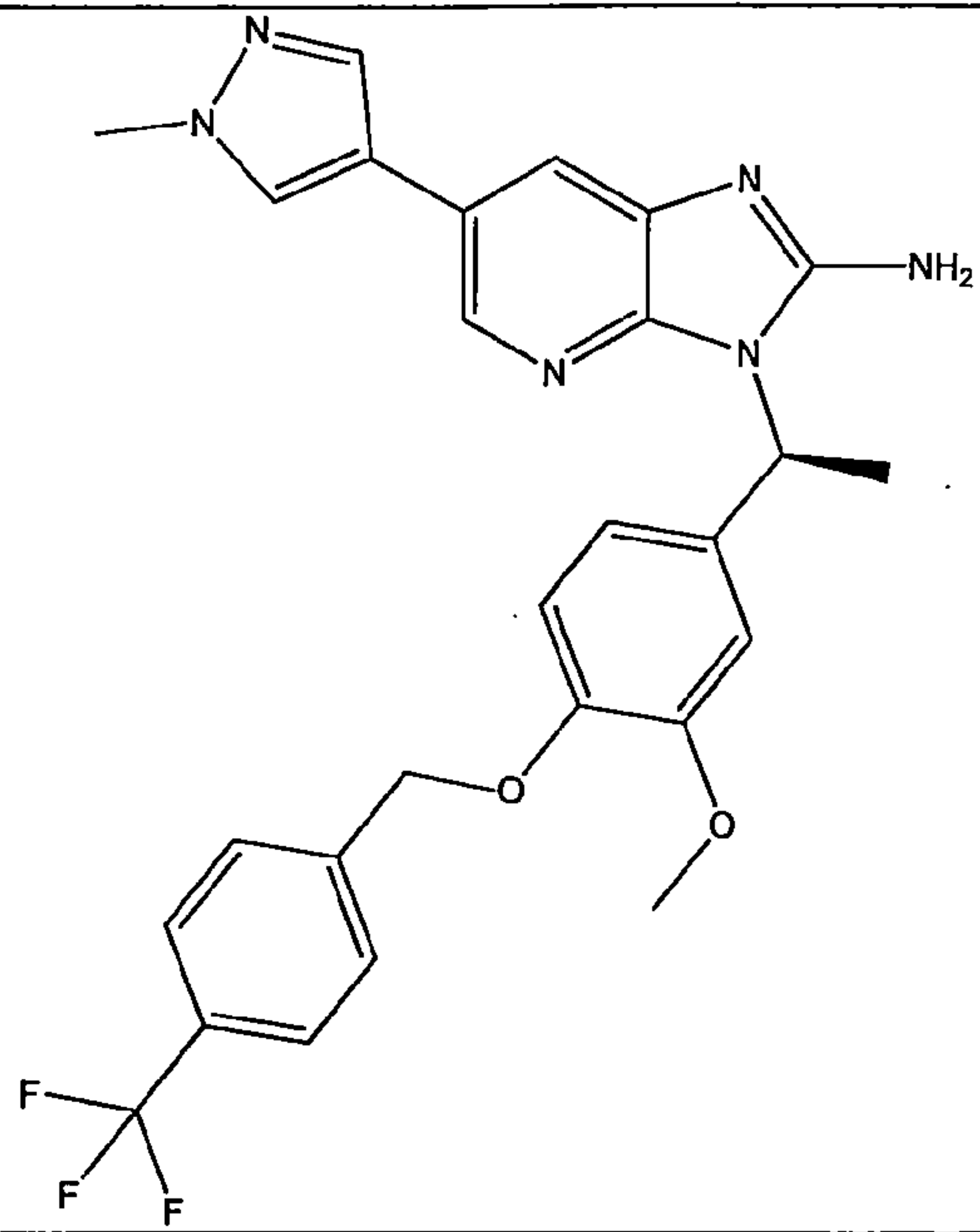
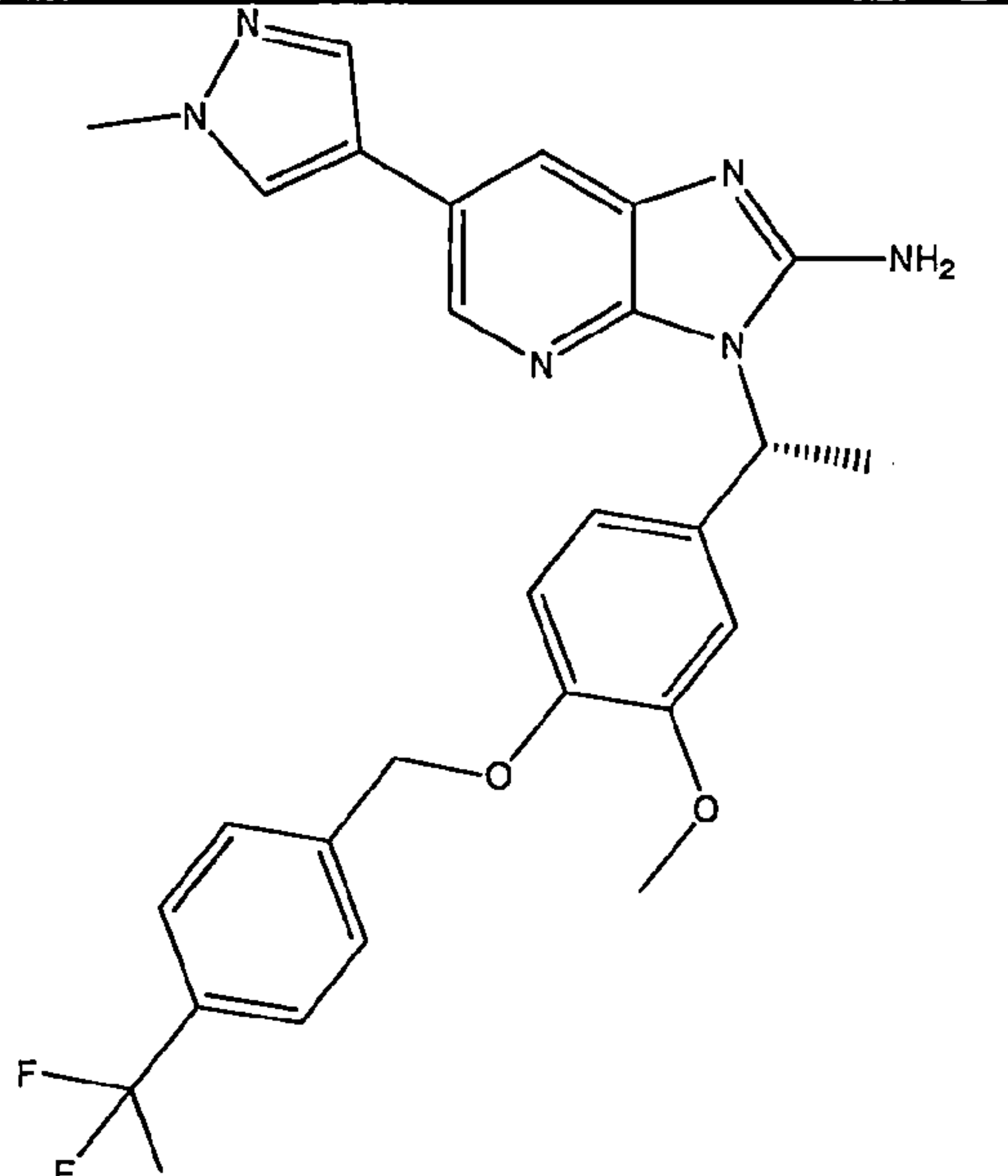
實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-40-1	3-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲氧基)苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	
Ex. 3-40-2	3-(3-甲氧基-4-((4-((三氟甲基)硫基)苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	
Ex. 3-40-3	3-(4-((6-異丙基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-40-4	3-(3-甲氧基-4-((4-(2,2,2-三氟乙基)苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	
Ex. 3-40-5	3-(3-甲氧基-4-((2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	
Ex. 3-41	6-(環己基乙炔基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-42	4-(2-胺基-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)丁-3-炔-1-醇	
Ex. 3-43	3-(4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	
Ex. 3-44	3-(3-甲氧基-4-((3-甲氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-45	1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-2-胺	
Ex. 3-46	5-(4-氟苯基)-1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-2-胺	
Ex. 3-47	5-(4-氟苯基)-1-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑	

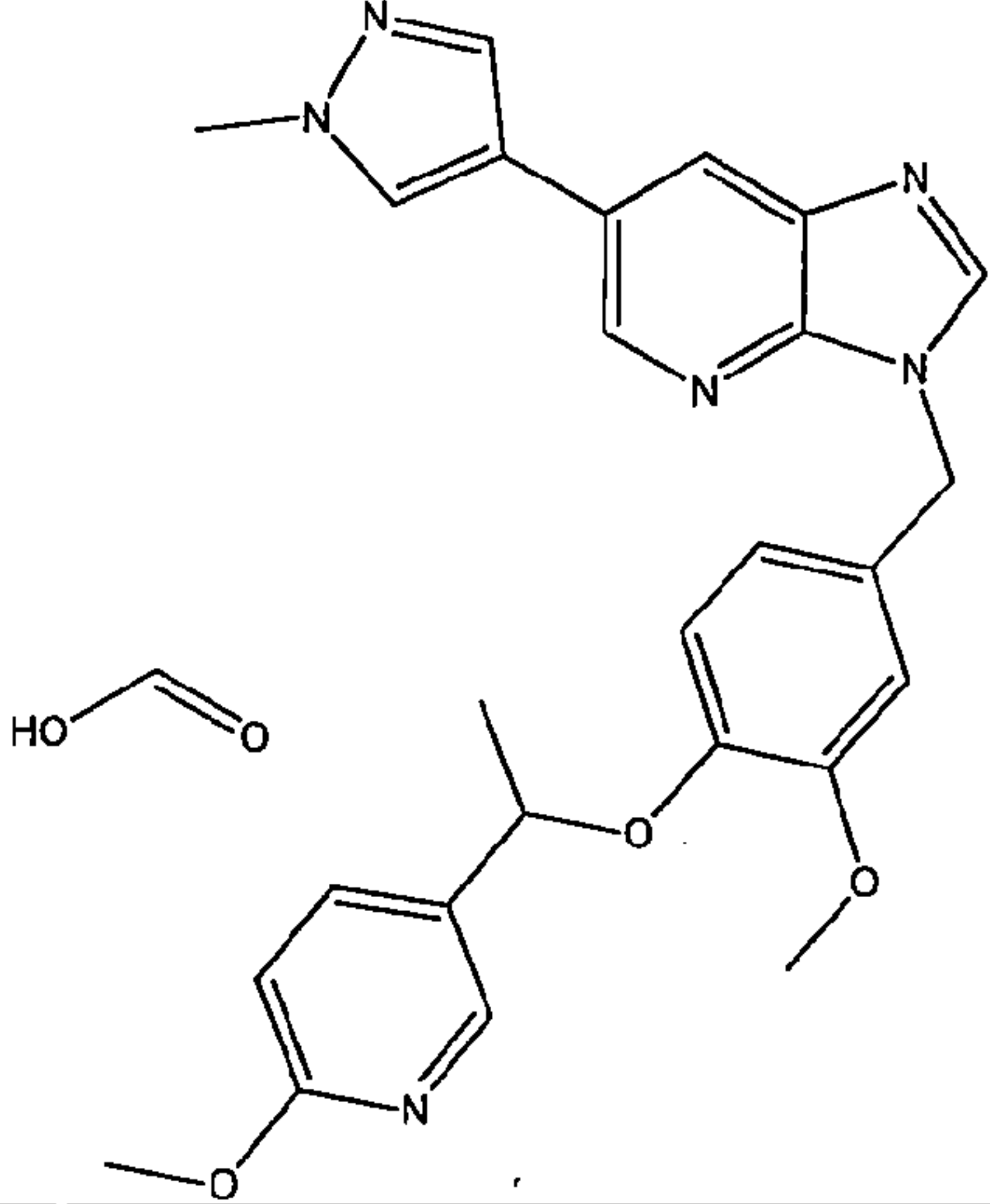
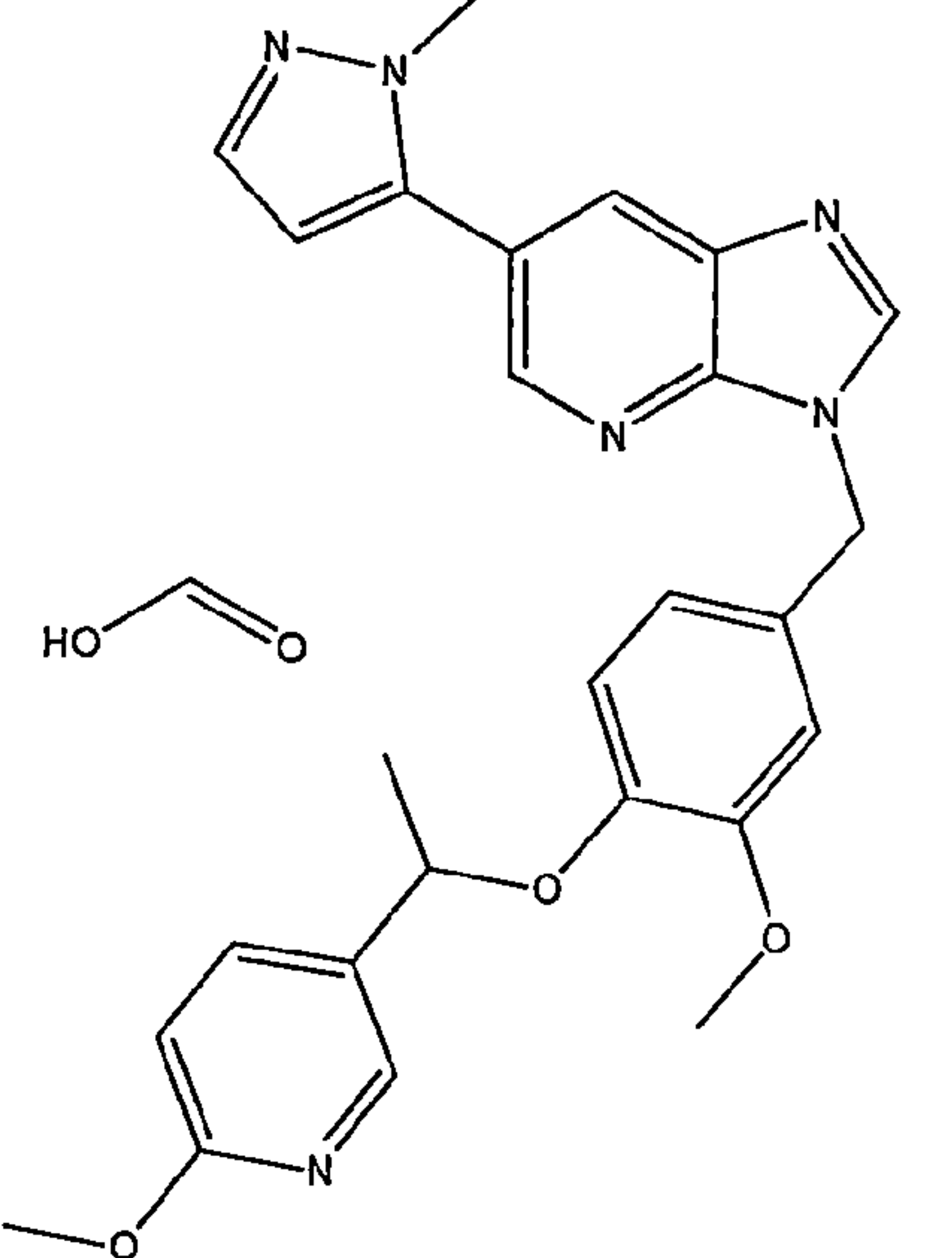
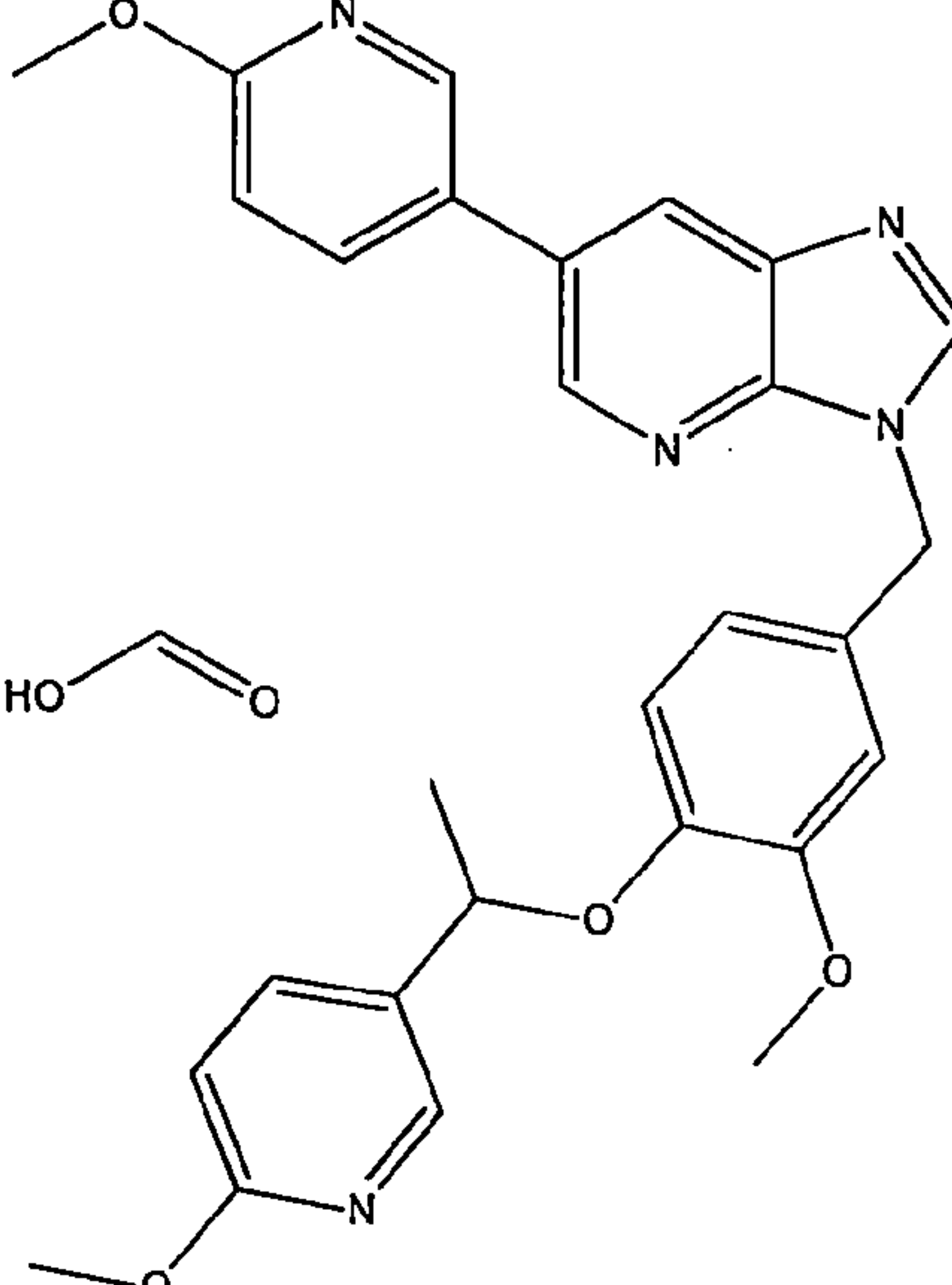
實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-48-1	1-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑	
Ex. 3-48-2	4-(1-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)丁-3-炔-1-醇	
Ex. 3-49	3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯基)氧基)苯基)乙基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	

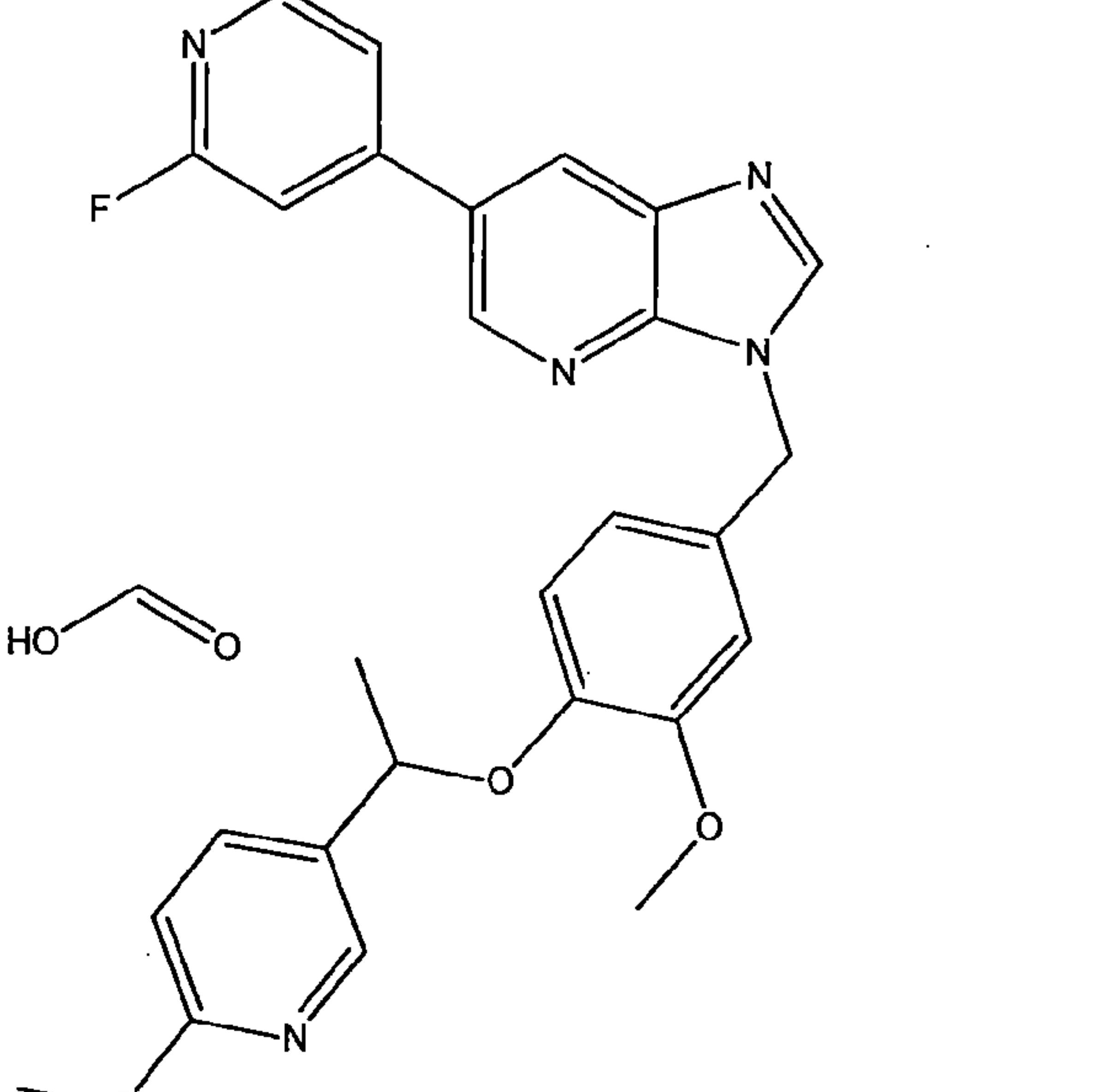
實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-49-6a	3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三 氟甲基)苯甲基)氧基)苯 基)乙基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡 啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并 [4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺(對映異 構體 a)	 The chemical structure of Ex. 3-49-6a is a complex molecule. It features a central 3<i>H</i>-imidazo[4,5-<i>b</i>]pyridine-2-amine core. At the 6-position of the imidazopyridine ring, there is a 1-methyl-4-(4-(trifluoromethyl)benzyloxy)phenylethyl group, where the ethyl chain is shown with a wedge bond to indicate stereochemistry. At the 3-position of the imidazopyridine ring, there is a 1-(3-methoxy-4-((4-(trifluoromethyl)benzyloxy)phenylethyl)phenyl)ethyl group. The trifluoromethyl group is represented as a carbon atom bonded to three fluorine atoms.
Ex. 3-49-6b	3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三 氟甲基)苯甲基)氧基)苯 基)乙基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡 啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并 [4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺(對映異 構體 b)	 The chemical structure of Ex. 3-49-6b is identical to Ex. 3-49-6a, but it represents the enantiomer. The stereochemistry at the chiral center is indicated by a dashed bond for the ethyl chain, representing the opposite enantiomer to Ex. 3-49-6a.

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-50-1	2-(4-(2-胺基-3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲 基)氧基)苯基)乙基)-3 <i>H</i> - 咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6- 基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)乙-1-醇	
Ex. 3-50-2	3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三 氟甲基)苯甲基)氧基)苯 基)乙基)-6-(1 <i>H</i> -吡唑-4- 基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡 啶-2-胺	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-51	3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三 氟甲基)吡啶-3-基)甲氧 基)苯基)丙基)-6-(1-甲基 -1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑 并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	
Ex. 3-52	3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三 氟甲基)吡啶-3-基)甲氧 基)苯基)乙基)-6-(1-甲基 -1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑 并[4,5- <i>b</i>]吡啶	
Ex. 3-53	3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三 氟甲基)吡啶-3-基)甲氧 基)苯基)乙基)-6-(1-甲基 -1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑 并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-54	2-(4-(2-胺基-3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)乙-1-醇	
Ex. 3-55	4-(2-胺基-3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)丁-3-炔-1-醇	
Ex. 3-56	4-(3-(4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)丁-3-炔-1-醇	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-57	3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶甲酸	
Ex. 3-58-1	3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-5-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶甲酸	
Ex. 3-58-2	3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶甲酸	

實例編號	化合物名稱	化合物結構
Ex. 3-58-3	6-(2-氟吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶甲酸	

在一個具體例中，本發明是有關於包含式(I)之Trk抑制劑的醫藥組成物。在本發明的另一個具體例中，包含式(I)之Trk抑制劑的醫藥組成物以有效量被投與以達到所需治療效用。取決於待治療個體以及病況，習於技藝者將能決定包含式(I)之Trk抑制劑的醫藥組成物的有效量。

在本發明的一個具體例中，Trk抑制劑以及包含Trk抑制劑的醫藥組成物可用於治療疼痛。在本發明的另一個具體例中，Trk抑制劑以及包含Trk抑制劑的醫藥組成物可用於治療與骨關節炎有關的疼痛。在本發明的又另一個具體例中，Trk抑制劑以及包含Trk抑制劑的醫藥組成物可用於治療骨關節炎。

在本發明的一個具體例中，Trk抑制劑以及包含Trk抑制劑的醫藥組成物可用於抑制原肌球蛋白相關之激酶。在本發明的另一個具體例中，Trk抑制劑以及包含Trk抑制劑的醫藥組成物可用於抑制TrkA。在本發明的另一個具體例中，Trk抑制劑以及包含Trk抑制劑的醫藥組成物可用於抑制TrkB。在本發明的又另一個具體例中，Trk抑制劑以及包含Trk抑制劑的醫藥組成物可用於抑制TrkC。

本發明的Trk抑制劑可單獨投與或在包含一種Trk抑制劑或多種Trk抑制劑的醫藥組成物中投與。適當醫藥組成物可包含Trk抑制劑以及一或多種醫藥上可接受的賦形劑。Trk抑制劑投與所呈形式為例如粉劑、錠劑、囊劑、

溶液、懸浮液或乳液，一部分是取決於其投與路徑。Trk抑制劑可以例如經口或藉由注射投與。適當的賦形劑包括，但不限於無機或有機材料，諸如明膠、白蛋白、乳糖、澱粉、安定劑、融化劑、乳化劑、鹽與緩衝劑。關節內調配物(諸如溶液或懸浮液)的適當醫藥上可接受賦形劑包括，但不限於商業上可購得的惰性凝膠或液體。

Trk抑制劑以及包含Trk抑制劑的醫藥組成物可單獨投與或與一或多種額外藥物組合投與。與本發明Trk抑制劑及包含Trk抑制劑的醫藥組成物組合投與的額外藥物包括用於治療疼痛和骨關節炎的療法。額外藥物可與Trk抑制劑及包含Trk抑制劑的醫藥組成物同時投與。額外藥物也可與Trk抑制劑及包含Trk抑制劑的醫藥組成物接連投與。

本發明Trk抑制劑的活體外和活體內效用以及製備較佳Trk抑制劑的方法於實例中加以說明。

實例

實例1：活體外研究

實例1-1：TrkA活性

試劑以及消耗品是購自於Sigma Aldrich, Cerna Biosciences, 或Caliper Life Sciences。IC₅₀測定的所有分析反應條件落在時間與酶濃度的線性範圍內。於室溫下，在384孔聚丙烯盤的100 mM Hepes-NaOH pH 7.5緩衝液中預培育TrkA (0.4 nM, Cerna 08-186)歷時15分，緩衝液含有0.01% Triton X-100、10 mM MgCl₂、0.1% BSA、1 mM DTT、10 μM正鈣酸鈉與10 μM β-甘油磷酸鹽以及濃度為2.5 % DMSO的化合物。以等體積的肽受質(Caliper Life Sciences catalog no. 760430)以及前述緩衝液中的ATP起始反應。反應中的最終濃度為200 pM TrkA、1.5 μM肽受質及55 μM ATP (ATP K_m)。在室溫下培育反應歷時180分，並以含有過量EDTA的緩衝液(100 mM Hepes-NaOH pH 7.5、0.02% Brij、0.1% CR-3、0.36% DMSO及100 mM EDTA)予以終止。該盤在LabChip 3000 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA)上以晶片外遷移變動型分析使用-2250瓦的上游電壓，-500瓦的下游電壓和-1.6 psi的真空壓運行一個循環。LabChip 3000分開並測量存在於各孔中的經螢光素標示之肽受質以及經螢光素標示之肽產物的螢光訊號。結果是藉由測量受質及產物的峰高度且將產物峰高度除以受質與產物之峰高度總和而表示為轉化百分

率。每個盤100%抑制(使用飽和濃度的星形孢菌素)以及0%抑制(受質與酶及DMSO)對照被用來計算測試化合物的抑制百分率以及Z最佳值。

表2顯示選定化合物的TrkA IC_{50} 。

實例1-2：TrkB活性

試劑以及消耗品是購自於Sigma Aldrich, Carna Biosciences, 或Caliper Life Sciences。 IC_{50} 測定的所有分析反應條件落在時間與酶濃度的線性範圍內。於室溫下, 在384孔聚丙稀盤的100 mM Hepes-NaOH pH 7.5緩衝液中預培育TrkB (0.6 nM, Carna 08-187)歷時15分, 緩衝液含有0.01% Triton X-100、10 mM $MgCl_2$ 、0.1% BSA、1 mM DTT、10 μ M正鈣酸鈉與10 μ M β -甘油磷酸鹽以及濃度為2.5 % DMSO的化合物。以等體積的肽受質(Caliper Life Sciences catalog no. 760430)以及前述緩衝液中的ATP起始反應。反應中的最終濃度為300 pM TrkB、1.5 μ M肽受質及70 μ M ATP (ATP K_m)。在室溫下培育反應歷時180分, 並以含有過量EDTA的緩衝液(100 mM Hepes-NaOH pH 7.5、0.02% Brij、0.1% CR-3、0.36% DMSO及100 mM EDTA)予以終止。該盤在LabChip 3000 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA)上以晶片外遷移變動型分析使用-2250瓦的上游電壓, -500瓦的下游電壓和-1.6 psi的真空壓運行一個循環。LabChip 3000分開並測量存在於各孔中的經螢光素標示之肽受質以及經螢光素標示之肽產物的螢光訊號。結果是藉由測量受質及產物的峰高度且將產物峰高度除以受質與產物之峰高度總和而表示為轉化百分率。每個盤100%抑制(使用飽和濃度的星形孢菌素)以及0%抑制(受質與酶及DMSO)對照被用來計算測試化合物的抑制百分率以及Z最佳值。

表2顯示選定化合物的TrkB IC_{50} 。

實例1-3：TrkC活性

使用桿狀病毒表現系統, 人類TrkC催化域[寄存編號NP_002521.2的456-825(end)胺基酸]表現為N-端GST-融合蛋白(69 kDa)。藉由使用穀胱甘肽瓊脂糖層析純化GST-TRKC並在-80°C下儲存於50 mM Tris-HCl、150 mM NaCl、0.05% Brij35、1 mM DTT、10%甘油, pH7.5中。激酶活性是藉由晶片外遷移變動分析來測量。將酶與經螢光標示的受質Src tide於100 μ M之ATP (Mg/或Mn)/ATP)存在下一起培育。區分磷酸化與未磷酸化受質並藉由LabChip™3000進行偵測。

表2顯示選定化合物的TrkC IC₅₀。

實例1-4：c-FMS活性

試劑以及消耗品是購自於Sigma Aldrich, Carna Biosciences，或Caliper Life Sciences。IC₅₀測定的所有分析反應條件落在時間與酶濃度的線性範圍內。於室溫下，在384孔聚丙烯盤的100 mM Hepes-NaOH pH 7.5緩衝液中預培育c-FMS (0.14 nM, Carna 08-155)歷時15分，緩衝液含有0.01% Triton X-100、10 mM MgCl₂、0.1% BSA、1 mM DTT、10 μM正釩酸鈉與10 μM β-甘油磷酸鹽以及濃度為2.5 % DMSO的化合物。以等體積的肽受質(Caliper Life Sciences catalog no. 760430)以及前述緩衝液中的ATP起始反應。反應中的最終濃度為70 pM c-FMS、1.5 μM肽受質及500 μM ATP (ATP K_m)。在室溫下培育反應歷時120分，並以含有過量EDTA的緩衝液(100 mM Hepes-NaOH pH 7.5、0.02% Brij、0.1% CR-3、0.36% DMSO及100 mM EDTA)予以終止。該盤在LabChip 3000 (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA)上以晶片外遷移變動型分析使用-2250瓦的上游電壓，-500瓦的下游電壓和-1.6 psi的真空壓運行一個循環。LabChip 3000分開並測量存在於各孔中的經螢光素標示之肽受質以及經螢光素標示之肽產物的螢光訊號。結果是藉由測量受質及產物的峰高度且將產物峰高度除以受質與產物之峰高度總和而表示為轉化百分率。每個盤100%抑制(使用飽和濃度的星形孢菌素)以及0%抑制(受質與酶及DMSO)對照被用來計算測試化合物的抑制百分率以及Z最佳值。

表2顯示選定化合物的c-FMS IC₅₀。

表2：代表性Trk抑制劑的活體外結果[TrkA、TrkB及c-FMS IC₅₀]

實例 編號	化合物名稱	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c-FMS (μM)
Ex 3-1	1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲 基)-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑 -2-胺	0.001	0.0005	--	0.002
Ex 3-2-1	1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲 基)-5-(噻啶-5-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-2-胺	0.086	0.023	--	0.004
Ex 3-2-2	1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲 基)-5-(吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-2-胺	0.008	0.004	--	0.002
Ex 3-2-3	1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲	0.003	0.001	--	0.004

實例 編號	化合物名稱	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c-FMS (μM)
	基)-5-(1-(2-嗎啉基乙基)-1H-吡唑-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺				
Ex 3-3	(5-(2-胺基-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-2-基)氧化二甲基膦	0.007	0.006	--	0.001
Ex 3-4	1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(嘧啶-5-基)-1H-苯并[d]咪唑	0.836	0.252	--	0.03
Ex 3-5	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	0.006	0.005	--	0.002
Ex 3-6	1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-(哌啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1H-苯并[d]咪唑	0.175	0.086	--	0.006
Ex 3-7	2-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑	0.434	0.439	--	0.028
Ex 3-8	1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑	11.1	3.46	--	0.359
Ex 3-9	4-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)嗎啉	0.793	0.257	--	0.027
Ex 3-10	2-(1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌啶-4-基)丙-2-胺	0.652	0.574	--	0.013
Ex 3-11	1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-1H-苯并[d]咪唑	0.135	0.12	--	0.012
Ex 3-12	1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)哌啶-4-胺	1.03	0.637	--	0.031
Ex 3-13	1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-(甲基哌啶-1-基)-1H-苯并[d]咪唑	1.13	0.443	--	0.032
Ex 3-14	1-(2-胺基-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-甲基哌啶-2-酮	8.98	4.37	--	0.33
Ex 3-15	3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.0003	0.0001	0.503	0.002
Ex 3-16	(5-(2-胺基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧	0.0005	0.0002	--	0.002

實例 編號	化合物名稱	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ e-FMS (μM)
	基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)吡啶-2-基)氧化二甲基磷				
Ex 3-17	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	0.179	0.066	--	0.016
Ex 3-18-1	2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)哌啶-4-基)丙-2-胺	0.054	0.057	--	0.005
Ex 3-18-2	4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嗎啉	0.09	0.031	--	0.008
Ex 3-18-3	6-(4-環丙基哌啶-1-基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	0.113	0.052	--	0.016
Ex 3-18-4	4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-1,4-二氮雜二環[3.2.2]壬烷	0.47	0.349	--	0.036
Ex 3-18-5	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	0.025	0.021	--	0.007
Ex 3-18-6	1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)哌啶-4-胺	0.232	0.133	--	0.012
Ex 3-18-7	(<i>S</i>)-1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)吡咯啶-2-甲酸	0.008	0.013	--	0.032
Ex 3-19	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	0.001	0.0009	--	0.002
Ex 3-20	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	0.0009	0.0006	--	0.003
Ex 3-21	3-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑	0.026	0.024	--	0.007
Ex 3-22	3-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑	0.306	0.317	--	0.015
Ex 3-23	2-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)	0.051	0.057	--	0.013

實例 編號	化合物名稱	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c-FMS (μM)
	苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑				
Ex.3-24	2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺	0.088	0.043	--	0.007
Ex.3-25	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-(哌啶-3-基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	0.032	0.018	--	0.003
Ex.3-26	1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-甲基哌啶-1-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-2-胺	0.59	0.315	--	0.03
Ex.3-27	1-(2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-甲基哌啶-1-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑	0.852	0.305	--	0.379
Ex.3-28	3-(3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	0.337	0.179	--	0.012
Ex.3-29	1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)-4-甲基哌啶-2-酮	6.02	4.28	--	0.431
Ex.3-30	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(5-甲基-1-氮雜二環[3.2.1]辛-6-烯-7-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	0.201	0.118	--	0.015
Ex.3-31	1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(5-甲基-1-氮雜二環[3.2.1]辛-6-烯-7-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑	1.48	0.889	--	0.161
Ex.3-32	7-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-1-氮雜二環[3.2.1]辛-6-烯-5-醇	0.36	0.15	--	0.041
Ex.3-33	7-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)-1-氮雜二環[3.2.1]辛-6-烯-5-醇	1.16	0.372	--	0.151
Ex.3-34	3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.032	0.026	--	0.059
Ex.3-35-1	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.0006	0.0003	--	0.003

實例 編號	化合物名稱	IC ₅₀ TrkA (μ M)	IC ₅₀ TrkB (μ M)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c-FMS (μ M)
Ex.3-35-2	3-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.0002	0.0002	--	0.005
Ex.3-35-3	3-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.0002	0.0003	--	0.005
Ex.3-35-4	3-(4-((6-環丙基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.0002	0.0002	--	0.003
Ex.3-35-5	3-(3-甲氧基-4-((2-甲基噻唑-4-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.0005	0.0002	--	0.005
Ex.3-36	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-苯基-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.006	0.004	--	0.007
Ex.3-37-1	6-(4-氟苯基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.009	0.004	--	0.009
Ex.3-37-2	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.003	0.002	--	0.005
Ex.3-37-3	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(嘧啶-5-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.051	0.016	--	0.011
Ex.3-37-4	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1,3,5-三甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.014	0.013	--	0.005
Ex.3-37-5	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.002	0.0007	--	0.002
Ex.3-37-6	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(吡啶-3-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.005	0.002	--	0.006
Ex.3-38	3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(吡啶-2-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.004	0.002	--	0.005
Ex.3-39	3-(3-甲氧基-4-((4-(全氟乙基)苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.0003	0.0006	--	0.028
Ex.3-40-1	3-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲氧基)苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.0002	0.0002	--	0.008

實例 編號	化合物名稱	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c-FMS (μM)
Ex.340-2	3-(3-甲氧基-4-((4-((三氟甲基)硫基)苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.0002	0.0006	--	0.018
Ex.340-3	3-(4-((6-異丙基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.0002	0.0002	--	0.005
Ex.340-4	3-(3-甲氧基-4-((4-(2,2,2-三氟乙基)苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.0002	0.0003	--	0.01
Ex.340-5	3-(3-甲氧基-4-((2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.0002	0.0002	--	0.007
Ex.341	6-(環己基乙炔基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.065	0.08	--	0.213
Ex.342	4-(2-胺基-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)丁-3-炔-1-醇	0.007	0.003	--	0.013
Ex.343	3-(4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.058	0.051	--	0.794
Ex.344	3-(3-甲氧基-4-((3-甲氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.039	0.041	--	0.765
Ex.345	1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-2-胺	0.003	0.001	--	0.073
Ex.346	5-(4-氟苯基)-1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-2-胺	0.085	0.037	--	0.686
Ex.347	5-(4-氟苯基)-1-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑	1.24	0.427	--	4.13
Ex.348-1	1-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-5-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑	0.102	0.014	--	0.16
Ex.348-2	4-(1-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)丁-3-炔-1-醇	0.692	0.127	--	4.68
Ex.349	3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	n/d	n/d	--	n/d

實例 編號	化合物名稱	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c-FMS (μM)
Ex 3-49-6a	3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺(對映異構體 a)	0.0003	0.0006	--	0.019
Ex 3-49-6b	3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺(對映異構體 b)	0.005	0.003	--	0.096
Ex 3-50-1	2-(4-(2-胺基-3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)乙-1-醇	n/d	n/d	--	n/d
Ex 3-50-2	3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-6-(1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	n/d	n/d	--	n/d
Ex 3-51	3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)丙基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	n/d	n/d	--	n/d
Ex 3-52	3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶	0.007	0.001	--	0.056
Ex 3-53	3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	0.0004	0.0006	--	0.019
Ex 3-54	2-(4-(2-胺基-3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)乙-1-醇	n/d	n/d	--	n/d
Ex 3-55	4-(2-胺基-3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)丁-3-炔-1-醇	0.001	0.001	--	0.137
Ex 3-56	4-(3-(4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)丁-3-炔-1-醇	0.017	0.004	--	0.025
Ex 3-57	3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶甲酸	0.035	0.013	--	0.058
Ex 3-58-1	3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-5-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶甲酸	0.449	0.219	--	0.082
Ex 3-58-2	3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶甲酸	0.16	0.061	--	0.103
Ex 3-58-3	6-(2-氟吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基	0.215	0.068	--	0.102

實例 編號	化合物名稱	IC ₅₀ TrkA (μM)	IC ₅₀ TrkB (μM)	IC ₅₀ TrkC (nM)	IC ₅₀ c-FMS (μM)
	吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡 啶甲酸				

n/d表示無檢出
--表示未測試

實例2：活體內研究

實例2-1：Trk抑制劑對再活化肽聚醣-多醣膝關節炎的效用

讓雄性Lewis大鼠適應測試設施歷時7天。將大鼠以每籠5隻豢養於有金屬索頂部、木屑墊料以及懸空食物與水瓶的鞋盒聚碳酸酯鼠籠中。

在第-21天，依據體重將雄性Lewis大鼠隨機分至處理組中。麻醉大鼠並將肽聚醣-多醣(PGPS)注射至右膝中以誘發PGPS關節炎。在第0天以及第14天藉由IV尾部注射PGPS再活化關節炎。動物在第-7天以關節內給藥的方式投與媒劑、特安皮質醇(triamcinolone)以及測試化合物。處理組呈現於下表3中。

表3：PGPS膝關節炎處理組

組別	處理	劑量
1	媒劑 (無再活化)	N/A
2	媒劑	N/A
3	特安皮質醇	0.06 mg
4	3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲 基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基 -1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并 [4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺	1 mg

大鼠在第0、4、14及18天以基線測量體重。在第0、2、4、14、16及18天藉由量尺以基線測量膝厚度。在第0-4天以及第14-18天進行步態分析，其

中在第3天及第17天錄下選定動物的影帶。藉由將墨水施加在腳的腹面來實施步態分析並記錄在移動通過紙的期間的負重。

在第18天結束動物生命。移除右膝，削除外部組織，並且集中於10%中性緩衝福馬林中。在福馬林緩衝液中兩天以及在10%甲酸脫鈣液中三天之後，以前平面(fronal plane)將膝切成兩個大致相同的半部並針對石蠟包埋進行處理且以T.藍予以染色。接著針對骨再吸收、發炎、血管翳以及軟骨損害進行組織學檢驗。

使用變異數的單因子分析(1-因子ANOVA)以及Dunnett's多重比較事後檢定來分析體重、步態缺陷以及量尺測量值。使用克-瓦二氏檢定(Kruskal-Wallis test)(非參數ANOVA)與Dunn's多重比較事後檢定來分析步態計分。使用克-瓦二氏檢定(非參數ANOVA)與Dunn's多重比較事後檢定來分析組織學計分。

在整個研究過程中，媒劑對照動物增加平均約96公克的體重，其相對於非再活化對照為顯著降低。相較於任一處理組沒有顯著差異。在第二次再活化之後，數隻動物發生影響腳踝的全身性PGPS發炎並損及疼痛測量值。媒劑對照的步態計分以及缺陷在第一次再活化之後兩天以及第二次再活化之後一天達到最高，且在兩個預再活化時間點(第0天及第14天)以外的所有時間點，顯著增加超過非再活化對照。第一次再活化達到更高，但更突然地下降。膝量尺測量值的圖形是相反的，在第二次再活化之後達到更高且更為突然地下降。組織學切片標記嚴重發炎，最輕微至中度血管翳與軟骨損害以及最輕微至中度骨再吸收。所有參數顯著增加超過非再活化對照，而非再活化對照具有最低損害，除了範圍為最輕微至明顯的骨再吸收以外。

在第一次再活化(第1-4天)以及第二次再活化的第15、17與18天，以0.06 mg特安皮質醇處理的動物顯著降低步態計分及缺陷。AUC值也顯著降低，不論是分開計算(74-99%)或加總計算(88-92%)各次再活化。在第2、4、16及18天，還有在第0天第一次再活化之前時膝量尺測量值顯著降低，AUC對應降低53-106%。組織學切片在所有參數方面顯著降低61-88%，在總和計分中顯著降低74%。

在第一次再活化時，以1 mg的3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯

甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺處理的動物在步態計分及缺陷方面顯著降低。在第二次再活化時，計分顯著降低，而缺陷在第15、17及18天顯著降低。就計分與缺陷這兩者來說，第一次再活化的AUC值(92-93%)及第二次再活化的AUC值(85-86%)顯著降低，而就缺陷來說，總和AUC顯著降低(84%)。膝量尺測量值在第14天(就在第二次再活化之前)顯著降低。AUC值大體上不受處理影響。組織學切片在所有參數方面顯著降低49-94%，在總和計分方面顯著降低70%。

實例2-2：Trk抑制劑對碘乙酸鈉誘發之骨關節炎的效用

讓雄性Wistar大鼠適應測試設施歷時5天。將大鼠個別豢養在有玉米芯墊料與水瓶的微小隔離飼育盒鞋盒聚碳酸酯鼠籠中。提供具有已知組成以及營養成分的乾球食物供任意食用。

依據處理類型使用線上隨機數碼產生器將動物隨機分組。每個處理組分派一個號碼、輸入隨機數碼產生器，紀錄然後轉發至相關處理。除了標明為「對側」的處理是在右腳給予注射以外，在左腳處給予所有注射。在處理注射之時對所有動物的兩隻腳剃毛，使得測試管理者無法察覺。

在以碘乙酸鈉(MIA)注射之前當日測量大鼠體重，碘乙酸鈉是用來在動物體內誘發骨關節炎。注射是日，第2-8組的大鼠在誘發之前至少一小時之時接受皮下(SC)劑量的丁基原啡因。所有組別都進行麻醉誘發。未接受處理的動物放置復原。所有其他動物接受注射MIA。在接受MIA的動物中，後腿屈曲並使用27口徑½英吋針頭將MIA注射劑(25 µL)注射至關節內空間中。實施標準手術後護理(每天兩次，持續48小時)。

組別	處理	動物/組	動物/時間點
1	未接受處理	8	8
2	MIA / LRS*	8	8
3	MIA / 3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺 (100 µg) <i>同側</i>	8	8

4	MIA / 3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺 (100 µg) <i>對側</i>	8	8
5	MIA / 3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺 (30 µg) <i>同側</i>	8	8
6	MIA / 3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺 (30 µg) <i>對側</i>	8	8
7	MIA / 3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺 (10 µg) <i>同側</i>	8	8
8	MIA / 3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-2-胺 (10 µg) <i>對側</i>	8	8

*乳酸化林格氏溶液：注射對照/安慰劑

在第8天，如上述投與測試物。在誘發後第-1、7、14、21、28及35天，評估負重。採用負重刻度尺，使用塑膠玻璃室來評估各後肢中重量分布量。在測試之前讓動物適應室歷時至少5分鐘並且記錄重量分布5次。

在體重結果方面發現到沒有因為處理所致的不良觀察結果。MIA/LRS 在第35天比MIA/3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基

-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺同側100 μg 與30 μg 顯著更差 ($p<0.05$)。

3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺100 μg 與30 μg 同側注射在投與之後整個四週都有效。在投藥之後第2至4週時觀察到3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺10 μg 同側效力。3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺100 μg 對側在整個研究(1-4週)的任何時間點均未顯示全身性疼痛緩解，而3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺30 μg 對側投與僅在3週時間點時產生效力，而3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺10 μg 對側投與在投藥之後3至4週時產生效力。

在第36天時結束動物生命。由每隻動物收集兩個膝關節；自關節去除皮膚並去除膝蓋骨，同時盡可能維持關節脂肪墊的完整。以紗布捲將膝關節放置在適當匣中以將膝關節保護在匣中，然後置入4%三聚甲醛中。以組織學的方式檢驗樣品。

組織病理學揭示，在膝關節中無不良改變是因為3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺所起。

實例3：合成Trk抑制劑

實例3-1：合成1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺

實例3-1-1：製備3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲腈

向4-羥基-3-甲氧基苯甲腈(2.43 g, 16.29 mmol)於乙腈(75 mL)中的攪拌溶液添加碳酸鉍(6.68 g, 20.50 mmol)及

-甲氧基苯甲氯(2.81 g, 17.92 mmol)。反應混合物加熱至回流並攪拌。1 h後，混合物容許冷卻至室溫並過濾。濃縮濾液以提供4.56 g (>100 %)灰白色固體狀3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲腈。粗製材料不經純化即用於下一個反應中。

實例3-1-2：製備(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯基)甲胺

向粗製3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲腈(4.39 g, 16.29 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中的攪拌溶液添加氫化鋰鋁(0.93 g, 24.44 mmol 注意：氣體生成以及一般放熱)。所得混合物容許在室溫下攪拌。1 h後，反應混合物冷卻至0°C同時緩慢地加入水(930 mL)(氣體生成)。接著以1N氫氧化鈉溶液(930 mL)以及額外的水(2.8 mL)處理混合物。混合物容許攪拌15 min，且接著其借助乙酸乙酯經矽藻土過濾。濾液經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮以提供3.90 g (2步驟為86%)的灰白色固體狀3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯基)甲胺。

實例3-1-3：製備4-溴-*N*-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-2-硝基苯胺

向3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯基)甲胺(4.48 g, 16.39 mmol)於乙腈(75 mL)中的攪拌溶液添加4-溴-1-氟-2-硝基苯(3.43 g, 15.61 mmol)以及二異丙基乙胺(2.52 g, 19.51 mmol)。所得亮黃色溶液加熱至回流。16 h後，橙色混合物容許冷卻至室溫並以水稀釋。以二氯甲烷(2 x 150 mL)萃取混合物。合併的有機相經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮以提供7.71 g (99%)的橙色半固體狀4-溴-*N*-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-2-硝基苯胺。

實例3-1-4：製備4-溴-*N*¹-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)苯-1,2-二胺

向4-溴-*N*-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-2-硝基苯胺(7.71 g, 16.30 mmol)於四氫呋喃(100 mL)、乙醇(25 mL)與水(25 mL)中的攪拌懸浮液添加氯化銨(0.44 g, 8.15 mmol)和鐵粉(9.10 g, 163 mmol)。混合物加熱至回流。5 h後，反應混合物容許冷卻至室溫並借助乙醇經矽藻土過濾。濃縮濾液，且殘餘物分配於二氯甲烷與水之間。分離有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供6.73 g (95%)的棕色固體狀4-溴-*N*¹-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)苯-1,2-二胺。

實例3-1-5：製備5-溴-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-胺

向溴化氰(5.0 M於乙腈中，5.0 mL, 25.0 mmol)於水(75 mL)中的攪拌溶液添加4-溴-*N*¹-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)苯-1,2-二胺(3.40 g, 7.67 mmol)於甲醇(75 mL)、乙腈(75 mL)與二氯甲烷(25 mL)中的溶液。在45 min內進行添加二胺溶液。所得棕色溶液容許在室溫下攪拌。16 h後，濃縮反應混合物，並將殘餘物溶解於二氯甲烷中。以1N氫氧化鈉溶液洗滌溶液、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供2.46 g的橙-棕色固體。以二乙醚研磨粗製材料得到1.54 g的灰白色固體狀5-溴-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-胺。

實例3-1-6：製備1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-胺

向5-溴-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-胺(0.28 g, 0.59 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)與水(6 mL)中的攪拌溶液添加1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環硼-2-基)-1*H*-吡唑(0.15 g, 0.73 mmol)、磷酸鉀(0.44 g, 2.06 mmol)、三環己基磷(0.016 g, 0.059 mmol)與乙酸鈣(II) (0.007 g, 0.029 mmol)。反應混合物於微波反應器中加熱至125°C。15 min後，以水稀釋反應混合物。以乙酸乙酯(x3)萃取混合物、且以鹽水洗滌合併的有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮以提供0.33 g的淡綠色固體。層析純化(Combi-Flash，12 g SiO₂金管柱，1-5% 2 M氨於甲醇/二氯甲烷中洗滌液)得到0.13 g (48%)的灰白色固體狀產物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 3H), 7.05 – 6.87 (m, 6H), 6.65 – 6.60 (m, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H) ppm; (M+1) 470。

實例3-2：自5-溴-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-胺合成額外化合物

藉由採用適當硼酸/硼酸酯偶合夥伴，使用實例3-1中所述程序製備下列化合物：

實例3-2-1：1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(嘧啶-5-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 – 9.07 (m, 3H), 7.57 – 7.54 (m, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 3H), 6.71 (br s, 2H), 6.66 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H) ppm; (M+1) 468。

實例3-2-2：1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (dd, *J* = 4.6, 1.5 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J* = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.98 – 6.88 (m, 3H), 6.72 – 6.64 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H) ppm; (M+1) 467。

實例3-2-3：1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 7.07 – 7.01 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 3H), 6.65 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.54 (br s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.20 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.59 – 3.50 (m, 4H), 2.72 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 4H) ppm; (M+1) 569。

實例3-3：合成(5-(2-胺基-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)吡啶-2-基)氧化二甲基磷

實例3-3-1：製備4-碘-*N*-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-2-硝基苯胺

向3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯基)甲胺(5.02 g, 18.37 mmol)於乙腈(75 mL)中的攪拌溶液添加1-氟-4-碘-2-硝基苯(4.67 g, 17.49 mmol)與二異丙基乙胺(2.83 g, 21.86 mmol)。所得亮黃色溶液加熱至回流。17 h後，橙

色混合物容許冷卻至室溫並以水稀釋。以二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取混合物。合併的有機相經硫酸鎂乾燥、過濾，且濃縮以提供9.49 g (>100 %)的橙色半固體狀4-碘-*N*-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-2-硝基苯胺。

實例3-3-2：製備4-碘-*N*¹-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)苯-1,2-二胺

向4-碘-*N*-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-2-硝基苯胺(9.10 g, 17.49 mmol)於四氫呋喃(50 mL)、乙醇(50 mL)與水(10 mL)中的攪拌溶液添加氯化銨(7.48 g, 139.9 mmol)及硫酸鐵(II)七水合物(14.59 g, 52.47 mmol)。以鋅(3.43 g, 52.47 mmol)處理亮橙色懸浮液。混合物逐漸溫熱至回流。3.5 h後，反應混合物的顏色已經從橙色轉變成橄欖綠色。在此時，反應混合物容許冷卻至室溫。混合物經矽藻土過濾，且以甲醇洗滌濾餅。濃縮濾液，將殘餘物懸浮於水中。以氯仿(x3)萃取水性混合物。合併的有機相經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以得到8.32 g (97 %)的褐色固體狀4-碘-*N*¹-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)苯-1,2-二胺。

實例3-3-3：製備5-碘-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-胺

向4-碘-*N*¹-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)苯-1,2-二胺(8.32 g, 16.97 mmol)於二氯甲烷(100 mL)及甲醇(50 mL)中的攪拌懸浮液添加溴化氰溶液(5.0 M於乙腈中，17.0 mL, 85.00 mmol)。所得棕色反應混合物容許在室溫下攪拌。16 h後，以1N氫氧化鈉溶液(250 mL)處理混合物並容許在室溫下攪拌。15 min後，沉澱物形成。藉由過濾分離固體，以水洗滌，並乾燥而產生4.42 g (51%)的褐色固體狀5-碘-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-胺。

實例3-3-4：製備5-(6-氯吡啶-3-基)-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-胺

向5-碘-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑

-2-胺(0.40 g, 0.78 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)與水(4 mL)中的攪拌懸浮液添加(6-氯吡啶-3-基)硼酸(0.14 g, 0.89 mmol)、磷酸鉀(0.58 g, 2.72 mmol)、三環己基磷(0.044 g, 0.16 mmol)及乙酸鈣(II)(0.017 g, 0.078 mmol)。反應混合物於微波反應器中加熱至125°C。15 min後，以水稀釋反應混合物。以氯仿(x 3)萃取混合物。合併的有機相經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供0.43 g的棕色固體。層析純化(Combi-Flash，24 g SiO₂金管柱，5-10%甲醇/二氯甲烷洗滌液)產生0.23 g (58%)的淡黃色固體狀5-(6-氯吡啶-3-基)-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺。

實例3-3-5：製備(5-(2-胺基-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)吡啶-2-基)氧化二甲基磷

向5-(6-氯吡啶-3-基)-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺(0.15 g, 0.30 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)中的攪拌懸浮液添加氧化二甲基磷(0.029 g, 0.37 mmol)、4,5-雙(二苯基磷基)-9,9-二甲基二苯并呋喃 (0.035 g, 0.060 mmol)、乙酸鈣(II)(0.007 g, 0.030 mmol)，及碳酸銨(0.20 g, 0.60 mmol)。反應混合物於微波反應器中加熱至150°C。45 min後，添加額外份量的氧化二甲基磷(0.029 g, 0.37 mmol)、4,5-雙(二苯基磷基)-9,9-二甲基二苯并呋喃 (0.035 g, 0.060 mmol)，及乙酸鈣(II)(0.007 g, 0.030 mmol)。反應混合物於微波反應器中進行第二回合的加熱(45 min, 150 °C)。在第二個加熱循環後，以水稀釋反應混合物並以氯仿(x 3)萃取。合併的有機相經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供0.24 g的亮黃色固體。層析純化(Combi-Flash，12 g SiO₂金管柱，5-10% 2M氨於甲醇/二氯甲烷中洗滌液)產生0.052 g (32%)的黃色固體狀產物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.22 – 8.14 (m, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.71 – 6.64 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.68 (d, *J* = 13.5 Hz, 6H) ppm; (M+1) = 543。

實例3-4：合成1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(嘧啶-5-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

實例3-4-1：製備3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯

向4-羥基-3-甲氧基苯甲基胺基甲酸第三丁酯(22.44 g, 88.59 mmol)於乙腈(250 mL)中的攪拌溶液添加碳酸鉀(30.61 g, 221.5 mmol)與5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶鹽酸(18.33 g, 94.46 mmol)。所得混合物加熱至回流並攪拌。23 h後，淡綠色懸浮液容許冷卻至室溫並以水(600 mL)稀釋，使得沉澱物形成。藉由過濾分離固體並以水洗滌。潮濕固體溶解於二氯甲烷(300 mL)中，且分離出少量水並移除。有機相經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供31.92 g (96%)的灰白色固體狀3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯。

實例3-4-2：製備(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)甲胺

向3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(31.92 g, 85.25 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中的攪拌溶液添加三氟乙酸(75 mL, 973.5 mmol)。所得黃色溶液容許在室溫下攪拌。2 h後，反應混合物濃縮至乾燥，而殘餘物溶解於水(250 mL)中。以二乙醚(2 x 125 mL；有機相丟棄)萃取酸性溶液。接著以濃氫氧化銨將水相變成鹼性。然後以二氯甲烷(2 x 200 mL)萃取鹼性水相。合併的有機相經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供21.46 g (92%)的灰白色固體狀(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)甲胺。

實例3-4-3：製備4-碘-*N*-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-2-硝基苯胺

向(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)甲胺(5.00 g, 18.23 mmol)於乙腈(75 mL)中的攪拌溶液添加1-氟-4-碘-2-硝基苯(4.55 g, 17.04 mmol)以及二異丙基乙胺(3.30 g, 25.56 mmol)。黃色溶液加熱至回流並攪拌。4 h後，橙-棕色混合物容許冷卻至室溫並以水(150 mL)稀釋。藉由過濾分離所得亮橙色沉澱物並以水洗滌。潮濕固體溶解於二氯甲烷中，分離出

少量水並移除。有機相經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供7.10 g (80%)的亮橙色固體狀4-碘-*N*-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-2-硝基苯胺。

實例3-4-4：製備4-碘-*N*¹-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)苯-1,2-二胺

向4-碘-*N*-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-2-硝基苯胺(7.10 g, 13.62 mmol)於四氫呋喃(100 mL)、甲醇(50 mL)，及水(10 mL)的攪拌溶液添加氯化銨(5.83 g, 109.0 mmol)與硫酸鐵(II)七水合物(13.25 g, 47.67 mmol)。以鋅(3.12 g, 47.67 mmol)處理亮橙色懸浮液。混合物逐漸地溫熱至回流。20 min後，反應物的顏色已從橙色轉變成綠橄欖色。在此時，反應混合物容許冷卻至室溫。混合物經矽藻土過濾，且以氯仿洗滌濾餅。接著以5N氫氧化銨溶液(75 mL)洗滌濾液。有機相經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供6.49 g的褐色固體狀4-碘-*N*¹-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)苯-1,2-二胺。

實例3-4-5：製備5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

向4-碘-*N*¹-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)苯-1,2-二胺於乙醇(100 mL)中的攪拌懸浮液添加正甲酸三乙酯(4.45 g, 30.03 mmol)與

-

甲苯磺酸單水合物(0.075 g, 0.39 mmol)。當所得混合物溫熱至回流時，固體逐漸地溶解以提供橙色溶液。45 min後，反應混合物容許冷卻至室溫，使得沉澱物形成。向混合物添加水(250 mL)，並藉由過濾分離固體。潮濕固體溶解於乙酸乙酯(250 mL)中，且以鹽水洗滌此溶液、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供5.99 g (91%)的褐色固體狀5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑。

實例3-4-6：製備1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(嘧啶-5-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

向5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.37 g, 0.74 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及水(4 mL)中的懸浮液添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環硼-2-基)嘧啶(0.19 g, 0.93 mmol)、磷酸鉀(0.55 g, 2.60 mmol)、三環己基膦(0.021 g, 0.074 mmol), 及乙酸鈮(II)(0.008 g, 0.037 mmol)。反應混合物於微波反應器中加熱至125°C。15 min後, 以水稀釋反應混合物。以氯仿(x3)萃取混合物, 且合併的有機相經硫酸鎂乾燥、過濾, 並濃縮以提供0.45 g的淡綠色固體。層析純化(Combi-Flash, 12 g SiO₂ 金管柱, 1-5%甲醇/二氯甲烷洗滌液)產生0.14 g (40%)的灰白色固體狀產物: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17 – 9.14 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.5, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.7, 1H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 7.65 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H) ppm; (M+1) = 454。

實例3-5: 合成3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶是由5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑及4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環硼-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯依據合成實例3-4的實例3-4-6中所述程序製備。在酸性條件下移除胺基甲酸酯保護之後獲得最終產物: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 2H), 1.99-1.85 (m, 2H) ppm; (M+1) = 525。

實例3-6: 合成1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-(哌啶-3-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

向5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.32 g, 0.63 mmol)於二甲亞碲(4 mL)及水(1 mL)中的懸浮液添加3-乙炔基哌啶鹽酸(0.11 g, 0.75 mmol)、疊氮化鈉(0.051 g, 0.79 mmol)、L-抗壞血酸鈉鹽(0.025 g, 0.13 mmol)、反-*N,N'*-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.023 mg, 0.158 mmol)、碳酸鉀(0.13 g, 0.95 mmol)，及碘化銅(I)(0.024 g, 0.13 mmol)。所得藍色混合物容許在室溫下攪拌。16 h後，以5*N*氫氧化銨溶液稀釋黃色混合物並以氯仿(2 x 30 mL)萃取。合併的有機相經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供0.53 g的黃色油。層析純化(Combi-Flash，24 g SiO₂金管柱，1-10% 2*M* 氨於甲醇/二氯甲烷中洗滌液)產生0.15 g (45%)的白色泡沫固體狀產物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.61 – 8.53 (m, 2H), 8.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.25 – 3.16 (m, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.68 – 2.51 (m, 2H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.72 – 1.44 (m, 3H) ppm; (M+1) = 526。

實例3-7：合成2-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噁二唑

實例3-7-1：製備1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈

向5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(1.00 g, 1.99 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中的攪拌溶液添加氰化鋅(II)(0.64 g, 3.52 mmol)、肆(三苯基膦)鈰(0) (0.46 g, 0.40 mmol)及碳酸鉀(0.63 g, 4.54 mmol)。混合物加熱至150°C。4 h後，混合物容許冷卻至室溫並濃縮。藉由矽膠層析(2%甲醇/二氯甲烷洗滌液)純化殘餘物以產生0.70 g (87%)的黃色固體狀1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈。

實例3-7-2：製備1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲酸

向1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲腈(0.70 g, 1.75 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中的溶液添加50%氫氧化鈉溶液(20 mL)。所得混合物加熱至回流並攪拌。48 h後，反應混合物容許冷卻至室溫並以10%於二氯甲烷中的甲醇萃取。以鹽水洗滌萃取物、乾燥並濃縮。藉由Prep-HPLC純化殘餘物以產生0.50 g (68%)的淡黃色固體狀1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲酸。

實例3-7-3：製備4-(2-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-羰基)肼羰基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

向1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲酸(0.30 g, 0.72 mmol)於二氯甲烷中的溶液添加4-(肼羰基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.24 g, 0.98 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)伸乙基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]六氟磷酸吡啶3-氧化物(0.34 g, 0.89 mmol)、二異丙基胺(0.19 g, 1.47 mmol)。所得混合物容許在室溫下攪拌。16 h後，濃縮混合物並藉由矽膠層析(2%甲醇/二氯甲烷洗滌液)純化殘餘物以產生0.30 g (65%)的黃色固體狀4-(2-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-羰基)肼羰基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。

實例3-7-4：製備4-(5-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

向4-(2-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-羰基)肼羰基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.18 g, 0.28 mmol)於2,4,6-三氧化2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環(T₃P) (2.70 g, 8.49 mmol)的攪拌混合物中添加三乙胺(0.42 g, 4.20 mmol)。所得混合物加熱至120°C並攪拌。16 h後，以二氯甲烷萃取混合物。以鹽水洗滌萃取物、乾燥並濃縮。藉由矽膠層析(1%甲醇/二氯甲烷洗滌液)純化殘餘物以產生0.14 g (70%)的黃色固體狀4-(5-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。

實例3-7-5：製備2-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-5-(吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑

向4-(5-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.090 mg, 0.14 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中的-20°C溶液添加三氟乙酸(1.0 mL)。所得混合物在-20°C下攪拌。1 h後，濃縮混合物。藉由Prep-HPLC純化殘餘物以得到0.010 g (14%)的黃色固體狀產物：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.02-8.01 (m, 2H), 7.67 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.76 – 6.72 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.31 – 3.29 (m, 2H), 3.23 – 3.21 (m, 1H), 2.92 – 2.88 (m, 2H), 2.23 – 2.21 (m, 2H), 2.02 – 1.98 (m, 2H) ppm; (M+1) = 527。

實例3-8：合成1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

實例3-8-1：製備4-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯

向5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.801 g, 1.60 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)及2 M碳酸鈉溶液(3.2 mL)中的攪拌溶液添加4-(4,4, 5, 5-四甲基-1,3,2-二氧雜環硼-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸(0.65 mg, 2.10 mmol)。混合物以[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II) (0.12 mg, 0.16 mmol)處理並加熱至100°C。16 h後，反應混合物容許冷卻至室溫並過濾。以水(30 mL)稀釋濾液並以二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。合併的有機層以鹽水(30 mL x 2)洗滌、經硫酸鈉乾燥，並濃縮。藉由矽膠層析(5%甲醇/二氯甲烷洗滌液)純化殘餘物以產生0.79 mg (89%)的淡黃色固體狀4-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯。

實例3-8-2：製備4-(1-(4-羥基-3-甲氧基苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯

向4-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(0.56 g, 1.00 mmol)於甲醇(15 mL)中的攪拌溶液添加甲酸銨(0.63 g, 10 mmol)與碳上鈀(0.30 g)。反應混合物在H₂下加熱至60°C。16 h後，反應混合物容許冷卻至室溫並經矽藻土過濾。濃縮濾液。藉由矽膠層析(5%甲醇/二氯甲烷洗滌液)純化殘餘物以產生0.42 g (96%)的淡黃色固體狀4-(1-(4-羥基-3-甲氧基苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯。

實例3-8-3：製備4-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯

向4-(1-(4-羥基-3-甲氧基苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.51 g, 1.16 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中的攪拌溶液添加碳酸鉀(0.32 g, 2.32 mmol)。以逐滴添加5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶(219 mg, 1.39 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中的溶液來處理混合物。混合物在室溫下攪拌。16 h後，以氯化銨飽和溶液(20 mL)稀釋混合物並以乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。合併的有機層以鹽水(3 x 10 mL)洗滌、經硫酸鈉乾燥、過濾並濃縮以產生0.53 g (82%)的淡黃色固體狀4-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯。

實例3-8-4：製備1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

向4-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.28 g, 0.51 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中的攪拌冰冷(5°C)溶液添加三氟乙酸(1 mL)。所得混合物容許溫熱至室溫並攪拌。2 h後，以1*N*氫氧化鈉溶液處理混合物以達到pH ~ 10並以二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。以鹽水(3 x 10 mL)洗滌合併的有機層、經硫酸鈉乾燥、濃縮。藉由prep-HPLC純化殘餘物以產生0.018 g (8%)的白色固體狀產物：¹H NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.25 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.97 (m, 2H), 6.82-6.79 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.91 (s,

3H), 3.79 (s, 3H), 3.24 - 3.21(m, 2H), 2.86 - 2.81 (m, 3H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.78 - 1.75 (m, 2H) ppm; (M+1) = 459。

實例3-9：合成4-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)嗎啉

向5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.32 g, 0.64 mmol)於二甲亞碲(4 mL)中的懸浮液添加嗎啉(0.067 g, 0.77 mmol)、碘化銅(I)(0.015 g, 0.076 mmol)、碳酸鉀(0.22 g, 1.54 mmol)，及L-脯氨酸(0.018 g, 0.15 mmol)。淡黃色反應混合物加熱至120°C。16 h後，反應混合物容許冷卻至室溫並以3N氫氧化銨溶液(20 mL)稀釋。以二氯甲烷(x 3)萃取混合物。以水(x 2)、鹽水洗滌合併的有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。層析純化(CombiFlash，40 g SiO₂管柱，1-5%甲醇/二氯甲烷洗滌液)產生0.076 g (26%)的灰白色固體狀產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.13 (m, 2H), 6.98 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 6.78 - 6.67 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.95 - 3.85 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.18 - 3.12 (m, 4H) ppm; (M+1) = 461。

實例3-10：合成2-(1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)哌啶-4-基)丙-2-胺

實例3-10-1：製備2-(哌啶-4-基)丙-2-胺二鹽酸

將氯化銨(III)(5.27 g, 21.40 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中的攪拌懸浮液加熱至60°C。2 h後，混合物容許冷卻至室溫並以4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.25 g, 10.70 mmol)處理。混合物冷卻至-20°C，同時添加甲基鋰·溴化鋰複合物的1.5 M溶液(21.4 mL, 32.10 mmol)。在-20°C下1 h後，以氯化銨飽和溶液淬滅混合物並以乙酸乙酯稀釋。將雙相混合物過濾以移除未溶解的固體材料，且將濾液分層。以鹽水洗滌有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。以在甲醇中的Dowex 50-WX8-200酸性樹脂(1.1 eq/mL，添加20 mL)處理殘餘物。在室溫下2 h後，過濾混合物。以甲醇接著是甲醇中的氨(3 M至6 M)洗滌濾餅。濃縮濾液以提供蠟狀固體(含有游離二胺及經胺基甲酸酯保護的單

胺)。此粗製混合物溶解於甲醇中並以氯化氫(2.0 M於二乙醚中)處理。混合物容許在室溫下攪拌。20 h後，濃縮混合物。殘餘物懸浮於甲苯中並再濃縮以產生0.96 g (42%)的白色固體狀2-(哌啶-4-基)丙-2-胺二鹽酸。

實例3-10-2：製備2-(1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)哌啶-4-基)丙-2-胺

向5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.15 g, 0.30 mmol)於二甲亞碲(5 mL)中的攪拌懸浮液添加2-(哌啶-4-基)丙-2-胺二鹽酸(0.19 g, 0.90 mmol)、碘化銅(I)(0.005 g, 0.030 mmol)、碳酸鉀(0.25 g, 1.80 mmol)，及L-脯氨酸(0.007 g, 0.057 mmol)。淡黃色反應混合物加熱至100°C。24 h後，添加額外部分的L-脯氨酸(0.007 g, 0.057 mmol)並持續加熱。又5 h後，反應混合物容許冷卻至室溫並以氫氧化銨溶液及乙酸乙酯稀釋。分離有機相並以碳酸氫鈉飽和溶液(x 2)、鹽水洗滌、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。層析純化(Biotage, 10 g SiO₂管柱，10%甲醇/二氯甲烷至3 M氨於甲醇/二氯甲烷中洗滌液)提供油。油溶解於水性乙腈中並凍乾以產生0.070 g (45%)的褐色固體狀產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.20 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.77 – 6.72 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.72 – 3.68 (m, 2H), 2.67 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.89 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 1.53 – 1.50 (m, 2H), 1.35 – 1.25 (m, 1H), 1.15 (s, 6H) ppm; (M+1) = 516。

實例3-11：合成1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

實例3-11-1：製備2-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯

向5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.61 g, 1.22 mmol)於二甲亞碲(4 mL)中的攪拌懸浮液添加2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(0.30 g, 1.34 mmol)、碘化銅(I)(0.028 g, 0.15 mmol)、碳酸鉀(0.41 g, 2.94 mmol)，及L-脯氨酸(0.034 g, 0.29 mmol)。淡黃

色反應混合物加熱至120℃。16 h後，反應混合物容許冷卻至室溫並以3N氫氧化銨溶液(20 mL)稀釋。以二氯甲烷萃取混合物，產生濃稠乳液。乳液經矽藻土過濾，以移除任何不可溶解的材料。以水、鹽水洗滌有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。層析純化(CombiFlash，40 g SiO₂管柱，1-5%甲醇/二氯甲烷洗滌液)產生0.53 g (72%)的2-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯。

實例3-11-2：製備1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

向2-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-甲酸第三丁酯(0.53 g, 0.88 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中的攪拌溶液添加三氟乙酸(5.0 mL, 64.90 mmol)。反應混合物容許在室溫下攪拌。1 h後，濃縮混合物，並將殘餘物分配於3M氫氧化銨溶液及二氯甲烷之間。分離相，並以二氯甲烷萃取水相。以鹽水洗滌合併的有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮。層析純化(Combi-Flash，40 g SiO₂金管柱，1-15%甲醇/二氯甲烷洗滌液)產生0.28 g (64%)的固體狀產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 2H), 6.78 - 6.65 (m, 3H), 6.47 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (s, 4H), 2.86 - 2.78 (m, 4H), 2.54 (b, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 4H) ppm; (M+1) = 500。

實例3-12：合成1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)哌啶-4-胺

實例3-12-1：製備(1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯

向5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.48 g, 0.96 mmol)於二甲亞碲(4 mL)中的懸浮液添加哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(0.22 g, 1.05 mmol)、碘化銅(I) (0.022 g, 0.11 mmol)、碳酸鉀(0.32

g, 2.32 mmol), 及L-脯胺酸(0.026 g, 0.23 mmol)。淡黃色反應混合物加熱至120°C。16 h後, 添加額外部分的哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(0.048 g, 0.47 mmol)、碘化銅(I) (0.018 g, 0.095 mmol), 及L-脯胺酸(0.022 g, 0.19 mmol)。繼續加熱又4 h。總計20 h後, 反應混合物容許冷卻至室溫並以3N氫氧化銨溶液(25 mL)稀釋。以二氯甲烷(x 3)萃取混合物。以水(x 2)、鹽水洗滌合併的有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。層析純化(CombiFlash, 40 g SiO₂管柱, 1-10%甲醇/二氯甲烷洗滌液)產生0.33 g (60%)不純固體狀的(1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯。

實例3-12-2: 製備1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)哌啶-4-胺

向(1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)哌啶-4-基)胺基甲酸第三丁酯(0.33 g, 0.58 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中的攪拌溶液添加三氟乙酸(5.0 mL, 64.90 mmol)。反應混合物容許在室溫下攪拌。2 h後, 濃縮混合物, 並將殘餘物分配於3M氫氧化銨溶液與二氯甲烷之間。分離相, 並以二氯甲烷萃取水相。以鹽水洗滌合併的有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。層析純化(Combi-Flash, 40 g SiO₂金管柱, 1-15%甲醇/二氯甲烷洗滌液)產生0.19 g (62%)的固體狀產物: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 6.78 - 6.67 (m, 3H), 5.21 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 2.85 - 2.72 (m, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.80 (b, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 2H) ppm; (M+1) = 474。

實例3-13: 合成1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-(甲基哌啶-1-基)-1*H*-苯并[d]咪唑

向5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑(0.25 g, 0.50 mmol)於二甲亞砜(5 mL)中的攪拌懸浮液添加1-甲基哌啶(0.28 g, 1.50 mmol)、碘化銅(I)(0.029 g, 0.15 mmol)、碳酸鈉(0.32 g, 2.60

mmol)，及L-脯氨酸(0.035 g, 0.30 mmol)。混合物在微波反應器中加熱至90 °C。1 h後，反應混合物容許冷卻至室溫並經矽藻土過濾。濃縮濾液，並經由prep-HPLC純化殘餘物以產生0.045 g (19%)的白色固體狀產物：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.73-6.72 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.24 – 3.18 (m, 4H), 2.67 – 2.62 (m, 4H), 2.39 (s, 3H) ppm; (M+1) = 474。

實例3-14：合成1-(2-胺基-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-4-甲基哌啶-2-酮

實例3-14-1：製備5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺

向4-碘-*N*¹-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)苯-1,2-二胺(3.82 g, 7.77 mmol)於二氯甲烷(40 mL)與甲醇(20 mL)中的攪拌懸浮液添加溴化氰溶液(5.0 M於乙腈中，7.8 mL，38.87 mmol)。所得棕色反應混合物容許在室溫下攪拌。18 h後，以1N氫氧化鈉溶液(50 mL)處理混合物並容許攪拌。30 min後，分離相，並以氯仿萃取水相。合併的有機相經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供5.26 g的棕色半固體。層析純化(Combi-Flash，80 g SiO₂管柱，5-10%甲醇/二氯甲烷洗滌液)產生2.78 g (69%)的棕色固體狀5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺。

實例3-14-2：製備1-(2-胺基-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-4-甲基哌啶-2-酮

向5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺(0.25 g, 0.48 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)中的攪拌懸浮液添加4-甲基哌啶-2-酮(0.11 g, 0.96 mmol)、CuI (0.036 mg, 0.19 mmol)、反-*N,N*-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.044 g, 0.38 mmol)，及磷酸三鉀(0.32 g, 1.52 mmol)。混合物於微波反應器中加熱至145 °C。3 h後，混合物容許冷卻至室溫並經矽藻土過濾。濃縮濾液，且藉由矽膠層析(2-5%甲醇/二氯甲烷洗滌液)接著prep-HPLC

純化殘餘物以產生0.030 g (12%)的白色固體狀產物：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 – 6.74 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.89 (br s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.82 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H) ppm; (M+1) = 503。

實例3-15：合成3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

實例3-15-1：製備5-溴-*N*-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基苯甲基氧基)苯甲基)-3-硝基吡啶-2-胺

向3-甲氧基-4-(4-甲氧基苯甲基氧基)苯基)甲胺(2.00 g, 7.32 mmol)與5-溴-2-氯-3-硝基吡啶(1.66 g, 6.97 mmol)於乙腈(50 mL)中的攪拌溶液添加*N,N*-二異丙基乙胺(1.13 g, 8.71 mmol)。所得混合物加熱至回流並容許攪拌。64 h後，反應混合物容許冷卻至室溫並以水稀釋。混合物以二氯甲烷萃取兩次。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供3.34 g (> 100%)的黃棕色固體狀5-溴-*N*-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基苯甲基氧基)苯甲基)-3-硝基吡啶-2-胺。

實例3-15-2：製備5-溴-*N*²-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基苯甲基氧基)苯甲基)吡啶-2,3-二胺

向5-溴-*N*-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基苯甲基氧基)苯甲基)-3-硝基吡啶-2-胺於四氫呋喃(40 mL)、乙醇(40 mL)，及水(40 mL)中的攪拌溶液添加亞硫酸氫鈉(6.09 g, 34.99 mmol)。所得混合物加熱至回流並容許攪拌。4 h後，反應混合物容許冷卻至室溫並以水稀釋。以二氯甲烷萃取黃色混合物三次。以鹽水洗滌合併的有機相、乾燥(硫酸鎂)、過濾，並濃縮以提供3.10 g的黃棕色固體。層析純化(Combi-Flash 40 g SiO₂金管柱，1-2.5%甲醇/二氯甲烷)產生1.28 g (51%)的黃色固體狀5-溴-*N*²-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基苯甲基氧基)苯甲基)吡啶-2,3-二胺。

實例3-15-3：製備6-溴-3-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基苯甲基氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

向5-溴-*N*²-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基苯甲基氧基)苯甲基)吡啶-2,3-二胺(0.850 g, 1.91 mmol)於二氯甲烷(30 mL)與甲醇(30 mL)中的攪拌溶液添加溴化氰(5.0 M於乙腈中, 573 μ L, 2.87 mmol)。所得混合物容許在室溫下攪拌。24 h後，添加第二等份的溴化氰溶液(600 μ L)並持續攪拌。48 h後，添加第三等份的溴化氰溶液(600 μ L)並持續攪拌。總計72 h後，濃縮反應混合物，且殘餘物溶解於二氯甲烷中。以1N氫氧化鈉溶液洗滌溶液、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供1.17 g的棕色固體。層析純化(Combi-Flash, 40 g SiO₂金管柱, 1-10% 2M氨於甲醇/二氯甲烷中)產生0.28 g (32%)的棕色固體狀6-溴-3-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基苯甲基氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺。

實例3-15-4：製備3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

向6-溴-3-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基苯甲基氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺(0.25 g, 0.53 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)與水(4 mL)中的攪拌溶液添加1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環硼-2-基)-1*H*-吡啶(0.14 g, 0.66 mmol)、磷酸三鉀(0.39 g, 1.84 mmol)、三環己基膦(0.015 g, 0.052 mmol)、乙酸鈣(II)(0.005 g, 0.026 mmol)。反應混合物於微波反應器中加熱至125°C。15 min後，反應混合物容許冷卻至室溫並以水稀釋。以乙酸乙酯萃取混合物兩次。以鹽水洗滌合併的有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮以提供0.36 g的微綠色棕色固體。層析純化(Combi-Flash, 12 g SiO₂金管柱, 1-10% 2M氨於甲醇/二氯甲烷中)產生0.10 g (41%)的淡綠色固體狀產物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 – 8.08 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 5H), 6.72 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H) ppm, (M+1) = 471。

實例3-16：合成(5-(2-胺基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)吡啶-2-基)氧化二甲基膦

實例3-16-1：製備5-碘-*N*-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3-硝基吡啶-2-胺

向3-甲氧基-4-(4-甲氧基苯甲基氧基)苯基)甲胺(3.80 g, 13.92 mmol)與2-氯-5-碘-3-硝基吡啶(3.77 g, 13.25 mmol)於乙腈(50 mL)中的攪拌溶液添加碳酸鉀(2.29 g, 16.57 mmol)。所得亮黃色混合物加熱至回流並容許攪拌。16 h後，棕色反應混合物容許冷卻至室溫並以水稀釋。以氯仿(x 3)萃取混合物。合併的有機相經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供6.88 g (> 100%)的黃棕色固體狀5-碘-*N*-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3-硝基吡啶-2-胺。

實例3-16-2：製備5-碘-*N*²-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)吡啶-2,3-二胺

向5-碘-*N*-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3-硝基吡啶-2-胺(6.72 g, 13.25 mmol)於四氫呋喃(75 mL)、甲醇(25 mL)，與水(25 mL)中的攪拌懸浮液添加氯化銨(5.68 g, 106.0 mmol)及硫酸鐵(II)七水合物(11.05 g, 39.76 mmol)。以鋅(2.60 g, 39.76 mmol)處理黃色混合物，而所得深色混合物加熱至回流。3 h後，反應混合物容許冷卻至室溫並借助甲醇經矽藻土過濾。濃縮濾液，而殘餘物溶解於氯仿中。以水洗滌溶液、經矽藻土過濾、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供6.67 g (> 100%)的棕色固體狀5-碘-*N*²-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)吡啶-2,3-二胺。

實例3-16-3：製備6-碘-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

向5-碘-*N*²-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)吡啶-2,3-二胺(6.33 g, 13.25 mmol)於二氯甲烷(100 mL)及甲醇(50 mL)中的攪拌懸浮液添加溴化氰溶液(5.0M於乙腈中，13.3 mL，66.27 mmol)。所得深棕色反應混合物容許在室溫下攪拌。68 h後，以1N氫氧化鈉溶液(75 mL)處理目前為黑色的反應混合物並在室溫下攪拌。30 min後，以水稀釋混合物，並分離相。

有機相經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供6.43 g的棕色油。層析純化(Combi-Flash，120 g SiO₂管柱，1-5% 2M氨於甲醇/二氯甲烷中洗滌液)提供2.40 g的黑色油。第二次層析純化(Combi-Flash，80 g SiO₂管柱，1-5% 2M氨於甲醇/二氯甲烷中洗滌液)產生0.98 g (14%)的灰色固體狀6-碘-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺。

實例3-16-4：製備6-(6-氯吡啶-3-基)-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

向6-碘-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺(0.34 g, 0.66 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)與水(4 mL)中的攪拌懸浮液添加(6-氯吡啶-3-基)硼酸(0.12 g, 0.76 mmol)、磷酸三鉀(0.49 g, 2.33 mmol)、三環己基膦(0.037 g, 0.13 mmol)，及乙酸鈣(II)(0.015 g, 0.066 mmol)。反應混合物於微波反應器中加熱至125°C。30 min後，以水稀釋反應混合物。以氯仿(x 3)萃取混合物。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供0.44 g的棕色固體。層析純化(Combi-Flash，24 g SiO₂金管柱，5-10%甲醇/二氯甲烷洗滌液)產生0.20 g (60%)的褐色固體狀6-(6-氯吡啶-3-基)-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺。

實例3-16-5：製備(5-(2-胺基-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)吡啶-2-基)氧化二甲基膦

向6-(6-氯吡啶-3-基)-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺(0.17 g, 0.34 mmol)於1,4-二噁烷(12 mL)中的攪拌懸浮液添加氧化二甲基膦(0.053 g, 0.69 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(0.079 g, 0.14 mmol)、乙酸鈣(II)(0.015 g, 0.069 mmol)與碳酸銨(0.22 g, 0.69 mmol)。反應混合物於微波反應器中加熱至150°C。1 h後，反應混合物容許冷卻至室溫。以水稀釋混合物並以氯仿(x 2)萃取。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供0.27 g的黃色固體。層析純化(Combi-Flash，12 g SiO₂管柱，5-10% 2M氨於甲醇/二氯甲烷中洗滌液)產生0.078 g (42%)的褐色固體狀產物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.10 (d, *J*

= 1.8 Hz, 1H), 8.32 – 8.21 (m, 2H), 7.99 (dd, $J = 7.9, 5.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.98 – 6.87 (m, 3H), 6.72 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H) ppm; (M+1) = 544。

實例3-17：合成3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

實例3-17-1：製備5-碘-*N*-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3-硝基吡啶-2-胺

向(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)甲胺(9.11 g, 33.21 mmol)於乙腈(150 mL)中的攪拌溶液添加2-氯-5-碘-3-硝基吡啶(9.90 g, 34.81 mmol)與*N,N*-二異丙基乙胺(6.44 g, 49.81 mmol)。黃色溶液加熱至回流並攪拌。3 h後，紅棕色混合物冷卻至0°C，使得沉澱物形成。藉由過濾分離沉澱物並以乙腈(50 mL)與水(200 mL)洗滌。潮濕固體溶解於二氯甲烷中，且分離出少量的水並移除。有機相經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供14.67 g (85%)的黃褐色固體狀5-碘-*N*-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3-硝基吡啶-2-胺。

實例3-17-2：製備5-碘-*N*²-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)吡啶-2,3-二胺

向5-碘-*N*-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3-硝基吡啶-2-胺(14.67 g, 28.09 mmol)於乙酸(130 mL)中的攪拌懸浮液添加鐵粉(10.98 g, 196.6 mmol)。亮黃色混合物溫熱至~85°C。加熱15 min後，反應混合物變成灰棕色懸浮液並容許冷卻至室溫。以乙酸乙酯(400 mL)稀釋混合物，並借助額外的乙酸乙酯(100 mL)經矽藻土過濾濃稠混合物。以水(2 x 150 mL)與5*N*氫氧化銨溶液(4 x 125 mL)洗滌濾液。經硫酸鎂乾燥有機相、過濾，並濃縮以提供11.67 g (84%)的褐色固體狀5-碘-*N*²-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)吡啶-2,3-二胺。

實例3-17-3：製備6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

向5-碘-*N*²-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)吡啶-2,3-二胺(11.67 g, 23.70 mmol)於乙醇(175 mL)中的攪拌懸浮液添加正甲酸三乙酯(8.90 g, 60.05 mmol)與*p*-甲苯磺酸單水合物(0.23 g, 1.19 mmol)。當混合物溫熱至回流，溶解固體以棕色溶液。30 min後，反應混合物冷卻至0°C，使得沉澱物形成。藉由過濾分離固體，以少量冷乙醇洗滌，並乾燥以提供10.34 g (87%)的灰白色固體狀6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

實例3-17-4：製備3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

向6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(1.40 g, 2.79 mmol)於二甲亞砜(15 mL)中的攪拌懸浮液添加1-甲基哌啶(0.44 g, 4.40 mmol)、碘化銅(I) (0.16 g, 0.84 mmol)、*L*-脯胺酸(0.19 g, 1.67 mmol)，及碳酸鉀(0.96 g, 6.97 mmol)。在真空下將混合物脫氣/回填N₂ (x 3)，並接著將其加熱至120°C。當混合物溫熱時，其顏色變為深藍/黑。19 h後，棕色混合物容許冷卻至室溫並以5*N*氫氧化銨溶液(100 mL)稀釋。以二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取混合物，經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供1.78 g的棕色油。層析純化(Combi-Flash, 40 g SiO₂金管柱，1-10% 2*M* 氨於甲醇/二氯甲烷中洗滌液)產生0.60 g (45%)的褐色固體狀產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 6.80 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.25 – 3.18 (m, 4H), 2.68 – 2.61 (m, 4H), 2.38 (s, 3H) ppm; (M+1) = 475。

實例3-18：自6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶合成額外化合物

藉由採用適當的胺偶合夥伴，使用實例3-17-4中所述程序製備下列化合物6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并

[4,5-*b*]吡啶：

實例3-18-1：2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)哌啶-4-基)丙-2-胺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 – 7.56 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.62 – 3.57 (m, 2H), 2.65 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.83 (dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 1.52 – 1.48 (m, 2H), 1.26 – 1.24 (m, 1H), 1.06 (s, 6H) ppm; (M+1) 517。

實例3-18-2：4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)嗎啉

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 6.92 - 6.71 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.95 - 3.88 (m, 7H), 3.80 (s, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 4H) ppm; (M+1) 462。

實例3-18-3：6-(4-環丙基哌啶-1-基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.24 – 8.18 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.13 – 3.05 (m, 4H), 2.75 – 2.67 (m, 4H), 1.70 – 1.63 (m, 1H), 0.48 – 0.41 (m, 2H), 0.37 – 0.30 (m, 2H) ppm; (M+1) 501。

實例3-18-4：4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1,4-二氮雜二環[3.2.2]壬烷

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, *J* = 2.6, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.92 – 6.83 (m, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.54 – 3.46 (m, 2H), 3.24 – 2.99 (m,

7H), 2.21 – 2.09 (m, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 2H) ppm; (M+1) 501。

實例3-18-5：3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

合成為兩步驟方法，包括偶合接著是如實例3-11所述胺基甲酸酯去保護。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 - 8.16 (m, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.91 - 6.71 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.72 - 3.67 (m, 4H), 3.10 (b, 1H) 2.90 (s, 4H), 1.90 - 1.84 (m, 4H) ppm; (M+1) 501。

實例3-18-6：1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)哌啶-4-胺

合成為兩步驟方法，包括偶合接著是如實例3-12所述胺基甲酸酯去保護。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 6.93 - 6.71 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 3H), 2.42 (b, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 2H) ppm; (M+1) 475。

實例3-18-7：(S)-1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)吡咯啶-2-甲酸

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.31 – 8.19 (m, 1H), 8.17 – 8.13 (m, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.22 – 4.12 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 3.42 – 3.39 (m, 1H), 2.37-2.08 (m, 4H) ppm; (M+1) 490。

實例3-19：合成3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

實例3-19-1：製備4-(4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲

基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

向6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(0.20 g, 0.40 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(8 mL)及水(2 mL)中的攪拌懸浮液添加4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環硼-2-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.15 g, 0.40 mmol)、碳酸鉀(0.22 g, 1.59 mmol)，及肆(三苯基磷基)鈦(0) (0.021 g, 0.018 mmol)。混合物加熱至100°C。1 h後，反應混合物容許冷卻至室溫並經矽藻土過濾。濃縮濾液，且殘餘物經由矽膠層析(5%甲醇/二氯甲烷洗滌液)純化以提供0.15 g (60%)的黃色固體狀4-(4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。

實例3-19-2：製備3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

向4-(4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.15 g, 0.24 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中的攪拌溶液添加三氟乙酸(0.5 mL)。所得混合物在室溫下攪拌。1 h後，濃縮反應混合物，而殘餘物以1M碳酸鉀溶液(20 mL)稀釋並以二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取。以鹽水(3 x 20 mL)洗滌合併的有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。藉由Prep-HPLC純化殘餘物以產生0.065 g (52%)的白色固體狀產物：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.31 – 3.28 (m, 2H), 2.84 – 2.80 (m, 2H), 2.24 – 2.22 (m, 2H), 2.04 – 1.97 (m, 2H) ppm; (M+1) = 526。

實例3-20：合成3-(3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

實例3-20-1：製備3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯

向4-羥基-3-甲氧基苯甲基胺基甲酸第三丁酯(21.02 g, 82.99 mmol)於乙腈(250 mL)中的攪拌溶液添加碳酸鉀(30.61 g, 221.5 mmol)與5-(氯甲基)-2-甲基吡啶鹽酸(16.25 g, 91.29 mmol)。所得混合物加熱至回流。63 h後，棕色懸浮液容許冷卻至室溫並以水(1000 mL)稀釋。以二氯甲烷(3 x 250 mL)萃取混合物。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供31.59 g (>100%)的棕色油狀3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯。

實例3-20-2：製備(3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)甲胺

向3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基胺基甲酸第三丁酯(29.74 g, 82.97 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中的攪拌溶液添加三氟乙酸(50 mL, 649.0 mmol)。所得棕色溶液容許在室溫下攪拌。2 h後，反應混合物濃縮至乾燥，且殘餘物溶解於水(250 mL)中。以二乙醚(2 x 125 mL；有機相丟棄)萃取酸性溶液。接著以濃氫氧化銨使水相變成鹼性。然後，以二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取鹼性水相。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供19.22 g (90%)的棕色固體狀(3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)甲胺。

實例3-20-3：製備5-碘-N-(3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)-3-硝基吡啶-2-胺

向(3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)甲胺(7.30 g, 28.26 mmol)於乙腈(200 mL)中的攪拌溶液添加2-氯-5-碘-3-硝基吡啶(8.44 g, 29.67 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(5.48 g, 42.39 mmol)。棕色混合物加熱至回流。5 h後，棕色混合物容許冷卻至室溫並以水(600 mL)稀釋。藉由過濾分離所得沉澱物並以水(200 mL)洗滌。潮濕固體溶解於乙酸乙酯(300 mL)中，且以水(100 mL)洗滌此溶液。經硫酸鎂乾燥有機相、過濾，並濃縮以提供13.57 g (95%)的亮黃色固體狀5-碘-N-(3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)-3-硝基吡啶-2-胺。

實例3-20-4：製備5-碘-*N*2-(3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)吡啶-2,3-二胺

向5-碘-*N*-(3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3-硝基吡啶-2-胺(13.57 g, 26.80 mmol)於乙酸(100 mL)中的攪拌懸浮液添加鐵粉(8.10 g, 145.0 mmol)。亮黃色懸浮液逐漸溫熱至90°C。加熱30 min後，深棕色反應混合物容許冷卻至室溫並以乙酸乙酯(400 mL)稀釋。借助額外的乙酸乙酯(100 mL)經矽藻土過濾混合物。濾液接著以水(2 x 150 mL)及1N氫氧化鈉溶液(2 x 200 mL)洗滌。經硫酸鎂乾燥有機相、過濾，並濃縮以提供6.97 g (55%)的棕色固體狀5-碘-*N*2-(3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)吡啶-2,3-二胺。

實例3-20-5：製備6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

向5-碘-*N*2-(3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)吡啶-2,3-二胺(6.98 g, 14.65 mmol)於乙醇(100 mL)中的攪拌懸浮液添加正甲酸三乙酯(3.56 g, 24.02 mmol)與

-

甲苯磺酸單水合物(0.050 g, 0.26 mmol)。當所得混合物溫熱至回流時，固體逐漸地溶解以提供棕色溶液。90 min後，反應混合物容許冷卻至室溫，且濃縮混合物以提供7.91 g的棕色油。層析純化(Combi-Flash，220 g SiO₂金管柱，1-5%甲醇/二氯甲烷洗滌液)產生5.22 g (73%)的褐色固體狀6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

使用合成實例3-19所列程序，這個材料的一部分用來製備實例3-20：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.86 – 6.83 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.31 – 4.26 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.29 – 3.26 (m, 2H), 2.82 – 2.77 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.23 – 2.22 (m, 2H), 2.01 – 1.92 (m, 2H) ppm; (M+1) = 510。

實例3-21：合成3-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑

實例3-21-1：製備3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲腈

向6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(1.00 g, 1.99 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(15 mL)中的攪拌溶液添加氰化銅(I)(0.53 g, 6.00 mmol)。混合物加熱至150°C。5 h後，混合物容許冷卻至室溫並濃縮。藉由矽膠層析(2%甲醇/二氯甲烷洗滌液)純化殘餘物以得到0.53 g (66%)的黃色固體狀3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲腈。

實例3-21-2：製備*N'*-羥基-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲脒

向3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲腈(0.53 g, 1.32 mmol)於乙醇中的攪拌溶液添加羥基胺溶液(50重量%於水中，0.1 mL)。混合物加熱至100°C。1 h後，濃縮混合物以提供0.66 g (> 100%)的白色固體狀*N'*-羥基-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲脒。

實例3-21-3：製備4-(3-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

向*N'*-羥基-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-甲脒(0.38 g, 0.75 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中的攪拌溶液添加1-(第三-丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸(0.21 g, 0.92 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]六氟磷酸吡錠3-氧化物(0.35 g, 0.92 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(0.19 g, 1.50 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌。1 h後，以乙酸乙酯及鹽水稀釋混合物。分離有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮。殘餘物溶解於1,4-二噁烷(20 mL)中並加熱至85°C。16 h後，反應混合物容許冷卻至室溫並濃縮。藉由矽膠層析(2%甲醇/二氯甲烷洗滌液)純化粗製產物以提供0.14 g (25%)的黃色固體狀4-(3-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡

啉-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯。

實例3-21-4：製備3-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑

向4-(3-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.14 g, 0.22 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中的攪拌溶液添加三氟乙酸(0.20 g, 1.79 mmol)。反應混合物容許在室溫下攪拌。1 h後，以冷碳酸鈉飽和溶液稀釋混合物。分離相，並以二氯甲烷萃取水相。以鹽水洗滌合併的有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮。藉由Prep-HPLC純化殘餘物以提供0.067 g (57%)的白色固體狀產物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 3.02 – 3.00 (m, 2H), 2.65 – 2.61 (m, 2H), 2.02 – 2.00 (m, 2H), 1.75 – 1.67 (m, 2H) ppm; (M+1) = 528。

實例3-22：合成3-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑

使用實例3-21所列程序，自5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑製備3-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 – 6.83 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.22 – 3.17 (m, 1H), 3.02 – 3.00 (m, 2H), 2.65 – 2.61 (m, 2H), 2.01 – 1.99 (m, 2H), 1.73 – 1.68 (m, 2H) ppm; (M+1) = 527。

實例3-23：合成2-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噻二唑

依據合成實例3-7所列程序，自6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶製備2-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-5-(哌啶-4-基)-1,3,4-噻二唑：¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.13 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.67 – 8.62 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.01 – 6.95 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.51 – 3.46 (m, 3H), 3.21 – 3.16 (m, 2H), 2.44 – 2.41 (m, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 2H) ppm; (M+1) = 528。

實例3-24：合成2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺

依據合成實例3-6所述程序，自6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶及2-甲基丁-3-炔-2-胺製備2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)丙-2-胺：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.5, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.98 (br s, 2H), 1.46 (s, 6H) ppm; (M+1) = 501。

實例3-25：合成3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-(哌啶-3-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

依據合成實例3-6所述程序，自6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶製備3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-(哌啶-3-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.5,

2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.3$, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.22 – 3.16 (m, 1H), 2.98 – 2.79 (m, 2H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.71 – 1.43 (m, 3H) ppm; (M+1) = 527。

實例3-26：合成1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-甲基哌啶-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺

依據合成實例3-13所述程序，自5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺及1-甲基哌啶製備1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-甲基哌啶-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.5$, 3.0 Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.79 – 6.75 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.22 – 3.17 (m, 4H), 2.65 – 2.59 (m, 4H), 2.37 (s, 3H) ppm; (M+1) = 489。

實例3-27：合成1-(2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-甲基哌啶-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

實例3-27-1：製備5-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯氧基)甲基)-2-甲氧基吡啶

向4-溴-5-氟-2-甲氧基苯酚(2.82 g, 12.25 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中的攪拌溶液添加5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶鹽酸(2.50 g, 12.86 mmol)及碳酸鉀(5.08 g, 36.75 mmol)。反應混合物加熱至100°C。2 h後，混合物容許冷卻至室溫並以水稀釋。以乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取混合物。以鹽水洗滌合併的有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮。層析純化(0-33%乙酸乙酯/己烷洗滌液)產生2.76 g (66%)的油狀5-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯氧基)甲基)-2-甲氧基吡啶。

實例3-27-2：製備2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲腈

向5-((4-溴-5-氟-2-甲氧基苯氧基)甲基)-2-甲氧基吡啶(4.57 g, 13.36 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中的攪拌溶液添加氰化銅(I)(3.59 g,

40.07 mmol)。混合物加熱至150°C。16 h後，混合物容許冷卻至室溫並以二氯甲烷稀釋。經矽藻土過濾混合物。以水及鹽水洗滌濾液、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮。層析純化(Combi-Flash，80 g SiO₂管柱，1-5%甲醇/二氯甲烷洗滌液)產生3.25 g (84%)的灰白色固體狀2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲腈。

實例3-27-3：製備(2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)甲胺

向2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲腈(3.25 g, 11.27 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中的0°C攪拌溶液添加(分三個部份)氫化鋰鋁(0.86 g, 22.55 mmol)。在每次添加後注意到有些微氣體生成，且反應混合物的顏色變成橄欖綠。1.5 h後，藉由緩慢添加水(1.0 mL)、15%氫氧化鈉溶液(1.0 mL)及水(3.0 mL)淬滅混合物。所得灰白色懸浮液容許在0°C下攪拌。15 min後，借助乙酸乙酯經矽藻土過濾混合物。濃縮濾液以提供1.91 g (58%)的粗製油狀(2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)甲胺。

實例3-27-4：製備*N*-(2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)-4-碘-2-硝基苯胺

向(2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)甲胺(0.89 g, 3.04 mmol)於乙腈(15 mL)中的攪拌溶液添加1-氟-4-碘-2-硝基苯(0.89 g, 3.35 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺。所得黃色溶液加熱至回流。16 h後，混合物容許冷卻至室溫並以水稀釋。以乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取混合物。以鹽水洗滌合併的有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮。層析純化(Combi-Flash，40 g SiO₂管柱，0-33%乙酸乙酯/己烷洗滌液)產生0.38 g (23%)的固體狀*N*-(2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)-4-碘-2-硝基苯胺。

實例3-27-5：製備*N*¹-(2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)-4-碘苯-1,2-二胺

向*N*-(2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)-4-碘-2-硝基苯胺(0.38 g, 0.70 mmol)於四氫呋喃(10 mL)、甲醇(5 mL)及水(1 mL)中的攪拌溶液添加氯化銨(0.30 g, 5.64 mmol)與硫酸鐵(II)七水合物(0.69 g, 2.47

mmol)。以鋅(0.16 g, 2.47 mmol)處理亮橙色懸浮液。混合物逐漸溫熱至回流。3.5 h後，反應混合物的顏色已從橙色轉成橄欖綠。在此時，反應混合物容許冷卻至室溫。經矽藻土過濾混合物，且以氯仿(250 mL)洗滌濾餅。以5N氫氧化銨溶液(75 mL)洗滌濾液。經硫酸鎂乾燥有機相、過濾，並濃縮以產生0.36 g (100 %)的褐色固體狀 N^1 -(2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-4-碘苯-1,2-二胺。

實例3-27-6：製備1-(2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-碘-1*H*-苯并[*d*]咪唑

向 N^1 -(2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-4-碘苯-1,2-二胺(0.36 g, 0.70 mmol)於乙醇(10 mL)中的攪拌溶液添加正甲酸三乙酯(0.31 g, 2.11 mmol)及

-甲苯磺酸(0.007 g, 0.035 mmol)。反應混合物加熱至回流。30 min後，棕色溶液容許冷卻至室溫並濃縮。殘餘物分配在水與二氯甲烷之間。分離相，並以二氯甲烷萃取水相。以水與鹽水洗滌合併的有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮。層析純化(Combi-Flash, 12 g SiO₂管柱, 1-5% 甲醇/二氯甲烷洗滌液)產生0.25 g (68%)的褐色固體狀1-(2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-碘-1*H*-苯并[*d*]咪唑。

實例3-27-7：製備1-(2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-甲基哌啶-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

向1-(2-氟-5-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-碘-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.20 g, 0.39 mmol)於二甲亞砜(4 mL)中的攪拌懸浮液添加1-甲基哌啶(0.039 g, 0.39 mmol)、碘化銅(I)(0.009 g, 0.046 mmol)、碳酸鉀(0.19 g, 1.35 mmol)，及L-脯氨酸(0.010 g, 0.092 mmol)。淡黃色反應混合物加熱至120 °C。16 h後，反應混合物容許冷卻至室溫並以3N氫氧化銨溶液(20 mL)稀釋。以二氯甲烷萃取混合物。以水(2 x 15 mL)、鹽水洗滌有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮。層析純化(CombiFlash, 40 g SiO₂管柱, 1-5% 甲醇/二氯甲烷洗滌液)提供0.062 g的不純材料。經由Prep-HPLC的後續再純化產生0.030 g (16%)的固體狀產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H) 7.33 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.29 - 7.22

(m, 2H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.78 - 6.69 (m, 2H), 6.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 4H), 2.71 - 2.59 (m, 4H), 2.39 (s, 3H) ppm; (M+1) = 492。

實例3-28：合成3-(3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

實例3-28-1：製備3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛

向3-乙氧基-4-羥基苯甲醛(2.75 g, 16.55 mmol)於乙腈(75 mL)中的攪拌溶液添加5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶鹽酸(3.37 g, 17.38 mmol)及碳酸鉀(9.15 g, 66.20 mmol)。混合物加熱至回流。3 h後，黃色混合物容許冷卻至室溫並以水(400 mL)稀釋，使得沉澱物生成。藉由過濾分離固體並以水(50 mL)洗滌。以氯仿(2 x 100 mL)萃取濾液。將有機相與先前分離的固體合併。所得溶液經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供3.40 g (72%)的黃色固體狀3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛。

實例3-28-2：製備3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛肟

向3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛(3.40 g, 11.83 mmol)於甲醇(50 mL)、吡啶(1.5 mL)，及水(5 mL)中的攪拌溶液添加羥基胺鹽酸(1.23 g, 17.75 mmol)。反應混合物加熱至回流。2 h後，無色溶液容許冷卻至室溫並濃縮。殘餘物懸浮於水(50 mL)中並過濾。以水洗滌固體並接而溶解於乙酸乙酯(150 mL)中。溶液經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供3.05 g (85%)的灰白色固體狀3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛肟。

實例3-28-3：製備(3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)甲胺

向3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲醛肟 (3.05 g, 10.09 mmol)於乙酸(25 mL)中的攪拌溶液添加鋅(3.30 g, 50.44 mmol)。所得混合物加熱至65°C。2 h後，灰色懸浮液容許冷卻至室溫並以乙酸乙酯(150 mL)稀釋。借助額外的乙酸乙酯(50 mL)經矽藻土過濾混合物。以水(50 mL)稀釋濾液並藉由添加濃氫氧化銨溶液(~ 30 mL)使其變成鹼性。分離相，並以乙酸乙酯(50 mL)萃取水相。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供

2.75 g (95%)的黃色油狀(3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)甲胺。

實例3-28-4：製備*N*-(3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-碘-3-硝基吡啶-2-胺。

向(3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)甲胺(2.75 g, 9.54 mmol)於乙腈(50 mL)中的攪拌溶液添加2-氯-5-碘-3-硝基吡啶(2.85 g, 10.01 mmol)與*N,N*-二異丙基乙胺(1.85 g, 14.31 mmol)。所得黃色混合物加熱至回流。3 h後，紅棕色溶液容許冷卻至室溫，使得沉澱物形成。藉由過濾分離固體並以水(200 mL)洗滌。潮濕固體溶解於二氯甲烷(100 mL)中，並分離少量水且移除。經硫酸鎂乾燥溶液、過濾，並濃縮以提供4.34 g (85%)的橙色固體狀*N*-(3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-碘-3-硝基吡啶-2-胺。

實例3-28-5：製備*N*²-(3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-碘吡啶-2,3-二胺

向*N*-(3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-碘-3-硝基吡啶-2-胺(4.34 g, 8.09 mmol)於乙酸(25 mL)中的攪拌懸浮液添加鐵粉(2.26 g, 40.46 mmol)。反應混合物加熱至90°C。15 min後，反應混合物變成灰棕色懸浮液。混合物容許冷卻至室溫並以乙酸乙酯(200 mL)稀釋。借助額外的乙酸乙酯(50 mL)經矽藻土過濾混合物。以水(2 x 50 mL)接著以1*N*氫氧化鈉溶液(3 x 50 mL)洗滌濾液。經硫酸鎂乾燥有機相、過濾，並濃縮以提供3.99 g (97%)的褐色固體狀*N*²-(3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-碘吡啶-2,3-二胺。

實例3-28-6：製備3-(3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-碘-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

向*N*²-(3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-碘吡啶-2,3-二胺(3.99 g, 7.88 mmol)於乙醇(50 mL)中的攪拌懸浮液添加正甲酸三乙酯(2.67 g, 18.02 mmol)及*p*-甲苯磺酸單水合物(0.075 g, 0.39 mmol)。當混合物加

熱至回流，得到棕色溶液。30 min後，混合物容許冷卻至室溫，使得沉澱物形成。藉由過濾分離固體、以乙醇洗滌，並乾燥以提供2.50 g (61%)的褐色固體狀3-(3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-碘-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

實例3-28-7：製備3-(3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-甲基哌啶-1-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

向3-(3-乙氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-碘-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(0.37 g, 0.71 mmol)於二甲亞碲中的攪拌懸浮液添加1-甲基哌啶(0.086 g, 0.85 mmol)、碘化銅(I) (0.033 g, 0.18 mmol)、L-脯氨酸(0.041 g, 0.35 mmol)，及碳酸鉀(0.24 g, 1.77 mmol)。混合物在真空下脫氣/回填N₂ (x 3)且接著加熱至120°C。16 h後，深棕色混合物容許冷卻至室溫並以5*N*氫氧化銨溶液(50 mL)稀釋。以二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取混合物。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供0.36 g的棕色油。層析純化(Combi-Flash，12 g SiO₂金管柱，5-10% 2*M*氨於甲醇/二氯甲烷中洗滌液)產生0.14 g (41%)的橙色固體狀產物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.22 – 8.19 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.86 – 6.76 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.97 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.17 – 3.08 (m, 4H), 2.53 – 2.45 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H); (M+1) = 489。

實例3-29：合成1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-4-甲基哌啶-2-酮

使用實例3-14所列程序，自5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(實例6，步驟5)及4-甲基哌啶-2-酮製備1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)-4-甲基哌啶-2-酮：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 – 7.68 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.90 – 6.89 (m, 1H), 6.78 – 6.74 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.86 (t, *J* = 5.5 Hz,

2H), 2.46 (s, 3H) ppm; (M+1) = 488。

實例3-30：合成3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(5-甲基-1-氮雜二環[3.2.1]辛-6-烯-7-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

實例3-30-1：製備3-乙炔基-3-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯

向3-甲醯基-3-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(2.10 g, 9.25 mmol)於甲醇(40 mL)中的攪拌溶液添加碳酸鉀(2.76 g, 20.00 mmol)。以1-二氮雜-2-側氧基丙基磷酸二甲酯(2.11 g, 11.00 mmol)處理混合物，且所得混合物容許在室溫下攪拌。2 h後，濃縮混合物、以水稀釋，並以乙酸乙酯萃取。以鹽水洗滌有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮。藉由矽膠層析(6%乙酸乙酯/石油醚洗滌液)純化殘餘物以產生1.50 g (73%)的淡黃色油狀3-乙炔基-3-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯。

實例3-30-2：製備3-乙炔基-3-甲基哌啶鹽酸

向3-乙炔基-3-甲基哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.50 g, 2.24 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中的攪拌溶液添加鹽酸於1,4-二噁烷(3.0M, 5.0 mL, 15.00 mmol)中的溶液。所得溶液容許在室溫下攪拌。2 h後，濃縮混合物以提供0.34 g (95%)的白色固體狀3-乙炔基-3-甲基哌啶鹽酸(340 mg, 95%)。

實例3-30-3：製備3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(5-甲基-1-氮雜二環[3.2.1]辛-6-烯-7-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

向6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(實例19，步驟3，0.20 g，0.40 mmol)於四氫呋喃(3.0 mL)中的攪拌懸浮液添加3-乙炔基-3-甲基哌啶鹽酸(0.13 g, 1.00 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈣(II)(0.055 g, 0.078 mmol)、碘化銅(I)(0.030 g, 0.16 mmol)，及哌啶(0.17 g, 2.00 mmol)。混合物於微波反應器中加熱至60°C。30 min後，混合物容許冷卻至室溫並經矽藻土過濾。濃縮濾液，並藉由Prep-HPLC純化殘餘物以產生0.020 g (10%)的黃色固體狀產物：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.94 – 6.76 (m, 4H), 6.02 (s, 1H), 5.40 (s, 2H),

5.04 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.94 – 2.86 (m, 2H), 2.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 1.91 – 1.85 (m, 1H), 1.60 – 1.46 (m, 3H), 1.16 (s, 3H) ppm; (M+1) = 498。

實例3-31：合成1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(5-甲基-1-氮雜二環[3.2.1]辛-6-烯-7-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

使用合成實例3-30所列程序，自5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑與3-乙炔基-3-甲基哌啶鹽酸製備1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(5-甲基-1-氮雜二環[3.2.1]辛-6-烯-7-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 – 8.21 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 1H, 部份受到CHCl₃掩蔽), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.75 – 6.73 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.21 (dd, $J = 9.5, 1.5$ Hz, 1H), 2.92 – 2.90 (m, 2H), 2.79 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.87 – 1.83 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 3H), 1.14 (s, 3H) ppm; (M+1) = 497。

實例3-32：合成7-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1-氮雜二環[3.2.1]辛-6-烯-5-醇

實例3-32-1：製備3-乙炔基哌啶-3-醇鹽酸

使用實例3-30中所列程序，自3-乙炔基-3-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯與鹽酸製備3-乙炔基哌啶-3-醇鹽酸。

實例3-32-2：製備7-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1-氮雜二環[3.2.1]辛-6-烯-5-醇

使用合成實例3-30所列程序，自6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶與3-乙炔基哌啶-3-醇鹽酸製備7-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1-氮雜二環[3.2.1]辛-6-烯-5-醇：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.04 (s,

1H), 7.68 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.43 – 3.41 (m, 1H), 2.94 – 2.91 (m, 1H), 2.85 – 2.81 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 2H), 1.74 – 1.71 (m, 2H) ppm; (M+1) = 500。

實例3-33：合成7-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-氮雜二環[3.2.1]辛-6-烯-5-醇

使用合成實例3-30所列程序，自5-碘-1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑及3-乙炔基哌啶-3-醇鹽酸製備7-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1-氮雜二環[3.2.1]辛-6-烯-5-醇：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 1H, 部份受到CHCl₃掩蔽), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.75 – 6.73 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.41 – 3.39 (m, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 3H), 1.89 – 1.81 (m, 3H), 1.71 – 1.67 (m, 1H) ppm; (M+1) = 499。

實例3-34：合成3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

實例3-34-1：製備*N*-({5-碘-2-[(3-甲氧基-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基}甲基)胺基}吡啶-3-基)胺甲醯硫醇基)胺基甲酸乙酯

向5-碘-*N*²-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)吡啶-2,3-二胺(實例3-16-2)(2.00 g, 4.07 mmol)與三乙胺(1.30 g, 1.8 mL, 12.85 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中的攪拌溶液添加O-異硫氰醯甲酸乙酯(1.07 g, 8.20 mmol)。反應混合物容許在室溫下攪拌。3 h後，過濾混合物，並濃縮濾液以提供2.30 g的黃色油狀*N*-({5-碘-2-[(3-甲氧基-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基}甲基)胺基}吡啶-3-基)胺甲醯硫醇基)胺基甲酸乙酯。

實例3-34-2：製備(6-碘-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯

向*N*-({5-碘-2-[(3-甲氧基-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基)甲基]胺基}吡啶-3-基)胺基甲酸乙酯(2.30 g, 3.69 mmol)及三乙胺(1.30 g, 1.8 mL, 12.85 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中的攪拌溶液添加苯磺醯氯(0.93 g, 5.27 mmol)。所得混合物容許在室溫下攪拌。12 h後，形成沉澱物。過濾混合物，並以水(2 x 10 mL)及甲醇(10 mL)洗滌濾餅。乾燥固體以提供1.50 g (69%)的棕色固體狀(6-碘-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯。

實例3-34-3：製備(3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯

向(6-碘-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯(11.80 g, 20.05 mmol)及1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環硼-2-基)-1*H*-吡啶(5.00 g, 24.03 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(100 mL)與2M碳酸鈉水溶液(10 mL)中的攪拌溶液添加(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈹(II) (0.87 g, 1.19 mmol)。所得混合物在氮氣氣氛下加熱至80°C。4 h後，混合物容許冷卻至室溫並經矽藻土過濾。以水(150 mL)稀釋濾液並以乙酸乙酯(3 x 200 mL)萃取。以水(300 mL)與鹽水(2 x 300 mL)洗滌合併的有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。層析純化(矽膠，5%甲醇於二氯甲烷中洗滌液)產生2.50 g (23%)的灰色固體狀(3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯。

實例3-34-4：製備(3-(4-羥基-3-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯

於0°C下，向(3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯(2.50 g, 4.61 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中的攪拌溶液添加三氟乙酸(4.47 g, 3.0 mL, 39.18 mmol)。所得混合物容許在0°C下攪拌。2 h後，以2M碳酸鉀溶液處理

混合物以將pH調整至~9。以1：1甲醇/二氯甲烷溶液(2 x 50 mL)萃取鹼性混合物。以鹽水(2 x 50 mL)洗滌合併的有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供1.80 g (93%)的白色固體狀(3-(4-羥基-3-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯。

實例3-34-5：製備5-(1-氯丙基)-2-甲氧基吡啶

於0°C下，向1-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙-1-醇(1.67 g, 9.99 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中的攪拌溶液添加亞硫醯氯(2.46 g, 1.5 mL, 20.68 mmol)。移除冷卻浴，且混合物容許溫熱至室溫。1 h後，藉由添加碳酸氫鈉飽和水溶液淬滅反應。分離相，以鹽水(20 mL)洗滌有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮以提供1.50 g (81%)的黃色油狀5-(1-氯丙基)-2-甲氧基吡啶。

實例3-34-6：製備3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)丙氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

向(3-(4-羥基-3-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2基)胺基甲酸乙酯(0.300 g, 0.710 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中的攪拌溶液添加5M氫氧化鈉水溶液(0.72 mL, 3.60 mmol)。所得混合物容許在室溫下攪拌。2 h後，濃縮混合物，且殘餘物溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中。以5-(1-氯丙基)-2-甲氧基吡啶(0.263 g, 1.42 mmol)處理溶液，而所得混合物加熱至80°C。3 h後，混合物容許冷卻至室溫並以水(20 mL)稀釋。以乙酸乙酯(3 x 40 mL)萃取混合物。經硫酸鈉乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供0.26 g的棕色固體。粗製固體溶解於乙二醇(6 mL)與水(2 mL)中。以氫氧化鉀(0.13 g, 2.32 mmol)處理溶液並加熱至100°C。12 h後，混合物容許冷卻至室溫並經矽藻土過濾。濃縮濾液，且藉由prep-HPLC純化殘餘物以產生0.070 g (30%)的白色固體狀產物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.10 – 8.07 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.66 – 7.64 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.77 – 6.74 (m, 2H), 6.58 – 6.57 (m, 1H), 5.15 – 5.12 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.95 – 1.90 (m, 1H), 1.78 – 1.74 (m, 1H), 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 500。

實例3-35：自(3-(4-羥基-3-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯合成額外化合物

藉由採用適當烷化劑，使用實例3-34-6中所述程序自(3-(4-羥基-3-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯製備下列化合物：

實例3-35-1：3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.12 – 8.11 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H) ppm; (M+1) = 472。

實例3-35-2：3-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.11- 8.09 (m, 3H), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.00 – 6.98 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.75 – 6.72 (m, 1H), 5.21 – 5.20 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H) ppm; (M+1) = 510。

實例3-35-3：3-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺 (RA09651030)

¹H NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 5H), 7.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 – 6.74 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80 (s, 3H) ppm; (M+1) = 509。

實例3-35-4：3-(4-((6-環丙基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺 (RA09677155)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz,

1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.73 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.10 – 2.07 (m, 1H), 0.95 – 0.89 (m, 4H) ppm; (M+1) = 482。

實例3-35-5：3-(3-甲氧基-4-((2-甲基噻唑-4-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11-8.10 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.74- 6.72 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H) 2.64 (s, 3H) ppm; (M+1) = 462。

實例3-36：合成3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

實例3-36-1：製備(3-(4-羥基-3-甲氧基苯甲基)-6-碘-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯

於0°C下，向(6-碘-3-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯(實例3-34-2) (2.40 g, 4.08 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中的攪拌溶液添加三氟乙酸(4.47 g, 3.0 mL, 39.18 mmol)。所得混合物容許在0°C下攪拌。2 h後，以2M碳酸鉀溶液處理混合物以將pH調整至~9。以1：1甲醇/二氯甲烷溶液(3 x 50 mL)萃取鹼性混合物。以鹽水(50 mL)洗滌合併的有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮以提供1.30 g (70%)的淡黃色固體狀(3-(4-羥基-3-甲氧基苯甲基)-6-碘-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯。

實例3-36-2：製備(6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯

向(3-(4-羥基-3-甲氧基苯甲基)-6-碘-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯() (1.30 g, 2.78 mmol)及5M氫氧化鈉水溶液(0.8 mL, 4.00 mmol)於

N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)與四氫呋喃(10 mL)中的攪拌溶液添加5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶(0.567 g, 3.60 mmol)。所得混合物容許在室溫下攪拌。2 h後，以鹽水(40 mL)稀釋混合物並以乙酸乙酯(3 x 40 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供1.10 g (71%)的白色固體狀(6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯。

實例3-36-3：製備(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯

向(6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯(0.300 g, 0.51 mmol)、苯基硼酸(0.093 g, 0.76 mmol)，及碳酸鈉(0.108 g, 1.20 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)與水(3 mL)中的攪拌溶液添加(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈮(II)(0.080 g, 0.11 mmol)。混合物在氮氣氣氛下加熱至60°C。4 h後，反應混合物容許冷卻至室溫並經矽藻土過濾。以水(40 mL)稀釋濾液並以乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。以鹽水(2 x 20 mL)洗滌合併的有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾，並濃縮。層析純化殘餘物(矽膠，2%甲醇於二氯甲烷中洗滌液)產生0.100 g (40%)的白色固體狀(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯。

實例3-36-4：製備3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

向(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯(0.090 g, 0.17 mmol)於乙二醇(10 mL)及水(10 mL)中的攪拌溶液添加氫氧化鉀(1.00 g, 17.82 mmol)。混合物加熱至100°C。48 h後，混合物容許冷卻至室溫並以水(30 mL)稀釋。以二氯甲烷(3 x 10 mL)萃取混合物。經硫酸鈉乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮。藉由prep-HPLC純化殘餘物以產生0.027 g (34%)的黃色固體狀產物：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 – 7.68 (m, 3H), 7.50 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.90 – 6.77 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.77 (s, 2H),

3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 3H) ppm; (M+1) = 468。

實例3-37：自(6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯合成額外化合物

藉由採用適當的硼酸/硼酸酯偶合夥伴，使用實例3-36-3中所述程序的修改方式自(6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯製備下列化合物。關於這些化合物，在微波輻射下進行反應(140°C下歷時1.5 h)。在此等條件下，於一個步驟內達到胺基甲酸酯的鈴木偶合反應以及水解。

實例3-37-1：6-(4-氟苯基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 3H), 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.0 Hz & 1.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H) ppm; (M+1) = 486。

實例3-37-2：3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺(RA09936946)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.81 (m, 1H), 6.77 (dd, *J* = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.74 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.77 (s, 3H) ppm; (M+1) = 472。

實例3-37-3：3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(嘧啶-5-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺(RA09943893)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.17 - 9.15 (m, 3H), 8.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H),

7.12 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.74 – 6.72 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H) ppm; (M+1) = 470。

實例3-37-4：3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 6.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.92 – 6.88 (m, 2H), 6.81 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.77 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H) ppm; (M+1) = 500。

實例3-37-5：3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.60 – 8.59 (m, 2H), 8.33 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.75 – 7.73 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H) ppm; (M+1) = 469。

實例3-37-6：3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.55 – 8.54 (m, 1H), 8.21 – 8.20 (m, 2H), 8.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.75 – 7.72 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 3H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.74 – 6.72 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); (M+1) = 469。

實例3-38：3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(吡啶-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

向(6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯(0.250 g, 0.42 mmol)、2-(三丁基錫烷基)吡啶(0.235 g, 0.63 mmol)、碘化銅(I) (0.040 g, 0.21 mmol)及三乙胺(0.130 g, 1.26 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中的攪拌溶液添加雙(三苯基膦)二氯化鉍(II)(0.018 g, 0.042 mmol)。混合物於微波反應器中在140°C下進行輻射。1.5 h後，混合物容許冷卻至室溫並經矽藻土過濾。濃縮濾液。藉由prep-HPLC純化殘餘物以產生0.025 g (13%)的白色固體狀產物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 1H), 7.74 – 7.72 (m, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.00 – 6.77 (m, 3H), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.83 – 6.74 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H) ppm; (M+1) = 469。

實例3-39：合成3-(3-甲氧基-4-((4-(全氟乙基)苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

實例3-39-1：製備4-甲基苯磺酸4-(全氟乙基)苯甲酯

向(4-(全氟乙基)苯基)甲醇(0.60 g, 2.65 mmol)與三乙胺(0.53 g, 5.30 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中的攪拌溶液添加p-甲苯磺醯氯(1.00 g, 5.30 mmol)。所得混合物容許在室溫下攪拌。2 h後，濃縮混合物。層析純化殘餘物(矽膠，10%乙酸乙酯於石油醚中洗滌液)產生0.400 g (40%)的黃色油狀4-甲基苯磺酸4-(全氟乙基)苯甲酯。

實例3-39-2：製備(6-碘-3-(3-甲氧基-4-((4-(全氟乙基)苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯

向(3-(4-羥基-3-甲氧基苯甲基)-6-碘-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯(實例3-36-1) (0.24 g, 0.52 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中的攪拌溶液添加5M氫氧化鈉水溶液(0.2 mL, 1.00 mmol)。所得混合物容許在室溫下攪拌。2 h後，濃縮混合物，且殘餘物溶解於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中。以4-甲基苯磺酸4-(全氟乙基)苯甲酯(0.40 g, 1.04 mmol)處理混合物，且混合物溫熱至80°C。3 h後，混合物容許冷卻至室溫並以水(20 mL)稀釋。以乙酸乙酯(3x

40 mL)萃取混合物，且經硫酸鈉乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供0.090 g的棕色固體狀(6-碘-3-(3-甲氧基-4-((4-(全氟乙基)苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯。

實例3-39-3：製備3-(3-甲氧基-4-((4-(全氟乙基)苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

向(6-碘-3-(3-甲氧基-4-((4-(全氟乙基)苯甲基)氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯(0.090 g, 0.13 mmol)及1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環硼-2-基)-1*H*-吡啶(0.054 g, 0.26 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)及2M碳酸鈉水溶液(150 μ L)中的攪拌溶液添加(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈹(II)(0.050 g, 0.06 mmol)。所得混合物在氮氣氣氛下加熱至80°C。4 h後，混合物容許冷卻至室溫並經矽藻土過濾。以水(10 mL)稀釋濾液並以乙酸乙酯(3 x 20 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮。藉由prep-HPLC純化殘餘物以提供0.010 g (14%)的白色固體狀產物：
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.10 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.72 – 7.70 (m, 2H), 7.66 – 7.64 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.95 – 6.89 (m, s3H), 6.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H) ppm; (M+1) = 559。

實例3-40：自(3-(4-羥基-3-甲氧基苯甲基)-6-碘-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯合成額外化合物

藉由採用適當烷化劑，使用實例3-39-2及實例3-39-3中所述程序自(3-(4-羥基-3-甲氧基苯甲基)-6-碘-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯製備下列化合物：

實例3-40-1：3-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲氧基)苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺 (RA10502607)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.53 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 – 6.89 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.05 (s,

2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H) ppm; (M+1) = 525。

實例3-40-2：3-(3-甲氧基-4-((4-((三氟甲基)硫基)苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.64 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (s, 3H) ppm (備註：未觀察到NH₂質子); (M+1) = 541。

實例3-40-3：3-(4-((6-異丙基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 2H), 6.79 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.09 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H) ppm; (M+1) = 484。

實例3-40-4：3-(3-甲氧基-4-((4-(2,2,2-三氟乙基)苯甲基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.98 - 6.96 (m, 1H), 6.83 - 6.81 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (q, *J* = 9.6 Hz, 2H) ppm; (M+1) = 523。

實例3-40-5：3-(3-甲氧基-4-((2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.20 - 5.18 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H) ppm; (M+1) = 516。

實例3-41：合成6-(環己基乙炔基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

實例3-41-1：製備6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

向(6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯(實例3-36-2) (0.42 g, 0.71 mmol)於乙二醇(6 mL)及水(1 mL)中的攪拌溶液添加氫氧化鉀(0.197 g, 3.51 mmol)。所得混合物加熱至100℃。12 h後，混合物容許冷卻至室溫並以鹽水(40 mL)稀釋。以乙酸乙酯混合物(3 x 40 mL)萃取混合物。經硫酸鈉乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮。層析純化殘餘物(矽膠，3%甲醇於二氯甲烷中洗滌液)產生0.206 g (56%)的黃色固體狀6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺。

實例3-41-2：製備6-(環己基乙炔基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

向6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺(0.14 g, 0.27 mmol)、乙炔基環己烷(0.044 g, 0.41 mmol)於吡啶(3 mL)中的攪拌懸浮液添加雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)(0.038 g, 0.054 mmol)及碘化銅(I)(0.021 g, 0.11 mmol)。混合物在微波反應器中於60℃下進行輻射。30 min後，反應混合物容許冷卻至室溫並經矽藻土過濾。濃縮濾液，並藉由prep-HPLC純化殘餘物以提供0.032 g (23%)的白色固體狀產物：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 1H), 7.07 – 6.97 (m, 4H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.65 – 2.58 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.50 – 1.46 (m, 3H), 1.35 – 1.32 (m, 3H) ppm; (M+1) = 498。

實例3-42：合成4-(2-胺基-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)丁-3-炔-1-醇

此化合物是使用實例3-41-2中所述程序，自6-碘-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺及丁-3-炔-1-醇製備：¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.08 – 6.97 (m, 4H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.91 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.61 – 3.57 (m, 2H), 2.56 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H) ppm; (M+1) = 460。

實例3-43：合成3-(4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

實例3-43-1：製備環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇

向5-溴-2-甲氧基吡啶(3.70 g, 19.79 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中的攪拌-78°C溶液添加2.6 M *n*-丁基鋰於己烷(8.4 mL, 21.84 mmol)中的溶液。混合物容許在-78°C下攪拌30 min，且接著以一部分添加環丙烷甲醛(1.70 g, 23.74 mmol)。移除冷卻浴，且混合物容許溫熱至室溫。2 h後，藉由添加氯化銨飽和水溶液(100 mL)淬滅混合物。所得混合物以乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮。層析純化殘餘物(矽膠，20%乙酸乙酯於石油醚中洗滌液)產生2.90 g (80%)的黃色油狀環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇。

實例3-43-2：製備4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲腈

向環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇(3.80 g, 21.20 mmol)、4-羥基-3-甲氧基苯甲腈(1.60 g, 10.73 mmol)，及三苯基膦(5.60 g, 21.35 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中的攪拌0°C溶液逐滴添加偶氮二甲酸二乙酯(3.70 g, 21.25 mmol)。所得混合物容許溫熱至室溫。2 h後，濃縮混合物。層析純化殘餘物(矽膠，10%乙酸乙酯於石油醚中洗滌液)產生2.70 g (80%)的淡黃色油狀4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲腈。

實例3-43-3：製備4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基甲胺

向4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲腈(2.50 g, 8.06 mmol)於乙醇(20 mL)中的攪拌0°C溶液以小部分添加氯化鈷(II)六水合物(2.20 g, 9.25 mmol)。所得混合物容許在0°C下攪拌。30 min後，以小部分添加硼氫化鈉(1.80 g, 47.58 mmol)處理混合物。混合物容許至室溫。30 min後，經矽藻土過濾混合物，並以乙醇(20 mL)洗滌濾餅。濃縮濾液以提供2.50 g (99%)的無色油狀4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)甲胺。

實例3-43-4：製備*N*-(4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-5-碘-3-硝基吡啶-2-胺

向4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)甲胺(2.50 g, 7.95 mmol)及碳酸鉀(1.41 g, 10.20 mmol)於乙腈(10 mL)中的攪拌溶液添加2-氯-5-碘-3-硝基吡啶(2.90 g, 10.20 mmol)。所得混合物加熱至80°C。2 h後，過濾混合物，並濃縮濾液。層析純化殘餘物(矽膠，20%乙酸乙酯於石油醚中洗滌液)產生2.60 g (58%)的黃色油狀*N*-(4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-5-碘-3-硝基吡啶-2-胺。

實例3-43-5：製備*N*-(4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺

向*N*-(4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-5-碘-3-硝基吡啶-2-胺(2.20 g, 3.91 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環硼-2-基)-1*H*-吡啶(0.896 g, 4.30 mmol)，及碳酸鉀(1.10 g, 7.95 mmol)於甲苯(10 mL)和水(1 mL)中的攪拌溶液添加(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)二氯化鈾(II)(0.143 g, 0.20 mmol)。所得混合物加熱至100°C並在氮氣氣氛下攪拌。16 h後，混合物容許冷卻至室溫並以水(15 mL)稀釋。以乙酸乙酯(2 x 60 mL)萃取混合物。經硫酸鈉乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮。層析純化殘餘物(矽膠，33%乙酸乙酯於石油醚中洗滌液)產生1.10 g (55%)的淡棕色固體狀*N*-(4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺。

實例3-43-6：製備 N^2 -(4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2,3-二胺

向 N -(4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3-硝基吡啶-2-胺(1.10 g, 2.13 mmol)及氯化銨(0.564 g, 10.54 mmol)於乙醇(8 mL)及水(2 mL)中的攪拌溶液添加鐵粉(0.596 g, 10.67 mmol)。混合物加熱至80°C。2 h後，混合物容許冷卻至室溫並經矽藻土過濾。濃縮濾液。層析純化殘餘物(天然氧化鋁，2%甲醇於二氯甲烷中洗滌液)產生0.984 g (95%)的棕色固體狀 N^2 -(4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2,3-二胺。

實例3-43-7：製備(3-(4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯

向 N^2 -(4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)吡啶-2,3-二胺(0.55 g, 1.13 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中的攪拌溶液添加三乙胺(0.799 g, 7.90 mmol)。所得混合物容許在室溫下攪拌。15 min後，以異硫氰醯甲酸乙酯(0.444 g, 3.39 mmol)處理混合物，且所得混合物容許在室溫下攪拌。30 min後，過濾混合物並濃縮濾液。殘餘物溶解於四氫呋喃(5 mL)中並以三乙胺(0.799 g, 7.90 mmol)和苯磺醯氯(0.259 g, 1.43 mmol)處理。所得混合物容許在室溫下攪拌。16 h後，濃縮混合物。層析純化殘餘物(天然氧化鋁，50%乙酸乙酯於石油醚中洗滌液)產生0.45 g (68%)的棕色油狀(3-(4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯。

實例3-43-8：製備3-(4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

向(3-(4-(環丙基(6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯(0.44 g, 0.75 mmol)於*n*-丁醇(4 mL)及水(4 mL)中的攪拌溶液添加氫氧化鉀(0.42 g, 7.49 mmol)。混合物加熱至130°C。16 h後，混合物容許冷卻至室溫並以水(15 mL)稀釋。以乙酸乙酯(2 x 60 mL)萃取混合物。經硫酸鈉乾燥合併的有機相、過

濾，並濃縮。經由prep-HPLC純化殘餘物以提供0.058 g (15%)的白色固體狀產物：¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 – 7.68 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 6.78 – 6.23 (m, 4H), 5.21 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.45 – 1.40 (m, 1H), 0.75 – 0.70 (m, 1H), 0.61 – 0.50 (m, 2H), 0.38 – 0.34 (m, 1H) ppm; (M+1) = 512。

實例3-44：合成3-(3-甲氧基-4-((3-甲氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

實例3-44-1：製備3-甲氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇

向3-甲氧基-6,7-二氫異喹啉-8(5*H*)-酮(1.90 g, 10.72 mmol)於甲醇(30 mL)中的攪拌0°C溶液以小份量添加硼氫化鈉(1.10 g, 29.08 mmol)。所得混合物容許溫熱至室溫。2 h後，以水(20 mL)淬滅混合物並以乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮。層析純化殘餘物(矽膠，50%乙酸乙酯於石油醚中洗滌液)產生1.60 g (85%)的淡黃色固體狀3-甲氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇。

實例3-44-2：製備3-(3-甲氧基-4-((3-甲氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-基)氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

使用實例3-43-2至實例3-43-8中所列程序，自3-甲氧基-5,6,7,8-四氫異喹啉-8-醇製備此化合物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.27 – 5.24 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.87 – 2.81 (m, 1H), 2.72 – 2.65 (m, 1H), 2.19 – 1.73 (m, 4H) ppm; (M+1) = 512。

實例3-45：合成1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺

實例3-45-1：製備1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙-1-酮

向1-(4-羥基-3-甲氧基苯基)乙-1-酮(3.96 g, 23.82 mmol)及碳酸鉀(13.17 g, 95.29 mmol)於乙腈(75 mL)中的攪拌懸浮液添加5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶鹽酸(4.85 g, 25.01 mmol)。2 h後，以水(150 mL)稀釋混合物並以二氯甲烷(3 x 100 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供黃色油。以己烷研磨粗製材料產生5.48 g (85%)的白色固體狀1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙-1-酮。

實例3-45-2：製備1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙-1-酮

向1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙-1-酮(5.48 g, 19.07 mmol)及碳酸鉀(10.54 g, 76.29 mmol)於甲醇(100 mL)及水(10 mL)中的攪拌懸浮液添加硫酸羥胺(4.70 g, 28.61 mmol)。所得混合物加熱至回流。64 h後，混合物容許冷卻至室溫並以水(250 mL)洗滌。過濾所得懸浮液，且以水(50 mL)洗滌濾餅並乾燥以提供5.55 g (96%)的白色固體狀1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙-1-酮。

實例3-45-3：製備1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙-1-胺

向1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙-1-酮(5.55 g, 18.36 mmol)於乙酸(40 mL)中的攪拌溶液添加鋅灰(6.00 g, 91.79 mmol)。所得混合物加熱至65°C。1 h後，混合物容許冷卻至室溫並經矽藻土過濾。以甲醇(100 mL)洗滌濾餅。濃縮濾液，而殘餘物溶解於5N氫氧化銨溶液(75 mL)。以氯仿(2 x 50 mL)萃取混合物。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供4.56 g (86%)的黃色油狀1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙-1-胺。

實例3-45-4：製備4-碘-N-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-2-硝基苯胺

向1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙-1-胺(1.93 g, 6.68 mmol)及碳酸鉀(3.70 g, 26.75 mmol)於乙腈(75 mL)中的攪拌溶液添加1-氟-4-碘-2-硝基苯(2.14 g, 8.02 mmol)。混合物加熱至回流。16 h後，橙色混合物容許冷卻至室溫並以水(150 mL)稀釋。以二氯甲烷(3 x 75 mL)萃取混合

物，且經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供3.82 g的橙色固體。以己烷研磨粗製材料產生3.17 g (89%)的亮橙色固體狀4-碘-*N*-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-2-硝基苯胺。

實例3-45-5：製備4-碘-*N*-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)苯-1,2-二胺

向4-碘-*N*-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-2-硝基苯胺(3.17 g, 5.92 mmol)及氯化銨(2.53 g, 47.37 mmol)於四氫呋喃(50 mL)/甲醇(20 mL)/水(10 mL)中的攪拌懸浮液添加硫酸鐵(II)七水合物(5.76 g, 20.73 mmol)和鋅灰(1.35 g, 20.73 mmol)。所得混合物加熱至回流。1 h後，混合物容許冷卻至室溫並經矽藻土過濾。以甲醇(50 mL)洗滌濾餅。濃縮濾液，而以3N氫氧化銨溶液(100 mL)稀釋殘餘物。以氯仿(3 x 50 mL)萃取鹼性混合物，且經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供2.02 g (68%)的棕色固體狀4-碘-*N*-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)苯-1,2-二胺。

實例3-45-6：製備5-碘-1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺

向4-碘-*N*-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)苯-1,2-二胺(2.02 g, 4.00 mmol)於二氯甲烷(20 mL)/甲醇(10 mL)中的攪拌溶液添加溴化氰溶液(5.0M於乙腈中，4.0 mL，20.00 mmol)。所得深棕色溶液容許在室溫下攪拌。17 h後，以1N氫氧化鈉溶液(20 mL)稀釋混合物，且鹼性混合物容許攪拌。30 min後，分離相，而以氯仿(30 mL)萃取水相。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供3.36 g的棕色油。層析純化殘餘物(CombiFlash，120 g SiO₂金管柱，1-5%甲醇於二氯甲烷中洗滌液)提供棕色半固體。以1：1二乙醚/二氯甲烷研磨此材料產生0.801 g (38 %)的褐色固體狀5-碘-1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺。

實例3-45-7：製備1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺

向5-碘-1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺(0.267 g, 0.50 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環硼-2-基)-1*H*-吡啶(0.138 g, 0.63 mmol)、三環己基膦(0.014 g, 0.050 mmol)、磷酸三鉀(0.381 g, 1.76 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)及水(1 mL)中的攪拌混合物添加乙酸鈮(II)(0.005 g, 0.025 mmol)。混合物於微波反應器中加熱至125°C。30 min後，添加額外部份的催化劑(0.005 g)與配位體(0.014 g)，且混合物於微波反應器中再加熱至150°C。60 min反應時間後，粗製混合物轉移至20 mL微波反應小管並以額外部份的硼酸酯(0.050 g)、催化劑(0.005 g)與配位體(0.014 g)處理。以額外1,4-二噁烷(8 mL)及水(4 mL)稀釋混合物。混合物於微波反應器中加熱至150°C。總計105 min後，反應完成。以水(30 mL)稀釋混合物並以二氯甲烷(3 x 25 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供419 mg的棕色油。層析純化(CombiFlash，12 g SiO₂金管柱，1-5% 2M氨於甲醇/二氯甲烷中洗滌液)提供109 mg的不醇褐色固體。第二次層析純化(CombiFlash，12 g SiO₂金管柱，1-5% 2M氨於甲醇/二氯甲烷中洗滌液)產生0.063 g (26 %)的黃色固體狀產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 – 8.16 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 6.80 – 6.73 (m, 2H), 5.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.33 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 485。

實例3-46：合成5-(4-氟苯基)-1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺

向5-碘-1-(1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺(實例3-45-6) (0.195 g, 0.37 mmol)、4-氟苯基硼酸(0.064 g, 0.46 mmol)，及磷酸三鉀(0.413 g, 1.91 mmol)於四氫呋喃(5 mL)/水(4 mL)中的攪拌溶液添加第二代XPhos預催化劑(0.015 g, 0.018 mmol)。在真空下將黃色溶液脫氣/以氮回填(x 3)。混合物加熱至60°C。90 min後，以額外部份的

硼酸(0.030 g)及預催化劑(0.014 g)處理混合物，且溫度增加至75°C。總反應時間150 min後，棕色混合物容許冷卻至室溫並以水(30 mL)稀釋。以二氯甲烷(3 x 25 mL)萃取混合物。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供0.282 g的棕色油。層析純化(CombiFlash，12 g SiO₂金管柱，1-5% 2M氨於甲醇/二氯甲烷中洗滌液)產生0.142 g (78%)的黃色固體狀產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 3H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.17 – 7.06 (m, 3H), 6.96 – 6.88 (m, 2H), 6.81 – 6.79 (m, 1H), 6.78 – 6.74 (m, 1H), 5.58 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 1.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 499。

實例3-47：合成5-(4-氟苯基)-1-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

實例3-47-1：製備5-碘-1-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

向4-碘-N1-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)苯-1,2-二胺[使用實例3-45-1至實例3-45-5中所述程序，自5-(氯甲基)-2-(三氟甲基)吡啶製備] (1.04 g, 1.91 mmol)於乙醇(30 mL)中的攪拌溶液添加正甲酸三乙酯(1.0 mL, 5.89 mmol)及*p*-甲苯磺酸單水合物(0.025 g, 0.13 mmol)。黃色溶液加熱至回流。30 min後，混合物容許冷卻至室溫並濃縮以提供黃色油。層析純化(CombiFlash，24 g SiO₂金管柱，1-5%甲醇/二氯甲烷洗滌液)產生0.803 g (76%)的黃色固體狀5-碘-1-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑。

實例3-47-2：製備5-(4-氟苯基)-1-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

向5-碘-1-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.248 g, 0.45 mmol)、(4-氟苯基)硼酸(0.088 g, 0.63 mmol)，及磷酸三鉀(0.485 g, 2.24 mmol)於四氫呋喃(7 mL)/水(5 mL)中的攪拌溶液添加第二代XPhos預催化劑(0.024 g, 0.031 mmol)。黃色溶液在真空下

脫氣/以氮氣回填(x 3)。混合物加熱至75°C。45 min後，棕色反應混合物容許冷卻至室溫並以水(30 mL)稀釋。以二氯甲烷(2 x 25 mL)萃取混合物。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供0.271 g的棕色油。層析純化(CombiFlash，12 g SiO₂金管柱，1-5%甲醇/二氯甲烷洗滌液)產生0.200 g (86 %)的灰白色固體狀產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 – 7.94 (m, 2H), 7.70 (dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 6.88 – 6.84 (m, 1H), 6.80 – 6.76 (m, 1H), 6.75 – 6.73 (m, 1H), 5.60 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 522。

實例3-48：自5-碘-1-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑合成額外化合物

藉由採用適當硼酸酯偶合夥伴，使用實例3-47-2中所述程序自5-碘-1-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑合成下列化合物。

實例3-48-1：1-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-5-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 – 8.75 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.80 – 6.70 (m, 2H), 5.57 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 508。

實例3-48-2：4-(1-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)丁-3-炔-1-醇

向5-碘-1-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(0.210 g, 0.38 mmol)、3-丁炔-1-醇(0.041 g, 0.57 mmol)、

碘化銅(I)(0.019 g, 0.10 mmol)於吡啶(4 mL)中的攪拌混合物添加雙(三苯基膦)氯化鈾(II) (0.037 g, 0.053 mmol)。混合物於微波反應器中加熱至100°C。30 min後，反應混合物容許冷卻至室溫並以5N氫氧化銨溶液(30 mL)稀釋。以二氯甲烷(3 x 25 mL)萃取混合物。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供0.386 g的棕色固體。層析純化(CombiFlash，12 g SiO₂金管柱，1-5%甲醇/二氯甲烷洗滌液)產生0.157 g (84%)的淡黃色固體產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 – 7.93 (m, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.87 – 6.82 (m, 1H), 6.76 – 6.64 (m, 2H), 5.55 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.83 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 4H) ppm; (M+1) = 496。

實例3-49：合成3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

實例3-49-1：製備5-碘-*N*-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-3-硝基吡啶-2-胺

向1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙胺[使用實例3-45-1至實例3-45-3中所述程序，自1-(氯甲基)-4-(三氟甲基)苯製備] (2.52 g, 7.75 mmol)及*N,N*-二異丙基乙胺(2.7 mL, 15.18 mmol)於乙腈(30 mL)中的攪拌溶液添加2-氯-5-碘-3-硝基吡啶(2.39 g, 8.13 mmol)。橙色溶液加熱至回流。15 h後，棕色反應混合物容許冷卻至室溫並以水(60 mL)稀釋。當混合物攪拌時，黃色沉澱物形成。藉由過濾分離固體並以水(50 mL)洗滌，且乾燥以提供4.19 g (94%)的黃色固體狀5-碘-*N*-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-3-硝基吡啶-2-胺。

實例3-49-2：製備5-碘-*N*²-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)吡啶-2,3-二胺

向5-碘-*N*-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-3-硝基吡啶-2-胺(4.19 g, 7.31 mmol)及氯化銨(3.14 g, 58.47 mmol)於四氫呋喃(40

mL)/甲醇(40 mL)/水(20 mL)中的攪拌混合物添加硫酸鐵(II)七水合物(7.18 g, 25.58 mmol)與鋅灰(1.69 g, 25.58 mmol)。黃色混合物加熱至60°C。當混合物溫熱時，生成橄欖綠色。5 min後，溫熱反應混合物借助乙酸乙酯(100 mL)經矽藻土過濾。以5N氫氧化銨溶液(30 mL)稀釋濾液，並分離相。以乙酸乙酯(2 x 50 mL)萃取水相。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供3.72 g的棕色油。層析純化(CombiFlash, 120 g SiO₂金管柱，30-60%乙酸乙酯/庚烷洗滌液)產生2.39 g (60%)的灰白色固體狀5-碘-*N*²-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)吡啶-2,3-二胺。

實例3-49-3：製備(6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯

向5-碘-*N*²-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)吡啶-2,3-二胺(2.39 g, 4.40 mmol)及三乙胺(0.92 mL, 6.60 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中的攪拌溶液添加乙氧羰基異硫氰酸酯(0.64 mL, 5.28 mmol)。3 h後，以鹽水(100 mL)稀釋混合物並以乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供3.16 g的棕色泡沫樣固體。粗製固體溶解於四氫呋喃(30 mL)中並以三乙胺(1.53 mL, 11.01 mmol)與苯磺醯氯(1.42 mL, 11.01 mmol)處理。黃色混合物容許在室溫下攪拌。63 h後，以水(100 mL)稀釋混合物並容許在室溫下攪拌。2 h後，以二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取反應混合物。以碳酸鉀飽和溶液(50 mL)洗滌合併的有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供3.62 g的棕色油。層析純化(CombiFlash, 80 g SiO₂金管柱，10-30%乙酸乙酯/庚烷洗滌液)提供褐色固體。以二乙醚(50 mL)研磨此材料產生1.30 g (46%)的白色固體狀(6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯。

實例3-49-4：製備6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

向(6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯(1.30 g, 2.03 mmol)於乙醇(8 mL)/水(6 mL)中的攪拌溶液添加磷酸三鉀(1.76 g, 8.12 mmol)。混合物於微波反應器中

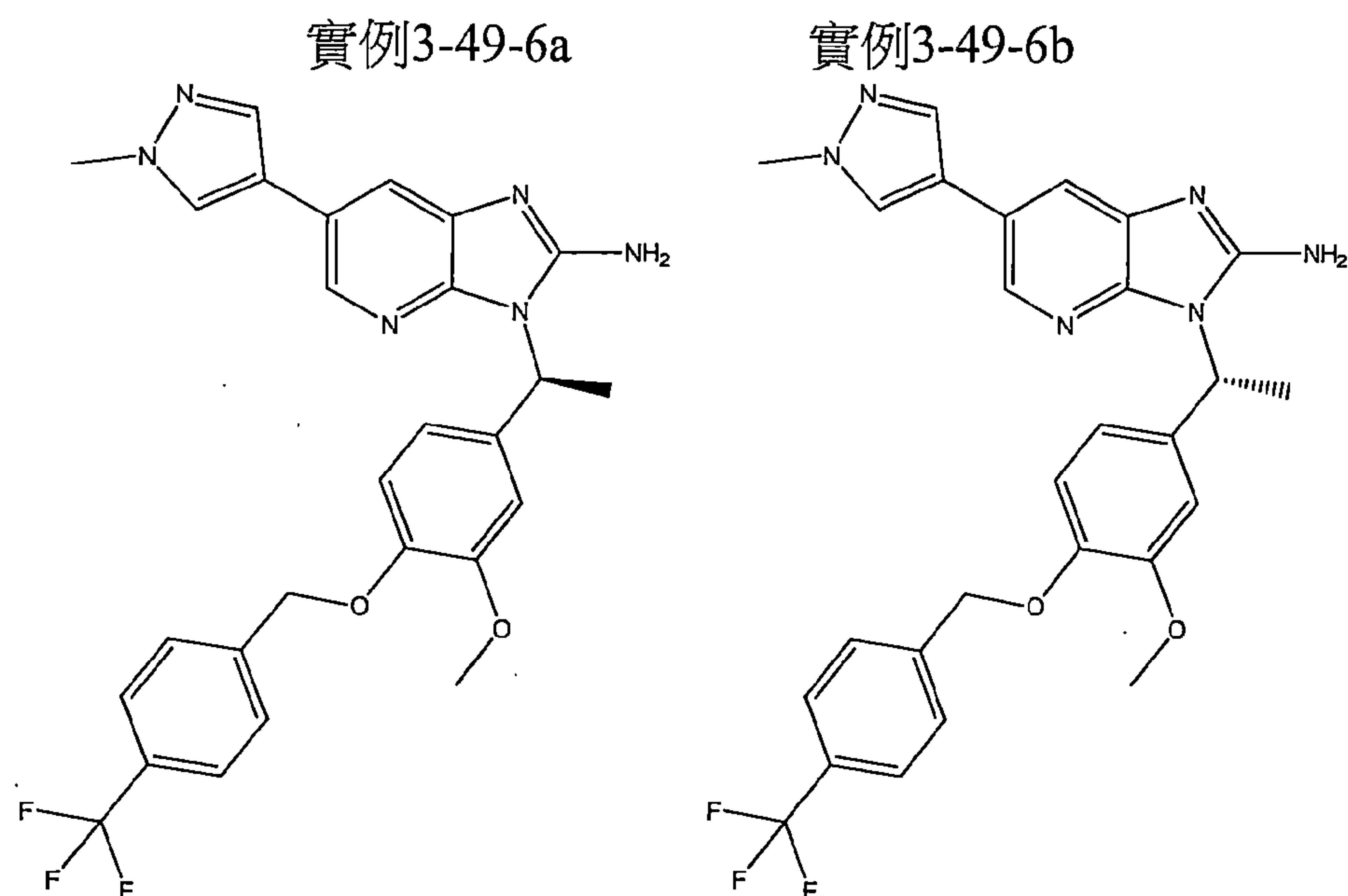
加熱至160°C。1 h後，以水(100 mL)稀釋反應混合物，產生沉澱物。藉由過濾分離固體、以水(25 mL)洗滌，並乾燥以提供1.02 g (88%)的白色固體狀6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺。

實例3-49-5：製備3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

向6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺(0.253 g, 0.45 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環硼-2-基)-1*H*-吡啶(0.158 g, 0.76 mmol)、磷酸三鉀(0.495 g, 2.29 mmol)於四氫呋喃(5 mL)/水(4 mL)中的攪拌混合物添加第二代XPhos預催化劑(0.032 g, 0.041 mmol)。黃色溶液在真空中脫氣/以氮氣(x 3)回填。混合物加熱至75°C。4 h後，混合物容許冷卻至室溫並以水(40 mL)稀釋。以乙酸乙酯(3 x 25 mL)萃取混合物。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供0.320 g的棕色油。層析純化(CombiFlash，12 g SiO₂金管柱，1-5% 2M氨於甲醇/二氯甲烷中洗滌液)產生0.178 g (77%)的褐色固體狀產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 3H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 6.96 – 6.92 (m, 1H), 6.89 – 6.84 (m, 2H), 6.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.46 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 523。

實例3-49-6 a及實例3-49-6 b：3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺的掌性分離

使用SFC (21 x 250 mm AS管柱，25%甲醇/0.5%二乙胺，流速50 g/min)進行消旋性3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺的掌性分離，以提供兩種對映異構體。未指定絕對構型。



實例3-50：自6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺合成額外化合物

藉由採用適當硼酸酯偶合夥伴，使用實例3-49-5中所述程序自6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺合成下列化合物。

實例3-50-1：2-(4-(2-胺基-3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡唑-1-基)乙-1-醇(RA10074277)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 3H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 6.96 – 6.92 (m, 1H), 6.89 – 6.84 (m, 2H), 6.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.44 (br s, 2H), 4.35 – 4.27 (m, 2H), 4.11 – 4.02 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.68 (s, 1H) ppm; (M+1) = 553。

實例3-50-2：3-(1-(3-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯甲基)氧基)苯基)乙基)-6-(1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺(RA10161874)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.90 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.96 – 7.88 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.67 – 7.59 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 1.3$ Hz,

1H), 7.07 – 6.92 (m, 4H), 5.66 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm; (M+1) = 509。

實例3-51：合成3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)丙基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

實例3-51-1：製備3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲腈

向(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇(2.70 g, 15.25 mmol)於二甲亞碲(25 mL)中的攪拌溶液添加60%氫化鈉分散液(0.639 g, 15.98 mmol；在添加後注意氣體生成及輕微放熱)。30 min後，以4-氟-3-甲氧基苯甲腈(2.24 g, 14.52 mmol)處理深棕色反應混合物並容許攪拌。添加後45 min，以水(150 mL)稀釋橙棕色混合物並以乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。以鹽水(50 mL)洗滌合併的有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供4.50 g橙色固體。層析純化(CombiFlash，120 g SiO₂金管柱，10-25%乙酸乙酯/庚烷洗滌液)產生1.93 g (43%)的灰白色固體狀3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲腈。

實例3-51-2：製備1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)丙-1-酮

向3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯甲腈(1.69 g, 5.48 mmol)於四氫呋喃(15 mL)的攪拌0°C溶液添加乙基溴化鎂溶液(1.0 M於四氫呋喃中，7.0 mL，7.00 mmol)接著碘化銅(I) (0.010 g, 0.055 mmol)。所得紅棕色混合物容許溫熱至室溫並攪拌。16 h後，以1N鹽酸溶液(25 mL)處理混合物並容許攪拌。30 min後，混合物以碳酸鉀飽和溶液(20 mL)調整至pH ~ 7並以乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供1.86 g的棕色油。層析純化(CombiFlash，40 g SiO₂管柱，25-50%乙酸乙酯/庚烷洗滌液)產生1.44 g (77%)的灰白色固體狀1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)丙-1-酮。

實例3-51-3：製備5-碘-*N*-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)丙基)-3-硝基吡啶-2-胺

使用實例3-45-2至實例3-45-4中所述程序，自1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)丙-1-酮製備此化合物。

實例3-51-4：製備5-碘- N^2 -(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)丙基)吡啶-2,3-二胺

向5-碘- N -(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)丙基)-3-硝基吡啶-2-胺(1.25 g, 2.12 mmol)於乙酸(20 mL)中的攪拌懸浮液添加鐵(0.714 g, 12.77 mmol)。黃色混合物加熱至125°C。當混合物加熱時，黃色褪色並形成灰色懸浮液。10 min後，混合物容許冷卻至室溫並以乙酸乙酯(75 mL)稀釋。借助乙酸乙酯(50 mL)經矽藻土過濾懸浮液。以水(2 x 30 mL)然後以濃氫氧化銨(2 x 30 mL)洗滌濾液。經硫酸鎂乾燥有機相、過濾，並濃縮以提供1.20 g (>100%)的棕色油狀5-碘- N^2 -(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)丙基)吡啶-2,3-二胺。

實例3-51-5：製備3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)丙基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

使用實例3-49-3至實例3-49-5中所述程序，自5-碘- N^2 -(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)丙基)吡啶-2,3-二胺製備此化合物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.81 – 7.59 (m, 4H), 7.01 – 6.84 (m, 3H), 5.80 – 5.70 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.68 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.58 – 2.35 (m, 2H), 0.97 – 0.86 (m, 3H) ppm; (M+1) = 538。

實例3-52：合成3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

實例3-52-1：製備6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

向5-碘- N^2 -(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)吡啶-2,3-二胺[使用實例3-45-1至實例3-45-5中所述程序，自5-(氯甲基)-2-(三氟甲基)吡啶製備] (0.710 g, 1.30 mmol)於乙醇(30 mL)中的攪拌溶液添加正

甲酸三乙酯(1.0 mL, 5.89 mmol)。以p-甲苯磺酸單水合物(0.025 g, 0.13 mmol)處理黃色溶液並加熱至回流。30 min後，混合物容許冷卻至室溫並濃縮。將殘餘物分配於乙酸乙酯(50 mL)及碳酸鉀飽和溶液(50 mL)之間。分離相，且經硫酸鎂乾燥有機相、過濾，並濃縮以提供0.739 g (>100%)的橙色固體狀6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

實例3-52-2：製備3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

使用實例3-49-5中所述程序，自6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶製備此化合物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.15 – 7.93 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 6.97 – 6.83 (m, 3H), 5.99 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.00 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 509。

實例3-53：合成3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

實例3-53-1：製備(6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯

向5-碘-*N*²-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)吡啶-2,3-二胺[使用實例3-45-1至實例3-45-5中所述程序，自5-(氯甲基)-2-(三氟甲基)吡啶製備] (1.66 g, 3.05 mmol)及三乙胺(0.64 mL, 4.57 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中的攪拌溶液添加乙氧羰基異硫氰酸酯(0.44 mL, 3.66 mmol)。30 min後，以鹽水(100 mL)稀釋混合物並以乙酸乙酯(3 x 50 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供2.18 g棕色泡沫樣固體。粗製材料溶解於四氫呋喃(30 mL)與三乙胺(1.05 mL, 7.53 mmol)中。以苯磺醯氯(0.97 mL, 7.51 mmol)處理淡黃色溶液並容許在室溫下攪拌。17 h後，以水(100 mL)稀釋混合物並容許在室溫下攪拌。15 min後，以二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取反應混合物。以碳酸鉀飽和溶液(50 mL)洗滌合併的有機相、經硫

酸鎂乾燥，並濃縮以提供2.77 g的棕色油。層析純化(CombiFlash，40 g SiO₂ 金管柱，20-40%乙酸乙酯/庚烷洗滌液)產生1.53 g (79%)的褐色固體狀(6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯。

實例3-53-2：製備6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

向(6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)胺基甲酸乙酯(1.53 g, 2.39 mmol)於乙醇(10 mL)/水(4 mL)中的攪拌溶液添加磷酸三鉀(2.07 g, 9.54 mmol)。混合物於微波反應器中在150°C下進行輻射。1 h後，混合物進行額外回合的微波加熱(160°C, 30 min)。總計90 min後，以水(100 mL)稀釋混合物並以二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供1.31 g (97%)的橙色泡沫固體狀6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺。

實例3-53-3：製備3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺

使用實例3-49-5中所述程序，自6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺製備此化合物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 – 8.76 (m, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.74 – 7.66 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 1H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 6.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 524。

實例3-54：合成2-(4-(2-胺基-3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-1*H*-吡啶-1-基)乙-1-醇

藉由採用適當硼酸酯偶合夥伴，使用實例3-49-5中所述程序自6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并

[4,5-*b*]吡啶-2-胺製備此化合物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 – 8.76 (m, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.70 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.01 – 6.85 (m, 3H), 6.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.35 – 4.26 (m, 2H), 4.10 – 4.03 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.88 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.70 (br s, 1H) ppm; (M+1) = 554。

實例3-55：合成4-(2-胺基-3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)丁-3-炔-1-醇

使用實例3-48-2中所述程序，自6-碘-3-(1-(3-甲氧基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)苯基)乙基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-胺製備此化合物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.98 – 6.88 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.44 (br s, 2H), 3.85 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.01 (br s, 1H), 1.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 512。

實例3-56：合成4-(3-(4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)丁-3-炔-1-醇

實例3-56-1：製備(4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)胺基甲酸第三丁酯

向4-羥基-3-甲氧基苯甲基胺基甲酸第三丁酯(4.70 g, 18.56 mmol)及碳酸鉀(7.64 g, 55.28 mmol)於乙腈(50 mL)中的攪拌溶液添加5-(氯甲基)-2-(二氟甲基)吡啶鹽酸(4.58 g, 21.40 mmol)。混合物加熱至回流。3 h後，灰白色懸浮液容許冷卻至室溫並以水(200 mL)稀釋。以二氯甲烷(3 x 75 mL)萃取混合物。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供7.74 g (> 100%)的蠟樣黃色固體狀(4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)胺基甲酸第三丁酯。

實例3-56-2：製備(4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)甲胺

向(4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲基)胺基甲酸第三

丁酯(7.32 g, 18.56 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中的攪拌溶液添加三氟乙酸(15 mL, 194.70 mmol)。2 h後，濃縮反應混合物，且殘餘物溶解於水(75 mL)中。以二乙醚(50 mL)萃取酸性溶液。保留水相並以濃氫氧化銨溶液(50 mL)使其變成鹼性。以二氯甲烷(2 x 100 mL)萃取鹼性水相。經硫酸鎂乾燥合併的有機相、過濾，並濃縮以提供4.54 g (83%)的黃色固體狀4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)甲胺。

實例3-56-3：製備3-(4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)-6-碘-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

向 N^2 -(4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)-5-碘吡啶-2,3-二胺[使用實例3-45-4與實例3-45-5中所述程序，自4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)甲胺製備] (3.10 g, 6.05 mmol)於乙醇(50 mL)中的攪拌溶液添加正甲酸三乙酯(3.0 mL, 18.02 mmol)。以

-

甲苯磺酸單水合物(50 mg, 262.86 μ mol)處理混合物並加熱至回流。45 min後，混合物容許冷卻至室溫，使得沉澱物形成。濃縮混合物，且殘餘物溶解於氯仿(150 mL)中。以碳酸鉀飽和溶液洗滌溶液、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮以提供3.15 g (99%)的棕色固體狀3-(4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)-6-碘-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

實例3-56-4：製備4-(3-(4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)丁-3-炔-1-醇

使用實例3-48-2中所述程序，自3-(4-((6-(二氟甲基)吡啶-3-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)-6-碘-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶合成此化合物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 – 8.69 (m, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 2H), 6.64 (t, *J* = 55.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.87 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.11 (br s, 1H) ppm; (M+1) = 465。

實例3-57：合成3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)苯基)-6-(1-

甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶甲酸

實例3-57-1：製備4-(((5-碘-3-硝基吡啶-2-基)胺基)甲基)-2-甲氧基苯酚

向4-羥基-3-甲氧基苯甲基胺鹽酸(1.32 g, 6.82 mmol)及2-氯-5-碘-3-硝基吡啶(2.00 g, 6.82 mmol)於乙腈(20 mL)中的攪拌懸浮液添加*N,N*-二異丙基乙胺(5.96 mL, 34.10 mmol)。攪拌懸浮液並加熱至100°C。1 h後，混合物容許冷卻至室溫，並添加2*N*氫氧化鉀水溶液(0.68 mL)。濃縮混合物以提供不純固體狀4-(((5-碘-3-硝基吡啶-2-基)胺基)甲基)-2-甲氧基苯酚。

實例3-57-2：製備4-((6-碘-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基苯酚

使用實例3-49-2及實例3-52-2中所述程序，以兩步驟自4-(((5-碘-3-硝基吡啶-2-基)胺基)甲基)-2-甲氧基苯酚製備此化合物。

實例3-57-3：製備6-碘-3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

向4-((6-碘-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基苯酚(1.32g, 3.46 mmol)與碳酸鉀(1.30 g, 9.41 mmol)於乙腈(25 mL)中的攪拌混合物添加5-(1-氯乙基)-2-甲氧基吡啶(0.72 g, 4.20 mmol)。混合物在100°C下加熱。6.5 h後，添加額外量的5-(1-氯乙基)-2-甲氧基吡啶(0.300 g, 1.75 mmol)，且持續加熱。22 h後，混合物容許冷卻至室溫並分配於水與1：5乙酸乙酯/二乙醚之間。分離相，並以二乙醚萃取水相。以水洗滌合併的有機相、經硫酸鎂乾燥、過濾，並濃縮。層析純化(40 g SiO₂管柱，0-10 % 0.01 M氨於甲醇/二氯甲烷中洗滌液)產生0.88 g (49%)的不純固體狀6-碘-3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶。

實例3-57-4：製備3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶甲酸

向6-碘-3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶(0.200 g, 0.39 mmol)、磷酸三鉀(0.164 g, 0.77 mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜環硼-2-基)-1*H*-吡啶(0.100 g, 0.48 mmol)及三環己基膦(0.008 g, 0.028 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)/水(1.5 mL)中的攪拌懸浮

液添加參(二亞苯甲基丙酮)二鈮(0) (0.012 g, 0.013 mmol)。藉由將氮氣打泡通過混合物而使混合物脫氣歷時2 min，且混合物接而於微波反應器中在120 °C下進行輻射。30 min後，混合物容許冷卻至室溫並經矽藻土過濾。濾液經過直接純化(50 g C18管柱，水/乙腈/0.1%甲酸洗滌液)以提供不純材料。在相同條件下進行第二次純化產生0.051 g (26%)的白色固體狀產物：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 8.05 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.83 - 6.69 (m, 3H), 5.42 (s, 2H), 5.37 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 471。

實例3-58：自6-碘-3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶合成額外化合物

藉由採用適當硼酸/硼酸酯偶合夥伴，使用實例3-57-4中所述程序自6-碘-3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶合成下列化合物。

實例3-58-1：3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)-6-(1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶甲酸(RA09683914A)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.17 - 8.03 (m, 3H), 7.64 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.78 - 6.65 (m, 3H), 6.39 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.29 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 1.66 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm; (M+1) = 471。

實例3-58-2：3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶甲酸(RA09683951A)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 0.9 Hz,

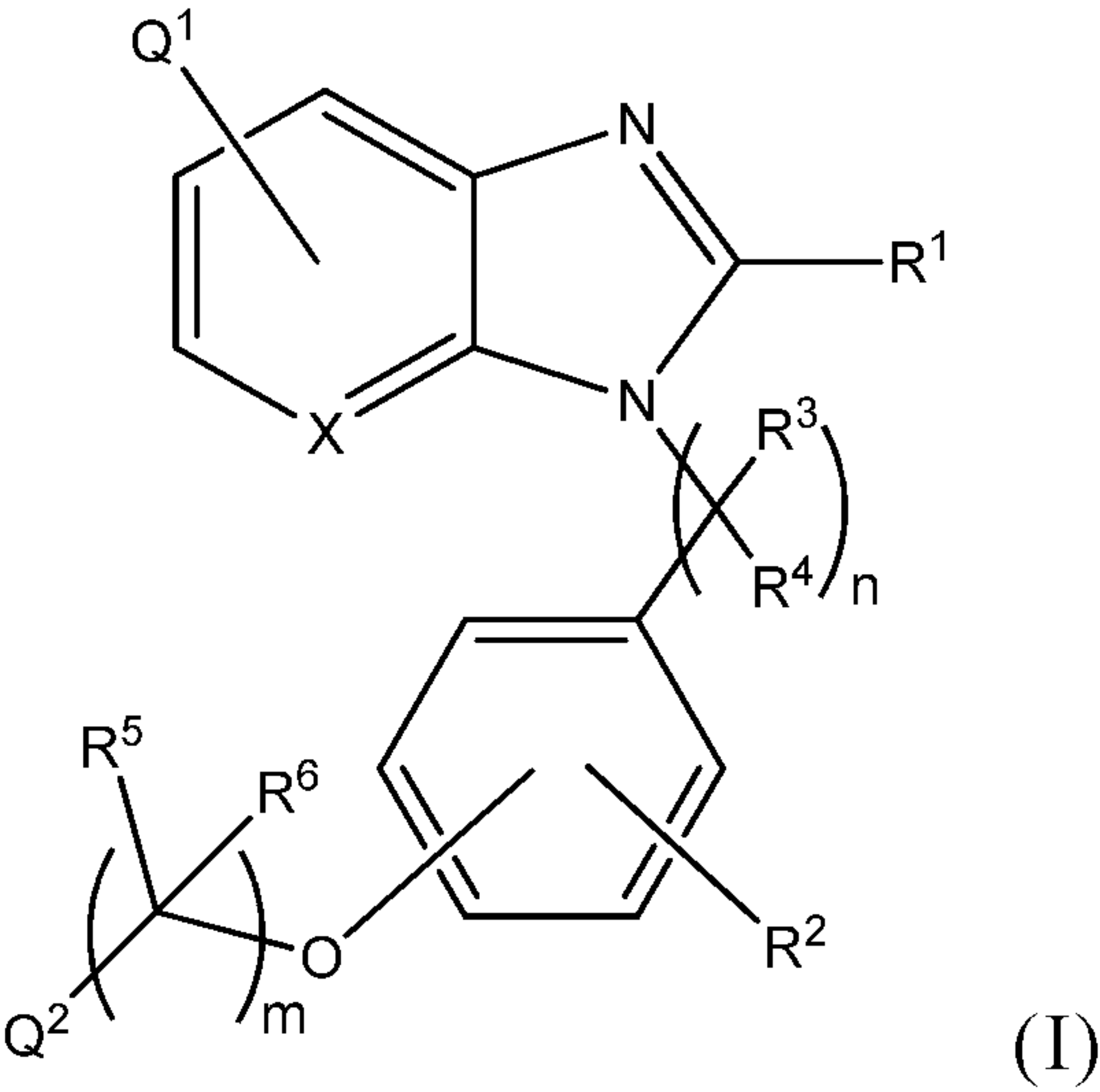
2H), 6.75 - 6.66 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 5.29 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm; (M+1) = 498 °

實例3-58-3: 6-(2-氟吡啶-4-基)-3-(3-甲氧基-4-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶甲酸(RA09683967A)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.35 - 8.29 (m, 2H), 8.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.64 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.46 (dt, $J = 5.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.75 - 6.72 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 8.6, 0.7$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.29 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; (M+1) = 486 °

申請專利範圍

1. 一種具有式(I)結構的化合物，



其中：

n為1、2、3、4或5；

m為0、1、2、3或4；

Q¹為(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₃-C₁₀)環烷基、或(C₂-C₉)雜環烷基，其中(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₃-C₁₀)環烷基或(C₂-C₉)雜環烷基視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，

其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳

基；

Q^2 為(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₃-C₁₀)環烷基，或(C₂-C₉)雜環烷基，其中(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₃-C₁₀)環烷基，或(C₂-C₉)雜環烷基視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，

其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基；

X為CH或CR⁹，

其中R⁹為(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂；

R¹為H、鹵基、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₁-C₁₀)烷基胺，或NH₂；

R²為H、鹵基、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-O-，或NH₂；

R³與R⁴各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₁-C₁₀)烷基胺、O-(C₁-C₁₀)烷基，或NH₂，或R³和R⁴與其所附接的碳一起形成3至10員環，

其中該3至10員環視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、

COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、
-OH、-NH₂；以及

R⁵與R⁶各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₁-C₁₀)烷基胺、
O-(C₁-C₁₀)烷基，或NH₂，或R⁵和R⁶與其所附接的碳一起形成3至10員環，
其中該3至10員環視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)
烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)
芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、
COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基
-O-、-OH、-NH₂；

或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中n為1、2或3。
3. 如請求項1之化合物，其中m為0、1或2。
4. 如請求項1之化合物，其中n為1，且m為1。
5. 如請求項1之化合物，其中Q¹為(C₆-C₁₄)芳基或(C₂-C₉)雜芳基，

其中該(C₆-C₁₄)芳基或(C₂-C₉)雜芳基視情況經一至四個選自以下的
基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)
雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)
烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)
烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、
NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)
芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、
(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)
雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)
烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷
基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，

其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、
(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳
基。

6. 如請求項4之化合物，其中Q¹為(C₆-C₁₄)芳基，視情況經一至四個選自以
下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)

雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，

其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基。

7. 如請求項4之化合物，其中Q¹為(C₂-C₉)雜芳基，視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，

其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基。

8. 如請求項1之化合物，其中Q²為(C₆-C₁₄)芳基或(C₂-C₉)雜芳基，

其中(C₆-C₁₄)芳基或(C₂-C₉)雜芳基視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、

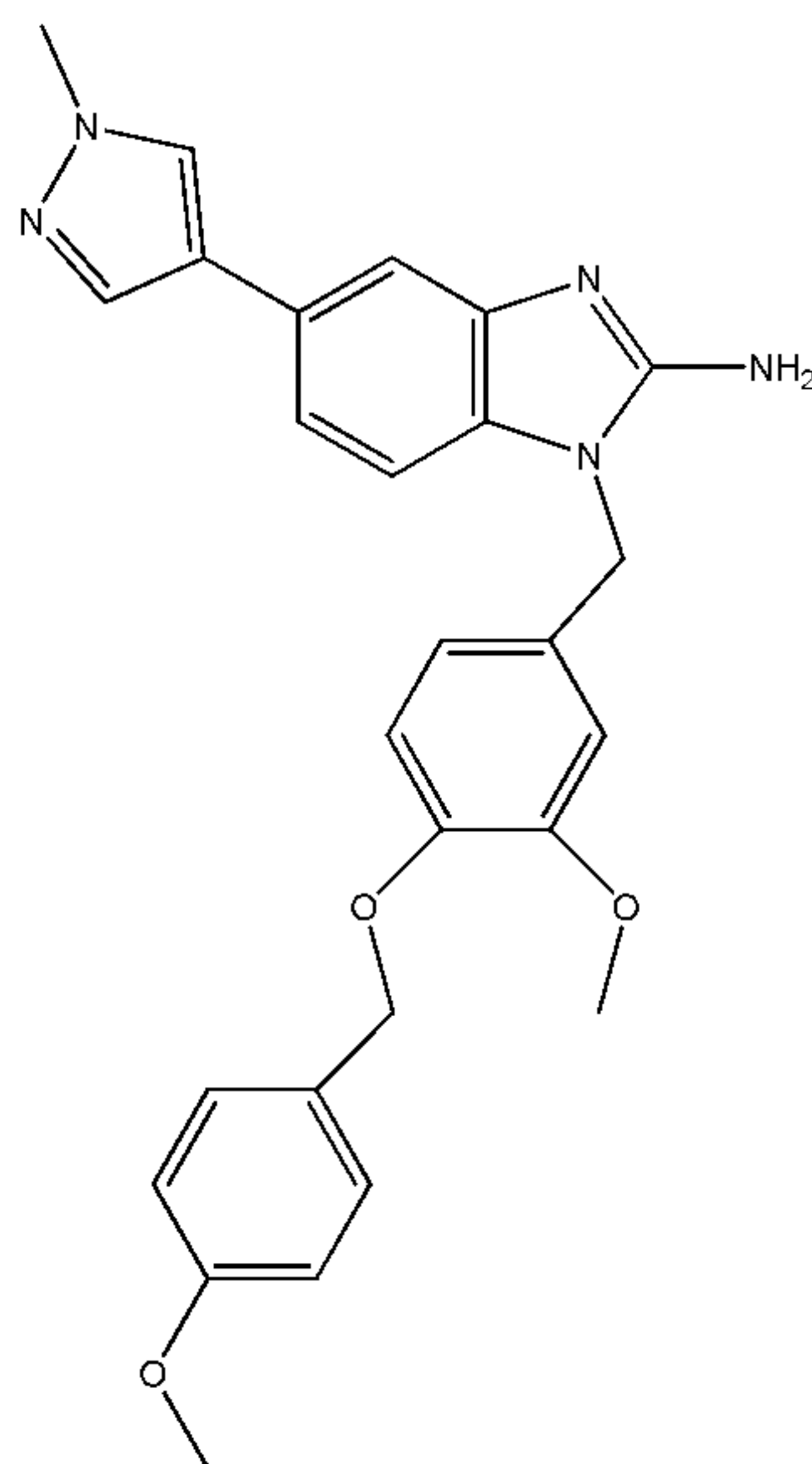
NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基。

9. 如請求項8之化合物，其中Q²為(C₆-C₁₄)芳基，視情況經一至四個選自以下的基團取代：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、(C₁-C₁₀)烷基-C(O)O-、COOH-(C₁-C₁₀)烷基、COOH-(C₃-C₁₀)環烷基、(C₁-C₁₀)烷基-O-、-OH、-NH₂、R⁷R⁸N-、R⁷R⁸N(O)C-、R⁷(O)CR⁸N-、F₃C-、NC-、(C₃-C₁₀)烷基(O)P-、(C₃-C₁₀)烷基-S-、(C₃-C₁₀)環烷基-S-、(C₆-C₁₄)芳基-S-、(C₂-C₉)雜烷基-S-、(C₂-C₉)雜環烷基-S-、(C₂-C₉)雜芳基-S-、(C₃-C₁₀)烷基(O)S-、(C₃-C₁₀)環烷基(O)S-、(C₆-C₁₄)芳基(O)S-、(C₂-C₉)雜烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜環烷基(O)S-、(C₂-C₉)雜芳基(O)S-、(C₃-C₁₀)烷基-O₂S-、(C₃-C₁₀)環烷基-O₂S-、(C₆-C₁₄)芳基-O₂S-、(C₂-C₉)雜烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜環烷基-O₂S-、(C₂-C₉)雜芳基-O₂S-，或R⁷R⁸NO₂S-，

其中R⁷與R⁸各自獨立地為H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基。

10. 如請求項1之化合物，其中X為CH。
11. 如請求項1之化合物，其中R¹為H、鹵基、NH₂或(C₁-C₁₀)烷基。
12. 如請求項1之化合物，其中R¹為H。
13. 如請求項1之化合物，其中R¹為鹵基。
14. 如請求項1之化合物，其中R¹為NH₂。
15. 如請求項11之化合物，其中R¹為(C₁-C₁₀)烷基。
16. 如請求項1之化合物，其中R²為H、鹵基、(C₁-C₁₀)烷基或(C₁-C₁₀)烷基-O-。
17. 如請求項16之化合物，其中R²為H。

18. 如請求項16之化合物，其中 R^2 為鹵基。
19. 如請求項16之化合物，其中 R^2 為 (C_1-C_{10}) 烷基。
20. 如請求項14之化合物，其中 R^2 為 (C_1-C_{10}) 烷基-O-。
21. 如請求項18之化合物，其中 R^2 為 CH_3-O- 或 CH_3-CH_2-O- 。
22. 如請求項1之化合物，其中該化合物為：



或其醫藥上可接受之鹽。

23. 一種化合物，其選自下列組成之群：
 - 1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，
 - 1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(嘧啶-5-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，
 - 1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，
 - 1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-5-(1-(2-嗎啉基乙基)-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-胺，
 - (5-(2-胺基-1-(3-甲氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)吡啶-2-基)氧化二甲基膦，
 - 1-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-5-(4-(哌啶-3-基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑，
 - 3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(4-甲基哌啶-1-

基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，

2-(1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)哌啶-4-基)丙-2-胺，

4-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)嗎啉，

6-(4-環丙基哌啶-1-基)-3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶，

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶

(*S*)-1-(3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)吡咯啶-2-甲酸，及

3-(3-甲氧基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)苯甲基)-6-(1-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶；

或其醫藥上可接受之鹽。

24. 一種醫藥組成物，其包含如請求項1至23中任一項之化合物。
25. 一種如請求項1至23中任一項之化合物或如請求項24之醫藥組成物之用途，其用於製造在有需要的患者中治療發炎性疾病、自體免疫疾病、骨代謝缺陷或癌症的藥物。
26. 一種如請求項1至23中任一項之化合物或如請求項24之醫藥組成物之用途，其用於製造在有需要的患者中治療骨關節炎的藥物。
27. 一種如請求項1至23中任一項之化合物或如請求項24之醫藥組成物之用途，其用於製造在有需要的患者中治療疼痛的藥物。
28. 如請求項27之用途，其中該疼痛為手術後疼痛。
29. 一種如請求項1至23中任一項之化合物或如請求項24之醫藥組成物之用途，其用於製造在有需要的患者中治療與骨關節炎有關之疼痛的藥物。
30. 一種如請求項1至23中任一項之化合物或如請求項24之醫藥組成物之用途，其用於製造在患者中抑制原肌球蛋白相關之激酶A的藥物。
31. 一種如請求項1至23中任一項之化合物或如請求項24之醫藥組成物之用途，其用於製造在患者中抑制原肌球蛋白相關之激酶B的藥物。

32. 一種如請求項1至23中任一項之化合物或如請求項24之醫藥組成物之用途，其用於製造在患者中抑制原肌球蛋白相關之激酶C的藥物。
33. 一種如請求項1至23中任一項之化合物或如請求項24之醫藥組成物之用途，其用於製造在患者中抑制c-FMS的藥物。