(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201008949 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：098117318 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 05 月 25 日

(51)Int. Cl.： *C07D498/08 (2006.01)* *C07D405/04 (2006.01)*
C07D413/14 (2006.01) *C07D417/14 (2006.01)*
A61K31/53 (2006.01) *A61K31/541 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/05/23 美國 61/055,661

(71)申請人：惠氏 (美國) WYETH (US)
美國

(72)發明人：文凱森 亞若納帕坎 穆丹拜 VENKATESAN, ARANAPAKAM MUDUMBAI (US)；陳澤成 CHEN, ZECHENG (CN)；鄧哈特 克里斯多夫 馬丁 DEHNHARDT, CHRISTOPH MARTIN (DE)；德 桑特斯 奧斯瓦多 DOS SANTOS, OSVALDO (US)；桑特斯 艾弗能 吉勒摩 迪洛斯 SANTOS, EFREN GUILLERMO DELOS (US)；賽斯克 艾利 ZASK, ARIE (US)；維希仁 傑隆 庫尼拉 VERHEIJEN, JEROEN CUNERA (NL)；開普蘭 約書亞 艾朗 KAPLAN, JOSHUA AARON (US)；理察 大衛 詹姆斯 RICHARD, DAVID JAMES (US)；艾爾 卡洛斯丁 塞蜜拉米 AYRAL-KALOUSTIAN, SEMIRAMIS (US)；蒙蘇爾 泰瑞克 蘇哈爾 MANSOUR, TAREK SUHAYL (CA)；高帕薩米 艾利亞馬拉 GOPALSAMY, ARIAMALA (US)；庫蘭 凱文 約瑟夫 CURRAN, KEVIN JOSEPH (US)；石孟曉 SHI, MENGXIAO (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 406 頁

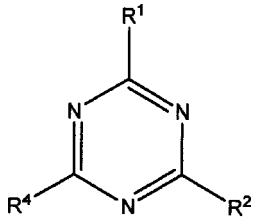
(54)名稱

作為ＰＩ３激酶及ＭＴＯＲ抑制劑之三咔化合物

TRIAZINE COMPOUNDS AS PI3 KINASE AND MTOR INHIBITORS

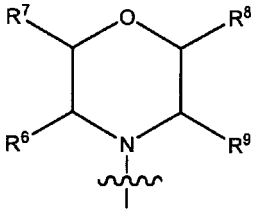
(57)摘要

本發明係關於一種式Ｉ之化合物：

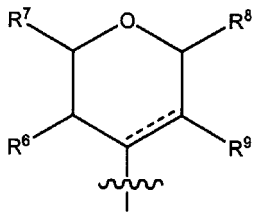


Ｉ

其中：R^1 為

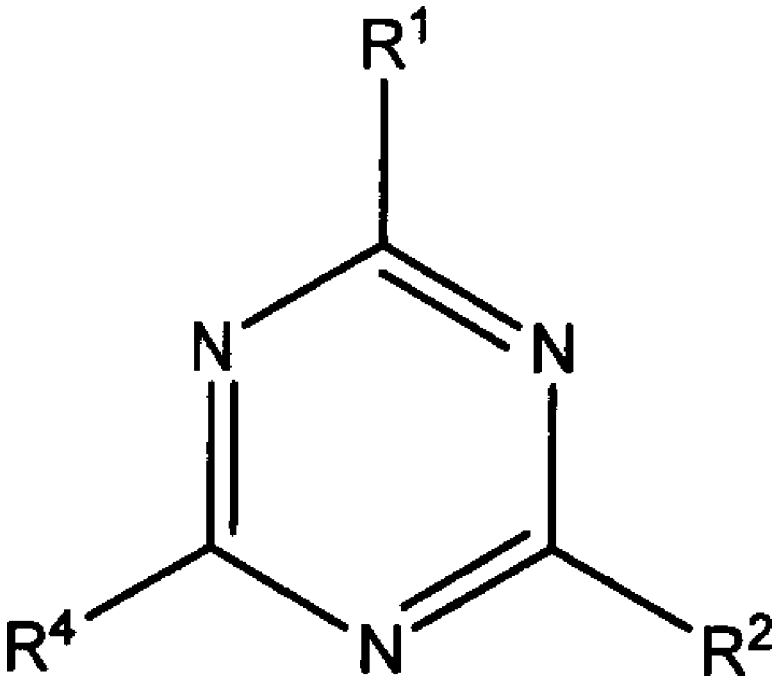


或



；

且 R^2、R^4 及 R^{6-9} 係如本文中所定義，以及其醫藥學上可接受之鹽及酯。此等化合物可抑制 PI3 激酶及 mTOR，可用於治療 PI3 激酶及 mTOR 介導之疾病，諸如各種癌症。本發明揭示製備及使用本發明化合物的方法。亦揭示各種含有本發明化合物的組合物。



I

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201008949 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：098117318 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 05 月 25 日
(51)Int. Cl.： *C07D498/08 (2006.01)* *C07D405/04 (2006.01)*
C07D413/14 (2006.01) *C07D417/14 (2006.01)*
A61K31/53 (2006.01) *A61K31/541 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)
(30)優先權：2008/05/23 美國 61/055,661
(71)申請人：惠氏 (美國) WYETH (US)
美國
(72)發明人：文凱森 亞若納帕坎 穆丹拜 VENKATESAN, ARANAPAKAM MUDUMBAI (US)；陳澤成 CHEN, ZECHENG (CN)；鄧哈特 克里斯多夫 馬丁 DEHNHARDT, CHRISTOPH MARTIN (DE)；德 桑特斯 奧斯瓦多 DOS SANTOS, OSVALDO (US)；桑特斯 艾弗能 吉勒摩 迪洛斯 SANTOS, EFREN GUILLERMO DELOS (US)；賽斯克 艾利 ZASK, ARIE (US)；維希仁 傑隆 庫尼拉 VERHEIJEN, JEROEN CUNERA (NL)；開普蘭 約書亞 艾朗 KAPLAN, JOSHUA AARON (US)；理察 大衛 詹姆斯 RICHARD, DAVID JAMES (US)；艾爾 卡洛斯丁 塞蜜拉米 AYRAL-KALOUSTIAN, SEMIRAMIS (US)；蒙蘇爾 泰瑞克 蘇哈爾 MANSOUR, TAREK SUHAYL (CA)；高帕薩米 艾利亞馬拉 GOPALSAMY, ARIAMALA (US)；庫蘭 凱文 約瑟夫 CURRAN, KEVIN JOSEPH (US)；石孟曉 SHI, MENGXIAO (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 406 頁

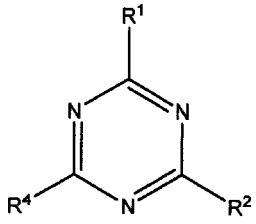
(54)名稱

作為ＰＩ３激酶及ＭＴＯＲ抑制劑之三咔化合物

TRIAZINE COMPOUNDS AS PI3 KINASE AND MTOR INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於一種式Ｉ之化合物：



Ｉ

其中：R^1 為

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於可抑制PI3激酶及mTOR之2,4,6-經取代之[1,3,5]三吡化合物，其中一個取代基為視情況經取代之N-嗎啉基、四氫哌喃基或二氫哌喃基，並且係關於製備該等化合物之方法，係關於使用該等化合物之治療方法且係關於含有該等化合物之醫藥組合物。

【先前技術】

磷脂醯肌醇(下文縮寫為「PI」)為細胞膜內之磷脂中之一種。近年來，已經清楚的是PI亦在細胞內信號傳導方面發揮重要作用。在此項技術中公認的是PI(4,5)雙磷酸(PI(4,5) bisphosphate，亦即PI(4,5)P2或PIP2)係藉由磷脂酶C而降解為二醯基甘油及肌醇(1,4,5)三磷酸(inositol (1,4,5) triphosphate)以分別誘導蛋白激酶C活化及細胞內鈣動員[M. J. Berridge等人，Nature, 312, 315 (1984)；Y. Nishizuka, Science, 225, 1365 (1984)]。

磷脂醯肌醇-3激酶(「PI3K」)為一種可使磷脂醯肌醇之肌醇環之3位置磷酸化的酶[D. Whitman等人，Nature, 332, 664 (1988)]。存在複數個PI3K亞型。目前已基於活體外受質特異性識別出三個主要PI3K亞型，且將此三個亞型指定為I類(a&b)、II類及III類[B. Vanhaesebroeck, Trend in Biol. Sci., 22, 267(1997)]。

迄今為止，已對Ia類PI3K亞型作了最廣泛之研究。在Ia類亞型中，存在三種同功異型物(α、β及δ)，其以110 kDa

催化亞單位及50 kDa-85 kDa之調節亞單位的異型二聚體形式存在。該等調節亞單位含有與生長因子受體或接附分子內之磷酸化酪胺酸殘基結合的SH2結構域且從而使PI3K定位於細胞內膜上。在細胞內膜處，PI3K使PIP2轉化為PIP3(磷脂醯肌醇-3,4,5-三磷酸)，後者用於使下游效應子PDK1及Akt定位於細胞內膜，此處發生Akt活化。活化之Akt介導一系列不同效應，包括抑制細胞凋亡、細胞週期進程、對胰島素信號傳導之反應及細胞增殖。Ia類PI3K亞型亦含有允許與活化Ras締合之Ras結合域(RBD)，此提供PI3K膜定位之另一機制。生長因子受體、Ras及甚至PI3K激酶之活化致癌形式已顯示可使PI3K/Akt/mTOR路徑中之信號傳導異常升高，引起細胞轉化。作為PI3K/Akt/mTOR信號傳導路徑之主要組份，PI3K(尤其Ia類同功異型物)在癌症藥物發現中已成為一種主要治療標靶。

I類PI3K之受質為PI、PI(4)P及PI(4,5)P2，其中PI(4,5)P2最佔優勢。由於活化機制及相關調節亞單位而將I類PI3K進一步分為兩個群組Ia類及Ib類。Ib類PI3K為可藉由與G蛋白偶合受體相互作用而活化之p110γ。p110γ與G蛋白偶合受體之間的相互作用受110 kDa、87 kDa及84 kDa之調節亞單位介導。

PI及PI(4)P為II類PI3K之已知受質；PI(4,5)P2不為此類酶之受質。II類PI3K包括PI3K C2α、C2β及C2γ同功異型物，其在C末端處含有C2結構域，此意謂其活性可受鈣離子調節。

III類PI3K之受質僅為PI。III類PI3K之活化機制尚未明確。由於每一亞型具有其自身之調節活性機制，所以活化機制很可能視對各自每一PI3K類別具特異性之刺激物而定。

化合物PI103(3-(4-(4-嗎啉基)吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基)酚)可抑制PI3Ka及PI3Kg以及mTOR酶，IC_{50}值分別為2 nM、3 nM及50-80 nM。在癌症之人類腫瘤異種移植模型中，向小鼠腹膜內投與此化合物已展示出其對抗多種人類腫瘤模型之活性，其中該等人類腫瘤模型包括神經膠母細胞瘤(PTEN缺失型(null)U87MG)、前列腺癌(PC3)、乳癌(MDA-MB-468及MDA-MB-435)、結腸癌(HCT 116)及卵巢癌(SKOV3及IGROV-1)(Raynaud等人，Pharmacologic Characterization of a Potent Inhibitor of Class I Phosphatidylinositide 3-Kinases, Cancer Res. 2007 67: 5840-5850)。

化合物ZSTK474(2-(2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吡)可抑制PI3Ka及PI3Kg，但不抑制mTOR酶，IC_{50}值分別為16 nM、4.6 nM及大於10,000 nM(Dexin Kong及Takao Yamori, ZSTK474 is an ATP-competitive inhibitor of class I phosphatidylinositol 3 kinase isoforms, Cancer Science, 2007, 98:10 1638-1642)。在小鼠人類異種移植癌症模型中，在400 mg/kg之劑量下長期經口投與ZSTK474能完全抑制源自於非小細胞肺癌(A549)、前列腺癌(PC-3)及結腸癌(WiDr)之生長(Yaguchi

等人，Antitumor Activity of ZSTK474, a New Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitor, J. Natl. Cancer Inst. 98: 545-556)。

化合物NVP-BEZ-235(2-甲基-2-(4-(3-甲基-2-側氧基-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氫-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)苯基)丙腈)可抑制PI3Ka及PI3Kg以及mTOR酶，IC_{50}值為4、5及「奈莫耳(nanomolar)級」。在癌症之人類腫瘤異種移植模型中的測試展示出其對抗前列腺癌(PC-3)及神經膠母細胞瘤(U-87)之人類腫瘤模型之活性。其已在2006年12月進入臨床試驗(Verheijen, J.C.及Zask, A., Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as anticancer drugs, Drugs Fut. 2007, 32(6): 537-547)。

化合物SF-1126(LY-294002之前藥形式，其為2-(4-嗎啉基)-8-苯基-4H-1-苯并哌喃-4-酮))為一種「泛PI3K抑制劑(pan-PI3K inhibitor)」。其在前列腺癌、乳癌、卵巢癌、肺癌、多發性骨髓瘤及腦癌之臨床前小鼠癌症模型中具有活性(Verheijen, J.C.及Zask, A., Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors as anticancer drugs, Drugs Fut. 2007, 32(6): 537-547)。

儘管看來清楚的是抑制α同功異型物對於PI3K抑制劑之抗腫瘤活性係必需的，但仍不清楚是否對特定PI3K同功異型物更具選擇性之抑制劑可引起較少不需要之生物效應。最近已報導非PI3Kα I類同功異型物(PI3Kβ、PI3Kδ及PI3Kγ)具有誘導細胞致癌轉化之能力，此暗示與特異性抑

制劑相比，非同功異型特異性抑制劑可提供增強之治療潛力。

對其他相關激酶之選擇性對於研發PI3K抑制劑亦為一個重要考慮因素。雖然為避免不需要之副作用，選擇性抑制劑可能較佳，但據報導，抑制PI3K/Akt路徑中之多個標靶(例如PI3Kα及mTOR[哺乳動物雷帕黴素標靶(mammalian target of rapamycin)])可產生更大功效。脂質激酶抑制劑與蛋白激酶抑制劑類似可能在於非選擇性抑制劑亦可用於臨床。

哺乳動物雷帕黴素標靶mTOR為一種可調節腫瘤細胞對營養素及生長因子之反應且可經由對血管內皮生長因子VEGF之作用來控制腫瘤血液供給的細胞信號傳導蛋白。mTOR抑制劑藉由抑制mTOR之作用來餓死癌細胞且使腫瘤縮小。所有mTOR抑制劑皆與mTOR激酶結合。此結合具有至少兩種重要作用。首先，mTOR為PI3K/Akt路徑之下游介體。已認為PI3K/Akt路徑在多種癌症中過度活化且可能為各種癌症普遍對mTOR抑制劑反應的原因。上游路徑過度活化通常亦會引起mTOR激酶過度活化。然而，此過程在mTOR抑制劑存在下被阻斷。該阻斷作用防止mTOR向控制細胞生長之下游路徑傳導信號。PI3K/Akt激酶路徑過度活化常常與PTEN基因之突變有關，其常見於多種癌症中且可幫助預測何種腫瘤將對mTOR抑制劑反應。mTOR抑制之第二主要作用為經由降低VEGF量來抗血管生成。

在實驗室測試中，已發現某些化學治療劑在mTOR抑制

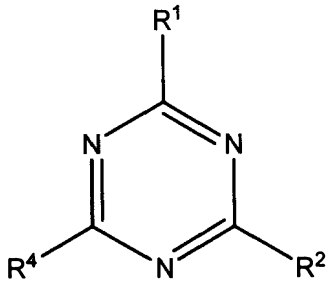
劑存在下更為有效(George, J.N.等人，Cancer Research, 61, 1527-1532, 2001)。其他實驗室結果已顯示一些橫紋肌肉瘤細胞在mTOR抑制劑存在下死亡。

有三種mTOR抑制劑已進行臨床試驗。此等化合物為Wyeth之馱瑞塞爾(Torisel)，亦稱作42-(3-羥基-2-(羥甲基)-雷帕黴素2-甲基丙酸酯、CCI-779或西羅莫司(Temsirolimus)；Novartis之依維莫司(Everolimus)，亦稱作42-O-(2-羥乙基)-雷帕黴素或RAD 001；及Ariad之AP23573，亦稱作42-(二甲基亞膦醯基)-雷帕黴素。FDA已批准馱瑞塞爾用於治療晚期腎細胞癌。另外，馱瑞塞爾在NOS/SCID異種移植小鼠急性淋巴母細胞白血病模型中具有活性[Teachey等人，Blood, 107(3), 1149-1155, 2006]。在2009年3月30日，美國食品與藥物管理局(U. S. Food and Drug Administration，FDA)批准依維莫司(AFINITOR™)用於治療晚期腎細胞癌患者。AP23573已就治療軟組織及骨肉瘤而言被FDA給予孤兒藥物與快速通道待遇(orphan drug and fast-track status)。

三種mTOR抑制劑具有非線性但可再現之藥物動力學概況。此等藥物之平均曲線下面積(AUC)值以不足劑量相關性方式增加。該三種化合物皆為天然大環內酯抗生素雷帕黴素之半合成衍生物。將會需要發現可更有效地抑制mTOR且展現改良之藥物動力學特性的完全合成之化合物。

【發明內容】

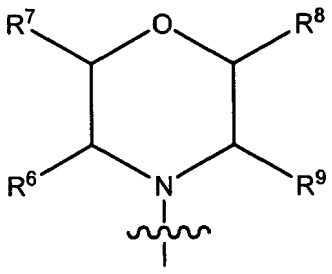
本發明提供式I之化合物：



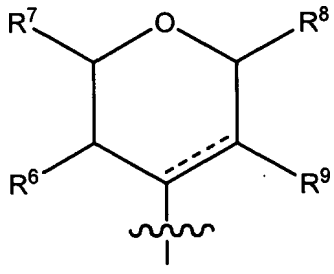
I

其中：

R^1為



或



；

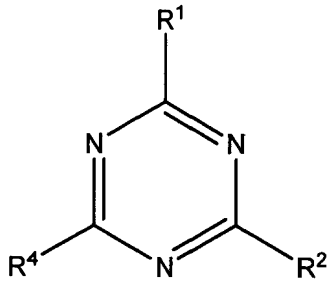
且R^2、R^4及R^{6-9}在下文定義，以及其醫藥學上可接受之鹽及酯。此等化合物適用作mTOR及PI3激酶之抑制劑。

本發明進一步提供含有上述化合物中之一或多者的組合物，該等組合物可含有醫藥學上可接受之載劑。

如下文所述，本發明提供製備本發明之化合物的方法。亦提供使用本發明之方法，例如：抑制mTOR之方法、抑制PI3激酶之方法及治療各種癌症形式之方法。

【實施方式】

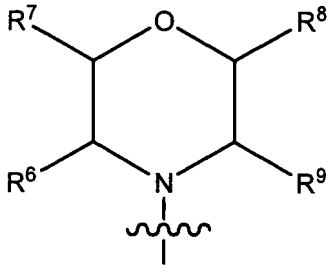
在一態樣中，本發明提供式I之化合物：



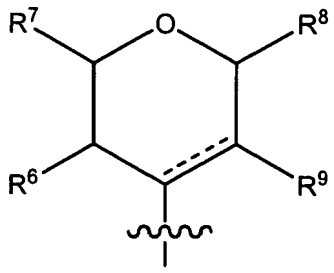
I

其中：

R^1為



或



；

其中：

R^6、R^7、R^8、R^9各自係獨立地選自由氫原子及視情況經C_2-C_6烯基、C_4-C_6二烯基、C_2-C_6炔基或C_4-C_6二炔基取代之C_1-C_6烷基組成之群；

且R^6與R^9、R^6與R^8或R^7與R^8中之一者係藉由$(CH_2)_y$、$(CH_2\text{-}X\text{-})$或$(CH_2\text{-}X\text{-}CH_2)$鍵聯基團連接，其中該鍵聯基團中之1或2個氫原子可獨立地經C_1-C_6烷基、$(C_1$-C_6烷基$)NH$-、$(C_1$-C_6烷基$)_2N$-、$(C_6$-C_{14}芳基$)$烷基-O-、鹵基、視情況經C_1-C_6烷基-、HO-或H_2N-取代之3員至10員C_1-C_9雜環基所置換；

其中該鍵聯基團之同一碳原子上之任何兩個氫原子可經氧原子置換以形成側氧基(=O)取代基，

y為1、2或3；

X為O、$S(O)_n$或NR^{10}；

n為0、1或2；

虛線-----表示視情況存在之第二鍵；

R^{10}係選自由H、C_1-C_6烷基、-SO_2(C_1-C_6烷基)、-COO(C_1-C_6烷基)、-CONH(C_1-C_6烷基)、-CON(C_1-C_6烷基)$_2$、-CO(C_1-C_6烷基)及-SO_2NHR^{11}組成之群；

R^{11}係選自由H、視情況經OH、$NR^{11}R^{11}$或3員至7員C_1-C_6雜環基取代之C_1-C_6烷基、-CO(C_1-C_6烷基)、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基及視情況經取代之C_1-C_9雜芳基組成之群；

R^2為視情況經取代之C_6-C_{14}芳基-NH-COR^3、視情況經取代之C_1-C_9雜芳基-NH-COR^3、-CH=CH-C_6-C_{10}芳基-NH-COR^3或-CH=CH-C_1-C_9雜芳基-NH-COR^3；

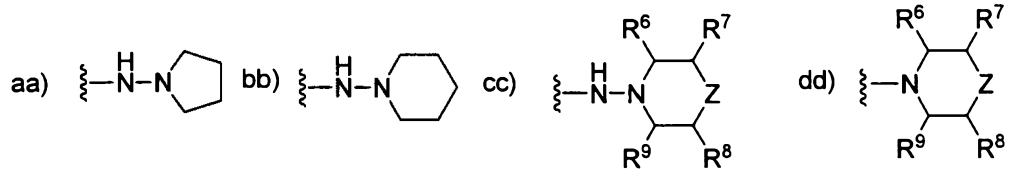
R^3為OR^5、NR^5R^5或NHR^5；

R^5係獨立地選自由C_1-C_6烷基、C_3-C_6烯基、C_3-C_6炔基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基、C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_9雜芳基、C_1-C_6羥基烷基-、視情況經OH、$NR^{11}R^{11}$或3員至7員C_1-C_6雜環基取代之C_3-C_{10}飽和或不飽和單環或雙環C_3-C_{10}環烷基及3員至10員飽和或不飽和單環或雙環C_1-C_9雜環基組成之群，其限制條件為3員環烷基及雜環基環為飽和的；

或2個R^5基團連同其所連接之氮原子一起形成視情況經C_1-C_6烷基取代之3員至8員環系統，該環系統為飽和或不飽和的且除該氮原子以外，具有0至2個選自O、S、S(O)、$S(O)_2$及NR^{10}之雜原子環成員；

R^4係選自由以下各基組成之群：a)視情況經以下各基取代之C_1-C_6烷基：i)視情況經C_1-C_6烷基-取代之3員至10員C_1-C_9雜環基、ii) H_2N-、iii) (C_1-C_6烷基)NH-、iv) (C_1-C_6烷基)$_2$N-、v) $NH(CH_2)_aN(C_1$-C_6烷基)$_2$(其中a為2、3或4)及vi) CHO；b) C_3-C_6烯基；c) C_3-C_6炔基；d)視情況經-O-C_1-C_8烷基取代之-O-C_1-C_8烷基；e) -O-C_3-C_8烯基；f) -O-C_3-C_8炔基；g)飽和或不飽和單環或雙環C_3-C_8環烷基；及h)飽和或不飽和單環或雙環-O-C_3-C_{12}環烷基，上述者皆視情況經OH、$NR^{11}R^{11}$或視情況經C_1-C_6烷基-取代之3員至7員C_1-C_6雜環基取代，其限制條件為OH或$NR^{11}R^{11}$不直接鍵結至與另一碳原子以雙鍵或參鍵鍵結之碳原子；i) -CH=CH-C_6-C_{10}芳基；j) -CH=CH-C_1-C_9雜芳基；k)視情況經取代之C_6-C_{10}芳基；l)經由碳原子與三咔部分連接之視情況經取代之5員至10員C_1-C_9雜芳基；m) 3員至10員飽和或不飽和單環或雙環C_1-C_9雜環基，其經由碳或氮原子與三咔部分連接且視情況經1至3個獨立地選自以下各基之取代基取代：OH、$NR^{11}R^{11}$、C_1-C_6烷基、(C_1-C_6烷基)醯胺基-、(C_1-C_6烷基)C(O)-、(C_1-C_6烷氧基)羰基-、金剛烷基、C_1-C_6羥基烷基-或3員至7員C_1-C_6雜環基，其限制條件為3員雜環基為飽和的且經由氮原子與三咔部分連接，且5員雙環雜環基為飽和的；n)視情況經取代之-O-C_6-C_{10}芳基；o)視情況經取代之-O-C_1-C_9雜芳基；p) -O-(3員至12員飽和或不飽和單環或雙環)C_1-C_9雜環基，其視情況經(C_1-C_6烷氧基)羰基-、$H_2NS(O)_2$-或另外視情況經OH、$NR^{11}R^{11}$或3員至7員C_1-

C_6雜環基取代之C_1-C_6烷基取代，其限制條件為3員雜環基為飽和的；q) -NHC_6-C_{10}芳基；r) -NHC_1-C_9雜芳基；s) -$NHNH_2$；t) -NHNHC_1-C_6烷基；u) -NHN(C_1-C_6烷基)$_2$；v) -NHOH；w) -COOH；x) -COO-C_1-C_6烷基；y) -$CONR^{12}R^{13}$；z) -$NR^{12}R^{13}$；



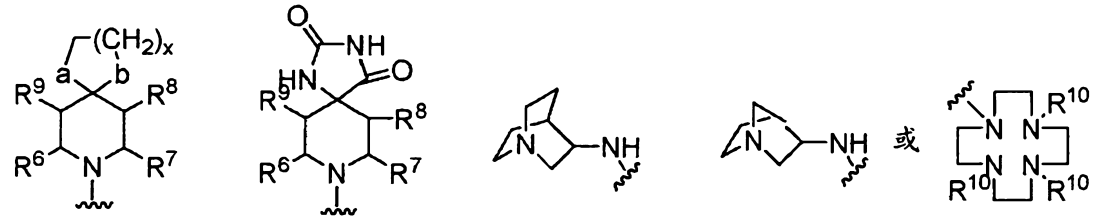
其中Z為CH_2、O、$S(O)_n$或NR^{10}；

ee)鹵素；ff) C_6-C_{14}芳基-$S(O)_2$-NH-；gg) $R^{11}NHC(O)NH$-O-；及hh)經由氮原子與三咔部分連接之視情況經取代之5員單環C_1-C_4雜芳基；

R^{12}及R^{13}各自係獨立地選自H、視情況經單取代或雙取代之C_1-C_8烷基、視情況經取代之C_3-C_8烯基及視情況經取代之C_3-C_8炔基，該等視情況存在之取代基係選自C_1-C_6烷氧基、OH、$NR^{11}R^{11}$及3員至7員C_1-C_6雜環基，其限制條件為OH或$NR^{11}R^{11}$不直接鍵結至與另一碳原子以雙鍵或參鍵鍵結之碳原子；

或R^{12}與R^{13}連同其所連接之氮原子一起形成視情況經C_1-C_6烷基取代之3員至8員環系統，該環系統為飽和或不飽和的且除該氮原子以外，具有0至2個選自O、$S(O)_n$及NR^{10}之雜原子環成員；

或R^{12}與R^{13}連同其所連接之氮原子一起形成



，

其中a及b各自獨立地為$-CH_2-$、O、S或NR^{10}，且x為1-3；

C_1-C_9雜芳基係指具有一或多個環及1、2、3或4個獨立地選自O、NR^{10}及$S(O)_n$之環成員的5員至10員芳環系統；

C_1-C_9雜環基係指具有一或多個環及1、2、3或4個獨立地選自O、NR^{10}及$S(O)_n$之環成員的3員至10員環系統；且

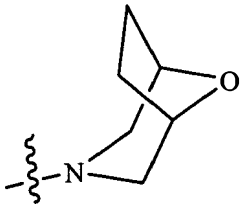
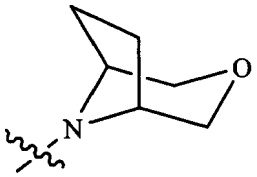
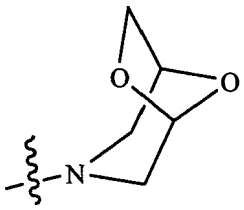
視情況經取代之芳基及雜芳基未經取代或經1或2個選自由以下各基組成之群的部分取代：a) C_1-C_6烷基，其視情況經OH、NH_2、$NH(C_1$-C_6烷基)、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-NH(CH_2)_wN(C_1$-C_6烷基$)_2$(其中w為2、3或4)或視情況經1至3個經獨立選擇之C_1-C_6烷基取代基取代之3員至10員C_1-C_9雜環基取代；b)鹵素；c)羥基；d) NH_2；e) NO_2；f) SO_2NH_2；g) COOH；h) $COO(C_1$-C_6烷基)；i) $NHCOO(C_1$-C_6烷基)；j) $NH(C_1$-C_6烷基)；k) $N(C_1$-C_6烷基$)_2$；l) $C(O)NR^aR^b$，其中R^a為H或C_1-C_6烷基，且R^b為H、C_1-C_6烷基、(C_6-C_{14}芳基)烷基-或(C_1-C_9雜芳基)烷基-；m) -Y-Q，其中Y為：i) O、ii) NH、iii) $N(C_1$-C_6烷基)、iv) $NHSO_2$、v) SO_2NH、vi) NHCONH、vii) $NHCON(C_1$-C_6烷基)、viii) $S(O)_q$(q為0、1或2)、ix) -C(O)NH-、x) $-C(O)N(CH_3)$-、xi) -NHC(O)-、xii) C(O)或xiii)不存在，且Q係選自：i) C_6-C_{10}芳基，其視情況經1至3個獨立地選自以下各基之取代基取

代：A)視情況經1) H_2N-、2) (C_1-C_6烷基)胺基-、3)二(C_1-C_6烷基)胺基-、4)視情況經C_1-C_6烷基-取代之C_1-C_9雜環基-或5)羥基取代的C_1-C_6烷氧基、B) (C_1-C_6烷氧基)羰基-、C) (C_1-C_6烷氧基)C(O)NH-、D)視情況經1)H_2N-、2) (C_1-C_6烷基)胺基-或3)二(C_1-C_6烷基)胺基-取代之C_1-C_6烷基-、E) (C_1-C_6烷基)胺基-、F)二(C_1-C_6烷基)胺基-、G)視情況經1) H_2N-、2) (C_1-C_6烷基)胺基-或3)二(C_1-C_6烷基)胺基-取代之(C_1-C_6烷基)醯胺基-、H) (C_1-C_6烷基)羧基醯胺基-、I)視情況經C_1-C_6烷基-或C_1-C_6羥基烷基-取代之C_1-C_9雜環基-、J)視情況經C_1-C_6烷基-取代之雜環基(C_1-C_6烷基)-、K)鹵素、L)羥基、M) C_1-C_6羥基烷基-、N)全氟(C_1-C_6)烷基-、O) H_2N-、P) O_2N-、Q) H_2NSO_2-、R) HO_2C-及S) NC-；ii) 5員至10員C_1-C_9雜芳基，其視情況經1至3個獨立地選自以下各基之取代基取代：A)視情況經1) H_2N-、2) (C_1-C_6烷基)胺基-、3)二(C_1-C_6烷基)胺基-、4)視情況經C_1-C_6烷基-取代之C_1-C_9雜環基-或5)羥基取代的C_1-C_6烷氧基-、B) (C_1-C_6烷氧基)羰基-、C) (C_1-C_6烷氧基)C(O)NH-、D)視情況經1) H_2N-、2) (C_1-C_6烷基)胺基-或3)二(C_1-C_6烷基)胺基-取代之C_1-C_6烷基-、E) (C_1-C_6烷基)胺基-、F)二(C_1-C_6烷基)胺基-、G)視情況經1) H_2N-、2) (C_1-C_6烷基)胺基-或3)二(C_1-C_6烷基)胺基-取代之(C_1-C_6烷基)醯胺基-、H) (C_1-C_6烷基)羧基醯胺基-、I)視情況經C_1-C_6烷基-或C_1-C_6羥基烷基-取代之C_1-C_9雜環基-、J)視情況經C_1-C_6烷基-取代之雜環基(C_1-C_6烷基)-、K)鹵素、L)羥基、M) C_1-C_6羥基烷基-、N)全氟

(C_1-C_6)烷基-、O) H_2N-、P) O_2N-、Q) H_2NSO_2-、R) HO_2C-及S) NC-；iii)3員至10員C_1-C_9雜環基，其視情況經1至3個獨立地選自以下各基之取代基取代：A) C_1-C_6烷基-、B)雜環基(C_1-C_6烷基)-、C) (C_6-C_{14}芳基)烷基-、D) C_1-C_8醯基-、E) (C_1-C_6烷氧基)羰基-、F) (C_1-C_6烷基)羧基-、G)鹵素、H) C_1-C_6鹵代烷基-、I)羥基、J) C_1-C_6羥基烷基-、K) H_2N-、L) (C_1-C_6烷基)胺基-、M)二(C_1-C_6烷基)胺基-、N) HO_2C-、O) (C_1-C_6烷氧基)羰基-、P) (C_1-C_6烷基)羧基-、Q) (C_1-C_6烷基)醯胺基-、R) $H_2NC(O)$-、S) (C_1-C_6烷基)羧基醯胺基-、T)5員至10員C_1-C_9雜芳基、U) C_6-C_{14}芳基、V) C_3-C_8環烷基、W) 3員至10員C_1-C_9雜環基及X) $-NO_2$；iv) C_3-C_{10}環烷基；v) C_1-C_6烷基；vi) C_2-C_6烯基；vii) C_2-C_6炔基；viii) C_1-C_6羥基烷基-；ix) $(CH_2)_vO(C_1$-C_6烷基)；x) $(CH_2)_vNH_2$；xi) $(CH_2)_vNH(C_1$-C_6烷基)；xii) $(CH_2)_vN(C_1$-C_6烷基)$_2$；xiii) $O(CH_2)_vN(C_1$-C_6烷基)$_2$；xiv) $(CH_2)_vC_6$-C_{10}芳基；xv) -CN；xvi) $(CH_2)_v$5員至10員C_1-C_9雜芳基；xvii)視情況經C_1-C_6烷基-取代之$(CH_2)_v$3員至10員C_1-C_9雜環基(其中v為1、2、3或4)；及xviii) C_1-C_6全氟烷基-；及n) $C(O)R^c$，其中R^c為i) H、ii) C_1-C_6烷基或iii) C_3-C_6環烷基，

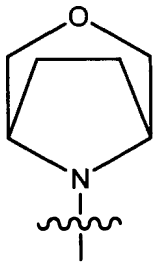
以及其醫藥學上可接受之鹽及酯。

在本發明之一些實施例中，R^1及/或R^4為


， 
，或 
，以及其

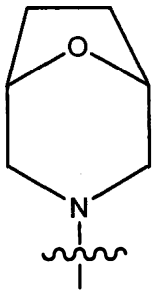
醫藥學上可接受之鹽或酯。

在本發明之一些實施例中，R^1及/或R^4為



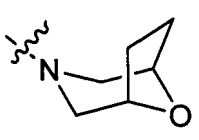
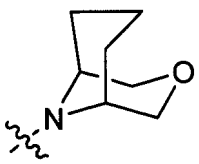
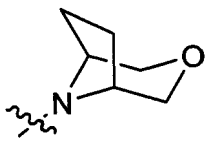
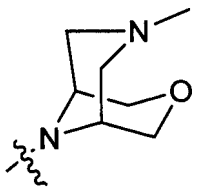
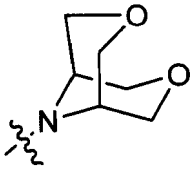
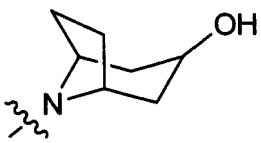
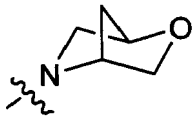
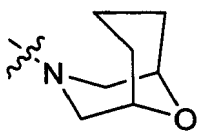
及其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之一些實施例中，R^1及/或R^4為

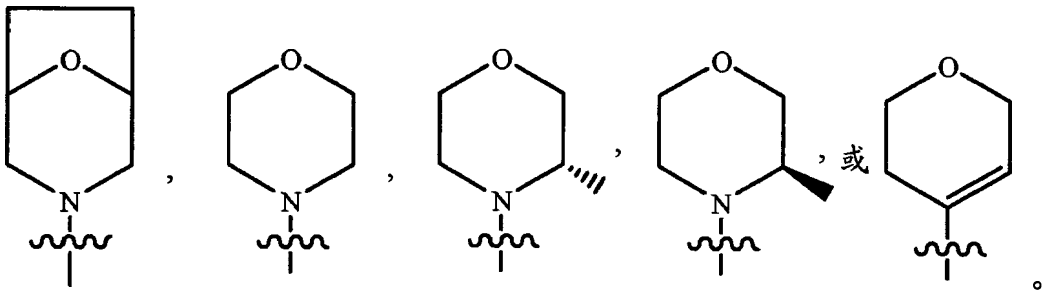


及其醫藥學上可接受之鹽。

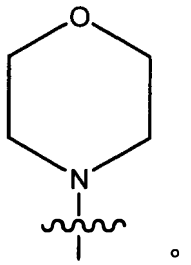
在本發明之一些實施例中，R^1及/或R^4 係獨立地選自以下各者：








及 
。

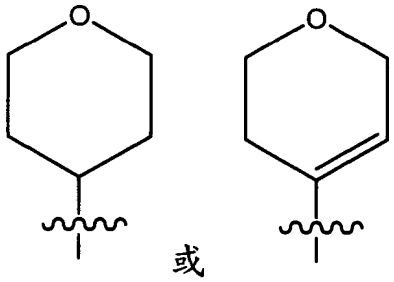
在一些實施例中，R^4為



在一些實施例中，R^4為



在一些實施例中，R^4為



或

在一些實施例中，R^2為視情況經取代之C_6-C_{14}芳基-NH-COR^3；在其他實施例中，R^2為視情況經取代之苯基-NH-COR^3。

在一些實施例中，R^3為NHR^5或OR^5。在一些實施例中，R^5為視情況經取代之C_6-C_{10}芳基或C_1-C_9雜芳基，諸如吡啶基。在一些實施例中，C_1-C_9雜芳基為4-吡啶基。

下列化合物為說明性式I化合物之實例：

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-苯基脲；

1-(4-氟苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-甲基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-甲基脲；

[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺基甲酸2-羥基乙酯；

1-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲；

1-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-乙基脲；

1-環丙基-3-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲；

1-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲；

1-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(羥甲基)苯基]脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-氟苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-[4-(羥甲基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-[4-(2-羥基乙基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸2-(二乙基胺基)乙酯；

1-(4-甲基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-氰基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-異丙基-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(2-羥基乙基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

2-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-1,3,5-三

咁-2-基胺基)乙基胺基甲酸第三丁酯；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(哌啶-1-基)-1,3,5-三咁-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(吡咯啶-1-基)-1,3,5-三咁-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-{4-[4-(8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三咁-2-基]-苯基}-3-吡啶-4-基-脲；

4-(3-{4-[4-(8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三咁-2-基]-苯基}-脲基)-苯甲醯胺；

4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三咁-2-基)哌咁-1-甲酸第三丁酯；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(哌咁-1-基)-1,3,5-三咁-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-{4-[4-(4-甲基哌咁-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咁-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(4-苯甲基哌咁-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咁-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[4-(吡啶-3-基甲基)哌咁-1-基]-1,3,5-三咁-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(4-乙醯基哌咁-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咁-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[4-(N,N-二甲基甘胺醯基)哌咁-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咁-2-基}苯基)-3-吡啶-

4-基脲；

1-{4-[4-(4-異菸鹼醯基哌啡-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)-胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基]哌吩-1-甲酸甲酯；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-{4-[4-(4-羥基哌啶-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[4-(苯甲基胺基)哌啶-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[4-(乙基胺基)哌啶-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}哌啶-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(4-嗎啉-4-基哌啶-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(4-甲基哌吩-1-基)哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(2-羥基乙基胺基)哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(2-N-嗎啉基乙基胺基)哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

2-(1-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌啶-4-基胺基)乙酸甲酯；

2-(1-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌啶-4-基胺基)乙醯胺；

2-(1-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌啶-4-基胺基)乙酸第三丁酯；

2-(1-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌啶-4-基胺基)乙酸；

1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-哌啶-1-基乙氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

(4-{4-[4-({[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺基甲酸甲酯；

1-環丙基-3-(4-{4-[4-({[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-

三 咔 -2- 基 } 苯 基) 脲 ；

N',N'''-{[6-(8- 氧 雜 -3- 氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -3- 基)-1,3,5- 三 咔 -2,4- 二 基] 二 -4,1- 伸 苯 基 } 雙 {1-[4-(4- 甲 基 哌 咔 -1- 基) 苯 基] 脲 } ；

1-[4-(4- 甲 基 哌 咔 -1- 基) 苯 基]-3-{4-[4-(8- 氧 雜 -3- 氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -3- 基)-6-{4-[(吡 啶 -4 基 胺 甲 醯 基) 胺 基] 苯 基 }-1,3,5- 三 咔 -2- 基] 苯 基 } 脲 ；

1-(4-{4-[(2- 胺 基 乙 基) 胺 基]-6-(8- 氧 雜 -3- 氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -3- 基)-1,3,5- 三 咔 -2- 基 } 苯 基)-3- 吡 啶 -3- 基 脲 ；

1-{4-[4- 苯 胺 基 -6-(8- 氧 雜 -3- 氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -3- 基)-1,3,5- 三 咔 -2- 基] 苯 基 }-3- 吡 啶 -3- 基 脲 ；

1-(4-{4-[(2- 羥 基 乙 基) 胺 基]-6-(8- 氧 雜 -3- 氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -3- 基)-1,3,5- 三 咔 -2- 基 } 苯 基)-3- 吡 啶 -3- 基 脲 ；

1-{4-[4-(吖 丁 啶 -3- 基 胺 基)-6-(8- 氧 雜 -3- 氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -3- 基)-1,3,5- 三 咔 -2- 基] 苯 基 }-3- 吡 啶 -3- 基 脲 ；

1-(4-{4-[(2- 嗎 啉 -4- 基 乙 基) 胺 基]-6-(8- 氧 雜 -3- 氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -3- 基)-1,3,5- 三 咔 -2- 基 } 苯 基)-3- 吡 啶 -3- 基 脲 ；

1-(4-{4-[(3- 胺 基 丙 基) 胺 基]-6-(8- 氧 雜 -3- 氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -3- 基)-1,3,5- 三 咔 -2- 基 } 苯 基)-3- 吡 啶 -3- 基 脲 ；

1-(4-{4-[(4- 環 戊 基 哌 咔 -1- 基) 胺 基]-6-(8- 氧 雜 -3- 氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -3- 基)-1,3,5- 三 咔 -2- 基 } 苯 基)-3- 吡 啶 -3- 基 脲 ；

1-{4-[4- 異 丙 氧 基 -6-(8- 氧 雜 -3- 氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -3- 基)-1,3,5- 三 咔 -2- 基] 苯 基 }-3- 吡 啶 -4- 基 脲 ；

1-{4-[4- 異 丙 氧 基 -6-(8- 氧 雜 -3- 氮 雜 雙 環 [3.2.1] 辛 -3- 基)-

1,3,5-三呯-2-基]苯基}-3-[4-(4-甲基哌呯-1-基)苯基]脲；

1-{4-[4-氯-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三呯-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(哌啶-4-基甲基)胺基]-1,3,5-三呯-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(2-哌啶-4-基乙基)胺基]-1,3,5-三呯-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(3-甲基咪唑啶-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三呯-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(3-甲基四氫嘧啶-1(2H)-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三呯-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-哌啶-1-基乙氧基)-1,3,5-三呯-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三呯-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三呯-2-基}苯基)-3-[4-(4-甲基哌呯-1-基)苯基]脲；

(4-{4-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三呯-2-基}苯基)胺基甲酸2-羥基乙酯；

1-(4-{4-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三呯-2-基}苯基)-3-甲基

脲；

1-環丙基-3-(4-{4-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲；

1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(吡啶-3-基甲氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(4-胺基丁氧基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-吡啶-4-基乙氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(吡啶-4-基甲氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-嗎啉-4-基-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(甲基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(乙基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(二甲基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(異丙基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(二乙基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(二乙基胺甲醯基)-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]吡錠；

1-(4-{4-[乙基(甲基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(第二丁基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-{[2-羥基-1-(羥甲基)乙基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-[雙(2-羥基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-{[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌吩-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-嗎啉-4-基-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-{4-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)羰基]苯基}脲；

1-甲基-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙

環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)脲；

1-環丙基-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)脲；

1-(2-羥基乙基)-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)脲；

1-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)-3-[6-(4-甲基哌咔-1-基)吡啶-3-基]脲；

1-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)-3-[4-(4-甲基哌咔-1-基)苯基]脲；

1-{4-[(2,2-二甲基肼基)羰基]苯基}-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)脲；

4-{[(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}-N-吡咯啶-1-基苯甲醯胺；

1-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)脲；

1-[4-(羥甲基)苯基]-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)脲；

1-[4-(2-羥基乙基)苯基]-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲；

1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲；

1-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-乙醯基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-甲基-3-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-乙烯基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)甲基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

(1R,4R)-5-(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯；

(1R,4R)-5-[4-(4-{[(4-乙醯基苯基)胺甲醯基]胺基}苯基)-

6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯；

1-(4-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-{[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-{[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(第三丁基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-(4-哌吩-1-基苯基)脲；

1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲；

1-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-(6-羥基-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

第三丁基-7-(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸酯；

1-{4-[4-(6,8-二氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)甲基]苯基}脲；

N-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]哌吩-1-甲醯胺；

1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(羥甲基)苯基]脲；

1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[(甲基胺基)甲基]苯基}脲；

1-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}-3-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(7-甲基-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(7-乙醯基-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[7-(甲基磺醯基)-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

第三丁基-(1R,4R)-5-{4-[4-({[4-(1-羥基乙基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯；

1-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]-3-{4-[4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4,6-二-(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲；

1-{4-[4,6-二-(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-(4-哌吩-1-基苯基)脲；

1-{4-[4,6-二-(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲；

1-(2-氟乙基)-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-環丙基-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-甲基-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

4-[({4-[4-{[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-{4-[4-{[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-苯基脲；

1-甲基-3-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌啡-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)脲；

1-環丙基-3-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌啡-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)脲；

1-(2-氟乙基)-3-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌啡-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)脲；

1-(2-羥基乙基)-3-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌啡-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)脲；

4-{[(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌啡-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯胺；

1-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌啡-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-苯基脲；

1-甲基-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲；

1-環丙基-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲；

1-(2-氟乙基)-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯

基}脲；

4-[({4-[4-{[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-{4-[4-{[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-苯基脲；

1-(2,3'-二吡啶-4-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲；

1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]脲；

1-(6-氯吡啶-3-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲；

N-[4-({[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三啡-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-N2,N2-二甲基甘胺醯胺；

N-[4-({[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三啡-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-2-吡咯啶-1-基乙醯胺；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌啡-

1-基)苯基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌吩-1-基)苯基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-環丙基脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌吩-1-基)苯基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(2-氟乙基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌吩-1-基)苯基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(2-羥基乙基)脲；

4-(3-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌吩-1-基)苯基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)苯甲醯胺；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌吩-1-基)苯基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-苯基脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(哌啶-4-基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-乙基脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(哌啶-4-基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-乙基脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(哌啶-4-基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-乙基脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(哌啶-4-基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-乙基脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(哌啶-4-基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-乙基脲；

1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三

咔-2-基)苯基)-3-(4-(哌咔-1-基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)脲；

1-(4-(胺基甲基)苯基)-3-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)-3-(4-(2-(4-甲基哌咔-1-基)乙氧基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)-3-(4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基乙氧基)苯基)脲；

N-(4-(3-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)脲基)苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺；

N-(4-(3-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)脲基)苯基)-2-(4-甲基哌咔-1-基)乙醯胺；

N-(4-(3-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)脲基)苯基)-2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺

基)-1,3,5-三 呯-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三 呯-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌呯-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三 呯-2-基)苯基)-3-(4-((4-甲基哌呯-1-基)甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三 呯-2-基)苯基)-3-(4-(哌呯-1-基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三 呯-2-基)苯基)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三 呯-2-基)苯基)-3-(4-(胺基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三 呯-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三 呯-2-基)苯基)-3-(4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三 呯-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺

基)-1,3,5-三 呯-2-基)苯 基)-3-(6-(4-甲 基 哌 呯-1-基)吡 啶-3-基)脲 ；

1-(4-(4-(3-氧 雜-8-氮 雜 雙 環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異 丙 基 胺 基)-1,3,5-三 呯-2-基)苯 基)-3-(4-(哌 呯-1-基)苯 基)脲 ；

1-(4-(4-(3-氧 雜-8-氮 雜 雙 環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異 丙 基 胺 基)-1,3,5-三 呯-2-基)苯 基)-3-(4-(4-(二 甲 基 胺 基)哌 啶-1-基)苯 基)脲 ；

1-(4-(4-(3-氧 雜-8-氮 雜 雙 環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異 丙 基(甲 基)胺 基)-1,3,5-三 呯-2-基)苯 基)-3-(4-(4-甲 基 哌 呯-1-基)苯 基)脲 ；

1-(4-(4-(3-氧 雜-8-氮 雜 雙 環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異 丙 基(甲 基)胺 基)-1,3,5-三 呯-2-基)苯 基)-3-(4-((二 甲 基 胺 基)甲 基)苯 基)脲 ；

1-(4-(4-(3-氧 雜-8-氮 雜 雙 環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異 丙 基(甲 基)胺 基)-1,3,5-三 呯-2-基)苯 基)-3-(4-(2-(二 甲 基 胺 基)乙 氧 基)苯 基)脲 ；

1-(4-(4-(3-氧 雜-8-氮 雜 雙 環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫 代 嗎 啉 基-1,3,5-三 呯-2-基)苯 基)-3-(吡 啶-3-基)脲 ；

1-(4-(4-(3-氧 雜-8-氮 雜 雙 環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫 代 嗎 啉 基-1,3,5-三 呯-2-基)苯 基)-3-(吡 啶-4-基)脲 ；

1-(4-(4-(3-氧 雜-8-氮 雜 雙 環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫 代 嗎 啉 基-1,3,5-三 呯-2-基)苯 基)-3-(4-(4-甲 基 哌 呯-1-基)苯 基)脲 ；

1-(4-(4-(3-氧 雜-8-氮 雜 雙 環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫 代 嗎

啉基-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫代嗎啉基-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌哄-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌哄-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-((4-甲基哌吩-1-基)甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)

乙氧基)苯基)脲；

1-[4-(4-甲基哌呾-1-基)苯基]-3-{4-[4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(1-氧離子基硫代嗎啉-4-基)-1,3,5-三呾-2-基]苯基}脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三呾-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌呾-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三呾-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌呾-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三呾-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌呾-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三呾-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三呾-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌呾-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三呾-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌呾-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三呾-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌呾-1-

基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吡-1-基)吡啶-3-基)脲；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)-N,N-二甲基苯甲醯胺；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-羰基)苯基)脲；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(甲基胺基)乙基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-甲基苯甲醯胺；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)脲；

1-(4-(2-胺基乙基胺基)苯基)-3-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲；

4-[({4-[4-{4-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

3-[({4-[4-{4-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-甲基-3-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-{4-

[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-(5-羥基-3-氧雜-7-氮雜雙環[4.1.1]辛-7-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-噠吩-4-基脲；

N-[4-({[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-2-(4-甲基哌吩-1-基)乙醯胺；

1-(4-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

N-[4-({[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-2-(4-甲基哌吩-1-基)乙醯胺；

1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-氟苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-[4-(羥甲基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-[4-(2-羥基乙基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸2-(二乙基胺基)乙酯；

1-(4-甲基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-氰基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-異丙基-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(2-羥基乙基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環

[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-(3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-苯基脲；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N,N-二甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-(2-羥基乙基)-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-[3-(二甲基胺基)丙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-

8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-甲基-N-[2-(甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-(2-嗎啉-4-基乙基)-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-{4-[(3,5-二甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(二乙基胺甲醯基)-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]吡錠；

1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-乙醯基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-乙烯基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)甲基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-

6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-(6,8-二氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

7-(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(7-甲基-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(7-乙醯基-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[7-(甲基磺醯基)-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(2-氯吡啶-4-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(2,3'-二吡啶-4-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(6-氯吡啶-3-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1,3-雙{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

N-[2-(4-甲基哌吩-1-基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-{4-[(4-異丙基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[(4-環戊基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-[4-(哌吩-1-基羰基)苯基]脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-{4-[(4-嗎啉-4-基哌啶-1-基)羰基]苯基}脲；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯甲醯胺；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-哌啶-1-基乙基)苯甲醯胺；

1-[4-(1,4'-二哌啶-1'-基羰基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-

(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-{4-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)羰基]苯基}脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-[4-(硫代嗎啉-4-基羰基)苯基]脲；

1-[4-(嗎啉-4-基羰基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸；

1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-[6-(4-甲基哌吩-1-基)吡啶-3-基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-甲基苯甲醯胺；

1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-

4-基-1,3,5-三咔-2-基]苯基}-3-{4-[(4-甲基哌咔-1-基)羰基]苯基}脲；

4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三咔-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯；

4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三咔-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸；

1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三咔-2-基]苯基}-3-[4-(哌咔-1-基羰基)苯基]脲；

1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三咔-2-基]苯基}-3-{4-[(4-異丙基哌咔-1-基)羰基]苯基}脲；

4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三咔-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯甲醯胺；

4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三咔-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-哌啶-1-基乙基)苯甲醯胺；

1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三咔-2-基]苯基}-3-{4-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)羰基]苯基}脲；

1-[4-(1,4'-二哌啶-1'-基羰基)苯基]-3-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三咔-2-基]苯

基}脲；

4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-吡啶-2-基乙基)苯甲醯胺；

4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-吡啶-4-基乙基)苯甲醯胺；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-[4-(哌吩-1-基羰基)苯基]脲；

1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-(2-甲氧基乙基)-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜

雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯甲醯胺；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-哌啶-1-基乙基)苯甲醯胺；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-{4-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)羰基]苯基}脲；

N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-甲基-N-[2-(甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-{4-[(4-乙基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[(4-乙基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-{[4-(1-甲基乙基)哌吩-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎

啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三哄-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三哄-2-基]苯基}-3-{4-[(4-乙基哌哄-1-基)羰基]苯基}脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三哄-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三哄-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三哄-2-基]苯基}-3-(1H-吡唑-3-基)脲；

1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三哄-2-基]苯基}脲；

1-(4-{[4-(1-甲基乙基)哌哄-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三哄-2-基]苯基}脲；

1-{4-[(4-乙基哌哄-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三哄-2-基]苯基}脲；

1-{4-[(4-甲基哌哄-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三哄-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-

1,3,5-三吡-2-基]苯基}-3-[4-(哌吡-1-基羰基)苯基]脲；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-(4-{4-[(6S)-6-羥基-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[6-(苯甲基氧基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[(6R)-6-羥基-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[(6R)-6-(苯甲基氧基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲；

1-[4-(4,6-二-3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]-3-[4-(4-甲基哌吡-1-基)苯基]脲；

1-(4-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲；

1-(4-{[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吩-1-基)吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吩-1-基)吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吩-1-基)吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吩-1-基)吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(嘧啶-5-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(噠吩基-4-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(噠吩-4-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(嘧啶-5-基)脲；

4-(3-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-

甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(甲基胺基)乙基)苯甲醯胺；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-((R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(噠吩-4-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲

基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(嘧啶-5-基)脲；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(甲基胺基)乙基)苯甲醯胺；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-((R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-乙醯基苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙醯基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-N-嗎啉基乙醯基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基乙醯基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(甲氧基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(1-羥基乙基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-

哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基丙基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-乙醯基苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙醯基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-N-嗎啉基乙醯基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基乙醯基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(甲氧基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲

基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(1-羥基乙基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基丙基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吩-1-基)吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌吩-1-基)苯基)

脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-氰基苯基)脲；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)-N-甲基苯甲醯胺；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吡-1-羰基)吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(哌吡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-氰基苯基)脲；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)-N,N-二甲基苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)-N-甲基苯甲

醯胺；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-羰基)苯基)脲；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(甲基胺基)乙基)苯甲醯胺；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吩-1-羰基)吡啶-3-基)脲；

1-(4-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-{[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-(4-{[4-(丙-2-基)哌吩-1-基]羰基}苯基)脲；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-{[(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯胺；

4-{[(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸；

1-(4-{[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基}苯基)脲；

1-(4-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基}苯基)脲；

1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基}苯基)-3-{4-[(4-甲基哌吡-1-基)羰基]苯基}脲；

1-{4-[(4-乙基哌吡-1-基)羰基]苯基}-3-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基}苯基)脲；

1-{4-[4-(嗎啉-4-基)-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}-3-{4-[(3,3,4-三甲基哌吡-1-基)羰基]苯基}脲；及

1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基}苯基)-3-[4-(哌吡-1-基羰基)苯基]脲。

本發明亦包括下列不具有式I之化合物，該等化合物係藉由流程13中所說明之製程來製備且具有mTOR抑制活性：

8,8'-(6-(2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷)；

8-(4-(2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吡-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷；

8-(4-N-嗎啉基-6-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三吡-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷；

8,8'-(6-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷)；

5,5'-(6-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷)；

5,5'-(6-(2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷)；

5-(4-(2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吡-2-基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷；

5-(4-N-嗎啉基-6-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三吡-2-基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷；

8,8'-(6-(2-(氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷)；

5,5'-(6-(2-(氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三吡-2,4-二基)雙(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷)；

8-(4-(2-(氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-N-嗎啉基-

1,3,5-三呯-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷；

5-(4-(2-(氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三呯-2-基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷；

8,8'-(6-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三呯-2,4-二基)雙(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷)；

5,5'-(6-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三呯-2,4-二基)雙(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷)；

8-(4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三呯-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷；

5-(4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三呯-2-基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷；

8,8'-(6-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三呯-2,4-二基)雙(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷)；

5,5'-(6-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三呯-2,4-二基)雙(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷)；

8-(4-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三呯-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷；

5-(4-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三呯-2-基)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷；

3,3'-(6-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三呯-2,4-二基)雙(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷)；

3-(4-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三呯-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷；

3,3'-(6-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三呯-2,4-二

基)雙(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷)；

3-(4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷；

3,3'-(6-(2-(氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三吩-2,4-二基)雙(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷)；

3-(4-(2-(氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷；

3,3'-(6-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三吩-2,4-二基)雙(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷)；

3-(4-N-嗎啉基-6-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷；

8-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷；

3-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6-(2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷；及

8-(4-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6-(2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷。

本發明亦包括包含式I化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。本發明包括以醫藥學上可接受之前藥、水合鹽(諸如醫藥學上可接受之鹽)或其混合物形式提供的式I化合物。

在其他態樣中，本發明提供適於口服投藥之醫藥學上可接受之載劑且該組合物包含口服劑型。

在其他態樣中，本發明提供一種組合物，該組合物包含：式I化合物；選自由以下各者組成之群的第二化合物：拓撲異構酶I抑制劑、MEK 1/2抑制劑、HSP90抑制劑、丙卡巴肼(procarbazine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、吉西他濱(gemcitabine)、卡培他濱(capecitabine)、甲胺喋呤(methotrexate)、紫杉酚(taxol)、紫杉德(taxotere)、巰基嘌呤、硫鳥嘌呤、羥基脲、阿糖胞苷(cytarabine)、環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、亞硝基脲、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、絲裂黴素(mitomycin)、達卡巴嗪(dacarbazine)、普卡比肼(procarbizine)、依託泊苷(etoposide)、替尼泊甙(teniposide)、喜樹鹼(campathecin)、博萊黴素(bleomycin)、多柔比星(doxorubicin)、黃膽素(idarubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、放線菌素D(dactinomycin)、普卡黴素(plicamycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、L-天冬醯胺酶(L-asparaginase)、多柔比星、表柔比星(epirubicin)、5-氟尿嘧啶、多烯紫杉醇(docetaxel)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、左旋咪唑(levamisole)、伊立替康(irinotecan)、雌莫司汀(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、氮芥(nitrogen mustard)、BCNU、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼

(vincristine)、長春瑞濱(vinorelbine)、順鉑、卡鉑、奧賽力鉑(oxaliplatin)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、阿瓦斯汀(Avastin，亦即貝伐單抗(bevacizumab))、六甲基三聚氰胺、拓朴替康(topotecan)、酪胺酸激酶抑制劑、替弗斯汀(tyrphostin)、除蕊黴素A(herbimycin A)、染料木素、三羥異黃酮(erbstatin)、羥哄(hydroxyzine)、醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)、干擾素β-1a、干擾素β-1b、那他珠單抗(natalizumab)及薰草菌素A(lavendustin A)；及醫藥上可接受之載劑。

在其他態樣中，該第二化合物為阿瓦斯汀。

在其他態樣中，本發明提供一種治療PI3K相關病症之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與可有效治療PI3K相關病症之量的式I化合物。

在其他態樣中，PI3K相關病症係選自再狹窄、動脈粥樣硬化、骨病、關節炎、糖尿病性視網膜病、牛皮癬、良性前列腺肥大、動脈粥樣硬化、炎症、血管生成、免疫病症、胰腺炎、腎病及癌症。

在其他態樣中，PI3K相關病症為癌症。

在其他態樣中，該癌症係選自由白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、結腸癌、胰腺癌、腎癌、胃癌及腦癌組成之群。

在其他態樣中，本發明提供一種治療mTOR相關病症之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與可有效治療mTOR相關病症之量的式I化合物。

在其他態樣中，mTOR相關病症係選自再狹窄、動脈粥樣硬化、骨病、關節炎、糖尿病性視網膜病、牛皮癬、良性前列腺肥大、動脈粥樣硬化、炎症、血管生成、免疫病症、胰腺炎、腎病及癌症。

在其他態樣中，該mTOR相關病症為癌症。

在其他態樣中，該癌症係選自由白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、結腸癌、胰腺癌、腎癌、胃癌及腦癌組成之群。

在其他態樣中，本發明提供一種治療hSMG-1相關病症之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與可有效治療hSMG-1相關病症之量的式I化合物。

在其他態樣中，hSMG-1相關病症係選自再狹窄、動脈粥樣硬化、骨病、關節炎、糖尿病性視網膜病、牛皮癬、良性前列腺肥大、動脈粥樣硬化、炎症、血管生成、免疫病症、胰腺炎、腎病及癌症。

在其他態樣中，該hSMG-1相關病症為癌症。

在其他態樣中，該癌症係選自由白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、結腸癌、胰腺癌、腎癌、胃癌及腦癌組成之群。

在其他態樣中，本發明提供一種治療晚期腎細胞癌之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與可有效治療晚期腎細胞癌之量的式I化合物。

在其他態樣中，本發明提供一種治療急性淋巴母細胞白血病之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與可有效治療

急性淋巴母細胞白血病之量的式I化合物。

在其他態樣中，本發明提供一種治療急性惡性黑色素瘤之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與可有效治療惡性黑色素瘤之量的式I化合物。

在其他態樣中，本發明提供一種治療軟組織或骨肉瘤之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與可有效治療軟組織或骨肉瘤之量的式I化合物。

在其他態樣中，本發明提供一種治療癌症之方法，其中該癌症係選自由白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、結腸癌、胰腺癌、腎癌、胃癌及腦癌組成之群，該方法包含向有需要之哺乳動物投與可有效治療該癌症之量的組合物，其中該組合物包含：式I化合物；選自由以下各者組成之群的第二化合物：拓撲異構酶I抑制劑、MEK 1/2抑制劑、HSP90抑制劑、丙卡巴肼、達卡巴嗪、吉西他濱、卡培他濱、甲胺喋呤、紫杉酚、紫杉德、甾基嘌呤、硫鳥嘌呤、羥基脲、阿糖胞苷、環磷醯胺、異環磷醯胺、亞硝基脲、順鉑、卡鉑、絲裂黴素、達卡巴嗪、普卡比肼、依託泊苷、替尼泊甙、喜樹鹼、博萊黴素、多柔比星、黃膽素、道諾黴素、放線菌素D、普卡黴素、米托蒽醌、L-天冬醯胺酶、多柔比星、表柔比星、5-氟尿嘧啶、多烯紫杉醇、太平洋紫杉醇、甲醯四氫葉酸、左旋咪唑、伊立替康、雌莫司汀、依託泊苷、氮芥、BCNU、卡莫司汀、洛莫司汀、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、順鉑、卡鉑、奧賽力鉑、甲磺酸伊馬替

尼、阿瓦斯汀(貝伐單抗)、六甲基三聚氰胺、拓朴替康、酪胺酸激酶抑制劑、替弗斯汀、除莠黴素A、染料木素、三羥異黃酮及薰草菌素A；及醫藥學上可接受之載劑。

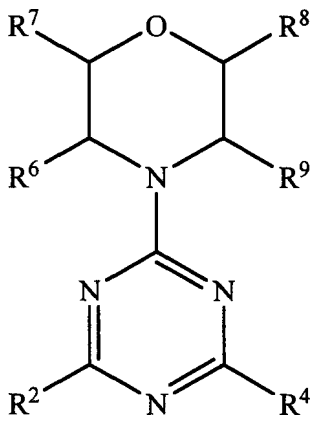
在其他態樣中，本發明提供一種抑制個體體內之mTOR的方法，其包含向有需要之個體投與可有效抑制mTOR之量的式I化合物。

在其他態樣中，本發明提供一種抑制個體體內之PI3K的方法，其包含向有需要之個體投與可有效抑制PI3K之量的式I化合物。

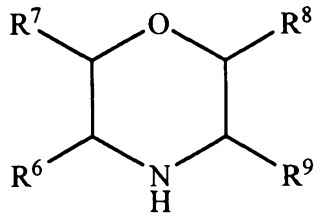
在其他態樣中，本發明提供一種抑制個體體內之hSMG-1的方法，其包含向有需要之個體投與可有效抑制hSMG-1之量的式I化合物。

在其他態樣中，本發明提供一種同時抑制個體體內之mTOR、PI3K及hSMG-1之方法，其包含向有需要之個體投與可有效抑制mTOR、PI3K及hSMG-1之量的式I化合物。

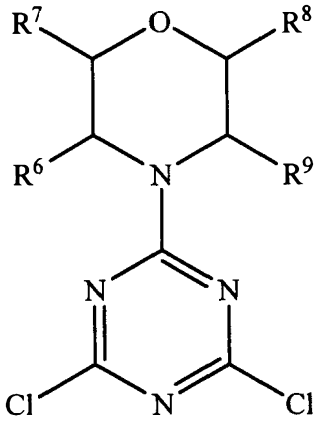
在另一態樣中，本發明提供一種合成式I化合物之方法，其中該等化合物為：



該方法包含使2,4,6-三氯[1,3,5]三吡與

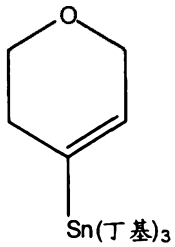


反應以形成中間物二氯三吡化合物

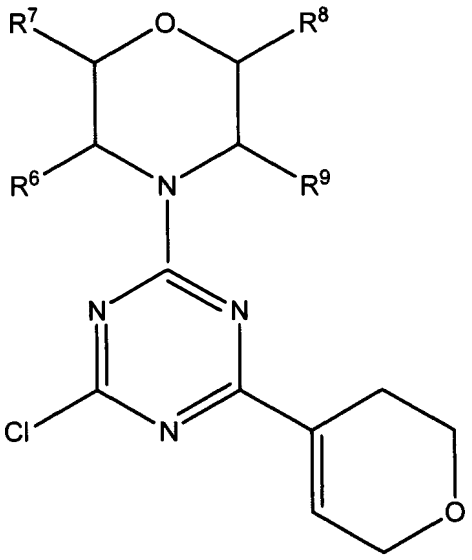


。

合成式I化合物之方法進一步包含使中間物二氯三吡化合物與

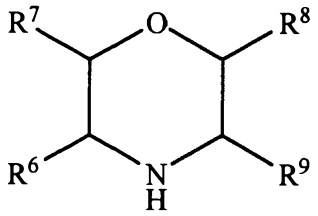


反應以形成中間化合物：

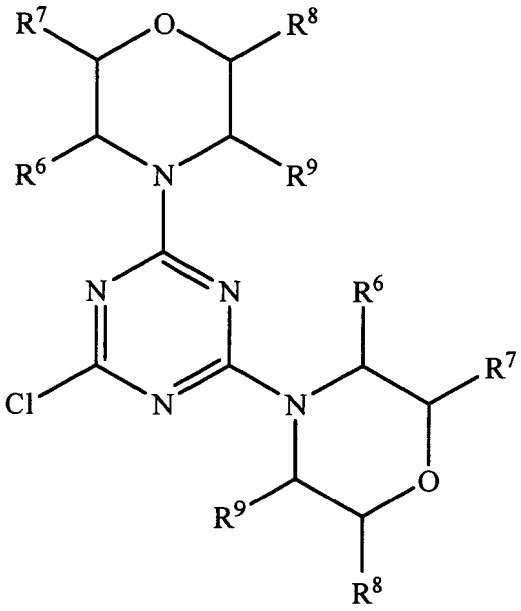


。

合成式I化合物之方法進一步包含使中間物二氯三吡化合物與



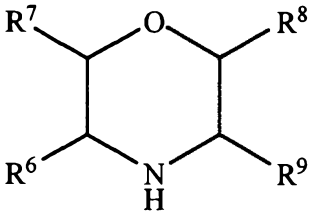
反應以形成中間化合物：



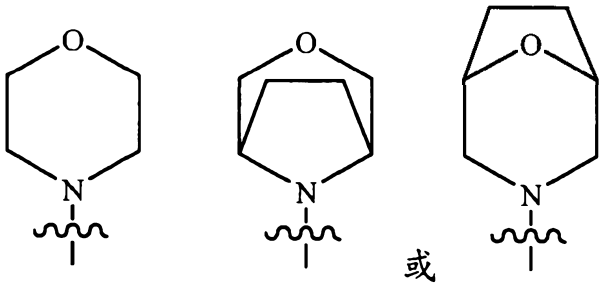
，

其中各R^6、R^7、R^8及R^9係經獨立選擇且係根據式I來定義。

在合成式I化合物之方法中反應部分



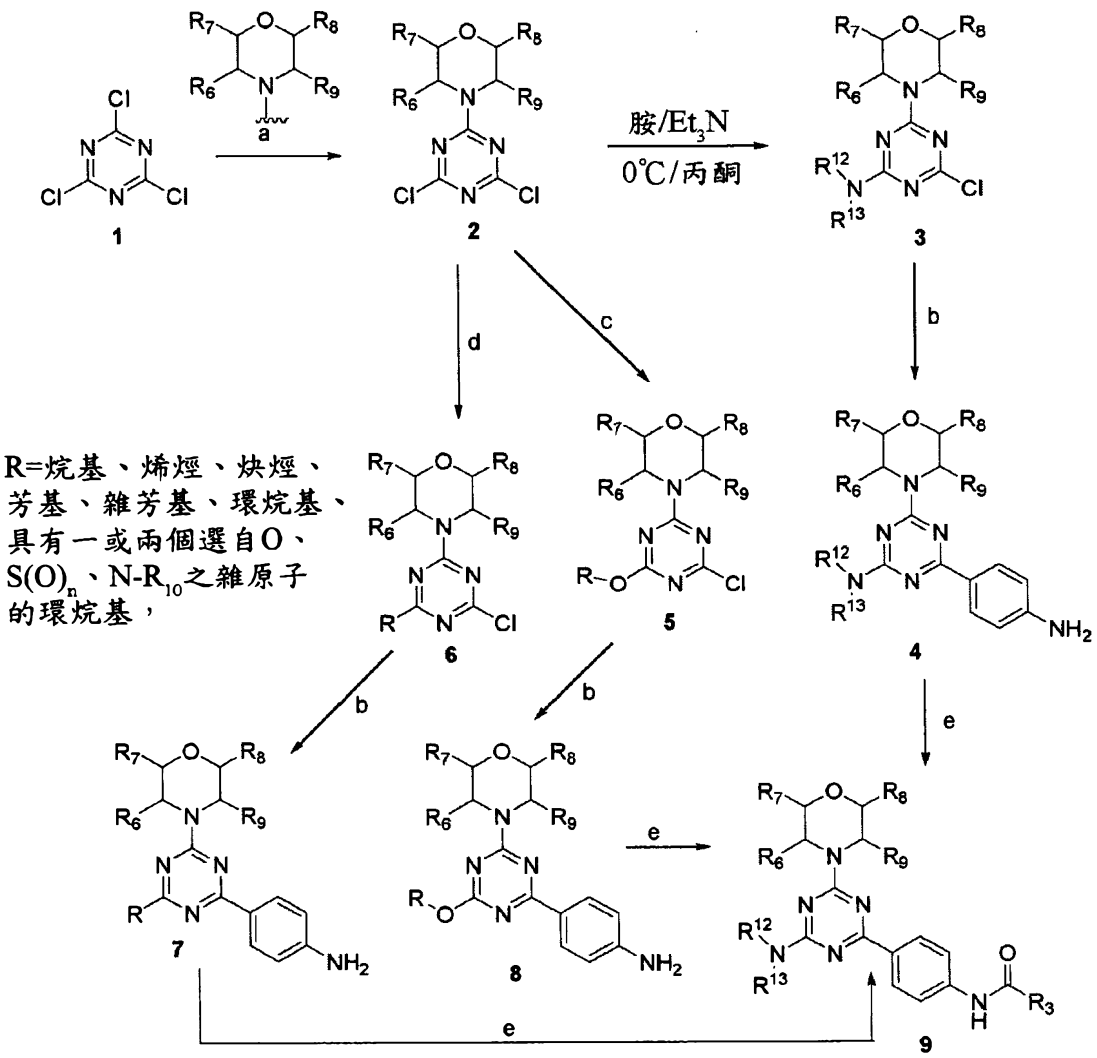
係獨立地選自



或 。

在流程1-12中描述用於合成本發明之化合物的程序且在實例部分中對其進行說明。所述程序之合理變體意欲屬於本發明之範疇內。

流程1

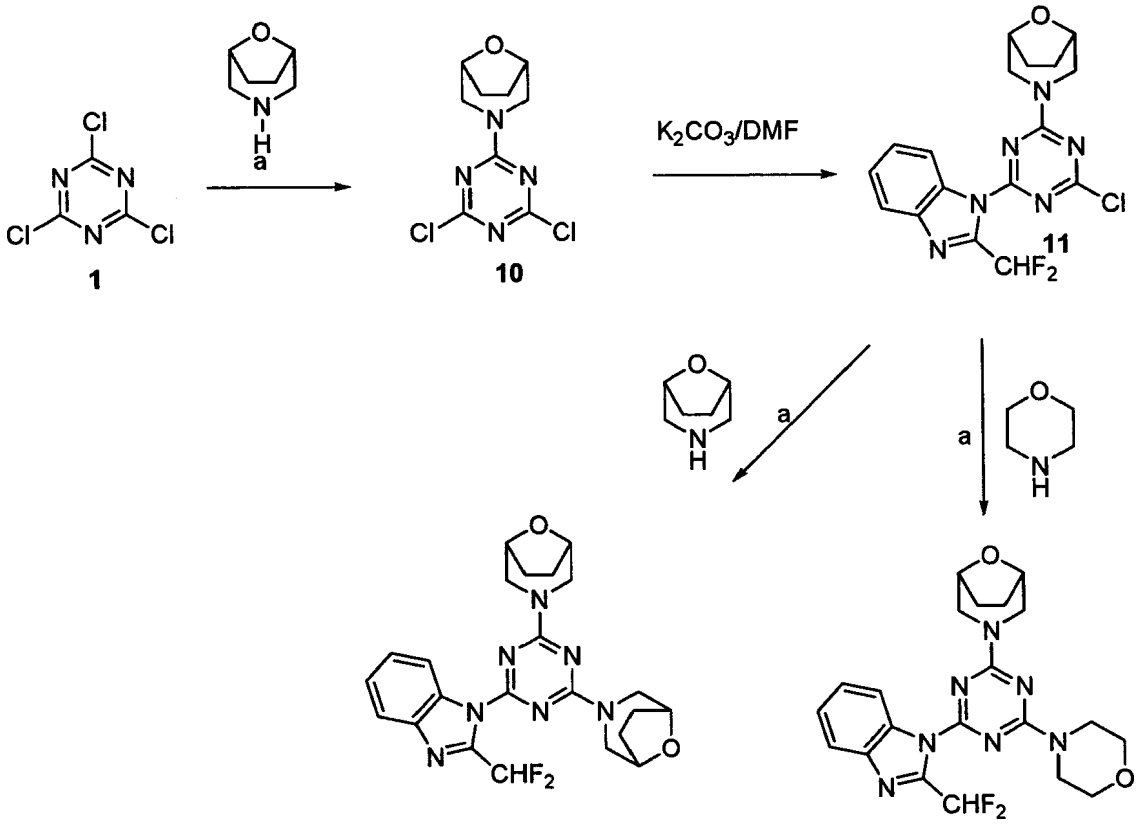


（a）丙酮/H_2O/Et_3N/-10℃；（b）4-胺基苯基硼酸/$(Ph_3)_4P(Pd)$/Na_2CO_3/DME/回流或微波（c）相應醇/正丁基鋰或NaH/THF/室溫或回流；（d）當R=烷基RMgBr/Pd(0)/THF時；當R=烯烴或環烷基或具有一或兩個雜原子之環烷基時，該轉化係經由乙烯基錫烷/Pd(0)/有機溶劑/回流（史帝爾偶合（Stille coupling））達成；當R=芳基或雜芳基時，該轉化係經由芳基硼酸酯/$(Ph_3)_4P(Pd)$/Na_2CO_3/DME/回流或微波（鈴木偶合（Suzuki coupling））達成；（e）當R_3為-OR_5時，DCM/$ClCOOR_5$/Et_3N/0℃-室溫；當R_5為NHR_5時，DMAP/DCM/R_5NCO或$(COCl_2)_3$/Et_3N/R_5NH_2

用如流程1中所示之多步驟序列來製備本發明之化合物。每次在不同溫度下選擇性置換一個氯原子。在-10℃

下使市售三聚氰酸氯化物1與嗎啉或經取代之嗎啉衍生物反應以得到單嗎啉衍生物2。此關鍵性中間物2可與不同親核試劑反應。在本發明中，使中間物2與不同胺及醇反應以分別得到3及5。在$(Ph_3)_4P(Pd)/Na_2CO_3$/DME/回流或微波條件存在下用4-胺基芳基及胺基雜芳基硼酸來置換中間物3及5中之第三個氯原子以分別得到4及8。視起始物質之可用性而定，藉由兩種不同程序來使胺基轉化為脲衍生物。此處所提及之一些實例係藉由使4或8與經適當取代之異氰酸酯衍生物反應而轉化為脲衍生物。此處所提及之許多脲衍生物係藉由使中間物4或8與三光氣/Et_3N及經適當取代之第一胺衍生物反應來製備。相應胺基甲酸酯衍生物係藉由使中間物4或8與經適當取代之氯甲酸酯試劑反應來製備。中間物2亦用於製備6之衍生物，其中R為烷基、烯烴、炔烴、芳基或雜芳基。使6與經適當取代之烷基或環烷基溴化鎂或相應經適當取代之有機-鋅試劑反應來將烷基或環烷基引入中間物6中。可利用Pd催化之經適當取代之乙烯基錫衍生物將烯烴引入化合物6中。同樣，可藉由使6與相應硼酸(鈴木偶合(Suzuki coupling))或芳基或雜芳基溴化鎂反應來引入芳基或雜芳基取代基。可藉由使化合物6與經適當取代之炔烴及Pd(0)反應來引入炔烴。亦可使所引入之炔烴及烯烴官能性地轉化為其他衍生物，諸如烷基、醇及胺部分。詳細程序係描述於關於所製備之各衍生物的實驗部分中。

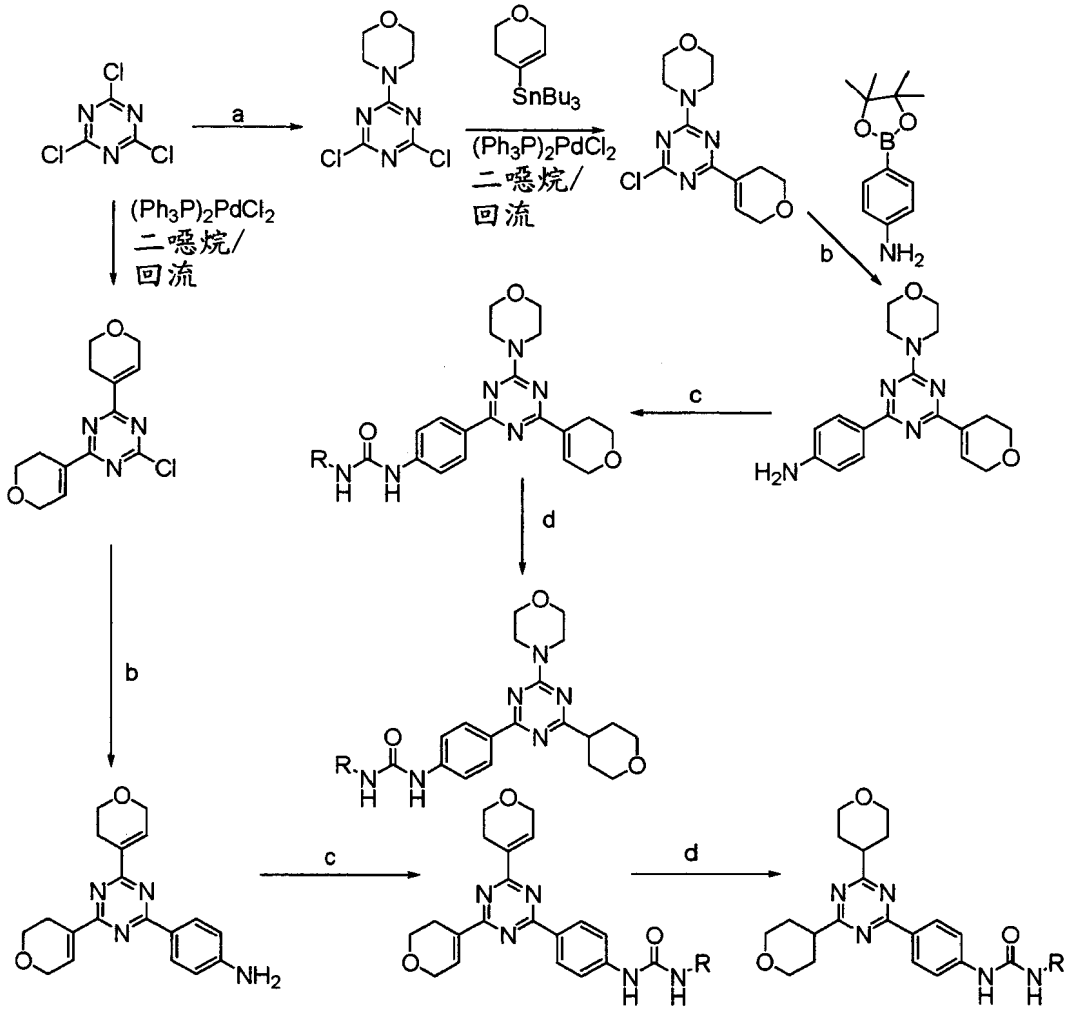
流程 2



（a）丙酮/H_2O/Et_3N/-10℃至室溫

藉由流程2中所概述之方法來製備本發明之某些化合物。

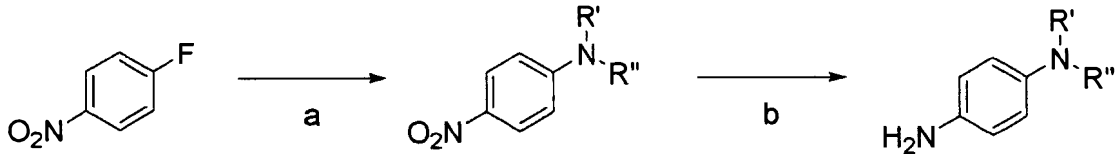
流程3



（a）1當量嗎啉/Et_3N/丙酮/水/-20℃；（b）$(Ph_3P)_4Pd$、DME、Na_2CO_3、回流；（c）RNCO、CH_2Cl_2、室溫或$(COCl_2)_3$、RNH_2、Et_3N、$CHCl_3$；（d）H_2/Pd (0)

亦根據流程3中所說明之方法來製備本發明之化合物。

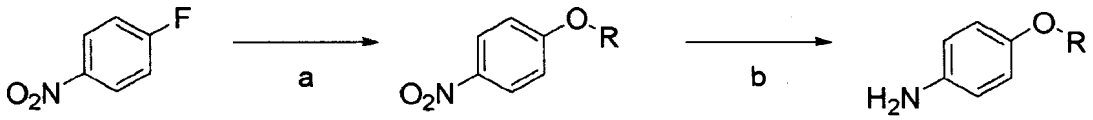
流程4



(a) NHR'R"/甲苯；(b) H_2/鈀/碳、乙酸乙酯、甲醇。
注意：若R'或R"為H或含有親核性胺，則使彼胺轉化為其Boc衍生物。
在脲形成之最終步驟後完成去保護。

如流程4中所示，自4-氟硝基苯及合適胺製備苯-1,4-二胺中間物。

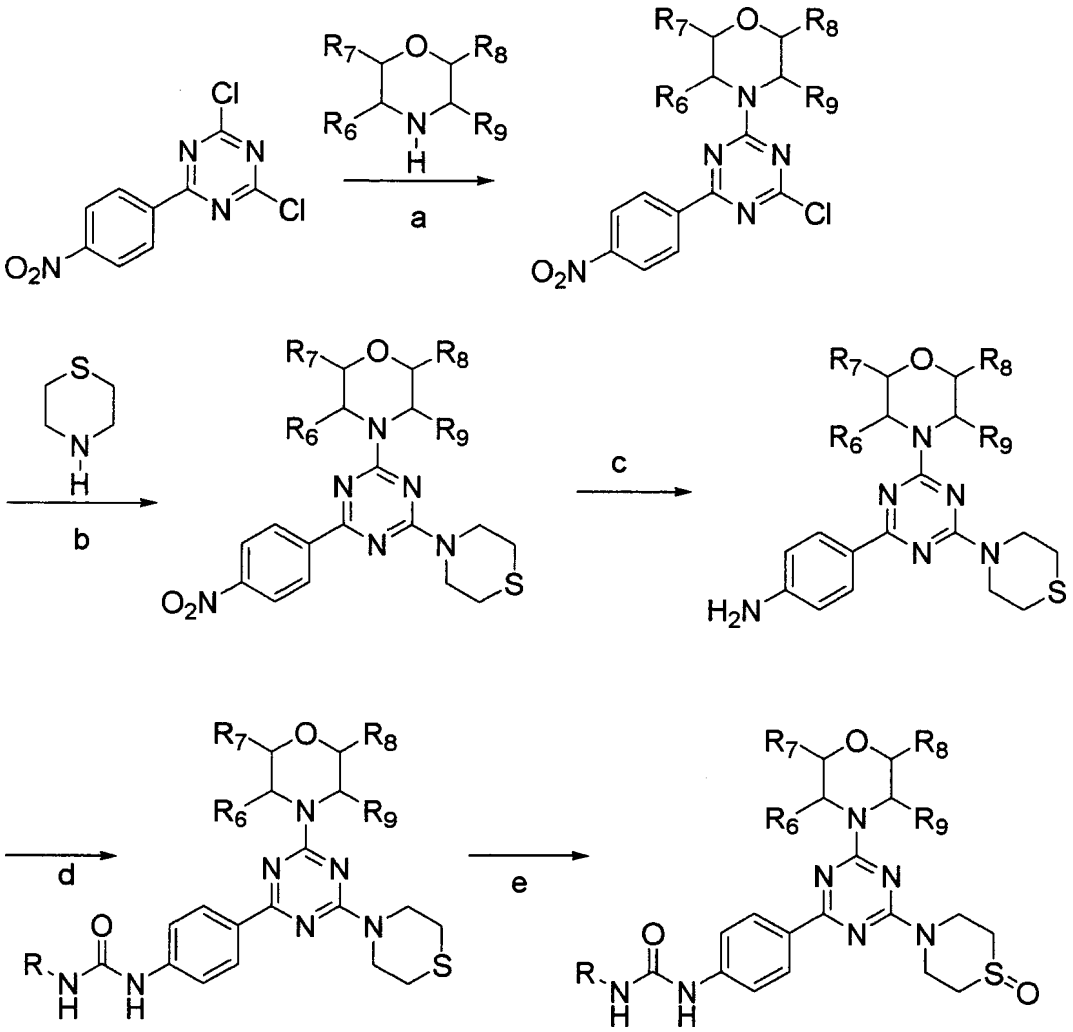
流程5



(a) ROH/NaH/甲苯；(b) H_2/鈀/碳、乙酸乙酯、甲醇。
注意：若R含有親核性胺，則使彼胺轉化為其Boc衍生物。
在脲形成之最終步驟後完成去保護。

如流程5中所示，自4-氟硝基苯及合適醇製備4-(烷氧基)苯胺中間物。

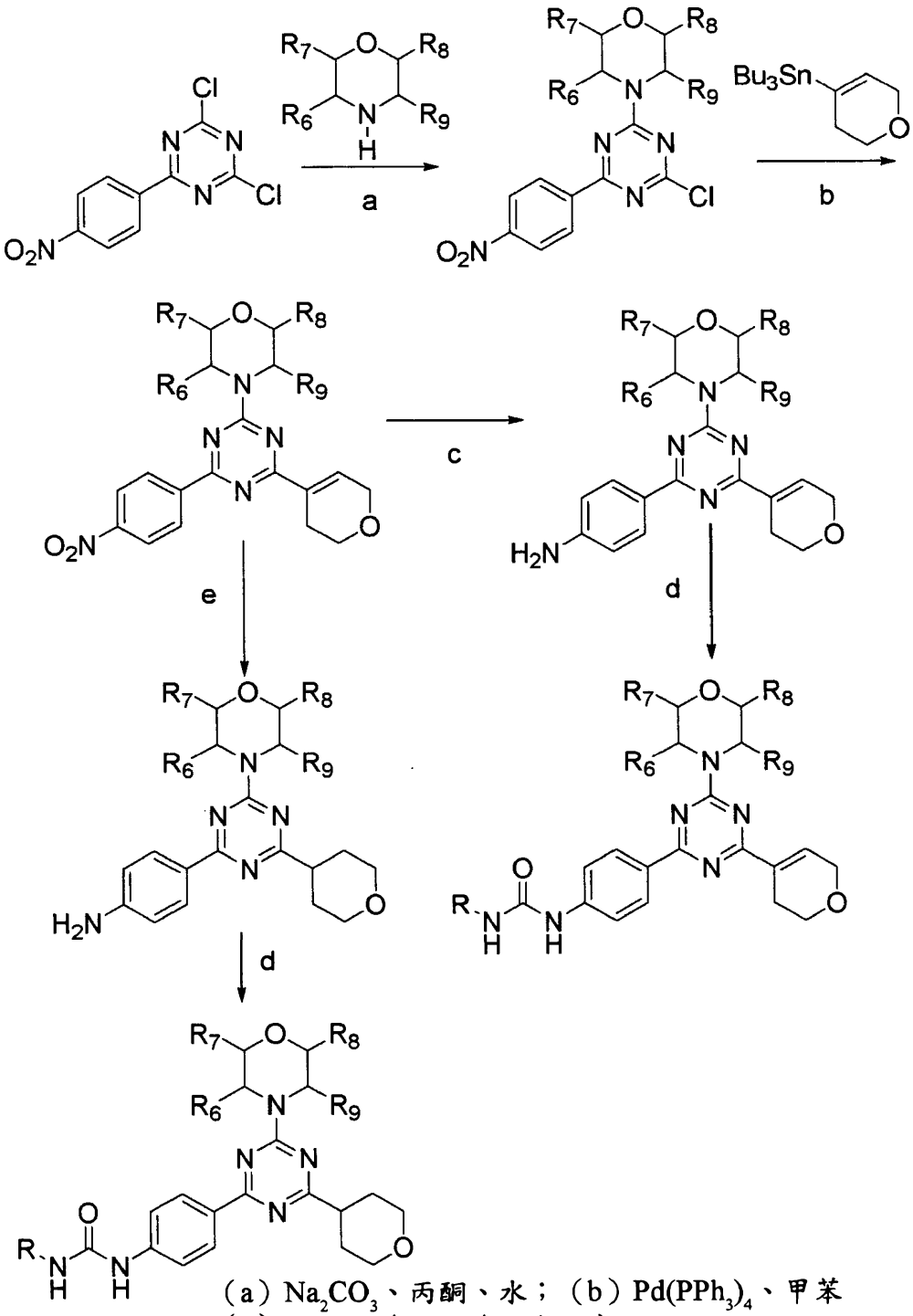
流程6



(a) Na_2CO_3、丙酮、水；(b) $NaHCO_3$、丙酮、水
(c) $SnCl_2$、吡啶、DMF；(d) 三光氣、Et_3N、CH_2Cl_2、繼而RNH_2
(e) 過硫酸氫鉀、乙腈、水。

如流程6中所示，自2,4-二氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三哄以及合適嗎啉及硫代嗎啉試劑製備硫代嗎啉及雙嗎啉化合物。

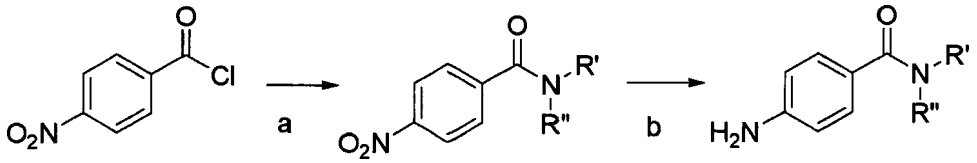
流程 7



(a) Na_2CO_3、丙酮、水；(b) $Pd(PPh_3)_4$、甲苯
(c) Fe、乙酸、乙酸乙酯、水
(d) 三光氣、Et_3N、CH_2Cl_2、繼而RNH_2
(e) H_2/Pd-C、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲醇。

如流程7中所示，自2,4-二氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吡、三丁基(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)錫烷及合適嗎啉製備二氫哌喃及四氫哌喃化合物。

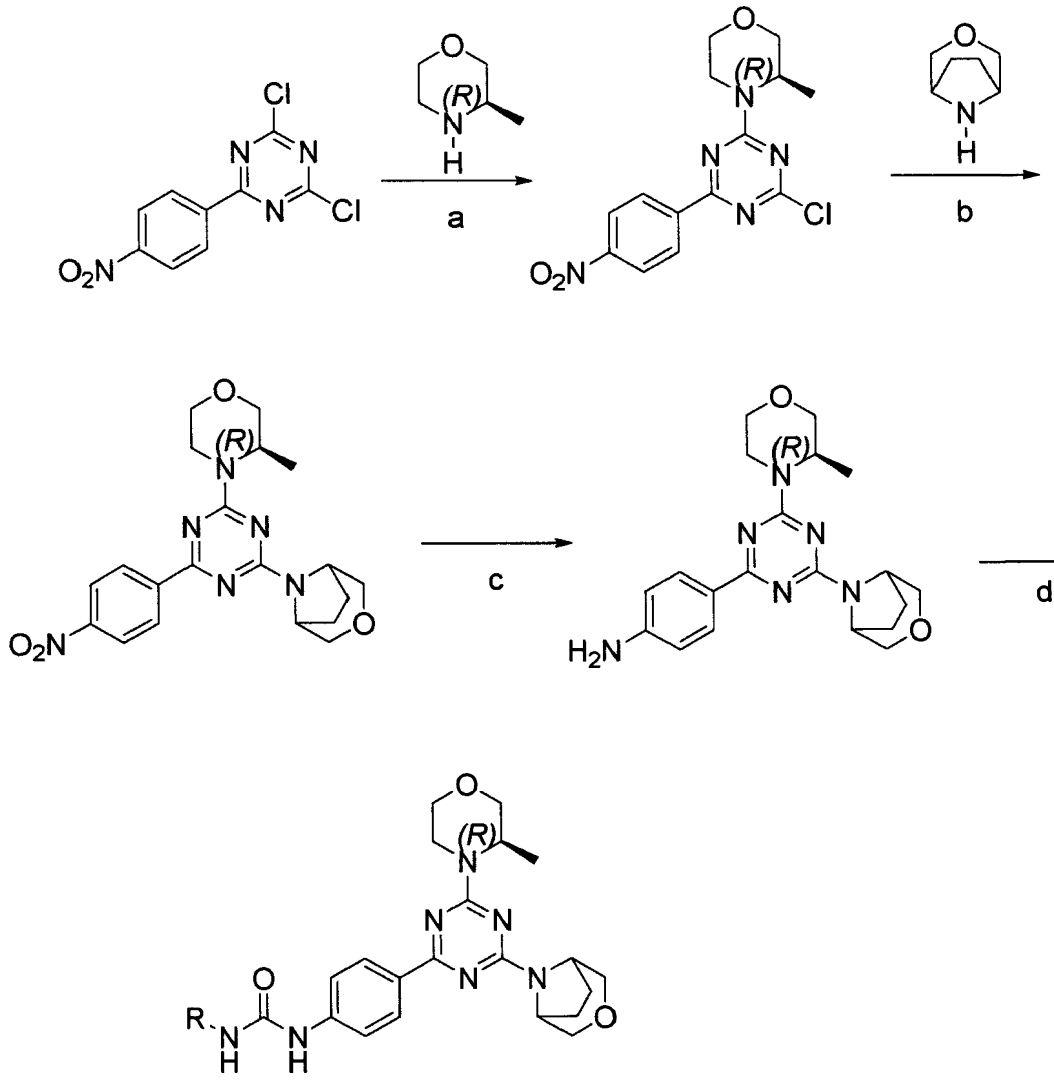
流程8



(a) NHR'R"、Et_3N、CH_2Cl_2
(b) H_2/鈀/碳、乙酸乙酯、甲醇。
注意：若R_1或R_2含有親核性胺，則使彼胺轉化為其Boc衍生物。
在脲形成之最終步驟後完成去保護。

如流程8中所示，自4-硝基苯甲醯氯及合適胺製備(4-胺基苯基)(哌吡-1-基)甲酮中間物。

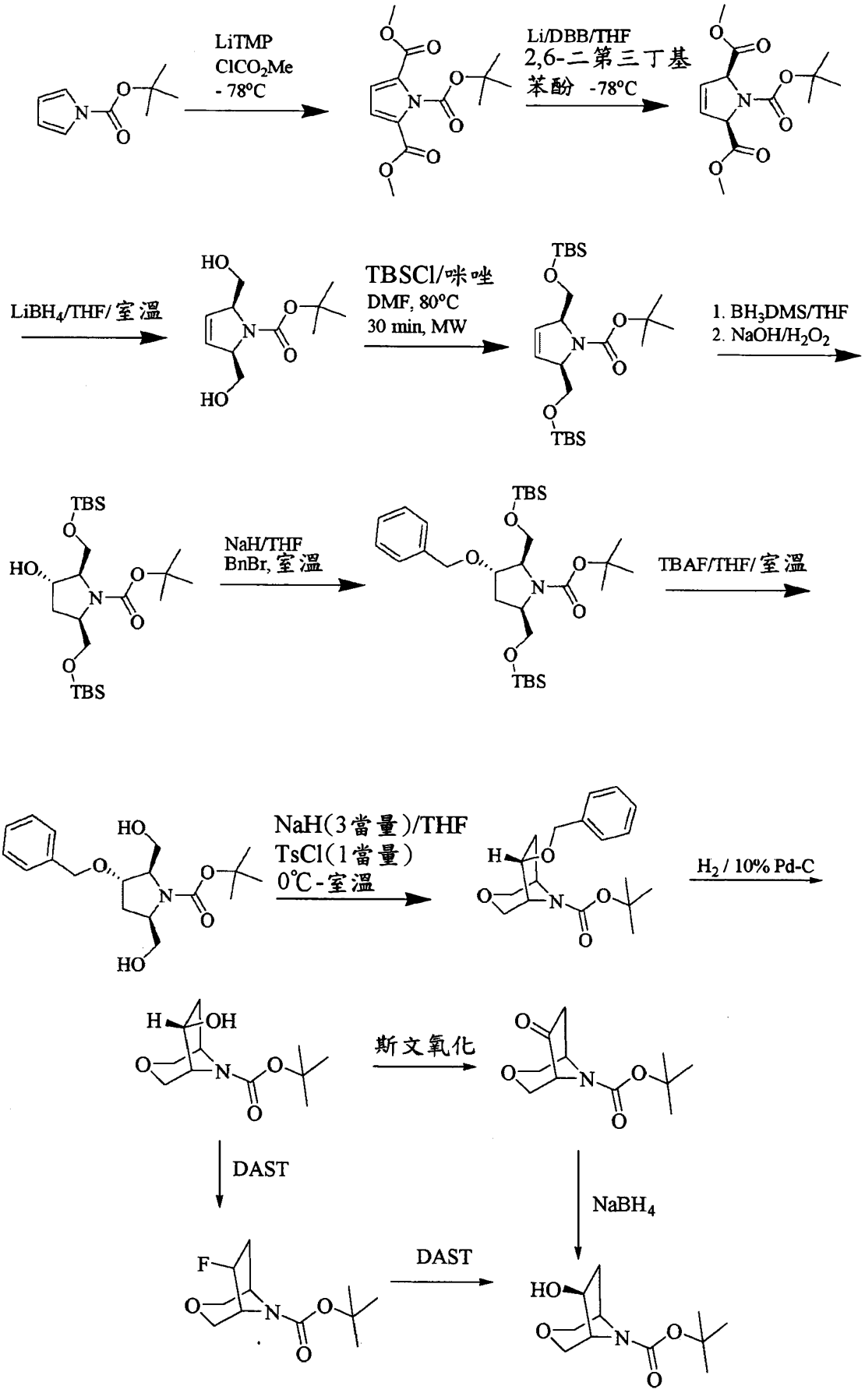
流程9



（a）Na_2CO_3、丙酮、水；（b）$NaHCO_3$、丙酮、水
（c）H_2-Pd-C、乙酸乙酯、二氯甲烷、甲醇
（d）三光氣、Et_3N、CH_2Cl_2、繼而RNH_2。

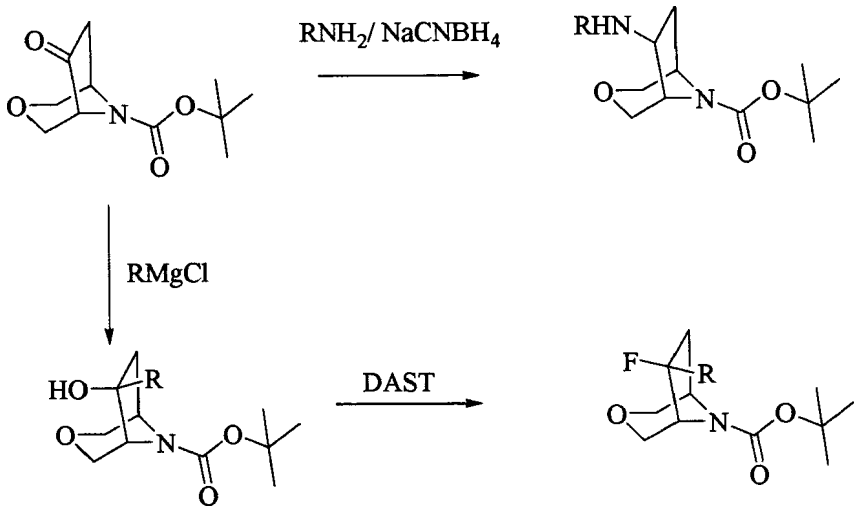
如流程9中所示，自2,4-二氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三哄、(R)-3-甲基嗎啉、3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-鹽酸鹽及合適胺製備1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-脲化合物。

流程10


LiTMP
ClCO2Me
- 78°C
Li/DBB/THF
2,6-二第三丁基
苯酚 -78°C
LiBH4/THF/室溫
TBSCl/咪唑
DMF, 80°C
30 min, MW
1. BH3DMS/THF
2. NaOH/H2O2
NaH/THF
BnBr, 室溫
TBAF/THF/室溫
NaH(3當量)/THF
TsCl(1當量)
0℃-室溫
H2 / 10% Pd-C
斯文氧化
DAST
NaBH4
DAST

在流程10中展示自1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯製備6-羥基-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯之(6S')及(6R')異構體。

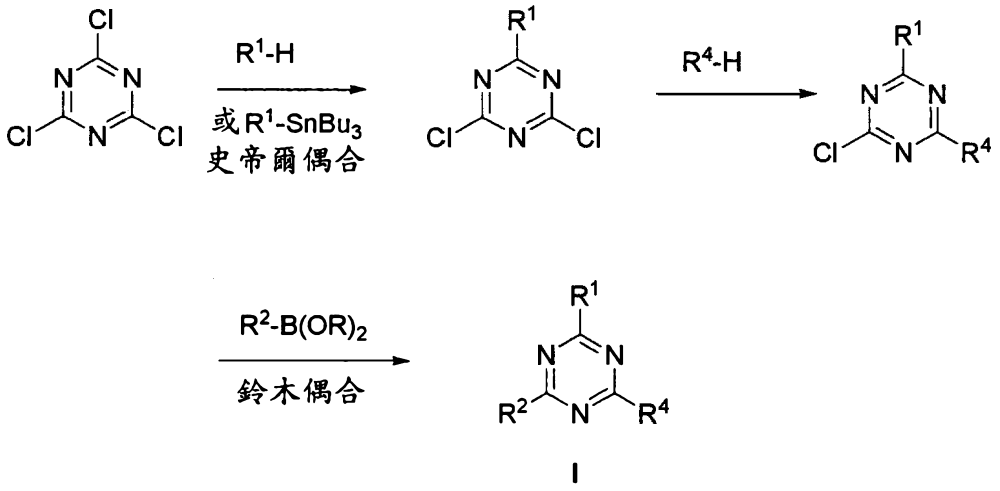
流程11



R=烷基、芳基或雜芳基

如流程11中所示，可自6-側氧基-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯(流程10)及合適胺或格林納試劑(Grignard reagent)製備(6S')-6-胺基-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯及(6R')-6-氟-6-(烷基、芳基或雜芳基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯化合物。

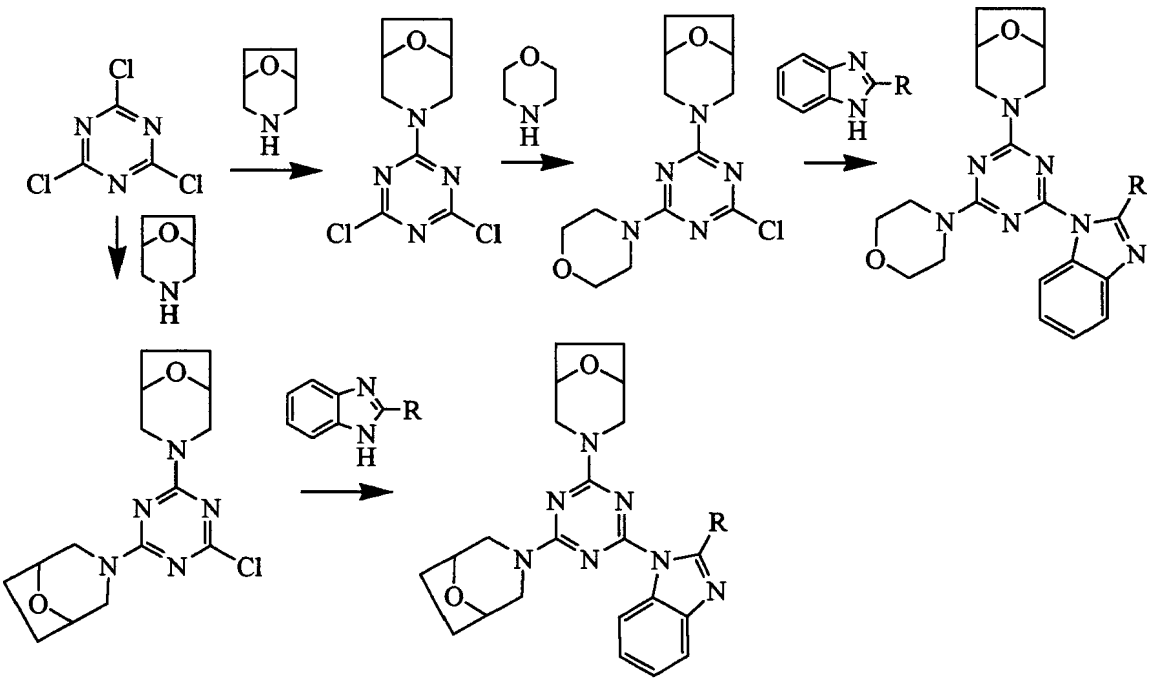
流程12



I

如流程12中所示，式I化合物可自三聚氯化氰來製備。

流程13



如流程13中所示，(6-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三哄化合物可自三聚氯化氰來製備。在鹼存在下用於非質子性溶劑中之1當量或2當量橋接嗎啉處理三聚氯化氰以分別得到二氯三哄或氯三哄。在鹼存在下用於非質子性溶劑中之苯并咪唑處理氯三哄以得到苯并咪唑三哄。在鹼存在下用

於非質子性溶劑中之嗎啉，繼而在鹼存在下用於非質子性溶劑中之苯并咪唑處理二氯三吡，以得到苯并咪唑三吡。

定義

除非上下文另外指示，否則關於本發明之化合物使用下列定義。一般而言，給定基團中所存在之碳原子的數目係指定為「C_x-C_y」，其中x及y分別為下限及上限。舉例而言，指定為「C_1-C_6」之基團含有1至6個碳原子。如定義中所用之碳數在本文中係指碳主鏈及碳分支，但不包括取代基之碳原子，諸如烷氧基取代及其類似者。除非另外指示，否則本文中未明確定義之取代基的命名係藉由自左至右命名官能基之末端部分繼而命名朝向連接點之相鄰官能基來達成。舉例而言，取代基「芳基烷基氧基羰基」係指基團(C_6-C_{14}芳基)-(C_1-C_6烷基)-O-C(O)-。本文中未定義之術語具有熟習此項技術者通常賦予其之意義。

「醯基」係指具有直鏈、支鏈或環狀構型或其組合且經由羰基官能基與母體結構連接之基團。該等基團可為飽和或不飽和、脂族或芳族及碳環或雜環基團。C_1-C_8醯基-之實例包括乙醯基-、苯甲醯基-、菸鹼醯基-、丙醯基-、異丁醯基-、乙二醯基-及其類似者。低碳醯基係指含有1至4個碳之醯基。醯基可未經取代或經下列基團中之一或多者取代：鹵素、H_2N-、(C_1-C_6烷基)胺基-、二(C_1-C_6烷基)胺基-、(C_1-C_6烷基)C(O)N(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_6烷基)羧基醯胺基-、HC(O)NH-、$H_2NC(O)$-、(C_1-C_6烷基)NHC(O)-、二(C_1-C_6烷基)NC(O)-、-CN、羥基、C_1-C_6烷氧基-、C_1-C_6烷

基-、HO_2C-，(C_1-C_6烷氧基)羰基-、(C_1-C_6烷基)C(O)-、C_6-C_{14}芳基-、C_1-C_9雜芳基-或C_3-C_8環烷基-。

「烷基」係指可為直鏈或支鏈、含有所指之碳原子數目之烴鏈，例如C_1-C_{12}烷基可具有1至12個(包括端點)碳原子。C_1-C_6烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、異戊基、新戊基及異己基。C_1-C_8烷基之實例包括(但不限於)甲基、丙基、戊基、己基、庚基、3-甲基己-1-基、2,3-二甲基戊-2-基、3-乙基戊-1-基、辛基、2-甲基庚-2-基、2,3-二甲基己-1-基及2,3,3-三甲基戊-1-基。烷基可未經取代或經一或多個基團取代，該等基團包括：鹵素、-NH_2、(C_1-C_6烷基)NH、(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)N-、-N(C_1-C_3烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)H、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)、-CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)OH、-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-C(O)(C_1-C_6烷基)、C_6-C_{14}芳基、C_1-C_9雜芳基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_6鹵代烷基-、C_1-C_6胺基烷基-、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6羧基醯胺基烷基-及-NO_2。

「二烯基」係指含有至少兩個雙鍵之直鏈或支鏈不飽和烴且可以E或Z構型存在。C_4-C_6二烯基之實例包括(但不限於)丁-1,3-二烯基、丁-2,3-二烯基、異戊二烯基、戊-1,3-二烯基及戊-2,4-二烯-2-基。

「二炔基」係指含有至少2個參鍵之直鏈或支鏈不飽和

烴。C_4-C_6二炔基之實例包括(但不限於)丁-1,3-二炔基、丁-2,3-二炔基、戊-1,3-二炔基及戊-2,4-二炔基。

「烯基」係指含有至少1個雙鍵之直鏈或支鏈不飽和烴且可以E或Z構型存在。C_2-C_8烯基之實例包括(但不限於)伸乙基、伸丙基、1-伸丁基、2-伸丁基、異伸丁基、第二伸丁基、1-戊烯、2-戊烯、異戊烯、1-己烯、2-己烯、3-己烯、異己烯、1-庚烯、2-庚烯、3-庚烯、1-辛烯、2-辛烯、3-辛烯及4-辛烯。C_2-C_6烯基之實例包括(但不限於)伸乙基、伸丙基、1-伸丁基、2-伸丁基、異伸丁基、第二伸丁基、1-戊烯、2-戊烯、異戊烯、1-己烯、2-己烯、3-己烯及異己烯。C_3-C_8烯基之實例包括(但不限於)伸丙基、1-伸丁基、2-伸丁基、異伸丁基、第二伸丁基、1-戊烯、2-戊烯、異戊烯、1-己烯、2-己烯、3-己烯、異己烯、1-庚烯、2-庚烯、3-庚烯、1-辛烯、2-辛烯、3-辛烯及4-辛烯。C_3-C_6烯基之實例包括(但不限於)丙-2-烯基、丁-3-烯基、丁-2-烯基、2-甲基烯丙基、戊-4-烯基及己-5-烯基。烯基可未經取代或經一或多個基團取代，該等基團包括：鹵素、-NH_2,、(C_1-C_6烷基)NH-、(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)N-、-N(C_1-C_3烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)H、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)、-CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)OH、-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-C(O)(C_1-C_6烷基)、C_6-C_{14}芳基、C_1-C_9雜芳基及C_3-C_8環烷基。

「炔基」係指含有至少一個參鍵之直鏈或支鏈不飽和烴。C_2-C_6炔基之實例包括(但不限於)乙炔、丙炔、1-丁炔、2-丁炔、異丁炔、第二丁炔、1-戊炔、2-戊炔、異戊炔、1-己炔、2-己炔、3-己炔及異己炔。C_3-C_6炔基之實例包括(但不限於)丙-2-炔基、丁-3-炔基、丁-2-炔基、戊-4-炔基及己-5-炔基。C_3-C_8炔基之實例包括(但不限於)丙-2-炔基、丁-3-炔基、丁-2-炔基、戊-4-炔基、己-5-炔基、庚-3-炔基、2-甲基己-3-炔基、辛-4-炔基及2-甲基庚-3-炔基。炔基可未經取代或經一或多個基團取代，該等基團包括：鹵素、-NH_2、(C_1-C_6烷基)NH、(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)N-、-N(C_1-C_3烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)H、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)、-CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)OH、-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-C(O)(C_1-C_6烷基)、C_6-C_{14}芳基、C_1-C_9雜芳基及C_3-C_8環烷基。

「烷氧基」係指基團R-O-，其中R為如上文所定義之烷基。例示性C_1-C_6烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-丙氧基、正丁氧基及第三丁氧基。烷氧基可未經取代或經下列基團中之一或多者取代：鹵素、羥基、C_1-C_6烷氧基-、H_2N-、(C_1-C_6烷基)胺基-、二(C_1-C_6烷基)胺基-、(C_1-C_6烷基)C(O)N(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_6烷基)羧基醯胺基-、HC(O)NH-、$H_2NC(O)$-、(C_1-C_6烷基)NHC(O)-、二(C_1-C_6烷基)NC(O)-、NC-、C_1-C_6烷氧基-、HO_2C-、

(C_1-C_6烷氧基)羰基-、(C_1-C_6烷基)C(O)-、C_6-C_{14}芳基-、C_1-C_9雜芳基-、C_3-C_8環烷基-、C_1-C_6鹵代烷基-、胺基(C_1-C_6烷基)-、(C_1-C_6烷基)羧基-、C_1-C_6羧基醯胺基烷基-或O_2N-。

「(烷氧基)羰基-」係指基團烷基-O-C(O)-。例示性(C_1-C_6烷氧基)羰基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-丙氧基、正丁氧基及第三丁氧基。(烷氧基)羰基可未經取代或經下列基團中之一或多者取代：鹵素、羥基、H_2N-、(C_1-C_6烷基)胺基-、二(C_1-C_6烷基)胺基-、(C_1-C_6烷基)C(O)N(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_6烷基)羧基醯胺基-、HC(O)NH-、$H_2NC(O)$-、(C_1-C_6烷基)NHC(O)-、二(C_1-C_6烷基)NC(O)-、NC-、C_1-C_6烷氧基-、HO_2C-、(C_1-C_6烷氧基)羰基-、(C_1-C_6烷基)C(O)-、C_6-C_{14}芳基-、C_1-C_9雜芳基-、C_3-C_8環烷基-、C_1-C_6鹵代烷基-、胺基(C_1-C_6烷基)-、(C_1-C_6烷基)羧基-、C_1-C_6羧基醯胺基烷基-或O_2N-。

「(烷基)醯胺基-」係指基團-C(O)NH-，其中該基團之氮原子與如上文所定義之C_1-C_6烷基連接。(C_1-C_6烷基)醯胺基-之代表性實例包括(但不限於)-C(O)NHCH$_3$、-C(O)NHCH$_2$CH$_3$、-C(O)NHCH$_2$CH$_2$CH$_3$、-C(O)NHCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$、-C(O)NHCH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_2$CH$_3$、-C(O)NHCH(CH$_3$)$_2$、-C(O)NHCH$_2$CH(CH$_3$)$_2$、-C(O)NHCH(CH$_3$)CH$_2$CH$_3$、-C(O)NH-C(CH$_3$)$_3$及-C(O)NHCH$_2$C(CH$_3$)$_3$。

「(烷基)胺基-」係指基團-NH，該基團之氮原子與如上文所定義之烷基連接。(C_1-C_6烷基)胺基-之代表性實例包括(但不限於)CH$_3$NH-、CH$_3$CH$_2$NH-、CH$_3$CH$_2$CH$_2$NH-、

$CH_3CH_2CH_2CH_2NH$-、$(CH_3)_2CHNH$-、$(CH_3)_2CHCH_2NH$-、$CH_3CH_2CH(CH_3)NH$-及$(CH_3)_3CNH$-。(烷基)胺基可未經取代或經下列基團中之一或多者取代：鹵素、H_2N-、(C_1-C_6烷基)胺基-、二(C_1-C_6烷基)胺基-、(C_1-C_6烷基)C(O)N(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_6烷基)羧基醯胺基-、HC(O)NH-、$H_2NC(O)$-、(C_1-C_6烷基)NHC(O)-、二(C_1-C_6烷基)NC(O)-、NC-、羥基、C_1-C_6烷氧基-、C_1-C_6烷基-、HO_2C-、(C_1-C_6烷氧基)羰基-、(C_1-C_6烷基)C(O)-、C_6-C_{14}芳基-、C_1-C_9雜芳基-、C_3-C_8環烷基-、C_1-C_6鹵代烷基-、胺基(C_1-C_6烷基)-、(C_1-C_6烷基)羧基-、C_1-C_6羧基醯胺基烷基-或O_2N-。

「胺基烷基-」係指如上文所定義且具有如下所述之特徵的烷基，其中烷基之氫原子中之一或多者已經-NH_2所置換；NH_2之一或兩個H可經取代基置換。

「烷基羧基」係指經由羧基(C(O)-O-)官能基之氧原子與母體結構連接的如上文所定義之烷基。(C_1-C_6烷基)羧基-之實例包括乙醯氧基、丙醯氧基、丙基羧基及異戊基羧基。

「(烷基)羧基醯胺基-」係指基團-NHC(O)-，其中該基團之羰基碳原子與如上文所定義之C_1-C_6烷基連接。(C_1-C_6烷基)羧基醯胺基-之代表性實例包括(但不限於)-$NHC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_2CH_3$、-$NHC(O)CH_2CH_2CH_3$、-$NHC(O)CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$NHC(O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$NHC(O)CH(CH_3)_2$、-$NHC(O)CH_2CH(CH_3)_2$、-$NHC(O)CH(CH_3)CH_2CH_3$、-$NHC(O)$-$C(CH_3)_3$及-$NHC(O)CH_2C(CH_3)_3$。

「伸烷基」、「伸烯基」及「伸炔基」係指在化學結構內具有兩個連接點的如上文所定義之烷基、烯基及炔基。C_1-C_6伸烷基之實例包括伸乙基、伸丙基及二甲基伸丙基。同樣，C_2-C_6伸烯基之實例包括伸乙烯基及伸丙烯基。C_2-C_6伸炔基之實例包括伸乙炔基及伸丙炔基。

芳基係指芳族烴基。C_6-C_{14}芳基之實例包括(但不限於)苯基、α-萘基、β-萘基、聯苯基、蒽基、四氫萘基、茀基、二氫茚基、伸聯苯基及苊基(acenanaphthyl)。C_6-C_{10}芳基之實例包括(但不限於)苯基、α-萘基、β-萘基、聯苯基及四氫萘基。芳基可未經取代或經一或多個基團取代，該等基團包括：C_1-C_6烷基、鹵基、鹵代烷基-、羥基、羥基(C_1-C_6烷基)-、-NH_2、胺基烷基-、二烷基胺基-、-COOH、-C(O)O-(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、N-烷基醯胺基-、-C(O)NH_2、(C_1-C_6烷基)醯胺基-或-NO_2。

「(芳基)烷基」係指如上文所定義且具有如下所述之特徵的烷基，其中烷基之氫原子中之一或多者已經如上文所定義之芳基所置換。(C_6-C_{14}芳基)烷基-部分包括苯甲基、二苯甲基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、3-苯基丙基、2-苯基丙基、1-萘基甲基、2-萘基甲基及其類似者。(芳基)烷基可未經取代或經下列基團中之一或多者取代：鹵素、H_2N-、羥基、(C_1-C_6烷基)胺基-、二(C_1-C_6烷基)胺基-、(C_1-C_6烷基)C(O)N(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_6烷基)羧基醯胺基-、HC(O)NH-、H_2NC(O)-、(C_1-C_6烷基)NHC(O)-、二(C_1-C_6烷基)NC(O)-、NC-、羥基、C_1-C_6烷氧基-、C_1-C_6烷基-、

HO_2C-、(C_1-C_6烷氧基)羰基-、(C_1-C_6烷基)C(O)-、C_6-C_{14}芳基-、C_1-C_9雜芳基-、C_3-C_8環烷基-、C_1-C_6鹵代烷基-、胺基(C_1-C_6烷基)-、(C_1-C_6烷基)羧基-、C_1-C_6羧基醯胺基烷基-或O_2N-。

「(芳基)胺基」係指式(芳基)-NH-之基團，其中芳基係如上文所定義。「(芳基)氧基」係指基團Ar-O-，其中Ar為如上文所定義之芳基。

「環烷基」係指非芳族、飽和之單環、雙環或多環烴環系統。C_3-C_{12}環烷基之代表性實例包括(但不限於)環丙基、環戊基、環庚基、環辛基、十氫萘-1-基、八氫-1H-茚-2-基、十氫-1H-苯并[7]輪烯-2-基及十二氫-s-二環戊二烯并苯-4-基。C_3-C_{10}環烷基之代表性實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、十氫萘-1-基及八氫-1H-茚-2-基。C_3-C_8環烷基之代表性實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及八氫并環戊二烯-2-基。環烷基可未經取代或經一或多個基團取代，該等基團包括：鹵素、-NH_2、(C_1-C_6烷基)NH、(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)N-、-N(C_1-C_3烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)H、-C(O)NH_2、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)、-CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)OH、-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-C(O)(C_1-C_6烷基)、C_6-C_{14}芳基、C_1-C_9雜芳基、C_3-C_8環烷基、C_1-C_6鹵代烷基-、C_1-C_6胺基烷基-、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、C_1-C_6羧基醯胺基烷基-及

$-NO_2$。另外，碳環之同一碳原子上的任何兩個氫原子中之每一者可經氧原子置換以形成側氧基(=O)取代基。

「環烯基」係指含有至少一個連接兩個環碳原子之雙鍵的非芳族、不飽和之單環、雙環或多環烴環系統。C_5-C_8環烯基之代表性實例包括(但不限於)環戊烯基、環己烯基、4,4a-八氫化萘-3-基及環辛烯基。環烯基可未經取代或經一或多個基團取代，該等基團包括：鹵素、$-NH_2$、(C_1-C_6烷基)NH、(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)N-、-N(C_1-C_3烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)H、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)、-CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)OH、-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-C(O)(C_1-C_6烷基)、C_6-C_{14}芳基、C_1-C_9雜芳基及C_3-C_8環烷基。另外，碳環之同一碳原子上的任何兩個氫原子中之每一者可經氧原子置換以形成側氧基(=O)取代基。

「二(烷基)胺基-」係指與兩個如上文所定義之烷基連接之氮原子。每一烷基可經獨立選擇。二(C_1-C_6烷基)胺基-之代表性實例包括(但不限於)$-N(CH_3)_2$、$-N(CH_2CH_3)(CH_3)$、$-N(CH_2CH_3)_2$、$-N(CH_2CH_2CH_3)_2$、$-N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$、$-N(CH(CH_3)_2)_2$、$-N(CH(CH_3)_2)(CH_3)$、$-N(CH_2CH(CH_3)_2)_2$、$-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)_2$、$-N(C(CH_3)_3)_2$、$-N(C(CH_3)_3)(CH_3)$及$-N(CH_3)(CH_2CH_3)$。氮原子上之兩個烷基當連同其所連接之氮一起時可形成3員至7員含氮雜環，其中雜環之碳原子中之至多兩者可經-N(H)-、-N(C_1-C_6烷基)-、-N(C_3-C_8環

烷基)-、-N(C_6-C_{14}芳基)-、-N(C_1-C_9雜芳基)-、-N(胺基(C_1-C_6烷基))-、-N(C_6-C_{14}芳基胺基)-、-O-、-S-、-S(O)-或-$S(O)_2$-所置換。

「鹵基」或「鹵素」係指-F、-Cl、-Br及-I。

「C_1-C_6鹵代烷基」係指如上文所定義且具有如下所述之特徵的C_1-C_6烷基，其中C_1-C_6烷基之氫原子中之一或多者已經-F、-Cl、-Br或-I所置換。各取代可獨立地選自-F、-Cl、-Br或-I。C_1-C_6鹵代烷基-之代表性實例包括(但不限於)-CH_2F、-CCl_3、-CF_3、CH_2CF_3、-CH_2Cl、-CH_2CH_2Br、-CH_2CH_2I、-$CH_2CH_2CH_2F$、-$CH_2CH_2CH_2Cl$、-$CH_2CH_2CH_2CH_2Br$、-$CH_2CH_2CH_2CH_2I$、-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Br$、-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2I$、-$CH_2CH(Br)CH_3$、-$CH_2CH(Cl)CH_2CH_3$、-$CH(F)CH_2CH_3$及-$C(CH_3)_2(CH_2Cl)$。

「雜芳基」係指含有至少一個選自雜原子氧、硫及氮之環原子的單環、雙環或多環芳環系統。C_1-C_9雜芳基之實例包括呋喃、噻吩、吲哚、氮雜吲哚、噁唑、噻唑、異噁唑、異噻唑、咪唑、N-甲基咪唑、吡啶、嘧啶、吡啡、吡咯、N-甲基吡咯、吡唑、N-甲基吡唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-三唑、1-甲基-1,2,4-三唑、1H-四唑、1-甲基四唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并異噁唑、苯并咪唑、N-甲基苯并咪唑、氮雜苯并咪唑、吲唑、喹唑啉、喹啉及異喹啉。雙環C_1-C_9雜芳基包括苯基、吡啶、嘧啶或噠啡環與在環中具有一或兩個氮原子、在環中具有一個氮原子連同一個氧原子或一個硫原子或具有一個O環原子或S

環原子之5員或6員單環雜芳基環稠合之彼等雜芳基。單環C_1-C_4雜芳基之實例包括2H-四唑、3H-1,2,4-三唑、呋喃、噻吩、噁唑、噻唑、異噁唑、異噻唑、咪唑及吡咯。雜芳基可未經取代或經一或多個基團取代，該等基團包括：C_1-C_6烷基、鹵基、鹵代烷基-、羥基、羥基(C_1-C_6烷基)-、-NH_2、胺基烷基-、二烷基胺基-、-COOH、-C(O)O-(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、N-烷基醯胺基-、-C(O)NH_2、(C_1-C_6烷基)醯胺基-或-NO_2。

「(雜芳基)烷基-」係指如上文所定義且具有如下所述之特徵的烷基，其中烷基之氫原子中之一或多者已經如上文所定義之雜芳基所置換。(C_1-C_9雜芳基)烷基-部分之實例包括2-吡啶基甲基、2-噻吩基乙基、3-吡啶基丙基、2-喹啉基甲基、2-吲哚基甲基及其類似者。(雜芳基)烷基可未經取代或經下列基團中之一或多者取代：鹵素、H_2N-、羥基、(C_1-C_6烷基)胺基-、二(C_1-C_6烷基)胺基-、(C_1-C_6烷基)C(O)N(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_6烷基)羧基醯胺基-、HC(O)NH-、$H_2NC(O)$-、(C_1-C_6烷基)NHC(O)-、二(C_1-C_6烷基)NC(O)-、NC-、羥基、C_1-C_6烷氧基-、C_1-C_6烷基-、HO_2C-、(C_1-C_6烷氧基)羰基-、(C_1-C_6烷基)C(O)-、C_6-C_{14}芳基-、C_1-C_9雜芳基-、C_3-C_8環烷基-、C_1-C_6鹵代烷基-、胺基(C_1-C_6烷基)-、(C_1-C_6烷基)羧基-、C_1-C_6羧基醯胺基烷基-或O_2N-。

術語「雜原子」係指硫、氮或氧原子。

「雜環」或「雜環基」係指至少一個環原子為雜原子之

單環、雙環及多環基團。雜環可為飽和或部分飽和的。例示性C_1-C_9雜環基包括(但不限於)氮丙啶、氧吭、環氧乙烯(oxirene)、硫雜環丙烷、吡咯啉、吡咯啶、二氫呋喃、四氫呋喃、二氫噻吩、四氫噻吩、二硫雜環戊烷、哌啶、1,2,3,6-四氫吡啶-1-基、四氫哌喃、哌喃、噻吩(thiane)、噻吩(thiine)、哌吩、噁吩、5,6-二氫-4H-1,3-噁吩-2-基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷、2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷、6-氧雜-3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷、7-氧雜-2,5-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷、2,7-二氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛烷、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛烷、3,6-二氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、3-氧雜-6-氮雜雙環[3.1.1]庚烷、3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基、5,7-二氧雜-2-氮雜雙環[2.2.2]辛烷、6,8-二氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、6-氧雜-3-氮雜雙環[3.1.1]庚烷、8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基、2-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基、1,3,3-三甲基-6-氮雜雙環[3.2.1]辛-6-基、3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-、7-甲基-3-氧雜-7,9-二氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基、9-氧雜-3-氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基、3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基、3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基、4-甲基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吩-7-基、噻吩、二噻吩及二噁烷。所涵蓋之雜環或環系統最少具有3個成員。因此，舉例而言，C_1雜環基將包括(但不限於)氧氮吭基(oxaziranyl)、二氮丙啶基及二氮雜環丙烯基，C_2雜

環基包括(但不限於)氮丙啶基、氧吭基及二吖丁啶基，C_9雜環基包括(但不限於)氮雜環癸基(azecanyl)、四氫喹啉基及全氫異喹啉基。雜環基可未經取代或經一或多個基團取代，該等基團包括：C_1-C_6烷基、鹵基、鹵代烷基-、羥基、羥基(C_1-C_6烷基)-、-NH_2、胺基烷基-、二烷基胺基-、-COOH、-C(O)O-(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、N-烷基醯胺基-、-C(O)NH_2、(C_1-C_6烷基)醯胺基-或-NO_2。

「雜環基(烷基)-」係指如上文所定義且具有如下所述之特徵的烷基，其中烷基之氫原子中之一或多者已經如上文所定義之雜環基所置換。雜環基(C_1-C_6烷基)-部分包括2-吡啶基甲基、1-哌啡基乙基、4-嗎啉基丙基、6-哌啡基己基及其類似者。雜環基(烷基)可未經取代或經下列基團中之一或多者取代：鹵素、H_2N-、(C_1-C_6烷基)胺基-、二(C_1-C_6烷基)胺基-、(C_1-C_6烷基)C(O)N(C_1-C_3烷基)-、(C_1-C_6烷基)羧基醯胺基-、HC(O)NH-、$H_2NC(O)$-、(C_1-C_6烷基)NHC(O)-、二(C_1-C_6烷基)NC(O)-、NC-、羥基、C_1-C_6烷氧基-、C_1-C_6烷基-、HO_2C-、(C_1-C_6烷氧基)羰基-、(C_1-C_6烷基)C(O)-、4員至7員單環雜環、C_6-C_{14}芳基-、C_1-C_9雜芳基-或C_3-C_8環烷基-。

「羥基烷基-」係指如上文所定義且具有如下所述之特徵的烷基，其中烷基之氫原子中之一或多者已經羥基所置換。C_1-C_6羥基烷基-部分之實例包括(例如)-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-$CH_2CH(OH)CH_2OH$、-$CH_2CH(OH)CH_3$、-$CH(CH_3)CH_2OH$及高碳數同系物。

「全氟烷基-」係指具有兩個或兩個以上氟原子之如上文所定義之烷基。C_1-C_6全氟烷基-之實例包括CF_3、CH_2CF_3、CF_2CF_3及$CH(CF_3)_2$。

「個體」為哺乳動物，例如人類、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、貓、馬、母牛、豬或非人類靈長類動物(諸如猴、黑猩猩、狒狒或大猩猩)。

如本文中所用之術語「視情況經取代」意謂視情況經取代之基團的至少一個氫原子經鹵素、$-NH_2$、-NH(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)、-N(C_1-C_3烷基)C(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)(C_1-C_6烷基)、-NHC(O)H、$-C(O)NH_2$、-C(O)NH(C_1-C_6烷基)、-C(O)N(C_1-C_6烷基)(C_1-C_6烷基)、-CN、羥基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基、-C(O)OH、-C(O)O(C_1-C_6烷基)、-C(O)(C_1-C_6烷基)、C_6-C_{14}芳基、C_1-C_9雜芳基或C_3-C_8環烷基取代。

代表性「醫藥學上可接受之鹽」包括(但不限於)(例如)水可溶性及水不可溶性鹽，諸如乙酸鹽、鋁鹽、安索鹽(amsonate，亦即4,4-二胺基芪-2,2-二磺酸鹽)、苄星青黴素鹽(benzathine salt，亦即N,N'-二苯甲基乙二胺鹽)、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、鉍鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、丁酸鹽、鈣鹽、乙二胺四乙酸鈣、樟腦磺酸鹽(camsylate/camphorsulfonate)、碳酸鹽、氯化物、膽鹼鹽、檸檬酸鹽、棒酸鹽(clavulariate)、二乙醇胺鹽、二鹽酸鹽、二磷酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙二磺酸鹽(樟腦磺酸鹽)、乙磺酸鹽(esylate/ethanesulfonate)、乙二胺

鹽、反式丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽(gluceptate/glucoheptonate)、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、六氟磷酸鹽、己基間苯二酚鹽(hexylresorcinate)、海卓胺鹽(hydrabamine salt，亦即N,N'-雙(脫氫松香基)乙二胺鹽)、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、1-羥基-2-萘甲酸鹽、3-羥基-2-萘甲酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽(2-羥基乙磺酸鹽)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、鋰鹽、鎂鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、扁桃酸鹽、葡甲胺鹽(1-脫氧-1-(甲基胺基)-D-山梨醇鹽)、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏液酸鹽(mucate)、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡萄胺銨鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽(4,4'-亞甲基雙-3-羥基-2-萘甲酸鹽或雙羥萘酸鹽(embonate))、泛酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、鉀鹽、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、鈉鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽、蘇拉酸鹽(suramate)、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽(teoclate，亦即8-氯-3,7-二氫-1,3-二甲基-1H-嘌呤-2,6-二酮)、三乙基碘化物、緩血酸胺鹽(2-胺基-2-(羥甲基)-1,3-丙二醇鹽)、戊酸鹽及鋅鹽。

「有效量」當結合本發明之化合物使用時，為可有效抑制個體體內之mTOR或PI3K之量。

本發明範圍內之一些化合物具有一或多個對掌性中心且本發明包括該等化合物之每一獨立對映異構體以及對映異構體之混合物。在本發明之化合物中存在多個對掌性中心

之情況下，本發明包括每一組合以及其混合物。除非明確指示特定立體化學或異構形式，否則意在涵蓋結構之所有對掌性、非對映體及外消旋形式。在此項技術中熟知如何(諸如)藉由解析外消旋形式或藉由自光學活性起始物質合成來製備光學活性形式。

本發明之化合物展現mTOR抑制活性且因此可用於抑制mTOR發揮作用之異常細胞生長。因此，本發明之化合物可有效治療與mTOR之異常細胞生長行為相關之病症，諸如再狹窄、動脈粥樣硬化、骨病、關節炎、糖尿病性視網膜病、牛皮癬、良性前列腺肥大、動脈粥樣硬化、炎症、血管生成、免疫病症、胰腺炎、腎病、癌症等。特定而言，本發明之化合物具有極好之癌細胞生長抑制作用且可有效治療癌症，較佳為可有效治療所有類型之實體癌及惡性淋巴瘤，且尤其可有效治療白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、結腸癌、胰腺癌、腎癌、胃癌、腦腫瘤、晚期腎細胞癌、急性淋巴母細胞白血病、惡性黑色素瘤、軟組織或骨肉瘤等。

本發明之化合物展現PI3激酶抑制活性，因此可用於抑制PI3激酶發揮作用之異常細胞生長。因此，本發明之化合物可有效治療與PI3激酶之異常細胞生長作用相關之病症，諸如再狹窄、動脈粥樣硬化、骨病、關節炎、糖尿病性視網膜病、牛皮癬、良性前列腺肥大、動脈粥樣硬化、炎症、血管生成、免疫病症、胰腺炎、腎病、癌症等。特定而言，本發明之化合物具有極好之癌細胞生長抑制作

用，可有效治療癌症，較佳所有類型之實體癌及惡性淋巴瘤，尤其白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、結腸癌、胰腺癌、腎癌、胃癌、腦腫瘤、晚期腎細胞癌、急性淋巴母細胞白血病、惡性黑色素瘤、軟組織或骨肉瘤等。

對於治療使用，通常採用標準及習知技術以醫藥組合物投與式I之藥理學活性化合物，該醫藥組合物包含至少一種該化合物作為必要活性成份以及醫藥學上可接受之固體或液體載劑及視情況醫藥學上可接受之佐劑及賦形劑。

本發明之醫藥組合物包括適用於經口、非經腸(包括皮下、肌肉內、皮內及靜脈內)、經支氣管或經鼻投藥之劑型。因此，若使用固體載劑，則可將製劑製為錠劑、以粉末或顆粒形式置於硬明膠膠囊中，或呈口含錠(troche)或含片(lozenge)形式。固體載劑可含有習知賦形劑，諸如黏合劑、填充劑、壓錠潤滑劑、崩解劑、濕潤劑及類似者。必要時，錠劑可藉由習知技術塗布薄膜。若使用液體載劑，則製劑可呈糖漿、乳液、軟明膠膠囊、注射用滅菌媒劑、水性或非水性液體懸浮液形式，或可為在使用前用水或其他適合媒劑複配之乾燥產品。液體製劑可含有習知添加劑，諸如懸浮劑、乳化劑、濕潤劑、非水性媒劑(包括食用油)、防腐劑以及調味劑及/或著色劑。對於非經腸投藥，媒劑通常至少大部分包含滅菌水，不過亦可使用鹽水溶液、葡萄糖溶液及類似者。亦可使用可注射懸浮液，在該狀況下，可使用習知懸浮劑。亦可將習知防腐劑、緩衝

劑及類似者添加至非經腸劑型中。投與直接於非經腸調配物中之式I化合物尤其適用。醫藥組合物係藉由對於含有適合量活性成份(亦即本發明之式I化合物)的所要製劑適合之習知技術製備。參見例如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第20版，Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000。

可達成治療作用之式I化合物之劑量不僅視諸如患者年齡、重量及性別以及投藥模式之因素而定，而且視所要之鉀通道活化活性程度及用於相關疾病之特定病症的特定化合物之效能而定。亦預期可以單位劑型投與特定化合物之治療及劑量且熟習此項技術者能相應地調整單位劑型以反映相對的活性程度。關於待用之特定劑量(及每日投藥之次數)之決定屬於醫師判斷範圍內，且可為了產生所要治療作用而藉由針對本發明之特定情況調定(titration)劑量來改變。

對於遭受或可能遭受如本文中所述之任何病狀的哺乳動物(包括人)而言，式I化合物或其醫藥組合物之合適劑量為每公斤體重約0.01 mg至10 mg之活性成份的量。對於非經腸投藥而言，靜脈內投藥之劑量可處於每公斤體重0.1 mg至1 mg範圍內。對於經口投藥而言，劑量可處於每公斤體重約0.1 mg至5 mg範圍內。活性成份較佳係以相等劑量一天分一至四次投與。然而，通常投與小劑量，且逐漸地增加劑量直至確定適於宿主在治療下之最佳劑量為止。

然而，應瞭解，實際上所投與之化合物之量應由醫師根

據有關情況來確定，該等有關情況包括待治療之病狀、對待投與之化合物的選擇、所選之投藥途徑、個別患者之年齡、重量及反應以及患者症狀之嚴重度。

本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的量可有效抑制個體體內之mTOR或PI3K。另外，可視情況使用活體外或活體內檢定來幫助識別最佳劑量範圍。待使用之確切劑量亦可視投藥途徑、病狀、所治療之病狀的嚴重性以及與所治療之個體有關之各種身體因素而定，且可根據健康照護之行醫者之判斷來確定。可經各種時段投與等效劑量，該等時段包括(但不限於)約每2小時、約每6小時、約每8小時、約每12小時、約每24小時、約每36小時、約每48小時、約每72小時、約每一週、約每兩週、約每三週、約每月及約每兩個月。與完全之治療過程相應之給藥次數及頻率應根據健康照護之行醫者的判斷來確定。本文中所述之有效劑量係指所投與之總量；亦即，若投與不止一種本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，則有效劑量相當於所投與之總量。

在一實施例中，本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與另一治療劑同時投與。

在一實施例中，可投與組合物，其包含有效量之本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及有效量之處於同一組合物內之另一治療劑。

其他治療劑之有效量為熟習此項技術者所熟知。然而，確定另一治療劑之最佳有效量範圍完全屬於熟習此項技術

者之技能範圍內。本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與另一治療劑可累加性地起作用，或在一實施例中，兩者可協同地起作用。在本發明之一實施例中，在向動物投與另一治療劑之情況下，本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的有效量低於其在不投與另一治療劑之情況下的有效量。在此狀況下，在不受理論限制之情況下，咸信本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與另一治療劑協同地起作用。

適用於製備式I化合物之方法闡述於下文實例中且概況於流程1-3中。

流程1：

熟習此項技術者應認識到，可對流程1-3進行修改以製備符合本發明之其他式I化合物及式I化合物之醫藥學上可接受之鹽。

在本文中使用下列縮寫且該等縮寫具有所指之釋義：ACN為乙腈，AcOH為乙酸，ATP為三磷酸腺苷，CHAPS為3[(3-膽醯胺基丙基)二甲基銨基]-丙磺酸，DEAD為偶氮二甲酸二乙酯，DIAD為偶氮二甲酸二異丙酯，DMAP為二甲基胺基吡啶，DMF為N,N-二甲基甲醯胺，DMF-DMA為二甲基甲醯胺二甲基縮醛，DMSO為二甲亞碸。Dowtherm™為聯苯($C_{12}H_{10}$)與二苯醚($C_{12}H_{10}O$)之共熔混合物。Dowtherm™為Dow Corning公司之註冊商標。DPBS為杜氏磷酸鹽緩衝生理食鹽水調配物(Dulbecco's Phosphate Buffered Saline Formulation)，EDTA為乙二胺四乙酸，ESI

表示電噴霧電離，EtOAc為乙酸乙酯，EtOH為乙醇，HEPES為4-(2-羥乙基)-1-哌啡乙磺酸，GMF為玻璃微纖維濾紙(Glass)，許氏鹼(Hunig's Base)為二異丙基乙胺，HPLC為高壓液相層析術，LPS為脂多醣，MeCN為乙腈，MeOH為甲醇，MS為質譜術，NEt_3為三乙胺，NMR為核磁共振，PBS為磷酸鹽緩衝生理食鹽水(pH 7.4)，RPMI 1640為緩衝液(Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA)，SDS為十二烷基硫酸鹽(鈉鹽)，SRB為磺醯羅丹明B，TBSCl為第三丁基二甲基矽烷基氯化物，TCA為三氯乙酸，TFA為三氟乙酸，THF為四氫呋喃，TLC為薄層層析術且TRIS為參(羥甲基)胺基甲烷。

方法

下列方法概述式I化合物之合成。提供下列實例以說明本發明之某些實施例，但不應將該等實例理解為限制本發明之範疇。

實例1：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三哄-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲之製備

步驟1：2-氯-4,6-二-嗎啉-4-基-[1,3,5]三哄之製備

在-10℃下，向三聚氯化氰(18.4 g，10 mmol)於丙酮(100 ml)及碎冰(500 g)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(30.0 g，過量)與嗎啉(17.4 g，20 mmol)之混合物。添加後，在室溫下攪拌反應混合物且持續1小時且用50 ml水稀釋。過濾所分離之白色固體且用水洗滌。使白色固體乾燥且過濾。發現粗產物為純的且無需純化即進入下一步驟。產量：25

g，87%；(M+H) 286.7

步驟2：4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺之製備

使2-氯-4,6-二-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩(1.4 g，4.9毫莫耳)、催化量之肆(三苯基膦)鈀(0)(70 mg，0.061毫莫耳)、2 M碳酸鈉溶液(3 mL)、4-胺基苯基硼酸四甲基乙二醇酯(1.6 g，7.3毫莫耳)及DME(100 mL)之混合物回流24小時。蒸發溶劑且將殘餘物溶解於二氯甲烷中且經由Celite™過濾。用水(200 mL)洗滌濾液且使有機層經硫酸鎂乾燥。過濾此有機層且蒸發溶劑。藉由矽膠管柱層析術來純化殘餘物且用乙酸乙酯/己烷(1:1)溶離得到1.40 g(83%產率)呈非晶形固體狀之4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺。(M+H) 343。

步驟3：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲之製備

在0℃下，向4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.20 g，0.40毫莫耳)於二氯甲烷(80 mL)中之混合物中添加三光氣(0.25 mg，0.84毫莫耳)及三乙胺(3 mL)。在0℃下，將混合物攪拌20分鐘且將4-胺基吡啶(0.10 g，0.83毫莫耳)添加至反應混合物中且再在室溫下攪拌2小時。蒸發溶劑且使殘餘物經受HPLC，使用乙腈/TFA作為移動相，得到98.2 mg(36%產率)之1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲。(M+H)=463.3。

關於使用異氰酸芳酯製備脲類之程序A：

向4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(140 mg，

0.40毫莫耳)與催化量之二甲基胺基吡啶(DMAP)於二氯甲烷(100 mL)中之經攪拌溶液中添加少量過量之異氰酸芳酯(0.61毫莫耳)。在室溫下將混合物攪拌48小時。將反應混合物濃縮至其原始體積之一半且藉由過濾收集所分離之沈澱物且用甲醇(15 ml)且繼而用二乙醚洗滌。在一些狀況下，藉由矽膠管柱層析術經由視產物之極性而定用合適溶劑進行溶離來純化所獲得之粗產物。

根據程序A製備下列化合物。

實例2：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-3-基脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.08 g，0.23毫莫耳)及異氰酸3-吡啶酯(30 mg，0.25毫莫耳)開始，分離出呈白色固體狀之標題化合物。藉由矽膠管柱層析術用10% MeOH:乙酸乙酯進行溶離來純化產物。產量：60 mg(56%)；(M+H)=463.5。

實例3：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-苯基脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(140 mg，0.40毫莫耳)及異氰酸苯酯(72 mg，0.61毫莫耳)開始，分離出呈白色固體狀之標題化合物。藉由矽膠管柱層析術用乙酸乙酯進行溶離來純化產物。產量：0.128 g(68%)(M+H)=462.3

實例4：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-噻吩-2-基脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(60 mg，0.17毫莫耳)及異氰酸2-噻吩酯(2-thienyl isocyanate)(18 mg，0.14毫莫耳)開始，在利用5%乙酸乙酯:甲醇進行溶離之矽膠管柱層析後，分離出呈灰色固體狀之標題化合物。產量：12 mg(14%)；(M+H)=470。

實例5：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-(4-甲基苯基)脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.140 g，0.40毫莫耳)及異氰酸4-甲基苯酯(74 mg，0.56毫莫耳)開始，分離出呈白色固體狀之標題化合物。產量：65 mg(33%)(M+H)= 476.4

實例6：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-(4-氟苯基)脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.140 g，0.40毫莫耳)及異氰酸4-氟苯酯(83 mg，0.61毫莫耳))開始，分離出65 mg(33%產率)之呈白色固體狀之標題標產物。(M+H)=480.3

實例7：1-(2,4-二甲氧基苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.140 g，0.40毫莫耳)及異氰酸2,4-二甲氧基苯酯(131 mg，0.73毫莫耳)開始，分離出呈白色固體狀之標題化合物。產量：76 mg(36 %)；(M+H)=522.4

實例8：1-(4-氯苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-

2-基)苯基]-脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯胺(0.140 g，0.40毫莫耳)及異氰酸4-氯苯酯(94 mg，0.61毫莫耳)開始，分離出呈白色固體狀之標題化合物。產量：60 mg(30%)；(M+H)=496.3

實例9：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]-3-(4-甲氧基苯基)脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯胺(0.140 g，0.40毫莫耳)及異氰酸4-甲氧基苯酯(91 mg，0.63毫莫耳)開始，分離出呈白色固體狀之標題化合物。產量：48 mg(24%)；(M+H)=492.3

實例10：(4-氯苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯胺(0.140 g，0.40毫莫耳)及異氰酸4-氯苯酯(94 mg，0.61毫莫耳)開始，分離出呈白色固體狀之標題化合物。產量：60 mg(30%)；(M+H)=496.3

實例11：(2,4-二氟苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯胺(0.105 g，0.30毫莫耳)及異氰酸2,4-二氟苯酯(71 mg，0.45毫莫耳)開始，分離出呈白色固體狀之標題化合物。產量：40 mg(27%)；(M+H)=498.6

實例12：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]-

3-乙基脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯胺(0.130 g，0.38毫莫耳)及異氰酸乙酯(260 mg，10倍過量)開始，分離出呈白色固體狀之標題化合物。產量：38 mg(25%)；(M+H)=414.4

實例13：3-{[4-(4-{[(4-氟苯基)胺甲醯基]-胺基}苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基]胺基}吖丁啶-1-甲酸第三丁酯之製備

步驟1：2,4-二氯-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吡之製備

在-10℃下，向三聚氯化氰(18.4 g，10 mmol)於丙酮(100 ml)及碎冰(500 g)中之經攪拌溶液中添加三乙胺(30.0 g，過量)與嗎啉(8.7 g，10 mmol)之混合物。添加後，在室溫下攪拌反應混合物且持續1小時且用50 ml水稀釋。過濾所分離之白色固體且用水洗滌。使白色固體乾燥且過濾。發現粗產物為純的且無需純化即進入下一步驟。產量：18 g，76%；(M+H) 236.4

步驟2：3-(4-氯-6-嗎啉-1,3,5-三吡-2-2-基胺基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯之製備

向2,4-二氯-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吡(2.35 g，10 mmol)於丙酮(50 ml)及碎冰中之經攪拌溶液中，緩慢添加三乙胺與1-boc-3-(胺基)吖丁啶(1.72 g)之混合物。將反應混合物在室溫下攪拌6小時且過濾所分離之固體。使產物乾燥且無需純化即進入下一步驟。產量：3.0 g(81%)；(M+H) 373

步驟3：第三丁基-3-4-(4-(4-胺基苯基)-6-嗎啉-1,3,5-三

咁-2-基胺基)吖丁啶-1-甲酸酯之製備

使3-(4-氯-6-嗎啉-1,3,5-三咁-2-2-基胺基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(1.1 g，3.0毫莫耳)、催化量之肆(三苯基膦)鈀(0)(70 mg，0061毫莫耳)、2 M碳酸鈉溶液(3 mL)、4-胺基苯基硼酸四甲基乙二醇酯(0.97 g，4.5毫莫耳)、DME(100 mL)之混合物回流24小時。蒸發溶劑且將殘餘物溶解於二氯甲烷中且經由Celite™過濾。用水(200 mL)洗滌有機層且經硫酸鎂乾燥。將其過濾且蒸發溶劑。在矽膠管柱上使用乙酸乙酯/己烷(1:1)作為溶離劑對殘餘物進行層析，得到0.86 g(68%產率)之第三丁基-3-4-(4-(4-胺基苯基)-6-嗎啉-1,3,5-三咁-2-基胺基)吖丁啶-1-甲酸酯。(M+H) 428

步驟4：3-{[4-(4-{[(4-氟苯基)胺甲醯基]胺基}苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三咁-2-基]胺基}吖丁啶-1-甲酸第三丁酯之製備

將3-{[4-(4-胺基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三咁-2-基]胺基}吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.23 mmol)、4-氟苯基異氰酸酯(63 mg，0.46 mmol)及DMAP(5 mg)之混合物在室溫下攪拌24小時之時段。最後，濃縮反應混合物且藉由Gilson HPLC使用ACN/水及TFA進行純化。白色固體；產量：40 mg(30%)；(M+H) 565.6

實例14：3-[(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(苯基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三咁-2-基)胺基]吖丁啶-1-甲酸第三丁酯之製備

自3-{[4-(4-胺基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三咁-2-基]胺基}吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(140 mg，0.32 mmol)、異氰酸

苯酯(58 mg，0.49 mmol)及DMAP(5 mg)開始製備標題化合物，其中在室溫下攪拌24小時之時段。最後，濃縮反應混合物且藉由Gilson HPLC使用ACN/水及TFA進行純化。白色固體；產量：40 mg(31%)；(M+H) 547.6

實例15：3-[(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-3-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)胺基]吖丁啶-1-甲酸第三丁酯之製備

自3-{[4-(4-胺基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]胺基}吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(140 mg，0.32 mmol)、3-吡啶基異氰酸酯(70 mg，0.58 mmol)及DMAP(5 mg)開始製備標題化合物，其中在室溫下攪拌24小時之時段。最後，濃縮反應混合物且藉由Gilson HPLC使用ACN/水及TFA進行純化。白色固體；產量：40 mg(23%)；(M+H) 548.7。

實例16：3-{[4-(4-{[(4-甲基苯基)胺甲醯基]胺基}苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]胺基}吖丁啶-1-甲酸第三丁酯之製備

自3-{[4-(4-胺基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]胺基}吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(130 mg，0.27 mmol)、異氰酸4-甲苯酯(40 mg，0.30 mmol)及DMAP(5 mg)開始製備標題化合物，其中在室溫下攪拌24小時之時段。最後，濃縮反應混合物且藉由Gilson HPLC使用ACN/水及TFA進行純化。白色固體；產量：85 mg(47%)；(M+H) 561.6。

實例17：1-{4-[4-(吖丁啶-3-基胺基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-苯基脲之製備

在室溫下向3-[(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(苯基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)胺基]吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(30 mg，0.055毫莫耳)於DCM(20 ml)中之經攪拌溶液中添加TFA(1.5 ml)且攪拌24小時。最後，濃縮反應混合物且藉由Gilson HPLC使用ACN/水及TFA進行純化。產量：20(83%)；(M+H) 447。

實例18：1-{4-[4-(吖丁啶-3-基胺基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備

在室溫下向3-[(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-3-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)胺基]吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(30 mg，0.055毫莫耳)於DCM(20 ml)中之經攪拌溶液中添加TFA(1.5 ml)且攪拌24小時。最後，濃縮反應混合物且藉由Gilson HPLC使用ACN/水及TFA進行純化。產量：21(83%)；(M+H) 448.5。

實例19：1-{4-[4-(吖丁啶-3-基胺基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-(4-氟苯基)脲之製備

在室溫下向3-[(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(4-氟-苯基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)胺基]吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(30 mg，0.053毫莫耳)於DCM(20 ml)中之經攪拌溶液中添加TFA(1.5 ml)且攪拌24小時。最後，濃縮反應混合物且藉由Gilson HPLC使用ACN/水及TFA進行純化。產量：20(83%)；(M+H) 465.5。

實例20：1-{4-[4-(吖丁啶-3-基胺基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-(4-甲基苯基)脲之製備

在室溫下向3-[(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(4-甲基-苯基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)胺基]吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(130 mg，0.23毫莫耳)於DCM(20 ml)中之經攪拌溶液中添加TFA(1.5 ml)且攪拌24小時。最後，濃縮反應混合物且藉由Gilson HPLC使用ACN/水及TFA進行純化。產量：40(37%)；(M+H) 461.5。

實例21：3-[(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)胺基]吖丁啶-1-甲酸第三丁酯之製備

在0℃下，向3-{[4-(4-胺基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]胺基}吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg，0.47 mmol)於DCM(100 ml)中之經攪拌溶液中，緩慢添加三光氣(300 mg)及三乙胺(3 ml)。將反應混合物攪拌15分鐘且添加4-胺基吡啶(200 mg，2.1 mmol)。在室溫下將反應混合物攪拌24小時且濃縮。用冷水中止反應且過濾所分離之固體且用水洗滌。使產物乾燥且藉由Gilson HPLC來純化。產量：100 mg(40%)；(M+H) 548.6

實例22：1-{4-[4-(吖丁啶-3-基胺基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備

在室溫下向3-[(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)胺基]吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(40 mg，0.073毫莫耳)於DCM(20 ml)中之經攪拌溶液中添加TFA(1.5 ml)且攪拌24小時。最後，濃縮反應混合物且藉由Gilson HPLC使用ACN/水及TFA進行純化。產量：26

(81%)；(M+H) 448.5。

實例23：1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-苯基脲之製備

步驟1：3-(4-氯-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷之製備

向2,4-二氯-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩(1.5 g，6.5 mmol)之經攪拌的丙酮/碎冰懸浮液中添加8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(980 mg，6.5 mmol)及三乙胺(3 ml)且在室溫下攪拌6小時。最後，過濾所分離之固體且用水洗滌。發現粗產物之純度足以供進一步轉化用。產量：2.0 g(99%)；mp. 118；(M+H) 313.1

步驟2：4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯胺之製備

使3-(4-氯-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(2.0 g，6.4 mmol)、催化量之肆(三苯基膦)鈀(0)(100 mg)、2 M碳酸鈉溶液(5 mL)、4-胺基苯基硼酸四甲基乙二醇酯(1.5 g，6.43毫莫耳)、DME(200 mL)之混合物回流24小時。蒸發溶劑且將殘餘物溶解於二氯甲烷中且經由Celite™過濾。用水(200 mL)洗滌有機層且經硫酸鎂乾燥。將其過濾且蒸發溶劑。在矽膠管柱上使用乙酸乙酯/己烷(1:1)作為溶離劑對殘餘物進行層析，得到1.4 g(59%產率)之標題產物。mp. 154；(M+H) 369.4。

步驟3：1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-苯基脲之製備

自4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯胺(120 mg，0.32 mmol)、異氰酸苯酯(80 mg，0.67 mmol)及DMAP(5 mg)開始製備標題化合物，其中在室溫下攪拌24小時之時段。最後，濃縮反應混合物且藉由Gilson HPLC使用ACN/水及TFA進行純化。白色固體；mp：242；產量：35 mg(28%)；(M+H) 488.56

實例24：1-(4-氟苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲之製備

自4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯胺(100 mg，0.27 mmol)、4-氟苯基異氰酸酯(50 mg，0.36 mmol)及DMAP(5 mg)開始製備標題化合物，其中在室溫下攪拌24小時之時段。最後，濃縮反應混合物且藉由Gilson HPLC使用ACN/水及TFA進行純化。白色固體；mp：248；產量：86 mg(86%)；(M+H) 506.4

實例25：1-(4-甲基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲之製備

自4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯胺(100 mg，0.27 mmol)、4-甲苯基異氰酸酯(60 mg，0.45 mmol)及DMAP(5 mg)開始製備標題化合物，其中在室溫下攪拌24小時之時段。最後，濃縮反應混合物且藉由Gilson HPLC使用ACN/水及TFA進行純化。白色固體；mp：228；產量：80 mg(80%)；(M+H) 502.4

按照如實例25中所概述之程序來製備實例26至32中所述之化合物。

實例26：1-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-甲基脲 (M+H) 452.53

實例27：[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺基甲酸2-羥基乙酯(M+H) 483.54

實例28：1-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲 (M+H) 612.8

實例29：1-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-乙基脲 (M+H) 466.56

實例30：1-環丙基-3-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲 (M+H) 478.55

實例31：1-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲 (M+H) 515

實例32：1-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(羥甲基)苯基]脲 (M+H) 544.6

實例33：4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯胺之製備

步驟1：4-(4,6-二氯-1,3,5-三吩-2-基)嗎啉之合成

在-78℃下，向三聚氯化氰(2.5 g，13.5 mmol)於CH_2Cl_2(150 mL)中之溶液中逐滴添加嗎啉(1.14 g，13.5 mmol)，繼而添加Et_3N(3.0 mL，21.5 mmol)。在-78℃下將所得反應混合物攪拌20 min，且接著用CH_2Cl_2稀釋。用水及鹽水洗滌有機相且經$MgSO_4$乾燥。在真空中移除溶劑，得到呈白色結晶固體狀之標題化合物(3.027 g，95%產

率)。MS(ESI) m/z 235.1。

步驟2：8-(4-氯-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3,2,1]辛烷之合成

向4-(4,6-二氯-1,3,5-三吩-2-基)嗎啉(2.34 g，10 mmol)於CH_2Cl_2(100 mL)中之溶液中添加3-氧雜-8-氮雜雙環[3,2,1]辛烷鹽酸鹽(1.645 g，11 mmol)及Et_3N(4.2 mL，30 mmol)。在室溫下將混合物攪拌隔夜。用水及鹽水洗滌反應混合物且經$MgSO_4$乾燥。在真空中移除溶劑，得到呈白色固體狀之標題化合物(3.0 g，96%產率)。MS(ESI) m/z 312.1。

步驟3：4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯胺之合成

向10 mL小瓶中添加8-(4-氯-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3,2,1]辛烷(311 mg，1.0 mmol)、4-胺基苯基硼酸四甲基乙二醇酯(328 mg，1.5 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(58 mg，5 mol%)、1,2-二甲氧乙烷(DME，2.5 mL)及2 M Na_2CO_3水溶液(1.5 mL)。在微波爐中將所得混合物在130℃下加熱30 min。將反應混合物冷卻至室溫。用EtOAc萃取水相且使合併之有機相經由($MgSO_4$)乾燥。在減壓下移除溶劑且使殘餘物經受HPLC分離得到呈灰白色固體狀之標題化合物(280 mg，76%產率)。MS(ESI) m/z 369.2。

實例34：1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備

向4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯胺(22 mg，0.06 mmol)於$CHCl_3$(1 mL)中之溶液中添加Et_3N(25 mL，0.18 mmol)及三光氣(18 mg，0.06 mmol)。將混合物在室溫下攪拌15 min且添加4-胺基吡啶(17 mg，0.18 mmol)。在室溫下將混合物攪拌隔夜。移除溶劑且使殘餘物經受HPLC分離，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1TFA鹽，8.8 mg，24%產率)。MS(ESI) m/z 489.2。

實例35：4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺之製備

按照實例34中所述之程序，4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯胺(22 mg，0.06 mmol)、三光氣(18 mg，0.06 mmol)及4-胺基苯甲醯胺(25 mg，0.18 mmol)之反應得到呈灰白色固體狀之標題化合物(10.6 mg，33%產率)。MS(ESI) m/z 531.2。

實例36：1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備

按照實例34中所述之程序，4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯胺(22 mg，0.06 mmol)、三光氣(18 mg，0.06 mmol)及3-胺基吡啶(17 mg，0.18 mmol)之反應得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1TFA鹽，14.8 mg，41%產率)。MS(ESI) m/z 489.5。

實例37：1-(4-氟苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮

雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備

按照實例34中所述之程序，4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯胺(22 mg，0.06 mmol)、三光氣(18 mg，0.06 mmol)及4-氟苯胺(20 mg，0.18 mmol)之反應得到呈灰白色固體狀之標題化合物(14.8 mg，49%產率)。MS(ESI) m/z 506.5。

實例38：1-[4-(羥甲基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備

按照實例34中所述之程序，4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯胺(22 mg，0.06 mmol)、三光氣(18 mg，0.06 mmol)及4-胺基苯甲醇(22 mg，0.18 mmol)之反應得到呈灰白色固體狀之標題化合物(9.6 mg，31%產率)。MS(ESI) m/z 518.5。

實例39：1-[4-(2-羥乙基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備

按照實例34中所述之程序，4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯胺(22 mg，0.06 mmol)、三光氣(18 mg，0.06 mmol)及4-胺基苯乙醇(24 mg，0.18 mmol)之反應得到呈灰白色固體狀之標題化合物(10.6 mg，33%產率)。MS(ESI) m/z 532.5。

實例40：4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲

酸2-(二乙基胺基)乙酯之製備

按照實例34中所述之程序，4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯胺(22 mg，0.06 mmol)、三光氣(18 mg，0.06 mmol)及鹽酸普魯卡因(procaine hydrochloride)(50 mg，0.18 mmol)之反應得到呈灰白色固體狀之標題化合物(1TFA鹽，14.6 mg，33%產率)。MS(ESI) m/z 613.6。

實例41：1-(4-甲基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲之製備

按照實例34中所述之程序，4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯胺(22 mg，0.06 mmol)、三光氣(18 mg，0.06 mmol)及對甲苯胺(20 mg，0.18 mmol)之反應得到呈灰白色固體狀之標題化合物(9.2 mg，31%產率)。MS(ESI) m/z 502.5。

實例42：1-(4-氰基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲之製備

按照實例34中所述之程序，4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯胺(22 mg，0.06 mmol)、三光氣(18 mg，0.06 mmol)及4-胺基苯甲腈(21 mg，0.18 mmol)之反應得到呈灰白色固體狀之標題化合物(14.3 mg，46%產率)。MS(ESI) m/z 513.5。

實例43：1-[4-(4-甲基哌吡-1-基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲之製備

按照實例34中所述之程序，4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯胺(22 mg，0.06 mmol)、三光氣(18 mg，0.06 mmol)及4-(4-甲基哌吡-1-基)苯胺(54 mg，0.18 mmol)之反應得到呈灰白色固體狀之標題化合物(2TFA鹽，3.2 mg，7%產率)。MS(ESI) m/z 586.6。

實例44：1-異丙基-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲之製備

按照實例34中所述之程序，4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯胺(22 mg，0.06 mmol)、三光氣(18 mg，0.06 mmol)及異丙基胺(11 mg，0.18 mmol)之反應得到呈灰白色固體狀之標題化合物(13.6 mg，50%產率)。MS(ESI) m/z 454.5。

實例45：1-(2-羥乙基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲之製備

按照實例34中所述之程序，4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯胺(22 mg，0.06 mmol)、三光氣(18 mg，0.06 mmol)及乙醇胺(11 mg，0.18 mmol)之反應得到呈灰白色固體狀之標題化合物(14.4 mg，53%產率)。MS(ESI) m/z 456.5。

實例46：1-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-{4-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲(MS (ES+) 513.62 (M+H)+)之製備

實例47：1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]

辛-3-基)-1,3,5-三呾-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲(MS (ESI) m/z 489.3)之製備

實例48：1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三呾-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲(mp：258℃；MS (ESI) m/z 489.3)之製備

按照如實例1步驟3中所概述之程序，製備下列化合物。

實例49：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三呾-2-基)苯基]-3-(2-甲基吡啶-4-基)脲MS (ESI) m/z 477.3。

實例50：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三呾-2-基)苯基]-3-[4-(2-羥乙基)苯基]脲MS (ESI) m/z 506.4。

實例51：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三呾-2-基)苯基]-3-[4-(羥甲基)苯基]脲。

實例52：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三呾-2-基)苯基]-3-[4-(1-羥乙基)苯基]脲MS (ESI) m/z 506.4。

實例53：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三呾-2-基)苯基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]脲MS (ESI) m/z 530.2。

實例54：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三呾-2-基)苯基]-3-(4-羥基苯基)脲MS (ESI) m/z 478.2。

實例55：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三呾-2-基)苯基]-3-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]脲MS (ESI) m/z 530.5。

實例56：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三呾-2-基)苯基]-3-{4-[2,2,2-三氟-1-羥基-1-(三氟甲基)乙基]苯基}脲MS (ESI) m/z 621.54。

實例57：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三呾-2-基)苯基]-

3-[3-(1-羥乙基)苯基]脲MS (ESI) m/z 506.3。

實例58：4-({[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸甲酯MS (ESI) m/z 520.3。

實例59：1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備

步驟1：在室溫下向NaH(50%，460 mg)於無水THF中之經攪拌溶液中緩慢添加四氫-2H-哌喃-4-醇(1.02 g，10 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌30 min且緩慢添加於THF(50 ml)中之2,4-二氯-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩(2.35 g，10 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌48小時且用冰冷水緩慢中止反應。將其用$CHCl_3$萃取；用水充分洗滌且經無水$MgSO_4$乾燥。將其過濾且濃縮，且藉由矽膠管柱層析術用40%乙酸乙酯:己烷進行溶離來純化2-氯-4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三吩。產量：1.5 g，50%；白色固體；mp：91℃；MS (ESI) m/z 301.52

步驟2：藉由如實例1步驟2中所述之程序來製備4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯胺。自2-氯-4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三吩(1.5 g，4.9 mmol)開始，在使用矽膠管柱層析術(用乙酸乙酯溶離)進行純化後，分離出980 mg(56%產率)之產物。Mp. 188℃；MS (ESI) m/z 358.2。

步驟3：藉由如實例1步驟3中所述之程序製備1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲。自4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-

基氧基)-1,3,5-三哄-2-基]苯胺(212 mg，0.59 mmol)開始，分離出190 mg(產率：67%)之呈白色固體狀之最終產物。mp 238℃；MS (ESI) m/z 478.3。

實例60：1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三哄-2-基]苯基}-3-苯基脲之製備

藉由使4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三哄-2-基]苯胺與相應異氰酸苯酯反應來製備1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三哄-2-基]苯基}-3-苯基脲。藉由Gilson HPLC來純化產物。MS (ESI) m/z 476.5。

實例61：1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三哄-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備

藉由使4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三哄-2-基]苯胺與相應3-吡啶基異氰酸酯反應來製備1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三哄-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲。藉由Gilson HPLC來純化產物。MS (ESI) m/z 477.53。

實例62：1-[4-(羥甲基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三哄-2-基]苯基}脲之製備

藉由如實例1步驟3中所述之三光氣程序來製備1-[4-(羥甲基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三哄-2-基]苯基}脲。藉由Gilson HPLC來純化產物。MS (ESI) m/z 506.6。

實例63：1-(2-甲基吡啶-4-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四

氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲之製備

藉由如實例1步驟3中所述之三光氣程序來製備1-(2-甲基吡啶-4-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲。藉由Gilson HPLC來純化產物。MS (ESI) m/z 491.5。

實例64：1-[2-(甲基胺基)乙基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲之製備

藉由如實例1步驟3中所述之三光氣程序來製備1-[2-(甲基胺基)乙基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲。藉由Gilson HPLC來純化產物。MS (ESI) m/z 457.54。

實例65：1-(3-乙醯基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲之製備

藉由使4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三吡-2-基]苯胺與相應3-乙醯基異氰酸酯反應來製備1-(3-乙醯基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲。藉由Gilson HPLC來純化產物。MS (ESI) m/z 518.58。

實例66：1-[4-(二甲基胺基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲之製備

藉由使4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三吡-2-基]苯胺與相應4-(N,N-二甲基胺基)苯基異氰酸酯反應來製備1-[4-(二甲基胺基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基氧基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲。

藉由Gilson HPLC來純化產物。MS (ESI) m/z 519.61。

實例67：4-[3-{4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2基)苯基}脲基]苯甲酸之製備

向4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)苯甲酸甲酯(1.4 g，2.69 mmol)、THF(10 mL)、MeOH(5 mL)及H_2O(2.5 mL)之經攪拌混合物中添加$LiOH.H_2O$(339 mg，8.07 mmol)，接著在回流下加熱8小時。濃縮且添加H_2O(5 mL)，接著用2 N HCl酸化。過濾固體，用H_2O洗滌且加以乾燥，得到呈黃褐色固體狀之產物(1.3 g，96%產率)；MS (ESI) m/z=506.3。

實例68：N-(2-(二甲基胺基)乙基)-4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)苯甲醯胺之製備

將4-[3-{4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2基)苯基}脲基]苯甲酸(150 mg，0.297 mmol)、許氏鹼(303 μL，1.782 mmol)、HBTU(563 mg，1.485 mmol)於2 mL NMP中之經攪拌溶液在室溫下攪拌1小時 且添加N',N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(130 μL，1.188 mmol)，接著攪拌隔夜。添加CH_2Cl_2(40 mL)且用飽和$NaHCO_3$及H_2O洗滌。濃縮且藉由矽膠層析(CH_2Cl_2:MeOH:於MeOH中之7 N NH_3(10:1:0.22))純化，得到呈白色固體狀之產物(98 mg，57%產率)；MS (ESI) m/z=576.4。

實例68：呈HCl鹽形式之N-(2-(二甲基胺基)乙基)-4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)苯甲醯胺的製備

向N-(2-(二甲基胺基)乙基)-4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三哄-2-基)苯基)脲基)苯甲醯胺(72 mg，0.125 mmol)及MeOH(1 mL)中添加於二噁烷(1 mL)中之4 N HCl且攪拌3小時。過濾固體且用乙醚洗滌，得到呈白色固體狀之產物(73 mg，產率=95%)；MS (ESI) m/z=576.4。

實例69：1-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌哄-1-羰基)苯基)脲鹽酸鹽之製備

根據實例68使4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三哄-2基)苯基)脲基)苯甲酸(150 mg，0.297 mmol)、許氏鹼(303 μL，1.782 mmol)、HBTU(563 mg，1.485 mmol)於2 mL NMP中之經攪拌溶液與1-甲基哌哄(132 μL，1.188 mmol)反應，得到呈白色固體狀之1-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌哄-1-羰基)苯基)脲(95 mg，54%產率)；MS (ESI) m/z=588.4。

向1-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌哄-1-羰基)苯基)脲(70 mg，0.119 mmol)及MeOH(1 mL)中添加於二噁烷(1 mL)中之4 N HCl，攪拌3小時。過濾固體且用乙醚洗滌，得到呈白色固體狀之產物(74 mg，產率=100%)。

實例70：4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三哄-2-基)苯基)脲基)-N-甲基苯甲醯胺之製備

根據實例68使4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三哄-2基)苯基)脲基)苯甲酸(150 mg，0.297 mmol)、許氏鹼(303 μL，1.782 mmol)、HBTU(563 mg，1.485 mmol)於2 mL

NMP中之經攪拌溶液與甲胺(594 μL，於THF中之2 M溶液)反應，得到呈白色固體狀之產物(118 mg，77%產率)；MS (ESI) m/z=519.3。

實例71：N-(2-(二甲基胺基)乙基)-4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N-甲基苯甲醯胺鹽酸鹽之製備

根據實例68使4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2基)苯基)脲基)苯甲酸(150 mg，0.297 mmol)、許氏鹼(303 μL，1.782 mmol)、HBTU(563 mg，1.485 mmol)於2 mL NMP中之經攪拌溶液與N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺(154 μL，1.188 mmol)反應，得到呈白色固體狀之N-(2-(二甲基胺基)乙基)-4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N-甲基苯甲醯胺(88 mg，50%產率)；MS (ESI) m/z=590.2。

向N-(2-(二甲基胺基)乙基)-4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N-甲基苯甲醯胺(55 mg，0.127 mmol)及MeOH(1 mL)中添加於二噁烷(1 mL)中之4 N HCl且攪拌3小時。過濾固體且用乙醚洗滌，得到呈白色固體狀之產物(70 mg，產率=88%)。

實例72：1-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-N-嗎啉基哌啶-1-羰基)苯基)脲之製備

根據實例68，使4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2基)苯基)脲基)苯甲酸(50 mg，0.099 mmol)、許氏鹼(103 μL，0.594 mmol)、HBTU(188 mg，0.495 mmol)於1 mL

NMP中之經攪拌溶液與4-(哌啶-4-基)嗎啉(67 mg，0.396 mmol)反應。蒸發溶劑且藉由HPLC純化，得到產物(40.1 mg，62%產率)；MS (ESI) m/z=658.7。

實例73：4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)-N-(喹啶-3-基)苯甲醯胺之製備

根據實例68使4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2基)苯基)脲基)苯甲酸(50 mg，0.099 mmol)、許氏鹼(103 μL，0.594 mmol)、HBTU(188 mg，0.495 mmol)於2 mL NMP中之溶液與喹啶-3-胺(79 mg，0.396 mmol)反應。蒸發溶劑且藉由HPLC純化，得到產物(24.3 mg，40%產率)；MS (ESI) m/z=614.7。

實例74：1-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)脲之製備

根據實例68使4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2基)苯基)脲基)苯甲酸(50 mg，0.099 mmol)、許氏鹼(103 μL，0.594 mmol)、HBTU(188 mg，0.495 mmol)於2 mL NMP中之溶液與4-[1-吡咯啶基]哌啶(61 mg，0.396 mmol)反應。蒸發溶劑且藉由HPLC純化，得到呈白色固體狀之產物(37 mg，58%產率)；MS (ESI) m/z=642.7。

實例75：1-(4-(1,4'-二哌啶-1'-羰基)苯基)-3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲之製備

根據實例68，使4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2基)苯基)脲基)苯甲酸(50 mg，0.099 mmol)、許氏鹼(103 μL，0.594 mmol)、HBTU(188 mg，0.495 mmol)於2 mL

NMP中之溶液與1,4'-二哌啶(67 mg，0.396 mmol)反應。蒸發溶劑且藉由HPLC純化，得到呈白色固體狀之產物(39 mg，60%產率)；MS (ESI) m/z=656.8。

實例76：1-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲之製備

根據實例68，使4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2基)苯基)脲基)苯甲酸(50 mg，0.099 mmol)、許氏鹼(103 μL，0.594 mmol)、HBTU(188 mg，0.495 mmol)於2 mL NMP中之溶液與N,N-二甲基哌啶-4-胺(51 mg，0.396 mmol)反應。蒸發溶劑且藉由HPLC純化，得到產物(30.6 mg，52%產率)；MS (ESI) m/z=616.7。

實例77：1-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌吩-1-羰基)苯基)脲之製備

根據實例68，使4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2基)苯基)脲基)苯甲酸(50 mg，0.099 mmol)、許氏鹼(103 μL，0.594 mmol)、HBTU(188 mg，0.495 mmol)於2 mL NMP中之溶液與哌吩(34 mg，0.396 mmol)反應。蒸發溶劑且藉由HPLC純化，得到產物(17.2 mg，30%產率)；MS (ESI) m/z=573.6。

實例78：1-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-(吡啶-2-基)乙醯基)苯基)脲之製備

根據實例68，使4-(3-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2基)苯基)脲基)苯甲酸(50 mg，0.099 mmol)、許氏鹼(103 μL，0.594 mmol)、HBTU(188 mg，0.495 mmol)於2 mL

NMP中之溶液與吡啶-2-基甲胺(43 mg，0.396 mmol)反應。

蒸發溶劑且藉由HPLC純化，得到產物(9 mg，15%產率)；MS (ESI) m/z=596.6。

3-(4,6-二氯-1,3,5-三吩-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷之製備

在0℃下，經由加料漏斗經15分鐘向三聚氯化氰(2.00 g，10.85毫莫耳)於丙酮(20 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽(1.46 g，9.76毫莫耳)於飽和$NaHCO_3$水溶液(25 mL)及丙酮(25 mL)中之溶液。在0℃下將反應物攪拌2小時，接著過濾以收集白色沈澱物。用水(25 mL)洗滌沈澱物且加以乾燥。藉由管柱層析術(乙酸乙酯/己烷(30:70))來純化粗產物，提供呈白色固體狀之3-(4,6-二氯-1,3,5-三吩-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(1.55 g)。

製備3-(4-氯-6-(經取代之胺基)-1,3,5-三吩-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷之程序：

向3-(4,6-二氯-1,3,5-三吩-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(0.085 g，0.33毫莫耳)及Na_2CO_3(0.041 g，0.39毫莫耳)於丙酮(1 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加所需胺(0.36毫莫耳)。將溶液加熱至55℃且攪拌2小時，接著濃縮，提供粗製的胺基-三吩，其無需純化即可直接使用。根據此程序，製備下列化合物。

3-(4-氯-6-(哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷

(310.3, M+H)

3-(4-氯-6-(吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷

(296.3, M+H)

2-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-1,3,5-三吩-2-基胺基)乙基胺基甲酸第三丁酯

(385.3, M+H)

2-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-1,3,5-三吩-2-基胺基)乙醇

(286.3, M+H)

4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-N-苯基-1,3,5-三吩-2-胺

(318.3, M+H)

4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-N-環己基-1,3,5-三吩-2-胺

(324.3, M+H)

3-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-1,3,5-三吩-2-基胺基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯

(397.3, M+H)

製備4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(經取代之胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯胺之方法

用N_2對微波小瓶中之雙胺基三吩氯化物(0.33毫莫耳)於甲苯(2 mL)、乙醇(2 mL)及2 M Na_2CO_3水溶液(0.700 mL)中之懸浮液進行鼓泡歷時5分鐘。添加$Pd(PPh_3)_4$(0.021

mg，0.018毫莫耳)及4-胺基苯基硼酸四甲基乙二醇酯(0.094 mg，0.43毫莫耳)且密封小瓶，且加熱至110℃，歷時1小時。將混合物冷卻且經由Celite™過濾。用乙酸乙酯洗滌濾餅且用鹽水洗滌濾液，乾燥且濃縮。藉由HPLC(Waters系統，於含有0.05% NH_4OH之H_2O中之5%-70% CH_3CN)來純化粗物質，提供芳基-經取代之三吡化合物。根據此程序，製備下列化合物。

4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(哌啶-1-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯胺

(367.4, M+H)

4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯胺

(353.3, M+H)

2-(4-(4-胺基苯基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吡-2-基胺基)乙醇；(343.3, M+H)

4-(4-胺基苯基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-N-苯基-1,3,5-三吡-2-胺；(375.3, M+H)

4-(4-胺基苯基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-N-環己基-1,3,5-三吡-2-胺；(381.4, M+H)

3-(4-(4-胺基苯基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吡-2-基胺基)吖丁啶-1-甲酸第三丁酯；(454.4, M+H)。

製備1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(經取代之胺基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲之程

序：

製備三光氣(0.034 mg，0.114毫莫耳)於CH_2Cl_2(1 mL)中之溶液。添加所需三吡苯胺衍生物(0.23毫莫耳)於CH_2Cl_2(1 mL)及三乙胺(0.095 mL，0.68毫莫耳)中之溶液且在室溫下將反應物攪拌15分鐘。接著添加4-胺基吡啶(0.043 mg，0.46毫莫耳)於THF(1 mL)中之溶液且將溶液在室溫下攪拌3小時，接著濃縮且藉由HPLC(Waters系統，於含有0.05% NH_4OH之H_2O中之5%-70% CH_3CN)純化以提供1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(經取代之胺基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲衍生物。藉由此程序製備下列化合物：

實例79：1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(哌啶-1-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲(487.2, M+H)之製備

實例80：1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲(474.2, M+H)之製備

實例81：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]-3-[4-(1-羥乙基)苯基]脲之製備

在0℃下，向4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯胺(0.140，0.40毫莫耳)於二氯甲烷中之經攪拌混合物中添加三光氣(0.25，0.84毫莫耳)及Et_3N(3 mL)。在0℃下將反應混合物攪拌20分鐘。接著將1-(4-胺基苯基)乙醇(0.10 g，0.73毫莫耳)添加至混合物中。在室溫下將反應混合物攪拌

約16小時。移除溶劑。將殘餘物溶解於DMSO中，且經受使用乙腈緩衝液TFA之HPLC，得到48 mg(24%)之[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(1-羥乙基)苯基]脲。M+H 506.4。

實例82：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-(2-甲基吡啶-4-基)脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.140，0.40毫莫耳)及2-甲基-4-胺基吡啶(80 mg，0.73 mmol)開始且按照如實例81中所概述之程序，藉由HPLC純化分離出1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-(2-甲基吡啶-4-基)脲。產量：60 mg，27%；MS (ESI) m/z=477.3。

實例83：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(羥甲基)苯基]脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.140，0.40毫莫耳)及4-胺基苯甲醇(100 mg，0.81 mmol)開始且按照實例81中所述之程序，藉由HPLC純化分離出1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(羥甲基)苯基]脲。產量：58 mg，26%；MS (ESI) m/z=492.3。

實例84：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-羥基苯基]脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.140，0.40毫莫耳)及4-胺基苯酚(89 mg，0.81 mmol)開始且按照如實例81中所概述之程序，藉由HPLC純化分離出1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-羥基苯基]脲。產

量：62 mg，16%；MS (ESI) m/z=478.2。

實例85：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.140，0.40毫莫耳)及4-三氟甲基苯胺(100 mg，0.62 mmol)開始且按照如實例81中所概述之程序，藉由HPLC純化分離出1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(三氟甲基)苯基]脲。產量：25 mg，13%；MS (ESI) m/z=430.2。

實例86：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[2,2,2-三氟-1-羥基-1-(三氟甲基)乙基]苯基}脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.140，0.40毫莫耳)及4-三氟甲基苯胺(140 mg，0.40 mmol)開始且按照如實例81中所概述之程序，藉由HPLC純化分離出1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[2,2,2-三氟-1-羥基-1-(三氟甲基)乙基]苯基}脲。產量：40 mg，16%；MS (ESI) m/z=628.3。

實例87：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.160，0.47毫莫耳)及2-胺基-5-三氟苯基吡啶(100 mg，0.61 mmol)開始且按照如實例81中所概述之程序，藉由HPLC純化分離出1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]脲。產量：10 mg，4.1%；MS (ESI) m/z=531.3。

實例88：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[3-(1-羥乙基)苯基]脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.160，0.47毫莫耳)及1-(3-胺基苯基)乙醇(100 mg，0.73毫莫耳)開始且按照如實例81中所概述之程序，藉由HPLC純化分離出1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[3-(1-羥乙基)苯基]脲。產量：10 mg，4.1%；MS (ESI) m/z=531.3。

實例89：1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備

步驟1：2-氯-4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩之製備

向1,3,5-三吩之二氯單(N-嗎啉基)衍生物(2.0 g，8.5毫莫耳)於二氯甲烷(200 mL)中之經攪拌溶液中以逐滴方式添加與2當量三乙胺(1.7 mL)組合之3S-3-甲基嗎啉(0.85 g，8.5毫莫耳)。添加後，將反應混合物在室溫下攪拌3小時且用水中止反應。用水充分洗滌水層，經無水$MgSO_4$乾燥且過濾。蒸發溶劑且用二乙醚/己烷(1:1)濕磨所獲得之殘餘物，且加以過濾。固體無需進一步純化即可使用。(1.0 g，40%產率)。M+H 357.3。

步驟2：4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯胺之製備

將2-氯-4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩(1.26，4.2 mmol)、碳酸鈉溶液(2 M，2 mL)、肆(三苯基膦)鈀(70 mg，催化量)及4-胺基苯基硼酸四甲基乙二醇酯

(1.37 g，6.3毫莫耳)於DME(100 mL)中之混合物加熱至回流，歷時24小時。蒸發溶劑，再將殘餘物溶解於二氯甲烷中且經由Celite™過濾。蒸發溶劑且在矽膠上對殘餘物進行層析，其中首先用26/4之己烷/乙酸乙酯溶離，接著用增加至1/1之己烷/乙酸乙酯溶離，得到1.0之4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}苯胺(71%產率)；M+H 357.2。

步驟3：1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備

自4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}苯胺(0.160，0.44毫莫耳)及4-胺基吡啶(100 mg，1.06毫莫耳)開始且按照如實例81中所概述之程序，藉由HPLC純化分離出1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲。產量：125 mg，60%；MS (ESI) m/z 477.3。

實例90：1-[4-(2-羥乙基)苯基]-3-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}苯基)脲之製備

自4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}苯胺(0.160，0.44毫莫耳)及4-(1-羥乙基)苯胺(137 mg，1毫莫耳)開始且按照實例81中所述之程序，藉由HPLC純化分離出1-[4-(2-羥乙基)苯基]-3-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}苯基)脲。產量：125 mg，60%；MS (ESI) m/z 519.6

實例91：1-[4-(2-羥甲基)苯基]-3-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎

啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲之製備

自4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯胺(0.160，0.44毫莫耳)及4-胺基苯甲醇(0.10 g，0.81毫莫耳)開始且按照如實例81中所概述之程序，藉由HPLC純化分離出1-[4-(2-羥甲基)苯基]-3-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲。產量：55 mg，16%；MS (ESI) m/z 506.3。

實例92：1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)脲之製備

自4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯胺(0.160，0.44毫莫耳)及2-甲基-4-胺基吡啶(0.10 g，0.92毫莫耳)開始且按照如實例81中所概述之程序，藉由HPLC純化分離出1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)脲。產量：75 mg，36%；MS (ESI) m/z 491.3。

實例93：1-[4-(1-羥乙基)苯基]-3-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲之製備

自4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯胺(0.160，0.44毫莫耳)及1-(4-胺基苯基)乙醇(126 mg，0.92毫莫耳)開始且按照如實例81中所概述之程序，藉由HPLC純化分離出1-[4-(1-羥乙基)苯基]-3-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲。MS (ESI) m/z 519.6。

實例94：1-[4-(4-異丙氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)

苯基]-3-吡啶-4-基脲之製備

步驟1：在-78℃下，向異丙醇(250 mg，4.1 mmol)於無水THF(50 ml)中之經攪拌溶液中緩慢添加正丁基鋰(2.6 ml，1.6 mol溶液)。將反應混合物攪拌30分鐘且將2,4-二氯-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩(1.00 g，4.25 mmol)於THF中之溶液添加至該溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌24小時且用水中止反應且用DCM萃取。所獲得之粗產物無需純化即進入下一步驟。

步驟2：使(粗)4-(氯-6-異丙氧基-1,2,3-三吩-2基)嗎啉(2.91 g，11.27 mmol)、4-胺基-苯基硼酸四甲基乙二醇酯(3.59 g，16.4毫莫耳)、肆(三苯基膦)鈀(120 mg，催化量)及碳酸鈉溶液(2 M，2 mL)之混合物在DME(100 mL)中回流24小時。移除溶劑且將殘餘物再溶解於二氯甲烷中且經由Celite™過濾。蒸發溶劑且在矽膠上對殘餘物進行層析，其中首先用26:4之己烷:乙酸乙酯溶離，接著用增加至1/1之己烷:乙酸乙酯溶離，得到0.65 g(產率18%)之4-(4-異丙氧基-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺。M+H 316.3。

步驟3：自4-(4-異丙氧基-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.140，0.44毫莫耳)及4-胺基吡啶(100 mg，1.06毫莫耳)開始且按照如實例81中所概述之程序，藉由HPLC純化分離出1-[4-(4-異丙氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲。產量：15 mg，7.8%；MS (ESI) m/z=436.3。

實例95：4-({[4-(4-異丙氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-

基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸甲酯之製備

將4-(4-異丙氧基-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(1.3 g，4.1 mmol)、三乙胺(2 ml)及4-甲氧羰基-苯基異氰酸酯(1451 mg，8.2 mmol)之混合物攪拌48小時且用水中止反應，且充分地加以洗滌。使有機層乾燥且加以過濾。將其濃縮且藉由管柱層析術進行純化，其中最初用10%乙酸乙酯:己烷且隨後用40%乙酸乙酯:己烷將其溶離。白色固體；600 mg，30%；MS (ESI) m/z 492.5。

實例96：1-[4-(4-異丙氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲之製備

自4-({[4-(4-異丙氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸甲酯(160 mg，0.33 mmol)及4-甲基哌吩開始，按照如實例71中所概述之程序，分離出80 mg(44%產率)之呈白色固體狀之標題化合物。MS (ESI) m/z 281.2。

實例97：4-({[4-(4-異丙氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺之製備

自4-({[4-(4-異丙氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸甲酯(200 mg，0.42 mmol)及4-胺基-1-甲基哌啶開始，按照如實例71中所概述之程序，分離出65 mg(27%產率)之呈白色固體狀之標題化合物。MS (ESI) m/z 574.68。

實例98：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-

3-(1-甲基哌啶-4-基)脲之製備

自4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(140 mg，0.40毫莫耳)及4-胺基-1-甲基哌啶(70 mg，0.62 mmol)開始且按照如實例1步驟3中所概述之程序，分離出20 mg(10%產率)之呈固體狀之最終化合物。MS (ESI) m/z=483.4

實例99：1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)脲之製備

自4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯胺(0.140，0.39毫莫耳)及4-胺基-1-甲基哌啶(70 mg，0.62 mmol)開始且按照如實例81中所概述之程序，製備標題化合物且藉由HPLC純化。產量：120 mg，40%；497.4。

實例100：1-{4-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基]-苯基}-3-吡啶-4-基-脲之製備

步驟1：2-氯-4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩之製備

在氮氣下，在三頸燒瓶中，將2,4-二氯-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩(610 mg，2.6 mmol)、三丁基二氫哌喃基錫烷(1.45 g，3.89 mmol，1.5當量)及$(Ph_3P)_2PdCl_2$(150 mg，0.21 mmol，0.1當量)溶解於無水二噁烷(5 ml)中。在攪拌下，將反應混合物加熱至90℃，歷時16小時。為進行純化，將矽膠(10 g)添加至混合物中，且移除溶劑以使產物吸附於矽膠上。將矽膠塞置放於管柱上，且以己烷:乙酸乙酯(10:1)對混合物進行急驟層析，在移除溶劑後得到呈

灰白色固體狀之產物(345 mg，產率=47%)；MS (ESI) m/z 281。

步驟2：4-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吡-2-基]-苯胺之製備

向微波加工管中添加二甲氧基乙烷(4 mL)、Na_2CO_3水溶液(2莫耳)(1 mL，2 mmol，2當量)、$(Ph_3P)_4Pd$(101 mg，0.088 mmol)、4-苯胺基硼酸或酯(581 mg，2.65 mmol，1.5當量)及2-氯-4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吡(500 mg，1.76 mmol)且將容器密封。將混合物加熱至140℃，歷時60分鐘。蒸餾溶劑且藉由矽膠層析術使用CH_2Cl_2/乙酸乙酯(10:1)且隨後用CH_2Cl_2/MeOH/NH_3(20:1:0.1)來純化粗化合物，得到呈灰白色固體狀之產物(520 mg，87%產率)；MS (ESI) m/z 340.2

步驟3：1-{4-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吡-2-基]-苯基}-3-吡啶-4-基-脲之製備

在25℃下，向三光氣(140 mg，0.47 mmol)於CH_2Cl_2(6 mL)中之經攪拌溶液中添加4-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吡-2-基]-苯胺(200 mg，0.59 mmol)。將反應混合物攪拌15 min且添加4-胺基吡啶(166 mg，1.77 mmol)及NEt_3(814 μL，5.89 mmol)且再將反應混合物攪拌1小時。蒸餾溶劑且藉由半製備型HPLC(TFA法)來純化粗混合物以得到1-{4-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吡-2-基]-苯基}-3-吡啶-4-基-脲(75 mg，22%產率)；MS (ESI) m/z 460

實例101：1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-哌喃-4-基)-[1,3,5]三吩-2-基]-苯基}-3-吡啶-4-基-脲之製備

使1-{4-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基]-苯基}-3-吡啶-4-基-脲(130 mg，0.28 mmol)及Pd-C(10%，濕)(113 mg)懸浮於甲醇/THF/CH_2Cl_2(4:1:1)(30 mL)中且氫化(在1個大氣壓下)3小時。完成後，藉由經Celite™過濾來移除催化劑，且在真空中移除溶劑以獲得粗產物，藉由半製備型HPLC(TFA法)進行純化，得到1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-哌喃-4-基)-[1,3,5]三吩-2-基]-苯基}-3-吡啶-4-基-脲(32 mg，產率=20%)；MS (ESI) m/z 462。

實例102：1-{4-[4-(8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基]-苯基}-3-吡啶-4-基-脲之製備

步驟1：3-(4-氯-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基氧基)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷之製備

在N_2氛圍下，在裝備有攪拌棒之三頸燒瓶中，使托品鹼(1 g，4.24 mmol)懸浮於(無水)THF(15 mL)中。將混合物冷卻至-78℃且逐滴添加BuLi(於THF中之2 M)(5.53 ml，1.2當量)且經30分鐘將混合物加熱至25℃。向反應混合物中添加2,4,-二氯-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩(996 mg，4.24毫莫耳)且加以攪拌隔夜。為進行處理，添加乙醚(100 mL)。用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌有機層且經$MgSO_4$乾燥，加以過濾且移除溶劑以獲得無色油。藉由急驟層析術使用CH_2Cl_2/甲醇/NH_3(15:1:0.1)進一步純化，得到呈白色固體

狀之產物(600 mg，42%產率)；MS (ESI) m/z 340

步驟2：4-[4-(8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基]-苯胺之製備

向微波加工管中添加二甲氧基乙烷(4 mL)、Na_2CO_3水溶液(2莫耳)(1 mL，2 mmol，2當量)、$(Ph_3P)_4Pd$(85 mg，0.074 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼喃-2-基)-苯胺(482 mg，2.21 mmol，1.5當量)及3-(4-氯-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基氧基)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷(500 mg，1.47 mmol)且將容器密封。將混合物加熱至140℃，歷時60分鐘。蒸餾溶劑且藉由矽膠層析術使用CH_2Cl_2/乙酸乙酯(10:1)且隨後用CH_2Cl_2/MeOH/NH_3(10:1:0.1)來純化粗化合物，得到呈灰白色固體狀之產物(300 mg，51%產率)；MS (ESI) m/z 369。

步驟3：1-{4-[4-(8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基]-苯基}-3-吡啶-4-基-脲之製備

在25℃下，向三光氣(60 mg，0.20 mmol)於CH_2Cl_2(3 mL)中之經攪拌溶液中添加4-[4-(8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基]-苯胺(100 mg，0.25 mmol)。將反應混合物攪拌15 min且添加4-胺基吡啶(70 mg，0.75 mmol)及NEt_3(346 μL，2.5 mmol)且再將反應混合物攪拌1小時。移除溶劑且藉由半製備型HPLC(NH_3法)來純化粗混合物以得到1-{4-[4-(8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-

基]-苯基}-3-吡啶-4-基-脲(28 mg，22%產率)；MS (ESI)m/z 517。

實例103：4-(3-{4-[4-(8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基]-苯基}-脲基)-苯甲醯胺之製備

在25℃下，向三光氣(120 mg，0.40 mmol)於CH_2Cl_2(3 mL)中之經攪拌溶液中添加4-[4-(8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基]-苯胺(200 mg，0.5 mmol)。將反應混合物攪拌15 min且添加4-胺基苯甲醯胺(204 mg，1.5 mmol)及NEt_3(692 μL，5 mmol)，且再將反應混合物攪拌1小時。移除溶劑且藉由半製備型HPLC(NH_3法)來純化粗混合物以得到4-(3-{4-[4-(8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基]-苯基}-脲基)-苯甲醯胺(42 mg，15%產率)；MS (ESI) m/z 559。

實例104：3-({4-嗎啉-4-基-6-[4-(3-吡啶-4-基-脲基)-苯基]-[1,3,5]三吩-2-基胺基}-甲基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯之製備

步驟1：3-[(4-氯-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基胺基)-甲基]-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯之製備

在0℃下，向3-胺基甲基-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯HCl鹽(945 mg，4.24 mmol)及NEt_3(856 mg，8.48 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加2,4-二氯-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩(996 mg，4.24 mmol)之懸浮液。再在0℃下將反應混

合物攪拌1小時且加熱至20℃，且加以攪拌1-4小時以促使反應完成。將矽膠(20 g)添加至反應混合物中，且移除溶劑以使產物吸附於矽膠上。將矽膠塞置放於管柱頂端以藉由急驟層析術使用CH_2Cl_2/MeOH/NH_3(20:1:01)溶離劑來純化。在合併產物溶離份且蒸發溶劑後，獲得呈黃色固體狀之產物(750 mg，46%產率)；MS (ESI) m/z 385

步驟2：3-{[4-(4-胺基-苯基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基胺基]-甲基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯之製備

向微波加工管中添加二甲氧基乙烷(15 mL)、Na_2CO_3水溶液(2莫耳)(4 mL，8 mmol，2當量)、$(Ph_3P)_4Pd$(317 mg，0.55 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼喃-2-基)-苯胺(1.81 g，8.30 mmol，1.5當量)及3-[(4-氯-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基胺基)-甲基]-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(1.3 g，5.53 mmol)且將容器密封。將混合物加熱至140℃，歷時60分鐘。移除溶劑且藉由矽膠層析術使用CH_2Cl_2/乙酸乙酯(10:1)且隨後用CH_2Cl_2/MeOH/NH_3(15:1:0.1)來純化粗化合物，得到呈灰白色固體狀之產物(1.3 g，53%產率)。

MS (ESI) m/z=442

步驟3：3-({4-嗎啉-4-基-6-[4-(3-吡啶-4-基-脲基)-苯基]-[1,3,5]三吩-2-基胺基}-甲基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯之製備

在25℃下，向三光氣(269 mg，0.90 mmol)於CH_2Cl_2(5 mL)中之經攪拌溶液中添加3-{[4-(4-胺基-苯基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基胺基]-甲基}-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯

(500 mg，1.13 mmol)。將反應混合物攪拌15 min且添加4-胺基吡啶(319 mg，3.39 mmol)及NEt_3(1.56 mL，11.3 mmol)，且再將反應混合物攪拌1小時。用旋轉蒸發器移除溶劑且藉由半製備型HPLC(TFA法)來純化粗混合物以得到3-({4-嗎啉-4-基-6-[4-(3-吡啶-4-基-脲基)-苯基]-[1,3,5]三吩-2-基胺基}-甲基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(150 mg，16%產率)；MS (ESI) m/z 562。

實例105：1-(4-{4-[(吖丁啶-3-基甲基)-胺基]-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基}-苯基)-3-吡啶-4-基-脲之製備

將3-({4-嗎啉-4-基-6-[4-(3-吡啶-4-基-脲基)-苯基]-[1,3,5]三吩-2-基胺基}-甲基)-吖丁啶-1-甲酸第三丁酯(100 mg，0.18 mmol)溶解於CH_2Cl_2(1 mL)中且添加TFA(1 mL)。將混合物在25℃下攪拌16小時且接著在減壓下移除溶劑，且用乙腈/MeOH(1:1)(2 mL)處理殘餘物以獲得白色固體，藉由過濾將其收集以獲得呈雙TFA鹽形式之產物(59 mg，46%產率)。MS(ESI) m/z 462。

實例106：4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌吩-1-甲酸第三丁酯之製備

根據Löwik, D.W.P.M.及Lowe, C.R. Eur. J. Org. Chem. 2001, 2825-2839來製備4-(4,6-二氯-1,3,5-三吩-2-基)哌吩-1-甲酸第三丁酯。

步驟1：4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-1,3,5-三吩-2-基)哌吩-1-甲酸第三丁酯之製備

向8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽(0.49 g，3.3 mmol)於水(18 mL)中之溶液中添加4-(4,6-二氯-1,3,5-三吩-2-基)哌吩-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，3.0 mmol)於丙酮(約10 mL)中之懸浮液。以磁力攪拌懸浮液，同時添加單份之固體碳酸鈉(0.70 g，6.6 mmol)。將混合物攪拌2小時，同時在油浴中在70℃-75℃下加熱。使混合物冷卻至室溫後，藉由過濾移除標題化合物，用水洗滌，且在真空下乾燥。

MS (ES+) 411.0, 412.3 (M+H) +

步驟2：4-(4-(4-胺基苯基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基)哌吩-1-甲酸第三丁酯之製備

在微波中在120℃下將4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-1,3,5-三吩-2-基)哌吩-1-甲酸第三丁酯(1.0 g，2.4 mmol)、4-胺基苯基硼酸四甲基乙二醇酯(0.69 g，3.2 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0.28 g，0.24 mmol)於2 M碳酸鈉水溶液(3 mL)及1:1乙醇/甲苯(12 mL)中之懸浮液照射1小時。冷卻後，用乙酸乙酯將雙相混合物萃取三次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌萃取物，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥，得到標題化合物。

MS (ES+) 468.1 (M+H) +

步驟3：4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌吩-1-甲酸第三丁酯之製備

將粗4-(4-(4-胺基苯基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基)哌吩-1-甲酸第三丁酯(約1.4 mmol)

溶解於四氫呋喃(20 mL)中且接著用三光氣(0.30 g，1.0 mmol)及三乙胺(2 mL)連續處理。5分鐘後，用4-胺基吡啶(0.53 g，5.6 mmol)於四氫呋喃中之溶液處理混合物。在減壓下濃縮混合物，得到粗4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌吩-1-甲酸第三丁酯，藉由逆相HPLC來純化其樣品，得到純標題化合物。

MS (ES+) 588.2 (M+H) +

實例107：1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(哌吩-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲之製備

將粗4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌吩-1-甲酸第三丁酯(約1.4 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中，且用三氟乙酸(5 mL)處理。在減壓下濃縮混合物。向殘餘物中添加二乙醚，得到呈固體二-TFA鹽形式之標題化合物，藉由過濾將其收集且在室內真空下加以乾燥；MS (ES+) 488.1 (M+H) +

實例108：1-{4-[4-(4-甲基哌吩-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備

將於1:1之98%甲酸及37%福馬林(4 mL)中之1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(哌吩-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·2TFA(115 mg)在75℃下加熱90分鐘，接著濃縮至乾燥且用HPLC純化，得到呈二-TFA鹽形式之標題化合物；MS (ES+) 502.3 (M+H) +

實例109：1-{4-[4-(4-苯甲基哌啡-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備

用苯甲醛(0.10 mL)，繼而三乙醯氧基硼氫化鈉(80 mg)處理於二氯甲烷(4 mL)及三乙胺(0.10 mL)中之1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(哌啡-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·2TFA(130 mg)。將混合物濃縮至乾燥且用HPLC純化，得到呈二-TFA鹽形式之標題化合物；MS (ES+) 578.3 (M+H) +。

實例110：1-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[4-(吡啶-3-基甲基)哌啡-1-基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備

用3-吡啶甲醛(0.1 mL)，繼而用三乙醯氧基硼氫化鈉(80 mg)處理於二氯甲烷(4 mL)及三乙胺(0.12 mL)中之1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(哌啡-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·2TFA(150 mg)。將混合物濃縮至乾燥且用HPLC純化，得到呈三-TFA鹽形式之標題化合物；MS (ES+) 579.3 (M+H) +

實例111：1-{4-[4-(4-乙醯基哌啡-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備

用乙醯氯處理於二氯甲烷(4 mL)及三乙胺(1 mL)中之1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(哌啡-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·2TFA(230 mg)。將

混合物濃縮至乾燥且用HPLC純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物；MS (ES+) 530.3 (M+H) +。

實例112：1-(4-{4-[4-(N,N-二甲基甘胺醯基)哌啡-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備

用二甲基胺基乙醯氯鹽酸鹽(100 mg)處理於二氯甲烷(4 mL)及三乙胺(1 mL)中之1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(哌啡-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·2TFA(64 mg)。用熱風槍(heat gun)加熱混合物，接著濃縮至乾燥且用HPLC純化，得到呈二-TFA鹽形式之標題化合物；MS (ES+) 573.3 (M+H) +。

實例113：1-{4-[4-(4-異菸鹼醯基哌啡-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備

用異菸鹼醯氯(100 mg)處理於二氯甲烷(4 mL)及三乙胺(1 mL)中之1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(哌啡-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·2TFA(100 mg)。將混合物濃縮至乾燥且用HPLC純化，得到呈二-TFA鹽形式之標題化合物；MS (ES+) 593.1 (M+H) +

實例114：4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三啡-2-基]哌啡-1-甲酸甲酯之製備

用氯甲酸甲酯(0.10 mL)處理於二氯甲烷(2 mL)、四氫呋

喃(2 mL)及三乙胺(1 mL)中之1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(哌啡-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·2TFA(75 mg)。將混合物濃縮至乾燥且用RP-HPLC純化，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。MS (ES+) 546.3 (M+H) +

實例115：1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲之製備

步驟1：1-(4,6-二氯-1,3,5-三啡-2-基)哌啶-4-酮之製備

向經磁力攪拌之冰水(72 mL)中添加三聚氯化氰(2.2 g，12 mmol)於丙酮(48 mL)中之溶液，繼而添加呈於丙酮(20 mL)及水(10 mL)中之懸浮液形式之單水合哌啶酮鹽酸鹽(1.8 g，12 mmol)。向混合物中添加碳酸氫鈉(2.2 g，24 mmol)於水(25 mL)中之懸浮液。將混合物在0℃下攪拌2小時。藉由過濾收集標題化合物，用水洗滌，且在真空下乾燥。

MS (ES+) 248.8 (M+H)+

步驟2：1-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-1,3,5-三啡-2-基)哌啶-4-酮之製備

向8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽之水溶液(66 mL)中添加呈於丙酮(40 mL)中之懸浮液形式之1-(4,6-二氯-1,3,5-三啡-2-基)哌啶-4-酮(2.7 g，11 mmol)。向混合物中添加固體碳酸鈉(2.5 g，24 mmol)。在80℃下將懸浮液攪拌2小時且接著冷卻至室溫。藉由過濾收集標題化合

物，用水洗滌，且在真空下乾燥；MS (ES+) 324.4 (M+H)+

步驟3：1-(4-(4-胺基苯基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基)哌啶-4-酮之製備

在微波中在120℃下將1-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-1,3,5-三吩-2-基)哌啶-4-酮(1.0 g，3.1 mmol)、4-胺基苯基硼酸四甲基乙二醇酯(1.0 g，4.7 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0.20 g，0.17 mmol)於2 M碳酸鈉水溶液(3 mL)及1:1乙醇/甲苯(12 mL)中之懸浮液照射1小時。冷卻後，用乙酸乙酯將雙相混合物萃取三次。用飽和氯化鈉水溶液洗滌萃取物，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥，得到呈金黃色泡沫狀之標題化合物。

MS (ES+)=381.6 (M+H)+

步驟4：1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲之製備

用三光氣(0.71 g，2.4 mmol)處理粗1-(4-(4-胺基苯基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基)哌啶-4-酮(約3.1 mmol)及三乙胺(4 mL)於二氯甲烷(30 mL)中之混合物。接著用4-胺基吡啶(1.8 g，19 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液處理混合物。將混合物在減壓下濃縮至乾燥且藉由HPLC來純化殘餘物，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。MS (ES+) 501.2 (M+H)+

實例116：1-{4-[4-(4-羥基哌啶-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲

之製備

將1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·TFA(56 mg)溶解於甲醇/四氫呋喃(1:1，6 mL)中且在0℃下用硼氫化鈉(10 mg)處理混合物。加熱至室溫後，將混合物濃縮成殘餘物，接著藉由HPLC來純化殘餘物，得到呈TFA鹽形式之標題化合物；MS (ES+) 503.0 (M+H)+

實例117：1-(4-{4-[4-(苯甲基胺基)哌啶-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備

用苯甲基胺(0.030 mL)，繼而用冰乙酸(0.016 mL)及三乙醯氧基硼氫化鈉(89 mg)處理於二氯甲烷(3 mL)及四氫呋喃(3 mL)中之1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·TFA(85 mg)。反應完成後，添加甲醇且將混合物濃縮至乾燥。藉由HPLC來純化殘餘物，得到呈二-TFA鹽形式之標題化合物。

MS (ES+) 592.3 (M+H)+

實例118：1-(4-{4-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備

用甲胺(於四氫呋喃中之2.0 M溶液，0.16 mL))，繼而用冰乙酸(0.009 mL)及三乙醯氧基硼氫化鈉(51 mg)處理於四氫呋喃(5 mL)中之1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-

基)-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·TFA(50 mg)。反應完成後，添加甲醇且將混合物濃縮至乾燥。藉由HPLC來純化殘餘物，得到呈二-TFA鹽形式之標題化合物；MS (ES+) 516.3 (M+H)+

實例119：1-(4-{4-[4-(乙基胺基)哌啶-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備

用乙胺(於四氫呋喃中之2.0 M溶液，0.16 mL))，繼而用冰乙酸(0.009 mL)及三乙醯氧基硼氫化鈉(51 mg)處理於四氫呋喃(5 mL)中之1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·TFA(50 mg)。反應完成後，添加甲醇且將混合物濃縮至乾燥。藉由HPLC來純化殘餘物，得到呈二-TFA鹽形式之標題化合物；MS (ES+) 530.3 (M+H)+

實例120：1-{4-[4-(4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}哌啶-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備

藉由如實例118中所概述之程序，使1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·TFA(50 mg)與N,N-二甲基乙二胺(0.026 mL)反應來進行製備且藉由HPLC純化且分離出呈三-TFA鹽形式之標題化合物；MS (ES+) 573.7 (M+H)+。

實例121：1-{4-[4-(4-嗎啉-4-基哌啶-1-基)-6-(8-氧雜-3-

氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備

藉由使1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·TFA(50 mg)與1-(2-胺基乙基)吡咯啶(0.030 mL)反應且按照如實例118中所提及之程序，分離出呈三-TFA鹽形式之標題產物；MS (ES+) 599.8 (M+H)+。

實例122：1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(4-甲基哌咔-1-基)哌啶-1-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲之製備

藉由使1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·TFA(40 mg)與1-甲基哌咔(0.050 mL)反應且按照如實例118中所概述之程序，在HPLC純化後分離出呈三-TFA鹽形式之標題化合物；MS (ES+) 585.9 (M+H)+。

實例123：1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(2-羥乙基胺基)哌啶-1-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲之製備

自1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·TFA(50 mg)及乙醇胺(0.020 mL)開始且按照如實例118中所概述之程序，在HPLC純化後分離出呈二-TFA鹽形式之標題化合物。MS (ES+) 546.7 (M+H)+

實例124：1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-

(4-(2-N-嗎啉基乙基胺基)哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲之製備

自1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·TFA(50 mg)及1-(2-胺基乙基)嗎啉(0.031 mL)開始且按照如實例118中所概述之程序，在HPLC純化後分離出呈三-TFA鹽形式之標題化合物；MS (ES+) 615.9 (M+H)+

實例125：2-(1-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌啶-4-基胺基)乙酸甲酯之製備

自1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·TFA(50 mg)及甘胺酸甲酯鹽酸鹽(20 mg)及三乙胺(10滴)開始且按照如實例118中所概述之程序，在HPLC純化後分離出呈二-TFA鹽形式之標題化合物；MS (ES+) 574.8 (M+H)+。

實例126：2-(1-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌啶-4-基胺基)乙醯胺之製備

自1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·TFA(50 mg)及甘胺醯胺鹽酸鹽(18 mg)及三乙胺(10滴)開始且按照如實例118中所概述之程序，在HPLC純化後分離出呈二-TFA鹽形式之標題化合物；MS (ES+) 559.8

(M+H)+。

實例127：2-(1-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌啶-4-基胺基)乙酸第三丁酯之製備

自1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-側氧基哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲·TFA(60 mg)及甘胺酸第三丁酯鹽酸鹽(33 mg)及三乙胺(10滴)開始且按照如實例118中所概述之程序，在HPLC純化後分離出呈二-TFA鹽形式之標題化合物；MS (ES+) 616.9 (M+H)+。

實例128：2-(1-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌啶-4-基胺基)乙酸之製備

用三氟乙酸(1 mL)處理於二氯甲烷(3 mL)中之2-(1-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌啶-4-基胺基)乙酸第三丁酯(28 mg)且接著濃縮至乾燥，得到呈TFA鹽形式之標題化合物。

MS (ES+) 560.2 (M+H)+。

實例129：4-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯胺之製備；MS (ES+) 399.47 (M+H)+。

實例130：1-{4-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備；

MS (ES+) 519.58 (M+H)+。

實例131：1-{4-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ES+) 519.58 (M+H)+。

實例132：1-{4-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-苯基脲之製備；MS (ES+) 518.59 (M+H)+。

實例133：1-[4-(二甲基胺基)苯基]-3-{4-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備；MS (ES+) 561.66 (M+H)+。

實例134：1-(4-氯基苯基)-3-{4-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備；MS (ES+) 543.60 (M+H)+。

實例135：1-{4-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-(2-甲基吡啶-4-基)脲之製備；MS (ES+) 533.61 (M+H)+。

實例136：1-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-{4-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備；MS (ES+) 513.62 (M+H)+。

實例137：1-[4-(4-嗎啉-4-基-6-喹啉-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲之製備

HRMS: $C_{28}H_{24}N_8O_2$ + H+之計算值，505.20950；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 505.2098；

HRMS: $C_{28}H_{24}N_8O_2$ + H+之計算值，505.20950；實驗值

(ESI, [M+H]+計算值), 505.2095；

實例138：2-(二氟甲基)-1-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)-1H-苯并咪唑之製備

將三聚氯化氰(922 mg，5 mmol)於丙酮(5 mL)中之溶液添加至冰中。接著添加8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽(750 mg，5 mmol)及三乙胺(2.1 mL，15 mmol)於含水丙酮中之溶液。20 min後，收集沈澱物，得到1.0 g白色粉末，其為3-(4,6-二氯-1,3,5-三吩-2,4-二基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷與3,3'-(6-氯-1,3,5-三吩-2,4-二基)雙(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷)之7:3混合物。用於DMF(2.5 mL)中之2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(146 mg，0.87 mmol)及K_2CO_3(967 mg，7 mmol)將混合物(400 mg)處理18小時，繼而添加8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽(150 mg)，1小時後，在藉由HPLC純化後，得到3,3'-(6-(2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-1,3,5-三吩-2,4-二基)雙(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷)。(M+H) 475。

實例139：2-(二氟甲基)-1-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]-1H-苯并咪唑之製備

向3-(4,6-二氯-1,3,5-三吩-2,4-二基)(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷)(2.61 g，10 mmol)於丙酮/冰中之經攪拌溶液中添加嗎啉(900 mg，12 mmol)及三乙胺(5 ml)。在室溫下將反應混合物攪拌3小時。過濾所分離之白色固體且用水洗滌。所獲得之粗產物為足夠純的且無需純化即進入下一

步驟。用於DMF(2.5 mL)中之2-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑(146 mg，0.87 mmol)及K_2CO_3(967 mg，7 mmol)將混合物(270 mg，0.87 mmol)處理18小時，在藉由HPLC純化後，得到2-(二氟甲基)-1-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]-1H-苯并咪唑。(M+H) 445。

實例140：1-[4-(4-吖丁啶-1-基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲之製備；mp 212；MS (ESI) m/z 433.3。

實例141：4-({[4-(4-吖丁啶-1-基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸甲酯之製備；mp 212℃；MS (ESI) m/z 490.2。

實例142：1-[4-(4-異丙氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 561.6。

實例143：4-({[4-(4-異丙氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺之製備

MS (ESI) m/z 575.6

實例144：1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-哌啶-1-基乙氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 531.5

實例145：(4-{4-[4-({[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-

三咔-2-基}苯基)胺基甲酸甲酯之製備；MS (ESI) m/z 650.7

實例146：1-環丙基-3-(4-{4-[4-({[4-(4-甲基哌咔-1-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)脲之製備；MS (ESI) m/z 675.8

實例147：N',N'''-{[6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2,4-二基]二-4,1-伸苯基}雙{1-[4-(4-甲基哌咔-1-基)苯基]脲}之製備；MS (ESI) m/z 809.9

實例148：1-[4-(4-甲基哌咔-1-基)苯基]-3-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-{4-[(吡啶-4基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三咔-2-基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 712.8

實例149：1-(4-{4-[(2-胺基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲之製備

HRMS: $C_{23}H_{27}N_9O_2$ + H+之計算值，462.23605；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 462.2358。

實例150：1-{4-[4-苯胺基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備

HRMS: $C_{27}H_{26}N_8O_2$ + H+之計算值，495.22515；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 495.2249。

實例151：4-({[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三咔-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)苯甲醯胺之製備

MS (ESI) m/2 308.6；HRMS: $C_{32}H_{41}N_9O_4$ + H+之計算值，616.33543；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 616.3347；HRMS: $C_{32}H_{41}N_9O_4$ + H+之計算值，616.33543；實驗值(ESI, [M+H]+計算值), 616.3354；

實例152：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(嗎啉-4-基羰基)苯基]脲之製備

MS (ESI) m/z 575.3；HRMS: $C_{29}H_{34}N_8O_5$ + H+之計算值，575.27249；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 575.2722；HRMS: $C_{29}H_{34}N_8O_5$ + H+之計算值，575.27249；實驗值(ESI, [M+H]+計算值), 575.2725。

實例153：1-(4-{4-[(2-羥乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 463.5。

實例154：1-{4-[4-(吖丁啶-3-基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 474.5

實例155：1-(4-{4-[(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 532.6。

實例156：1-(4-{4-[(3-胺基丙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 476.5。

實例157：1-(4-{4-[(4-環戊基哌吩-1-基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡

啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 571.7

實例158：1-{4-[4-異丙氧基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；MS (ESI) m/z 462.53

實例159：1-{4-[4-異丙氧基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲之製備

實例160：1-{4-[4-氯-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 438.8

實例161：1-[4-(4-甲基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 391.5

實例162：4-({[4-(4-甲基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸甲酯之製備；MS (ESI) m/z 449.2。

實例163：1-{4-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 584.7。

實例164：4-({[4-(4-甲基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 530.63。

實例165：N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-({[4-(4-甲基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 518.6

實例166：1-[4-(4-甲基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 516.6。

實例167：1-(4-{[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲之製備

HRMS: $C_{31}H_{39}N_9O_4$ + H+之計算值，602.31978；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 602.3192；

實例168：1-[4-({4-[2-(二甲基胺基)乙基]哌吩-1-基}羰基)苯基]-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲之製備；HRMS: $C_{33}H_{44}N_{10}O_4$ + H+之計算值，645.36198；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 645.3615；

實例169：1-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(哌啶-4-基甲基)胺基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 515.6

實例170：1-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(2-哌啶-4-基乙基)胺基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 529.65。

實例171：1-{4-[4-(3-甲基咪唑啶-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 487.5

實例172：1-{4-[4-(3-甲基四氫嘧啶-1(2H)-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 501.6

實例173：1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-

(2-哌啶-1-基乙氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 530.6

實例174：1-(4-{4-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 521.58

實例175：1-(4-{4-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 618.7。

實例176：(4-{4-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺基甲酸2-羥基乙酯之製備；MS (ESI) m/z 489.53。

實例177：1-(4-{4-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-甲基脲之製備；MS (ESI) m/z 458.52。

實例178：1-環丙基-3-(4-{4-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲之製備；MS (ESI) m/z 484.56。

實例179：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)羰基]苯基}脲之製備

MS (ESI) m/z 642.4；HRMS: $C_{34}H_{43}N_9O_4$ + H+之計算值，642.35108；實驗值(ESI-FTMS, [M+H]1+), 642.3491；

實例180：1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(哌啶-3-基甲氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之

製備；MS (ESI) m/z 516.61

實例181：1-{4-[4-(4-胺基丁氧基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 490.57

實例182：1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-哌啶-4-基乙氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 530.63

實例183：1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(哌啶-4-基甲氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 516.61

實例184：4-({[4-(4-丁基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸之製備；MS (ESI) m/z 476.53

實例185：N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-({[4-(4-異丙氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-甲基苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 562.6

實例186：1-[4-(4-丁基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 433.5

實例187：N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-({[4-(4-異丙氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 548.67

實例188：4-({[4-(4-丁基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸甲酯之製備；MS (ESI) m/z 490.56。

實例189：1-(4-{4-嗎啉-4-基-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜

雙環[2.2.1]庚-5-基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備

HRMS: $C_{24}H_{26}N_8O_3$ + H+之計算值，475.22006；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 475.2201。

實例190：1-{4-[4-(甲基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 432.49。

實例191：1-{4-[4-(乙基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 446.52

實例192：1-{4-[4-(二甲基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 446.52。

實例193：1-{4-[4-(異丙基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 460.54

實例194：1-{4-[4-(二乙基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 474.57。

實例195：4-({[4-(4-吖丁啶-1-基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸之製備；mp 204℃；MS (ESI) m/z 476.2；

實例196：1-[4-(4-吖丁啶-1-基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲之製備；

mp 170℃；MS (ESI) m/z 558.2。

實例197：4-({[4-(4-吖丁啶-1-基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基苯甲醯胺之製備

MS (ESI) m/z 280.7；

實例198：4-({[4-(4-丁基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基苯甲醯胺之製備

實例199：1-{4-[4-(1-乙氧基乙烯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 447.499。

實例200：1-{4-[4-(2-甲氧基乙氧基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備

HRMS: $C_{22}H_{25}N_7O_4$ + H+之計算值，452.20408；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 452.2047；

實例201：1-(二乙基胺甲醯基)-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]吡錠之製備

HRMS: $C_{30}H_{38}N_9O_4$ + H+之計算值，589.31195；實驗值(ESI, [M+H]+), 589.3035；

實例202：1-(4-{4-[乙基(甲基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 460.54。

實例203：1-{4-[4-(第二丁基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙

環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 474.57。

實例204：1-{4-[4-{[2-羥基-1-(羥甲基)乙基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 492.54。

實例205：1-(4-{4-[雙(2-羥乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 506.57

實例206：1-(4-{4-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 499.58。

實例207：1-{4-[4-{[4-(4-甲基哌咔-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 592.71。

實例208：1-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌咔-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三咔-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 578.68。

實例209：1-[4-(4-乙醯基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三咔-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 419.406

實例210：1-(4-{4-嗎啉-4-基-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]-1,3,5-三咔-2-基}苯基)-3-{4-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)羰基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 654.3；HRMS: $C_{35}H_{43}N_9O_4$ + H+之計算值，654.35108；實驗值(ESI-FTMS, [M+H]1+), 654.35129；

實例211：4-[({4-[4-(2-甲氧基乙氧基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯之製備

HRMS: $C_{25}H_{28}N_6O_6$ + H+之計算值，509.21431；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 509.214。

實例212：1-甲基-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲之製備；MS (ESI) m/z 397.48。

實例213：1-環丙基-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲之製備；MS (ESI) m/z 423.52。

實例214: 1-(2-羥乙基)-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲之製備；MS (ESI) m/z 427.51。

實例215：1-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 460.54。

實例216：1-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-[6-(4-甲基哌吩-1-基)吡啶-3-基]脲之製備；MS (ESI) m/z 460.54。

實例217：1-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 557.70。

實例218：1-{4-[(2,2-二甲基肼基)羰基]苯基}-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-

1,3,5-三咔-2-基}苯基)脲之製備；MS (ESI) m/z 545.65。

實例219：4-{[(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}-N-吡咯啶-1-基苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 571.69。

實例220：1-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)脲之製備；MS (ESI) m/z 546.68。

實例221：1-[4-(羥甲基)苯基]-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)脲之製備；MS (ESI) m/z 489.58

實例222：1-[4-(2-羥乙基)苯基]-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基}苯基)脲之製備；MS (ESI) m/z 503.61。

實例223：1-{4-[4-(1-羥乙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三咔-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 421.46。

實例224：1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三咔-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 514.59。

實例225：4-({[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三咔-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸甲酯之製備；MS (ESI) m/z 462.51

實例226：4-[({4-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三咔-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯之製

備；MS (ESI) m/z 516.55。

實例227：4-[({4-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸之製備；MS (ESI) m/z 502.53

實例228：1-(4-{4-嗎啉-4-基-6-[2-(吡啶-4-基胺基)乙基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備

HRMS: $C_{26}H_{27}N_9O_2$ + H+之計算值，498.23605；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 498.2383；

實例229：1-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備

HRMS: $C_{31}H_{39}N_9O_3$ + H+之計算值，586.32486；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 586.3245；

實例230：1-(4-乙醯基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備

HRMS: $C_{28}H_{31}N_7O_4$ + H+之計算值，530.25103；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 530.2508；

實例231：4-({[4-(4-丁基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 546.676。

實例232：1-[4-(4-丁基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲之製備

MS (ESI) m/z 559.4。

實例233：4-({[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸之製備；MS (ESI) m/z 448.483

實例234：1-甲基-3-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備

HRMS: $C_{23}H_{30}N_8O_3$ + H+之計算值，467.25136；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 467.2525。

實例235：1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備

HRMS: $C_{27}H_{31}N_9O_3$ + H+之計算值，530.26226；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 530.2638；

實例236：1-[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 531.1。

實例237：N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-({[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺之製備

實例238：1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 558.711

實例239：1-[4-(4-丁基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(羥甲基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 462.554。

實例240：4-[({4-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 586.721。

實例241：1-[4-(4-丁基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)脲之製備；MS (ESI) m/z 586.741。

實例242：N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-({[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-甲基苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 532.649。

實例243：N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-({[4-(4-甲氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-甲基苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 534.62。

實例244：N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-({[4-(4-甲氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 520.60。

實例245：4-({[4-(4-甲氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-甲基-N-[2-(甲基胺基)乙基]苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 520.60。

實例246：1-[4-(4-甲氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 532.61。

實例247：1-{4-[(3,3-二甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-[4-(4-甲氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲之製備；

MS (ESI) m/z 546.63。

實例248：4-({[4-(4-甲氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-(2-吡啶-1-基乙基)苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 560.66。

實例249：1-(4-乙烯基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 514.3；

HRMS: $C_{28}H_{31}N_7O_3$ + H+之計算值，514.25611；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 514.2561。

實例250：1-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)甲基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備；

HRMS: $C_{32}H_{41}N_9O_3$ + H+之計算值，600.34051；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 600.3405。

實例251：4-({[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 621.77。

實例252：1-[4-(4-丁基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-({[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}甲基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 532.71。

實例253：4-({[4-(4-丁基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 649.82。

實例254：1-[4-(4-丁基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯

基]-3-{4-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 544.728。

實例255：1-[4-(4-丁基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基)苯基]-3-(4-甲醯基苯基)脲之製備；MS (ESI) m/z 461.2。

實例256：(1R,4R)-5-(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三啡-2-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯之製備；mp 192℃；MS (ESI) m/z 574.3。

實例257：(1R,4R)-5-[4-(4-{[(4-乙醯基苯基)胺甲醯基]胺基}苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯之製備；mp 202℃；MS (ESI) m/z 615.3；

實例258：1-(4-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 476.54

實例259：1-{4-[4-{[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 476.54。

實例260：1-{4-[4-{[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 476.54。

實例261：1-(4-{4-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 490.57。

實例262：1-{4-[4-(第三丁基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備；MS (ESI) m/z 474.57。

實例263：4-({[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-(吡啶-2-基甲基)苯甲醯胺之製備；

mp 296℃-298℃；MS (ESI) m/z 298.6；

HRMS: $C_{31}H_{33}N_9O_4$ + H+之計算值，596.27283；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 596.2724；

HRMS: $C_{31}H_{33}N_9O_4$ + H+之計算值，596.27283；實驗值(ESI, [M+H]+計算值), 596.2728。

實例264：1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-(4-哌吩-1-基苯基)脲之製備；

HRMS: $C_{32}H_{39}N_9O_3$ + H+之計算值，598.32486；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 598.3247；

HRMS: $C_{32}H_{39}N_9O_3$ + H+之計算值，598.32486；實驗值(ESI, [M+H]+計算值), 598.3249；

實例265：1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲之製備；

HRMS: $C_{33}H_{41}N_9O_3$ + H+之計算值，612.34051；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 612.3402；

實例266：1-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備

HRMS: $C_{30}H_{38}N_8O_4$ + H+之計算值，575.30888；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 575.3088；

HRMS: $C_{30}H_{38}N_8O_4$ + H+之計算值，575.30888；實驗值(ESI, [M+H]+計算值), 575.3089。

實例267：1-(4-{4-[2-(1,3-二噁烷-2-基)乙基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備

HRMS: $C_{25}H_{29}N_7O_4$ + H+之計算值，492.23538；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 492.2364。

實例268：1-(4-{4-[2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備

HRMS: $C_{25}H_{30}N_8O_4$ + H+之計算值，507.24628；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 507.2471。

實例269：4-({[4-(4-丁基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 638.773。

實例270：1-{4-[(4-苯甲基哌啶-1-基)羰基]苯基}-3-[4-(4-丁基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 633.821。

實例271：4-({[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 545.3。

實例272：4-({[4-(4-丁基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 573.4。

實例273：1-{4-[4-(6-羥基-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 504.551。

實例274：1-(4-{4-[3-(二甲基胺基)丙基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 462.56。

實例275：1-[4-(4-{3-[(1-甲基乙基)胺基]丙基}-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 476.59。

實例276：1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-吡咯啶-1-基丙基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 488.60。

實例277：1-(4-{4-[3-(4-甲基哌吩-1-基)丙基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 517.64。

實例278：1-{4-[4-(3-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}丙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 505.63。

實例279：1-{4-[4-(3-羥基丙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 435.49。

實例280：1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-側氧基丙基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 433.47。

實例281：第三丁基-7-(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺

甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸酯之製備

HRMS: $C_{30}H_{37}N_9O_5$ + H+之計算值，604.29904；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 604.2993。

實例282：1-{4-[4-(6,8-二氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備

HRMS: $C_{24}H_{26}N_8O_4$ + H+之計算值，491.21498；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 491.2155。

實例283：1-{4-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)脲之製備；MS (ESI) m/z 612.759。

實例284：4-[({4-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 572.694。

實例285：1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)甲基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 625.78

實例286：N-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]哌吩-1-甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 506.61

實例287：1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(羥甲基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 543.63。

實例288：1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[(甲基胺基)甲基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 556.67。

實例289：1-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}-3-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 600.73。

實例290：1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 503.57。

實例291：1-{4-[4-(7-甲基-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 517.60。

實例292：1-{4-[4-(7-乙醯基-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 545.61。

實例293：1-(4-{4-[7-(甲基磺醯基)-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 581.66。

實例294：1-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]-3-[4-(4-嗎啉-4-基-6-丙基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 517.4。

實例295：1-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}-3-[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 492.2。

實例296：1-[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 503。

實例297：1-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]-3-{4-[4-(2-甲基丙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 530.701。

實例298：1-{4-[(3,3-二甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 544.684。

實例299：4-({[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-(1-甲基吖丁啶-3-基)苯甲醯胺之製備

MS (ESI) m/z 517.3；

MS (ESI) m/z 259.2；

實例300：4-[({4-[4-(1-甲基乙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯之製備

mp 218℃；

MS (ESI) m/z 477.3。

實例301：4-[({4-[4-(1-甲基乙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸之製備

MS (ESI) m/z 463.3。

實例302：第三丁基-(1R,4R)-5-{4-[4-({[4-(1-羥乙基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯之製備

MS (ESI) m/z 617.4。

實例303：1-[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]-3-{4-[4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲之製備

HRMS: $C_{33}H_{41}N_9O_3$ + H+之計算值，612.34051；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 612.3402；

HRMS: $C_{33}H_{41}N_9O_3$ + H+之計算值，612.34051；實驗值(ESI, [M+H]+計算值), 612.3405。

實例304：1-{4-[4-(1-甲基乙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-{4-[(4-甲基哌啡-1-基)羰基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 544.66。

實例305：N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-(1-甲基乙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 532.65。

實例306：N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-[({4-[4-(1-甲基乙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 546.68。

實例307：N-(1-甲基吖丁啶-3-基)-4-[({4-[4-(1-甲基乙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 530.63。

實例308：1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-(1-甲基乙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 572.72。

實例309：4-[({4-[4-(1-甲基乙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三

咁-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-吡啶-4-基苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 538.61。

實例310：4-[({4-[4-(1-甲基乙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三咁-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-吡啶-3-基苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 538.61。

實例311：N-環丁基-4-[({4-[4-(1-甲基乙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三咁-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 515.62。

實例312：1-{4-[4,6-二-(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基-1,3,5-三咁-2-基]苯基}-3-[4-(4-甲基哌咁-1-基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 583.70。

實例313：1-{4-[4,6-二-(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基-1,3,5-三咁-2-基]苯基}-3-(4-哌咁-1-基苯基)脲之製備；MS (ESI) m/z 569.67。

實例314：1-{4-[4,6-二-(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基-1,3,5-三咁-2-基]苯基}-3-[4-(4-甲基哌咁-1-基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 583.70。

實例315：1-(2-氟乙基)-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌咁-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咁-2-基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 561.6。

實例316：1-環丙基-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌咁-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咁-2-基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 555.71。

實例317：1-甲基-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌咁-1-基)苯基]胺

基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 529.67。

實例318：4-[({4-[4-{[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 634.745。

實例319：1-{4-[4-{[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-苯基脲；MS (ESI) m/z 591.72。

實例320：1-[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[(4-苯基哌啶-1-基)羰基]苯基}脲之製備

MS m/z 08-301429LMS。

實例321：4-({[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-(吡啶-4-基甲基)苯甲醯胺之製備

MS (ESI) m/z 539.4；

MS (ESI) m/z 270.2。

實例322：1-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-(2-甲基丙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 558.711。

實例323：1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-(2-甲基丙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 586.765。

實例324：N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-[({4-[4-(2-甲基丙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 560.727。

實例325：1-甲基-3-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌啡-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)脲之製備；MS (ESI) m/z 515.62。

實例326：1-環丙基-3-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌啡-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)脲之製備；MS (ESI) m/z 541.66。

實例327：1-(2-氟乙基)-3-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌啡-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)脲之製備；MS (ESI) m/z 547.64。

實例328：1-(2-羥乙基)-3-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌啡-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)脲之製備；MS (ESI) m/z 545.65。

實例329：4-{[(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌啡-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 620.72。

實例330：1-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌啡-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-苯基脲之製備；MS (ESI) m/z 577.69。

實例331：1-甲基-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 529.67。

實例332：1-環丙基-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 555.71。

實例333：1-(2-氟乙基)-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 561.69。

實例334：4-[({4-[4-{[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 634.745。

實例335：1-{4-[4-{[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-苯基脲之製備；MS (ESI) m/z 591.72；

實例336：1-(2,3'-聯吡啶-4-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲之製備

MS (ESI) m/z 566.4；HRMS: $C_{30}H_{31}N_9O_3$ + H+之計算值，566.26226；實驗值(ESI, [M+H]+計算值), 566.2623。

實例337：1-{4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-{4-[(4-甲基哌啡-1-基)羰基]苯基}脲之製備

MS (ESI) m/z 593.5。

實例338：N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-[({4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺之製備；MS (ESI) m/z 595.5。

實例339：1-{4-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]苯基}-3-{4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲之製備

MS (ESI) m/z 593.4。

實例340：1-{4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備。MS (ESI) m/z 468.3。

實例341：1-{4-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]苯基}-3-[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 531.4。

實例342：4-[({4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸之製備，MS (ESI) m/z 511.4。

實例343：1-{4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 565.4。

實例344：4-[({4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯之製備；MS (ESI) m/z 525.4。

實例345：1-{4-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]苯基}-3-[4-(4-嗎啉-4-基-6-苯基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 578.745

實例346：1-[4-(4-嗎啉-4-基-6-苯基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲之製備；MS (ESI) m/z 454.1。

(2S,5R)-吡咯啶-2,5-二基二甲醇鹽酸鹽之製備

將((2S,5R)-1-苯甲基吡咯啶-2,5-二基)二甲醇(2.2 g，10 mmol)溶解於乙醇/四氫呋喃(200 mL，1:1)中，且用10%鈀/碳(250 mg)處理混合物。在50 psi氫氣下震盪懸浮液直至氫氣之消耗停止為止。將混合物經由Celite™矽藻土墊過

濾，用乙醇溶離。將濾液濃縮至乾燥，提供呈金色油狀之標題化合物，其在長期儲存後凝固。MS (ES^+)=132.2 $(M+H)^+$

((2S,5R)-1-(4-氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基)吡咯啶-2,5-二基)二甲醇之製備

將2,4-二氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩(2.2 g，8.0 mmol)於丙酮(40 mL)中之懸浮液添加至經磁力攪拌之冰水(60 mL)中。用(2S,5R)-吡咯啶-2,5-二基二甲醇鹽酸鹽(1.0 g，6.0 mmol)於丙酮/水(20 mL，3:1)中之溶液，繼而用碳酸氫鈉(1.0 g，12 mmol)於水(12 mL)中之懸浮液處理混合物。在0℃下攪拌30分鐘後，用額外量的於水(3 mL)中之(2S,5R)-吡咯啶-2,5-二基二甲醇鹽酸鹽(0.26 g，1.6 mmol)，繼而用於水(5 mL)中之碳酸氫鈉(0.35 g)處理混合物。將懸浮液攪拌隔夜，同時回至室溫。藉由布赫納(Büchner)過濾分離標題化合物，用水洗滌，且在室內真空下乾燥。經由分析反應產物(亦即具有於乙醇中之過量嗎啉的((2S,5R)-1-(4-氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基)吡咯啶-2,5-二基)二甲醇)來達成藉由質譜對化合物進行之識別。MS (ES^+)=417.2 $(M+嗎啉-Cl)^+$

((2S,5R)-1-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基)吡咯啶-2,5-二基)二甲醇之製備

用三乙胺(1 mL)處理((2S,5R)-1-(4-氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基)吡咯啶-2,5-二基)二甲醇(0.91 g，2.5 mmol)、3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽(0.37 g，2.5

mmol)於乙醇(13 mL)中之懸浮液且在微波反應器中在130℃下加熱20分鐘。藉由自動急驟層析術(甲醇/氯仿)來純化反應混合物，提供呈鮮桃紅色泡沫狀之標題化合物。MS (ES^+)=443.2 $(M+H)^+$

8-(4-((2S,5R)-2,5-雙((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡咯啶-1-基)-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷之製備

用第三丁基二甲基氯矽烷(1.0 g，6.8 mmol)及咪唑(0.55 g，8.1 mmol)依次處理((2S,5R)-1-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基)吡咯啶-2,5-二基)二甲醇(約2.7 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液。在室溫下將所得懸浮液攪拌隔夜且接著用水中止反應。用二氯甲烷將水相萃取三次。使合併之萃取物經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾燥。藉由自動急驟層析術(己烷/乙酸乙酯)來純化粗殘餘物，提供標題物質。MS (ES^+)=671.4 $(M+H)^+$

4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯胺之製備

在氫氣氣球下將鈀/木炭(10%，50 mg)及8-(4-((2S,5R)-2,5-雙((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡咯啶-1-基)-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(0.55 g，1.2 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之懸浮液攪拌隔夜。將混合物經Celite™矽藻土墊過濾且在減壓下濃

縮，提供呈黃褐色泡沫狀之標題化合物(0.42 g，80%)。MS (ES^+)=642.4 $(M+H)^+$

實例347：1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備

用三乙胺(1.6 mmol，210 μL)及於二氯甲烷(500 μL)中之三光氣(24 mg，0.08 mmol)溶液依次處理4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.16 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液。5分鐘後，用4-胺基吡啶(45 mg，0.48 mmol)於溫熱四氫呋喃中之溶液處理混合物。1小時後，用甲醇使反應混合物中止反應且濃縮至乾燥。用氯化氫於甲醇中之飽和溶液處理粗殘餘物。完成脫矽烷基後，將混合物濃縮至乾燥且藉由逆相高效液相層析術使用Phenomenex Prodigy管柱經25分鐘運行5%乙腈/95%之0.1%含水三氟乙酸至50%乙腈之梯度溶離來純化殘餘物。濃縮後，獲得呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(132 mg)。MS (ES^+)=533.3 $(M+H)^+$

實例348：1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲之製備

用三乙胺(1.6 mmol，210 μL)及於二氯甲烷(500 μL)中之三光氣(24 mg，0.08 mmol)溶液依次處理4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙((第三丁基二甲基

矽烷基氧基)甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.16 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液。5分鐘後，用4-(4-甲基哌吩-1-基)苯胺(61 mg，0.32 mmol)處理混合物。1小時後，用甲醇使反應混合物中止反應且濃縮至乾燥。用氯化氫於甲醇中之飽和溶液處理粗殘餘物。完成脫矽烷基後，將混合物濃縮至乾燥且藉由逆相高效液相層析術使用Phenomenex Prodigy管柱經25分鐘運行5%乙腈/95%之0.1%含水三氟乙酸至50%乙腈之梯度溶離來純化殘餘物。濃縮後，獲得呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(100 mg)。MS (ES^+)=630.4 $(M+H)^+$

實例349：1-(6-氯吡啶-3-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備。HRMS: $C_{25}H_{27}ClN_8O_3$ + H+之計算值，523.19674；實驗值(ESI, [M+H]+觀測值), 523.1975。

實例350：1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備；MS (ESI) m/z 614.8

實例351：1-(4-胺基苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲之製備；MS (ESI) m/z 477.1。

實例352：N-[4-({[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-N2,N2-二甲基甘胺醯胺之製備

將4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(50 mg，0.127 mmol)溶解於二氯甲烷(1.5

mL)及三乙胺(0.120 mL)中且添加至三光氣(17 mg)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液中。攪拌5分鐘，接著添加N-(4-胺基苯基)-N2,N2-二甲基甘胺醯胺(27 mg，0.14 mmol)。藉由Gilson HPLC純化，提供呈TFA鹽形式之標題化合物：31.8 mg(35%) (M+H) m/z 614.3。

實例353：N-[4-({[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三哄-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-2-吡咯啶-1-基乙醯胺之製備

將4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三哄-2-基)苯胺(50 mg，0.127 mmol)溶解於二氯甲烷(1.5 mL)及三乙胺(0.120 mL)中且添加至三光氣(17 mg)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液中。攪拌5分鐘，接著添加N-(4-胺基苯基)-2-吡咯啶-1-基乙醯胺(30 mg，0.14 mmol)。藉由Gilson HPLC純化，提供呈TFA鹽形式之標題化合物：63.1 mg (66%) (M+H) m/z 640.3。

實例354：1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌哄-1-基)苯基胺基)-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-甲基脲之製備

如流程1中所示來製備，在第二親核性芳族取代步驟中使用市售之4-(4-胺基苯基)哌哄-1-甲酸第三丁酯。使用甲胺形成脲後，用TFA處理Boc-哌哄中間物以提供標題化合物。(M+H) 516.3。

實例355：1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌哄-1-基)苯基胺基)-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-環丙基

脲之製備

如流程1中所示來製備，在第二親核性芳族取代步驟中使用市售之4-(4-胺基苯基)哌啡-1-甲酸第三丁酯。使用環丙胺形成脲後，用TFA處理Boc-哌啡中間物以提供標題化合物。(M+H) 542.3。

實例356：1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌啡-1-基)苯基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(2-氟乙基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在第二親核性芳族取代步驟中使用市售之4-(4-胺基苯基)哌啡-1-甲酸第三丁酯。使用2-氟乙胺形成脲後，用TFA處理Boc-哌啡中間物以提供標題化合物。(M+H) 548.3。

實例357：1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌啡-1-基)苯基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(2-羥乙基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在第二親核性芳族取代步驟中使用市售之4-(4-胺基苯基)哌啡-1-甲酸第三丁酯。使用2-胺基乙醇形成脲後，用TFA處理Boc-哌啡中間物以提供標題化合物。(M+H) 546.3。

實例358：4-(3-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌啡-1-基)苯基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)脲基)苯甲醯胺之製備

如流程1中所示來製備，在第二親核性芳族取代步驟中使用市售之4-(4-胺基苯基)哌啡-1-甲酸第三丁酯。使用4-

胺基苯甲醯胺形成脲後，用TFA處理Boc-哌啡中間物以提供標題化合物。(M+H) 621.3。

實例359：1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌啡-1-基)苯基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-苯基脲之製備

如流程1中所示來製備，在第二親核性芳族取代步驟中使用市售之4-(4-胺基苯基)哌啡-1-甲酸第三丁酯。使用苯胺形成脲後，用TFA處理Boc-哌啡中間物以提供標題化合物。(M+H) 578.3。

實例360：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(哌啶-4-基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-乙基脲之製備

如流程1中所示來製備，在第二親核性芳族取代步驟中使用市售之4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯。使用乙胺形成脲後，用TFA處理Boc-哌啶中間物以提供標題化合物。(M+H) 453.6。

實例361：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(哌啶-4-基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-乙基脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用N1-(2-(二甲基胺基)乙基)-N1-甲基苯-1,4-二胺。(M+H) 614.3。

如流程4中所概述來製備為下列化合物所需之苯-1,4-二胺中間物。

實例362：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(哌啶-4-基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-乙基脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中，使用1-(4-胺

基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺。(M+H) 640.4。

1-(4-胺基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺之製備

如流程4中所示自4-氟硝基苯及合適胺來製備。

實例363：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(哌啶-4-基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-乙基脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用N1-(2-甲氧基乙基)苯-1,4-二胺。(M+H) 587.3。

N1-(2-甲氧基乙基)苯-1,4-二胺之製備

如流程4中所示自4-氟硝基苯及合適胺來製備。

實例364：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(哌啶-4-基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-乙基脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用2-(4-胺基苯基胺基)乙醇。(M+H) 573.3。

2-(4-胺基苯基胺基)乙醇之製備

如流程4中所示自4-氟硝基苯及合適胺來製備。

實例365：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(哌啶-4-基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-乙基脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用N1-(1-甲基哌啶-4-基)苯-1,4-二胺。(M+H) 626.3。

N1-(1-甲基哌啶-4-基)苯-1,4-二胺之製備

如流程4中所示自4-氟硝基苯及合適胺來製備。

實例366：1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌吩-1-基甲基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(4-胺基苯甲基)哌啡-1-甲酸第三丁酯。在脲形成後，用TFA處理Boc-哌啶中間物以提供標題化合物。(M+H) 612.3。

實例367：1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-((二甲基胺基)甲基)苯胺。(M+H) 571.3。

實例368：1-(4-(胺基甲基)苯基)-3-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-胺基苯甲基胺基甲酸第三丁酯。在脲形成後，用TFA處理Boc-胺中間物以提供標題化合物。(M+H) 543.3。

實例369：1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(吡咯啶-1-基甲基)苯胺。(M+H) 597.3。

實例370：1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙氧基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-(2-(4-甲基哌啡-1-基)乙氧基)苯胺。(M+H) 656.4。

如流程5中所概述來製備為下列化合物所需之4-(烷氧基)苯胺中間物。

實例371：1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯胺。(M+H) 627.3。

4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯胺之製備

如流程5中所示自4-氟硝基苯及合適醇來製備。

實例372：1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基乙氧基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用2-(4-胺基苯氧基)乙醇。(M+H) 574.3。

2-(4-胺基苯氧基)乙醇之製備

如流程5中所示自4-氟硝基苯及合適醇來製備。

實例373：N-(4-(3-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之N-(4-胺基苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺。(M+H) 614.3。

實例374：N-(4-(3-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)苯基)-2-(4-甲基哌吩-1-基)乙醯胺之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之N-(4-胺基苯基)-2-(4-甲基哌啡-1-基)乙醯胺。(M+H) 669.4。

實例375：N-(4-(3-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)脲基)苯基)-2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之N-(4-胺基苯基)-2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺。(M+H) 640.3。

實例376：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之吡啶-3-胺。(M+H) 461.2。

實例377：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之吡啶-4-胺。(M+H) 461.2。

實例378：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(4-甲基哌啡-1-基)苯胺。(M+H) 558.3。

實例379：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-((4-甲基哌啡-1-

基)甲基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯胺。(M+H) 572.3。

實例380：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(哌啡-1-基甲基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(4-胺基苯甲基)哌啡-1-甲酸第三丁酯。在脲形成後，用TFA處理Boc-哌啡中間物以提供標題化合物。(M+H) 558.3。

實例381：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-((二甲基胺基)甲基)苯胺。(M+H) 517.3。

實例382：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(胺基甲基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-胺基苯甲基胺基甲酸第三丁酯。在脲形成後，用TFA處理Boc-胺中間物以提供標題化合物。(M+H) 489.3。

實例383：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(吡咯啶-1-基甲基)苯胺。(M+H) 543.3。

實例384：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯胺。(M+H) 573.3。

實例385：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯胺。(M+H) 547.3。

4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯胺之製備

如流程5中所示自4-氟硝基苯及合適醇來製備。

實例386：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吩-1-基)吡啶-3-基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之5-(4-甲基哌吩-1-基)吡啶-2-胺。(M+H) 559.3。

實例387：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌吩-1-基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(4-胺基苯基)哌吩-1-甲酸第三丁酯。在脲形成後，用TFA

處理Boc-胺中間物以提供標題化合物。(M+H) 544.3。

實例388：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中，使用1-(4-胺基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺。(M+H) 586.4。

實例389：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基(甲基)胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(4-甲基哌吩-1-基)苯胺。(M+H) 572.3。

實例390：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基(甲基)胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-((二甲基胺基)甲基)苯胺。(M+H) 531.3。

實例391：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基(甲基)胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯胺。(M+H) 561.3。

實例392：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫代嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲之製備(流程6)。

步驟1：8-(4-氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷之製備

製備2,4-二氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩(1.25 g，4.61 mmol)於丙酮(20 mL)及冰水(20 mL)中之溶液。向此溶液中經10分鐘逐滴添加3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-鹽酸鹽(0.655 g，4.38 mmol)及碳酸氫鈉(0.775 g，9.22 mmol)於丙酮(15 mL)及水(15 mL)中之懸浮液。在0℃下將所得之黃褐色溶液攪拌2小時，接著經18小時逐漸加熱至室溫。過濾淺棕色懸浮液且用水洗滌。藉由矽膠管柱層析術來純化粗產物，其中用於二氯甲烷中之0%-1.5%甲醇進行溶離，提供呈灰白色固體狀之8-(4-氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(0.89 g，56%)。(M+H) 348.1。

步驟2：8-(4-(4-硝基苯基)-6-N-硫代嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷之製備

製備8-(4-氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(0.450 g，1.29 mmol)於丙酮(5 mL)及水(10 mL)中之溶液。向此溶液中添加碳酸鈉(0.274 g，2.59毫莫耳)，繼而添加硫代嗎啉(0.134 ml，1.42 mmol)。將所得之淺黃褐色懸浮液在60℃下攪拌2.5小時。過濾懸浮液且用水洗滌固體，且在真空中乾燥，提供呈白色固體狀之8-(4-(4-硝基苯基)-6-N-硫代嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(0.455 g，85%)。HRMS 415.1546 (M+H, 計算值), 415.1526 (M+H，觀測值)。

步驟3：4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫代嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺之製備

製備8-(4-(4-硝基苯基)-6-N-硫代嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(0.418 g，1.01 mmol)於吡啶(3 mL)及DMF(6 mL)中之懸浮液。接著添加二水合氯化錫(II)(0.569 g，2.52 mmol)且將灰白色懸浮液在室溫下攪拌16小時，此時懸浮液為淡黃色。過濾懸浮液，用甲醇洗滌且加以濃縮。LCMS指示反應尚未完成。將粗產物溶解於DMF(6 ml)及吡啶(3 ml)中且添加額外二水合氯化錫(II)(0.569 g，2.52 mmol)。將溶液在室溫下攪拌18小時，接著過濾。用甲醇洗滌沈澱物且濃縮濾液以提供呈黃色固體狀之4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫代嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.195 g，50%)。(M+H) 385.1。

步驟4：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫代嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲之製備

利用流程1中所述之使用二氯甲烷中之三光氣及三乙胺形成脲之方法，使用市售之吡啶-3-胺作為胺組份。藉由HPLC(經20分鐘於水中之5%-95%乙腈，0.05% TFA緩衝液，Waters Atlantis管柱)進行純化，提供呈灰白色固體狀之1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫代嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲(0.032 g，63%)。(M+H) 505.2。

實例393：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-

N-硫代嗎啉基-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲之製備

如流程6中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之吡啶-4-胺。產量：28 mg(54%)；(M+H) 505.2。

實例394：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫代嗎啉基-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌哄-1-基)苯基)脲之製備

如流程6中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(4-甲基哌哄-1-基)苯胺。產量：44 mg(73%)；(M+H) 602.3。

實例395：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫代嗎啉基-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)脲之製備

如流程6中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-((二甲基胺基)甲基)苯胺。產量：19 mg(34%)；(M+H) 561.3。

實例365：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫代嗎啉基-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)脲之製備

如流程6中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯胺。產量：35 mg(59%)；(M+H) 591.3。

實例397：1-(4-(4,6-雙((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之吡

啶-4-胺。產量：44 mg(75%)；(M+H) 491.2。

實例398：1-(4-(4,6-雙((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之吡啶-3-胺。產量：46 mg(79%)；(M+H) 491.2。

實例399：1-(4-(4,6-雙((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吡-1-基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-((二甲基胺基)甲基)苯胺。產量：57 mg(81%)；(M+H) 588.3。

實例400：1-(4-(4,6-雙((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吡-1-基)吡啶-3-基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之5-(4-甲基哌吡-1-基)吡啶-2-胺。產量：56 mg (79%)；(M+H) 589.3。

實例401：1-(4-(4,6-雙((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-((二甲基胺基)甲基)苯胺。產量：28 mg (43%)；(M+H) 547.3。

實例402：1-(4-(4,6-雙((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯胺。產量：50 mg (72%)；(M+H)

577.3。

實例403：1-(4-(4,6-雙((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯胺。產量：41 mg(57%)；(M+H) 603.3。

實例404：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲之製備(流程7)

步驟1：8-(4-氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吡-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷之製備：如實例392步驟1中所述，如流程6中所示來製備。

步驟2：8-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吡-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷之製備

向微波小瓶中饋入8-(4-氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吡-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(0.440 g，1.27毫莫耳)。接著添加甲苯(6 mL)且用氮氣對溶液進行鼓泡歷時10分鐘。添加肆(三苯基膦)鈀(0)(0.088 g，0.076 mmol)及三丁基(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)錫烷(0.567 g，1.52 mmol)。將小瓶密封且經由微波加熱至100℃，歷時40分鐘。添加額外之三丁基(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)錫烷(0.283 g，0.76毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈀(0)(0.022 g，0.019 mmol)且再藉由微波將懸浮液加熱至110℃，歷時90分鐘。接著將懸浮

液冷卻至室溫且經由Celite™過濾。用乙酸乙酯洗滌濾餅且在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠層析術來純化粗產物，其中用於二氯甲烷中之0%-2%甲醇進行溶離，提供呈淡黃色固體狀之8-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三哄-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(0.430 g，86%)。HRMS 396.1666 (M+H, 計算值), 396.1668 (M+H, 觀測值)。

步驟3：4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三哄-2-基)苯胺之製備

將鐵粉(0.071 g，1.27毫莫耳)於乙酸(2 ml)中之混合物加熱至55℃，歷時15分鐘。接著添加水(2 ml)且關閉油浴。接著經5分鐘將8-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三哄-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(0.100 g，0.253 mmol)於乙酸乙酯(2 ml)中之溶液添加至此溫熱溶液中。將混合物冷卻至室溫且攪拌16小時。用乙酸乙酯藉由傾析(4X)至含有飽和碳酸鈉水溶液之分液漏斗中來萃取混合物。用水、鹽水洗滌合併之有機萃取物，加以乾燥且濃縮以提供4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三哄-2-基)苯胺(0.068 g，74%)，其無需純化即用於下一步驟。(M+H) 366.4。

步驟4：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三哄-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲之製備

利用流程1中所述之使用二氯甲烷中之三光氣及三乙胺

形成脲之方法，使用市售之吡啶-4-胺作為胺組份。藉由HPLC(經20分鐘於水中之5%-95%乙腈，0.05% TFA緩衝液，Waters Atlantis管柱)進行純化，提供呈淡黃色固體狀之1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲(0.034 g，75%)。(M+H) 486.2。

實例405：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(4-甲基哌吩-1-基)苯胺。產量：44 mg(82%)；(M+H) 583.3。

實例406：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲之製備

如流程7中所示來製備；代表性合成如下所述。

4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯胺之製備

製備8-(4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(如實例DJR-51之步驟2中所述製備)(0.260 g，0.658 mmol)於乙酸乙酯(5 ml)、甲醇(5 ml)及二氯甲烷(2 ml-歸因於SM在EA/甲醇中之弱溶解性而添加)中之溶液且添加10%鈀/碳(0.078 g，30重量%)。用氫氣(氣球)來淨化燒瓶且在正氫氣壓力下攪拌16小時。添加額外之鈀/碳(0.039 g)且用氫氣(氣球)

來淨化懸浮液且再攪拌3小時。用氫氣淨化燒瓶且再攪拌1小時。將懸浮液經Celite™過濾，用乙酸乙酯洗滌濾餅，且濃縮濾液以提供呈灰白色固體狀之4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.220 g，91%)。HRMS 368.2080 (M+H, 計算值), 368.2085 (M+H, 觀測值)。

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲之製備

利用流程1中所述之使用二氯甲烷中之三光氣及三乙胺形成脲之方法，使用市售之吡啶-4-胺作為胺組份。藉由HPLC(經20分鐘於水中之5%-95%乙腈，0.05% TFA緩衝液，Waters Atlantis管柱)進行純化，提供呈灰白色固體狀之1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲(0.0461 g，82%)。(M+H) 488.2。

實例407：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(4-甲基哌吩-1-基)苯胺。產量：54 mg(79%)；(M+H) 585.3。

實例408：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-(2-(二甲

基胺基)乙氧基)苯胺。產量：49 mg(73%)；(M+H) 572.3。

實例409：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-((二甲基胺基)甲基)苯胺。產量：21 mg(33%)；(M+H) 544.3。

實例410：1-(4-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之吡啶-4-胺。產量：45 mg(70%)；(M+H) 489.2。

實例411：1-(4-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之吡啶-3-胺。產量：60 mg(95%)；(M+H) 489.2。

實例412：1-(4-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吡-1-基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(4-甲基哌吡-1-基)苯胺。產量：69 mg(90%)；(M+H) 586.3。

實例413：1-(4-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-

(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)苯胺。產量：73 mg(94%)；(M+H) 600.3。

實例414：1-(4-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(吡咯啶-1-基甲基)苯胺。產量：56 mg(75%)；(M+H) 571.3。

實例415：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之吡啶-3-胺。產量：44 mg(66%)；(M+H) 503.2。

實例416：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之吡啶-4-胺。產量：35 mg(53%)；(M+H) 503.2。

實例417：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(4-甲基哌啡-1-基)苯胺。產量：58 mg(62%)；(M+H)

600.3。

實例418：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(吡咯啶-1-基甲基)苯胺。產量：41 mg(45%)；(M+H) 585.5。

實例419：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯胺。產量：43 mg(47%)；(M+H) 589.3。

實例420：(R)-1-(4-(4-(3-甲基-N-嗎啉基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之吡啶-3-胺。產量：45 mg(77%)；(M+H) 476.2。

實例421：(R)-1-(4-(4-(3-甲基-N-嗎啉基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(4-甲基哌吩-1-基)苯胺。產量：53 mg(75%)；(M+H) 573.3。

實例422：(R)-1-(4-(4-(3-甲基-N-嗎啉基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌吩-1-基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(4-胺基苯基)哌啡-1-甲酸第三丁酯。在脲形成後，用TFA處理Boc-哌啡中間物以提供標題化合物。產量：63 mg (90%)；(M+H) 559.3。

實例423：1-(4-(4-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-((S)-3-甲基哌啡-1-基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用(S)-4-(4-胺基苯基)-3-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯。在脲形成後，用TFA處理Boc-哌啡中間物以提供標題化合物。產量：60 mg(71%)；(M+H) 573.3。

(S)-4-(4-胺基苯基)-3-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯之製備

如流程4中所示自4-氟硝基苯及合適胺來製備。

實例424：1-(4-(4-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-((R)-3-甲基哌啡-1-基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用(R)-4-(4-胺基苯基)-3-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯。在脲形成後，用TFA處理Boc-哌啡中間物以提供標題化合物。產量：68 mg (90%)；(M+H) 573.3。

(R)-4-(4-胺基苯基)-3-甲基哌啡-1-甲酸第三丁酯之製備

如流程4中所示自4-氟硝基苯及合適胺來製備。

實例425：1-(4-((3R,5S)-3,5-二甲基哌啡-1-基)苯基)-3-(4-(4-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-

三吡-2-基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用(3,5-順)-4-(4-胺基苯基)-3,5-二甲基哌吡-1-甲酸第三丁酯。在脲形成後，用TFA處理Boc-哌吡中間物以提供標題化合物。產量：67 mg(77%)；(M+H) 587.3。

(3,5-順)-4-(4-胺基苯基)-3,5-二甲基哌吡-1-甲酸第三丁酯之製備

如流程4中所示自4-氟硝基苯及合適胺來製備。

實例426：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-硫氧基-N-嗎啉基-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吡-1-基)苯基)脲之製備

如流程6中所示來製備。製備1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫代嗎啉基-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吡-1-基)苯基)脲(0.020 g，0.033 mmol)於乙腈(1.5 ml)及水(0.5 ml)中之溶液且添加過硫酸氫鉀(0.020 g，0.033 mmol)。在室溫下將溶液攪拌16小時。用乙酸乙酯稀釋懸浮液且用飽和碳酸氫鈉洗滌。用鹽水洗滌有機相，加以乾燥且濃縮，接著藉由HPLC(經20分鐘於水中之5%-95%乙腈，0.05% TFA緩衝液，Waters Atlantis管柱)進行純化，提供呈白色固體狀之1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-硫氧基-N-嗎啉基-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吡-1-基)苯基)脲之亞碸的TFA鹽(0.0029 g，14%)。(M+H) 618.4。

實例427：(R)-1-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)-3-(4-

(4-(3-甲基-N-嗎啉基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯胺。產量：34 mg(51%)；(M+H) 562.3。

實例428：(R)-1-(4-(4-乙基哌吩-1-基)苯基)-3-(4-(4-(3-甲基-N-嗎啉基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(4-乙基哌吩-1-基)苯胺。產量：66 mg(93%)；(M+H) 587.3。

實例429：(R)-1-(4-(4-異丙基哌吩-1-基)苯基)-3-(4-(4-(3-甲基-N-嗎啉基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-(4-異丙基哌吩-1-基)苯胺。產量：66 mg(91%)；(M+H) 601.4。

4-(4-異丙基哌吩-1-基)苯胺之製備

如流程4中所示自4-氟硝基苯及合適胺來製備。

實例430：(R)-1-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)-3-(4-(4-(3-甲基-N-嗎啉基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中，使用1-(4-胺基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺。產量：69 mg(95%)；(M+H) 601.4。

實例431：(R)-1-(4-(4-(3-甲基-N-嗎啉基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-羰基)

苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用(4-胺基苯基)(4-甲基哌啡-1-基)甲酮。產量：38 mg(52%)；(M+H) 601.3。

使用如流程8中所示製備之(4-胺基苯基)(哌啡-1-基)甲酮中間物來製備下列化合物。

實例432：(R)-1-(4-(4-異丙基哌啡-1-羰基)苯基)-3-(4-(4-(3-甲基-N-嗎啉基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用(4-胺基苯基)(4-異丙基哌啡-1-基)甲酮。產量：68 mg(89%)；(M+H) 629.3。

(4-胺基苯基)(4-異丙基哌啡-1-基)甲酮之製備

如流程8中所示自4-硝基苯甲醯氯及合適胺來製備。

實例433：(R)-1-(4-(4-(3-甲基-N-嗎啉基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之6-(4-甲基哌啡-1-基)吡啶-3-胺。產量：69 mg(99%)；(M+H) 574.3。

實例434：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌啡-1-基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-

(4-乙基哌啡-1-基)苯胺。產量：32 mg(43%)；(M+H) 599.3。

實例435：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌啡-1-基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-(4-異丙基哌啡-1-基)苯胺。產量：51 mg(66%)；(M+H) 613.4。

實例436：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌啡-1-基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-(4-環丙基哌啡-1-基)苯胺。產量：11 mg(14%)；(M+H) 611.3。

4-(4-環丙基哌啡-1-基)苯胺之製備

如流程4中所示自4-氟硝基苯及合適胺來製備。

實例437：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中，使用1-(4-胺基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺。產量：28 mg(36%)；(M+H) 613.4。

實例438：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌啡-1-羰基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用(4-胺基苯基)(4-甲基哌啡-1-基)甲酮。產量：36 mg(46%)；(M+H)

613.3。

實例439：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吡-1-羰基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用(4-胺基苯基)(4-異丙基哌吡-1-基)甲酮。產量：41 mg(50%)；(M+H) 641.3。

如流程9中所示來製備下列1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-脲化合物。

實例440：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吡-1-基)苯基)脲之製備

步驟1：(R)-4-(4-氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吡-2-基)-3-甲基嗎啉之製備

製備2,4-二氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吡(1.25 g，4.61 mmol)及碳酸氫鈉(0.775 g，9.22 mmol)於丙酮(20 mL)及冰水(20 mL)中之溶液。向此溶液中經5分鐘逐滴添加(R)-3-甲基嗎啉(0.466 g，4.61 mmol)。在0℃下將所得之黃褐色溶液攪拌2小時，接著經18小時逐漸加熱至室溫。過濾淺棕色懸浮液且用水洗滌，提供呈淺棕色固體狀之(R)-4-(4-氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吡-2-基)-3-甲基嗎啉(1.40 g，90%)。HRMS 336.0857 (M+H, 計算值), 336.0845 (M+H, 觀測值)。

步驟2：8-(4-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吡-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷之製備

製備(R)-4-(4-氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吡-2-基)-3-甲基嗎啉(0.94 g，2.80 mmol)於丙酮(10 mL)及冰水(10 mL)中之溶液。向此溶液中經10分鐘逐滴添加3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-鹽酸鹽(0.419 g，2.80 mmol)及碳酸氫鈉(0.470 g，5.60 mmol)於丙酮(10 mL)及水(10 mL)中之懸浮液。在0℃下將所得之黃褐色溶液攪拌2小時，接著經3小時逐漸加熱至室溫。過濾淺棕色懸浮液且用水洗滌，提供呈棕色固體狀之8-(4-氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吡-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(0.964 g，83%)。HRMS 413.1931 (M+H, 計算值), 413.1936 (M+H, 觀測值)。

步驟3：4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯胺之製備

製備8-(4-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吡-2-基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(0.915 g，2.22 mmol)於乙酸乙酯(10 ml)、甲醇(10 ml)及二氯甲烷(5 ml-歸因於SM在EA/甲醇中之弱溶解性而添加)中之溶液且添加10%鈀/碳(0.270 g，30重量%)。用氫氣(氣球)淨化燒瓶且在正氫氣壓力下攪拌16小時。將懸浮液經Celite™過濾，用乙酸乙酯洗滌濾餅，且濃縮濾液以提供呈灰白色固體狀之4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯胺(0.587 g，69%)。(M+H) 383.3。

步驟4：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吡-1-基)苯基)脲之製備

利用流程1中所述之使用二氯甲烷中之三光氣及三乙胺形成脲之方法，使用市售之4-(4-乙基哌吡-1-基)苯胺作為胺組份。藉由HPLC(經20分鐘於水中之5%-95%乙腈，0.05% TFA緩衝液，Waters Atlantis管柱)進行純化，提供呈淡黃色固體狀之1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吡-1-基)苯基)脲(0.0761 g，95%)。(M+H) 614.3。

實例441：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吡-1-基)苯基)脲之製備

如流程9中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-(4-異丙基哌吡-1-基)苯胺。產量：82 mg(100%)；(M+H) 628.4。

實例442：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吡-1-基)苯基)脲之製備

如流程9中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-(4-環丙基哌吡-1-基)苯胺。產量：32 mg(39%)；(M+H) 626.3。

實例443：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲之製備

如流程9中所示來製備，在脲形成步驟中，使用1-(4-胺基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺。產量：77 mg(93%)；(M+H) 628.4。

實例444：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-羰基)苯基)脲之製備

如流程9中所示來製備，在脲形成步驟中使用(4-胺基苯基)(4-甲基哌吩-1-基)甲酮。產量：43 mg(52%)；(M+H)628.3。

實例445：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲之製備

如流程9中所示來製備，在脲形成步驟中使用(4-胺基苯基)(4-異丙基哌吩-1-基)甲酮。產量：72 mg(84%)；(M+H) 656.4。

實例446：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吩-1-基)吡啶-3-基)脲之製備

如流程9中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之6-(4-甲基哌吩-1-基)吡啶-3-胺。產量：74 mg(94%)；(M+H) 601.3。

實例447：1-(4-(4,6-雙((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-

(4-乙基哌啡-1-基)苯胺。產量：80 mg(99%)；(M+H) 602.3。

實例448：1-(4-(4,6-雙((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌啡-1-基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-(4-異丙基哌啡-1-基)苯胺。產量：74 mg(88%)；(M+H) 616.4。

實例449：1-(4-(4,6-雙((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中，使用1-(4-胺基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺。產量：80 mg(96%)；(M+H) 616.4。

實例450：1-(4-(4,6-雙((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌啡-1-羰基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用(4-胺基苯基)(4-甲基哌啡-1-基)甲酮。產量：79 mg(95%)；(M+H) 616.3。

實例451：1-(4-(4,6-雙((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌啡-1-羰基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用(4-胺基苯基)(4-異丙基哌啡-1-基)甲酮。產量：18 mg(20%)；(M+H) 644.4。

實例452：4-(3-(4-(4,6-雙((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)脲基)-N,N-二甲基苯甲醯胺之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-胺基-N,N-二甲基苯甲醯胺。產量：43 mg(57%)；(M+H) 561.3。

實例453：1-(4-(4,6-雙((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吖-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-(吡咯啶-1-基甲基)苯胺。產量：61 mg(79%)；(M+H) 573.3。

實例454：4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吖-2-基)苯基)脲基)苯甲醯胺之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-胺基苯甲醯胺。產量：22 mg(21%)；(M+H) 530.2。

實例455：4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吖-2-基)苯基)脲基)-N,N-二甲基苯甲醯胺之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用市售之4-胺基-N,N-二甲基苯甲醯胺。產量：22 mg(21%)；(M+H) 558.3。

實例456：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吖-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-羰基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用(4-胺基苯基)(吡咯啶-1-基)甲酮。產量：41 mg(36%)；(M+H) 584.3。

(4-胺基苯基)(吡咯啶-1-基)甲酮之製備

如流程8中所示自4-硝基苯甲醯氯及合適胺來製備。

實例457：4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)苯甲醯胺之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-胺基-N-(2-(二甲基胺基)乙基)苯甲醯胺。產量：36 mg(32%)；(M+H) 601.3。

4-胺基-N-(2-(二甲基胺基)乙基)苯甲醯胺之製備

如流程8中所示自4-硝基苯甲醯氯及合適胺來製備。

實例458：4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(甲基胺基)乙基)苯甲醯胺之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用2-(4-胺基苯甲醯胺基)乙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯。在脲形成後，用TFA處理Boc-胺中間物以提供標題化合物。產量：25 mg(22%)；(M+H) 587.3。

2-(4-胺基苯甲醯胺基)乙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯之製備

如流程8中所示自4-硝基苯甲醯氯及合適胺來製備。

實例459：4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-甲基苯甲醯胺之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用4-胺基-N-

(2-(二甲基胺基)乙基)-N-甲基苯甲醯胺。產量：10 mg (9%)；(M+H) 615.3。

4-胺基-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-甲基苯甲醯胺之製備

如流程8中所示自4-硝基苯甲醯氯及合適胺來製備。

實例460：1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)脲之製備

如流程7中所示來製備，在脲形成步驟中使用(4-胺基苯基)(N-嗎啉基)甲酮。產量：25 mg(21%)；(M+H) 600.3。

(4-胺基苯基)(N-嗎啉基)甲酮之製備

如流程8中所示自4-硝基苯甲醯氯及合適胺來製備。

實例461：1-(4-(2-胺基乙基胺基)苯基)-3-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲之製備

如流程1中所示來製備，在脲形成步驟中使用二-Boc保護之N1-(2-胺基乙基)苯-1,4-二胺。在脲形成後，用TFA處理二-Boc-胺中間物以提供標題化合物。產量：x mg (x%)；HRMS 572.3092 (M+H, 計算值), 572.3098 (M+H, 觀測值)。

二-Boc保護之N1-(2-胺基乙基)苯-1,4-二胺之製備

如流程4中所示自4-氟硝基苯及合適胺來製備。

實例462：4-({[4-(4-{4-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺之製備

步驟1：4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基胺基甲酸苯酯之製備

在-10℃下向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯胺(25.0 g，114 mmol)及吡啶(4 mL，57 mmol)於無水二氯甲烷(250 mL)中之溶液中逐滴添加氯甲酸苯酯(12 mL，114 mmol)。在-10℃下將反應混合物攪拌30 min且接著在室溫下攪拌30分鐘。用二氯甲烷(100 mL)稀釋反應混合物且用水(2×70 mL)洗滌。使有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮以得到粗產物。接著將粗產物溶解於二乙醚(15 mL)中且作超音波降解處理10 min，且接著添加戊烷(30 mL)。過濾所得固體且用戊烷洗滌，以得到4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基胺基甲酸苯酯(26 g，88%產率)。

^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.8 (d, 2H) 7.5 (d, 2H), 7.4(m, 2H), 7.2(m, 3H), 7.0(s, 1H), 1.3(s, 12H)。

步驟2：1-甲基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)脲之製備

在室溫下將4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基胺基甲酸苯酯(26 g，76.6 mmol)、2.0 M甲胺/THF(265 mL，530 mmol)於150 mL THF中之混合物攪拌6小時，接著自該反應混合物蒸餾出過量溶劑；將殘餘物溶解於水中，用乙酸乙酯萃取。使有機層經無水Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析術使用石油醚中之5%-60%乙酸乙酯作為溶離劑來純化粗產物，得到呈白色固體狀之1-甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼喃-2-基)-苯基]-

脲(20 g，88%產率)。

^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.7(d, 2H), 7.2 (d, 2H), 6.7(s, 1H), 5.0(s, 1H), 2.8(s, 3H), 1.2(s, 12H)。

步驟3：4-(4,6-二氯-1,3,5-三吩-2-基)嗎啉之製備

將嗎啉(9.5 mL，108 mmol)添加至三聚氯化氰(20 g，108 mmol)於氯仿(10 mL)中之溶液中，且在-5℃下攪拌1小時。用水稀釋反應混合物，用二氯甲烷萃取。使有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠(100-200目)管柱層析術使用石油醚中之5%乙酸乙酯作為溶離劑來純化粗產物，得到4-(4,6-二氯-1,3,5-三吩-2-基)嗎啉(10 g，39%產率)。

步驟4：1-(4-(4-氯-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲之製備

在N_2氛圍下將化合物4-(4,6-二氯-1,3,5-三吩-2-基)嗎啉(10 g，42.7 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(2.46 g，2.1 mmol)、1-甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼喃-2-基)-苯基]-脲(11.7 g，42.4 mmol)及1 N Na_2CO_3(168 mL，168 mmol)於經脫氣之1,2-二甲氧基乙烷(400 mL)中之混合物加熱至65℃，歷時8小時。過濾反應混合物，用水稀釋，用乙酸乙酯萃取且用水、鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠(100-200目)管柱層析術使用石油醚中之20%-60%乙酸乙酯作為溶離劑來純化粗產物，得到1-(4-(4-氯-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲(5.0 g，34%產率)。

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.4 (br, 1H), 8.2(d, 2H), 7.6(d, 2H), 6.6 (br, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.8(m, 6H), 2.8 (s, 3H)。

步驟5：1-(4-(4-(4-胺基苯基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-甲基脲之製備

按照實例462步驟4之程序，使用1-(4-(4-氯-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-甲基脲及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯胺來製備標題化合物。產量：2 g，產率：45%。

步驟6：4-胺甲醯基苯基胺基甲酸苯酯之製備

在-10℃下向4-胺基苯甲醯胺(5.0 g，36.7 mmol)及吡啶(2.9 g，36.7 mmol)於無水CH_2Cl_2(100 mL)中之溶液中，逐滴添加氯甲酸苯酯(6.9 g，44.1 mmol)，在-10℃下攪拌30 min且接著在室溫下攪拌30分鐘。用CH_2Cl_2(100 mL)稀釋反應混合物且用水(2×70 mL)洗滌。使有機層經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮以得到粗產物。將粗產物溶解於二乙醚(15 mL)中且作超音波降解處理10分鐘，且接著添加戊烷(30 mL)，過濾所得固體且用戊烷洗滌以得到4-胺甲醯基苯基胺基甲酸苯酯(7.2 g，77%產率)。

步驟7：4-({[4-(4-{4-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基) 苯甲醯胺之製備

在室溫下向1-(4-(4-(4-胺基苯基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-甲基脲(0.6 g，1.5 mmol)及三乙胺(4 mL-5

mL)於無水DMF(10 mL)中之溶液中添加4-胺甲醯基苯基胺基甲酸苯酯(1.15 g，4.5 mmol)且在氮氣氛圍下將混合物加熱至90℃，歷時10小時。在冷卻至室溫後，用冰水使反應混合物中止反應且過濾所得固體以得到粗產物。藉由製備型HPLC來純化粗產物，得到4-({[4-(4-{4-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺(45 mg，5.3%產率)。

實例463：1-{4-[4-(3,5-二甲基嗎啉-4-基)-6-{4-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備

步驟1：4-(4,6-二氯-1,3,5-三吩-2-基)-3,5-二甲基嗎啉之製備

按照實例462步驟3之程序使用三聚氯化氰及3,5-二甲基嗎啉來製備標題化合物。產量：5 g，產率：35%。

^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.6(m, 2H), 3.6 (m, 2H), 2.8(m, 2H), 1.2(d, 6H)。

步驟2：1-(4-(4-氯-6-(3,5-二甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲之製備

按照實例462步驟4之程序，使用4-(4,6-二氯-1,3,5-三吩-2-基)-3,5-二甲基嗎啉及1-甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼喃-2-基)-苯基]-脲來製備標題化合物。產量：1.15 g，產率：16%。

步驟3：1-(4-(4-(4-胺基苯基)-6-(3,5-二甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲之製備

按照實例462步驟4之程序，使用1-(4-(4-氯-6-(3,5-二甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯胺來製備標題化合物。產量：2 g，產率：86%。

步驟4：吡啶-3-基胺基甲酸苯酯之製備

按照實例462步驟6之程序使用3-胺基吡啶及氯甲酸苯酯來製備標題化合物。產量：7 g，產率：62%。

步驟5：1-{4-[4-(3,5-二甲基嗎啉-4-基)-6-{4-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲之製備

按照實例462步驟7之程序，使用1-(4-(4-(4-胺基苯基)-6-(3,5-二甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲及吡啶-3-基胺基甲酸苯酯來製備標題化合物。產量：77 mg，產率：6%。

實例464：4-[({4-[4-{4-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺之製備

步驟1：3-(4,6-二氯-1,3,5-三吩-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷之製備

按照實例462步驟3之程序使用三聚氯化氰及8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷來製備標題化合物。產量：10 g，產率：47%。

步驟2：1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲之製備

按照實例462步驟4之程序，使用3-(4,6-二氯-1,3,5-三吩-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷及1-甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼喃-2-基)-苯基]-脲來製備標題化合物。產量：5 g，產率：29%。

步驟3：1-(4-(4-(4-胺基苯基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲之製備

按照實例462步驟4之程序，使用1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲及4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯胺來製備標題化合物。產量：2.8 g，產率：49%。

步驟4：4-[({4-[4-{4-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺之製備

按照實例462步驟7之程序，使用1-(4-(4-(4-胺基苯基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲及4-胺甲醯基苯基胺基甲酸苯酯來製備標題化合物。產量：90 mg，產率：13%。

實例465：3-[({4-[4-{4-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺之製備

步驟1：3-胺甲醯基苯基胺基甲酸苯酯之製備

按照實例462步驟6之程序使用3-胺基苯甲醯胺及氯甲酸苯酯來製備標題化合物。產量：7 g，產率：74%。

步驟2：3-[({4-[4-{4-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-6-(8-

氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺之製備

按照實例462步驟7之程序，使用1-(4-(4-(4-胺基苯基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲及3-胺甲醯基苯基胺基甲酸苯酯來製備標題化合物。產量：90 mg，產率：13%。

實例466：3-({[4-(4-{4-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺之製備

按照實例462步驟7之程序，使用1-(4-(4-(4-胺基苯基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲及3-胺甲醯基苯基胺基甲酸苯酯來製備標題化合物。產量：51 mg，產率：4%。

實例467：1-甲基-3-[4-(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-3-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲之製備

按照實例462步驟7之程序，使用1-(4-(4-(4-胺基苯基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲及吡啶-3-基胺基甲酸苯酯來製備標題化合物。產量：77 mg，產率：6%。

實例468：1-甲基-3-[4-(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲之製備

步驟1：吡啶-4-基胺基甲酸苯酯之製備

按照實例462步驟6之程序，使用4-胺基吡啶及氯甲酸苯酯來製備標題化合物。產量：6 g，產率：534%。

步驟2：1-甲基-3-[4-(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲

醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲之製備

按照實例462步驟7之程序，使用1-(4-(4-(4-胺基苯基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲及吡啶-4-基胺基甲酸苯酯來製備標題化合物。產量：75 mg，產率：3.9%。

實例469：3-[({4-[4-(3,5-二甲基嗎啉-4-基)-6-{4-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺之製備

按照實例462步驟7之程序，使用1-(4-(4-(4-胺基苯基)-6-(3,5-二甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲及3-胺甲醯基苯基胺基甲酸苯酯來製備標題化合物。產量：56 mg，產率：4.1%。

實例470：4-[({4-[4-(3,5-二甲基嗎啉-4-基)-6-{4-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺之製備

按照實例462步驟7之程序，使用1-(4-(4-(4-胺基苯基)-6-(3,5-二甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲及4-胺甲醯基苯基胺基甲酸苯酯來製備標題化合物。產量：70 mg，產率：12.8%。

實例471：1-甲基-3-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲之製備

按照實例462步驟7之程序，使用1-(4-(4-(4-胺基苯基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-

3-甲基脲及吡啶-4-基胺基甲酸苯酯來製備標題化合物。產量：51 mg，產率：4%。

實例472：1-{4-[4-(3,5-二甲基嗎啉-4-基)-6-{4-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲之製備

按照實例462步驟7之程序，使用1-(4-(4-(4-胺基苯基)-6-(3,5-二甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲及吡啶-4-基胺基甲酸苯酯來製備標題化合物。產量：15 mg，產率：0.8%。

實例473：N-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-2,2-二氟乙醯胺之製備

步驟1：4,4'-(6-氯-1,3,5-三吩-2,4-二基)二嗎啉之製備

在0℃下，將嗎啉(8.71 g，100 mmol)於100 mL二氯甲烷中之溶液逐滴添加至三聚氯化氰(9.22 g，50.0 mmol)及三乙胺(10.1 g，100 mmol)於200 mL二氯甲烷中之混合物中。接著，將反應混合物在0℃下攪拌1小時且緩慢加熱至室溫。在室溫下攪拌1小時後，過濾反應混合物以移除三乙胺鹽酸鹽。濃縮濾液以得到呈白色固體狀之4,4'-(6-氯-1,3,5-三吩-2,4-二基)二嗎啉(14.2 g，100產率)。HPLC: Rt=2.43 min；MS 286, 288 [M+H]。

步驟2：4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯胺之製備

將4,4'-(6-氯-1,3,5-三吩-2,4-二基)二嗎啉(1.40 g，4.90 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯胺(2.62

g，11.9 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0)(282 mg，0.240 mmol)於2 M碳酸鈉水溶液(10 mL，20 mmol)及40 mL DME中之混合物在80℃下攪拌2小時。用300 mL乙酸乙酯稀釋反應混合物且用水洗滌。濃縮有機層且藉由急驟層析術(ISCO，120 g矽膠管柱，用0%-100% EtOAc/己烷溶離)來純化，得到4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯胺(0.68 g，40%產率)。HPLC: Rt=2.09 min；MS 343 [M+H]。

步驟3：N-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]-2,2-二氟乙醯胺之製備

向2,2-二氟乙酸(20 mg，0.21 mmol)、HBTU(76 mg，0.2 mmol)及DIEA(52 mg，0.40 mmol)於2 mL DMF中之混合物中添加4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯胺(40 mg，0.12 mmol)。將反應物在60℃下攪拌16小時。接著將反應混合物冷卻至室溫且藉由逆相層析術來純化，得到N-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]-2,2-二氟乙醯胺(23 mg，46%產率)。HPLC: Rt=2.19 min；MS 421 [M+H]。

實例474：N-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]-4,5-二氫-1H-咪唑-2-胺之製備

將4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯胺(40 mg，0.12 mmol)、咪唑啶-2-硫酮(15 mg，0.15 mmol)及氯化汞(II)(40 mg，0.15 mmol)於2 mL DMF中之混合物在140℃下攪拌16小時。接著將反應混合物冷卻至室溫且經由Celite™過濾。濃縮濾液且藉由逆相層析術來純化，得到N-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]-4,5-二氫-1H-

咪唑-2-胺(9.0 mg，22%產率)。HPLC: Rt=1.74 min；MS 411 [M+H]。

實例475：2,4-二嗎啉-4-基-6-[4-(2H-四唑-5-基)苯基]-1,3,5-三吩之製備

步驟1：4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯甲腈之製備

按照實例473步驟2之程序，使用4,4'-(6-氯-1,3,5-三吩-2,4-二基)二嗎啉及4-氰基苯基-硼酸來製備標題化合物。產量：86 mg，產率：50%。HPLC: Rt=2.60 min；MS 353 [M+H]。

步驟2：2,4-二嗎啉-4-基-6-[4-(2H-四唑-5-基)苯基]-1,3,5-三吩之製備

在120℃下，將4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯甲腈(11 mg，0.031 mmol)、疊氮化鈉(5.5 mg，0.085 mmol)及三乙胺鹽酸鹽(6.0 mg，0.043 mmol)於2 mL DMF中之混合物攪拌6小時。接著將反應混合物冷卻至室溫且藉由逆相層析術來純化，得到2,4-二嗎啉-4-基-6-[4-(2H-四唑-5-基)苯基]-1,3,5-三吩。產量：12 mg，產率：97%。HPLC: Rt=2.09 min；MS 394 [M-H]。

實例476：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-甲基脲之製備

步驟1：1-甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼喃-2-基)-苯基]-脲之製備

在室溫下將2-(4-異氰酸酯基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

二氧硼喃(750 mg，3.06 mmol)、2.0 M甲胺/THF(2.3 mL，4.60 mmol)於50 mL THF中之混合物攪拌6小時。接著濃縮反應混合物，得到1-甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼喃-2-基)-苯基]-脲(760 mg，90%產率)。Rt=2.21 min；277 [M+H]。

步驟2：1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-甲基脲之製備

按照實例473步驟2之程序使用4,4'-(6-氯-1,3,5-三吩-2,4-二基)二嗎啉及1-甲基-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼喃-2-基)-苯基]-脲來製備標題化合物。產量：13 mg，產率：11%。HPLC: Rt=1.98 min；MS 400 [M+H]。

實例477：2-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-N-吡啶-3-基乙醯胺之製備

步驟1：2-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)乙酸之製備

將4,4'-(6-氯-1,3,5-三吩-2,4-二基)二嗎啉(285 mg，1.0 mmol)、2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼喃-2-基)苯基)乙酸(315 mg，1.2 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0)(58 mg，0.05 mmol)於2 M碳酸鈉水溶液(3 mL，8 mmol)及20 mL DME中之混合物在80℃下攪拌2小時。接著用50 mL乙酸乙酯稀釋反應混合物且用1 N NaOH(50 mL，三次)萃取。將合併之水層中和至pH值＝6。接著用乙酸乙酯(50 mL，三次)萃取水溶液。用飽和碳酸鈉及鹽水洗滌合併之有機層。接著，使有機層經無水硫酸鈉乾燥且濃縮，得到2-(4-(4,6-二(N-

嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)乙酸(68 mg，18%產率)。HPLC: Rt=2.04 min；MS 386 [M+H]。

步驟2：2-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-N-吡啶-3-基乙醯胺之製備

按照實例473步驟3之程序，使用2-(4-(4,6-二(N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)乙酸及3-胺基吡啶來製備標題化合物。產量：21 mg，產率：44%。HPLC: Rt=1.91 min；MS 462 [M+H]。

((2S,5R)-1-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基)吡咯啶-2,5-二基)二甲醇之製備

用三乙胺(1.35 mL，10 mmol)處理((2S,5R)-1-(4-氯-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基)吡咯啶-2,5-二基)二甲醇(1.3 g，2.7 mmol)、8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽(0.51 g，3.4 mmol)於乙醇(15 mL)中之懸浮液且用熱風槍短暫加熱至回流。藉由自動急驟層析(甲醇/氯仿)來純化反應混合物，提供呈鮮桃紅色泡沫狀之標題化合物。MS (ES^+)= 443.2 $(M+H)^+$

3-(4-((2S,5R)-2,5-雙((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡咯啶-1-基)-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷之製備

用第三丁基二甲基氯矽烷(1.3 g，8.5 mmol)及咪唑(0.69 g，10 mmol)依次處理((2S,5R)-1-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基)吡咯啶-2,5-二基)二甲醇(1.5 g，3.4 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之

溶液。在室溫下將所得懸浮液攪拌隔夜且接著用水中止反應。用二氯甲烷將水相萃取三次。使合併之萃取物經無水硫酸鎂乾燥，過濾，且在減壓下濃縮至乾燥。粗殘餘物(桃紅色固體)無需進一步純化即可進入下一步驟。MS (ES^+)=671.4 $(M+H)^+$

4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯胺之製備

在50 psi氫氣下，將鈀/木炭(10%，100 mg)及粗3-(4-((2S,5R)-2,5-雙((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡咯啶-1-基)-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基)-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(3.4 mmol，最大量)於四氫呋喃(30 mL)中之懸浮液震盪8小時。將混合物經Celite™矽藻土墊過濾且在減壓下濃縮，提供呈橙色泡沫狀之標題化合物。MS (ES^+)=642.4 $(M+H)^+$。

實例667：1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲之製備

用三乙胺(500 μL)及三光氣(56 mg)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液依次處理4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.24 g，0.37 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。5分鐘後，用4-胺基吡啶(70 mg)於溫熱四氫呋喃中之溶液處理混合物。1小時後，用甲醇使

反應混合物中止反應且濃縮至乾燥。用氯化氫於甲醇中之飽和溶液處理粗殘餘物之一半。在完成脫矽烷基後，將混合物濃縮至乾燥且藉由逆相高效液相層析術使用Phenomenex Prodigy管柱經25分鐘運行5%乙腈/95%之0.1%含水三氟乙酸至50%乙腈之梯度溶離來純化殘餘物。濃縮後，獲得呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(75 mg)。MS (ES^+)=533.3 $(M+H)^+$

實例668：1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲之製備

用三乙胺(500 μL)及三光氣(59 mg，0.08 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液依次處理4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯胺(0.25 g，0.39 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。在5分鐘後，用4-(4-甲基哌吩-1-基)苯胺(150 mg)處理混合物。1小時後，用甲醇使反應混合物中止反應且濃縮至乾燥。用氯化氫於甲醇中之飽和溶液處理粗殘餘物。在完成脫矽烷基後，將混合物濃縮至乾燥且藉由逆相高效液相層析術使用Phenomenex Gemini管柱經15分鐘運行5%乙腈/55%之0.1%含水三氟乙酸至50%乙腈之梯度溶離來純化殘餘物。在濃縮後，獲得呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(130 mg)。MS (ES^+)=630.4 $(M+H)^+$。

實例823：1-[4-(4,6-二-3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-

9-基-1,3,5-三咔-2-基)苯基]-3-[4-(4-甲基哌咔-1-基)苯基]脲之製備

向三聚氯化氰(0.368 g，2 mmol)於CH_2Cl_2(20 mL)中之溶液中添加3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷甲酸鹽(0.718 g，4.1 mmol)繼而添加Et_3N(0.98 mL，7 mmol)。將所得反應混合物攪拌24小時，且接著用CH_2Cl_2稀釋。用1 N HCl水溶液洗滌有機相(3×)且經$MgSO_4$乾燥。在真空中移除溶劑，得到呈白色固體狀之9,9'-(6-氯-1,3,5-三咔-2,4-二基)雙(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷)(0.15 g，95%產率)。

向10 mL小瓶中添加9,9'-(6-氯-1,3,5-三咔-2,4-二基)雙(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬烷)(150 mg，0.406 mmol)、4-胺基苯基硼酸四甲基乙二醇酯(133 mg，0.61 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(10 mg)、甲苯(1 mL)、EtOH(1 mL)及2 M Na_2CO_3水溶液(0.305 mL)。在微波爐中在120℃下將所得混合物加熱20分鐘。將反應混合物冷卻至室溫。用EtOAc萃取水相且使合併之有機相經$MgSO_4$乾燥。在減壓下移除溶劑且使殘餘物經受HPLC分離，得到呈白色固體狀之4-(4,6-二(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯胺(120 mg)。

向4-(4,6-二(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯胺(120 mg，0.281 mmol)於CH_2Cl_2中之溶液中添加Et_3N(0.237 mL，1.69 mmol)及三光氣(42 mg，0.14 mmol)。將混合物在室溫下攪拌15分鐘且添加4-(4-甲

基哌啡-1-基)苯胺(107 mg，0.56 mmol)。在室溫下將混合物攪拌隔夜。移除溶劑且使殘餘物經受HPLC分離，得到標題化合物(1TFA鹽)，MS(ESI) m/z 644.3306。

(6S)-6-羥基-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯之製備(流程10)

步驟1：按照文獻：*Organic Letters* 2004, *6(18)*, 3055-8中所述之程序來合成(2R',5S')-1H-吡咯-1,2,5(2H,5H)-三甲酸1-第三丁酯2,5-二甲酯(順式二酯)。

步驟2：使順式二酯還原為(2R',5S')-2,5-雙(羥甲基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁基酯(順式二醇)。

在0℃下，向(2R',5S')-1H-吡咯-1,2,5(2H,5H)-三甲酸1-第三丁酯2,5-二甲酯(6.6 g，23.1 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中緩慢添加$LiBH_4$溶液(於THF中之2 M，34.7 mL，69.4 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌3小時，接著再冷卻至0℃。將HCl溶液(1 M，30 mL)添加至反應混合物中，且攪拌10分鐘，然後用EtOAc稀釋。分離有機層，且用EtOAc萃取水相。用水及鹽水洗滌合併之有機相，且加以乾燥($MgSO_4$)。在真空中移除有機溶劑，得到粗產物，藉由矽膠急驟層析用EtOAc:己烷:MeOH(50:50:10)來純化粗產物，得到順式二醇(3.8 g，72%)。

步驟3：(2R',5S')-2,5-雙((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯之製備

向順式二醇(3.57 g，15.6 mmol)於DMF(15 mL)中之溶液中添加TBSCl(5.16 g，34.3 mmol)及咪唑(3.18 g，46.7

mmol)。在微波爐(150瓦特)中在80℃下將混合物加熱30分鐘。冷卻至室溫，將混合物溶解於水(50 mL)及EtOAc(50 mL)中。分離有機層，且用EtOAc萃取水相。用水及鹽水洗滌合併之有機相，且加以乾燥($MgSO_4$)。在真空中移除有機溶劑，得到粗產物，藉由矽膠急驟層析用EtOAc:己烷(10:90)來純化粗產物，得到標題化合物(7.12 g，98%)。

步驟4：(2R',3S',5R')-2,5-雙((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(反式醇)之合成

在0℃下，向(2R',5S')-2,5-雙((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯(4.8 g，10.5 mmol)於THF(50 mL)中之溶液中緩慢添加BH_3 DMS溶液(於THF中之2 M，6.97 mL，13.9 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌3小時，接著再冷卻至0℃。將NaOH溶液(5 M，12.6 mL，63.2 mmol)添加至反應混合物中，繼而添加H_2O_2(30%，6.33 mL，62.0 mmol)。將所得混合物攪拌5小時，然後用EtOAc稀釋。分離有機層，且用EtOAc萃取水相。用水及鹽水洗滌合併之有機相，且加以乾燥($MgSO_4$)。在真空中移除有機溶劑，得到粗產物，藉由矽膠急驟層析用EtOAc:己烷(30:70)來純化粗產物，得到標題化合物(3.8 g，77%)。

步驟5：反式醇之苯甲基保護

向(2R',3S',5R')-2,5-雙((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(2.515 g，5.3 mmol)於THF(50 mL)中之溶液中添加NaH(60%，0.423 g，10.6

mmol)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，且添加苯甲基溴(1.085 g，6.3 mmol)及TBAI(0.195 g，0.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌12小時且藉由添加飽和NH_4Cl溶液(20 mL)中止反應。在真空中濃縮，且將殘餘物溶解於水及EtOAc中。分離有機層，且用EtOAc萃取水相。用水及鹽水洗滌合併之有機相，且加以乾燥($MgSO_4$)。在真空中移除有機溶劑，得到粗產物，藉由矽膠急驟層析用EtOAc:己烷(10:90)來純化粗產物，得到呈無色油狀之(2R',3S',5R')-3-(苯甲基氧基)-2,5-雙((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(3.0 g，100%)。

步驟6：(2R',3S',5R')-3-(苯甲基氧基)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(苯甲氧基二醇)之合成

在0℃下，向(2R',3S',5R')-3-(苯甲基氧基)-2,5-雙((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(3.0 g，5.3 mmol)於THF(50 mL)中之溶液中緩慢添加TBAF溶液(於THF中之1 M，21.8 mL，21.8 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌6小時，且藉由添加飽和NH_4Cl溶液(10 mL)中止反應。在真空中濃縮，且用水及EtOAc處理殘餘物。分離有機層，且用EtOAc萃取水相。用水及鹽水洗滌合併之有機相，且加以乾燥($MgSO_4$)。在真空中移除有機溶劑，得到粗產物，藉由矽膠急驟層析用EtOAc:己烷:MeOH(50:50:5)來純化粗產物，得到標題化合物(1.15 g，62.5%)。

步驟7：藉由環化合成(6S')-6-(苯甲基氧基)-3-氧雜-8-氮

雜雙環[3.2.1]辛烷-8-甲酸第三丁酯

向(2R',3S',5R')-3-(苯甲基氧基)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.15 g，3.4 mmol)於THF(50 mL)中之溶液中添加NaH(60%，0.409 g，10.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，且冷卻至0℃。將對甲苯磺醯氯(p-TsCl)(0.65 g，3.4 mmol)於THF(5 mL)中之溶液緩慢添加至混合物中。接著將反應混合物在室溫下攪拌12小時且藉由添加飽和NH_4Cl溶液(20 mL)中止反應。在真空中濃縮，且將殘餘物溶解於水及EtOAc中。分離有機層，且用EtOAc萃取水相。用水及鹽水洗滌合併之有機相，且加以乾燥($MgSO_4$)。在真空中移除有機溶劑，得到粗產物，藉由矽膠急驟層析用EtOAc:己烷(20:80)來純化粗產物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(716 mg，66%)。

藉由前述方法來製備表I中之化合物。

表I

實例	名稱	MS (ESI) m/z
478	1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	615.5
479	1-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-(4-{4-嗎啉-4-基-6-[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲	589.6
480	1-{4-[4-(5-羥基-3-氧雜-7-氮雜雙環[4.1.1]辛-7-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	505.3 253.2 273.8
481	1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-噠吩-4-基脲	464.2 253.1
482	1-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(氧雜環丁-3-基氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	575.5

實例	名稱	MS (ESI) m/z
483	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-噻吩-4-基脲	490.6
484	1-(4-{[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲	602.5
485	1-(4-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲	602.6
486	1-[4-(4-異丙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲	545.1 293.5 273
487	1-{4-[4-(1-甲基乙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-(4-嘧啶-5-基苯基)脲	497.3
488	1-(4-{4-[(2,2-二甲氧基乙基)胺基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲	481.2 241.1 261.6
489	1-{4-[4-(1-甲基乙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-(4-吡啶-4-基苯基)脲	496.3 248.6 269.1
490	1-(4-碘苯基)-3-{4-[4-(1-甲基乙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	545.1
491	1-{4-[4-(1-甲基乙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-(4-{[4-(1-甲基乙基)哌吩-1-基]羰基}苯基)脲	573.4 287.2
492	1-[4-(4-吖丁啶-1-基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-(4-{[4-(1-甲基乙基)哌吩-1-基]羰基}苯基)脲	586.6
493	1-{4-[2-(二甲基胺基)嘧啶-5-基]苯基}-3-{4-[4-(1-甲基乙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	540.5
494	3-[(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)氧基]吖丁啶-1-甲酸第三丁酯	549.6
495	1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲	616.4 308.7
496	1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-(4-硝基苯基)脲	507.1
497	1-(4-胺基苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲	477.1 259.6
498	N-[4-({[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-4-甲基哌吩-1-甲醯胺	603.2 302.1 322.6

實例	名稱	MS (ESI) m/z
499	4-(二甲基胺基)-N-[4-({[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]哌啶-1-甲醯胺	631.3
500	1-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-[4-({[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-1-甲基脲	605.3
501	1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]-3-(4-{[(2-哌啶-1-基乙基)胺甲醯基]胺基}苯基)脲	631.3
502	N-[4-({[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-甲醯胺	617.3
503	N-[4-({[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-4-乙基哌吡-1-甲醯胺	617.3
504	1-{4-[(二甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲	548.3
505	1-{4-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}-3-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)脲	613.4
506	4-[({4-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基苯甲醯胺	587.4
507	1-{4-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}-3-{4-[(4-甲基哌吡-1-基)羰基]苯基}脲	585.3
508	4-[({4-[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺	573.3
509	N-[4-({[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-2-(4-甲基哌吡-1-基)乙醯胺	668.4
510	1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲	615.5
511	1-{4-[(4-甲基哌吡-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲	587.3
512	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	575.3
513	4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯甲醯胺	601.3

實例	名稱	MS (ESI) m/z
514	4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-哌啶-1-基乙基)苯甲醯胺	615.3
515	1-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]-3-(4-{[4-(1-甲基乙基)哌吡-1-基]羰基}苯基)脲	616.3 308.6 329.2
516	1-(4-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲	627.7
517	1-(4-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-	449.4
518	4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲	616.4
519	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-{[(4-{4-嗎啉-4-基-6-[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]-1,3,5-三吡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯胺	616.4
520	4-{[(4-{4-嗎啉-4-基-6-[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]-1,3,5-三吡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}-N-(2-哌啶-1-基乙基)苯甲醯胺	616.4
521	4-{[(4-{4-嗎啉-4-基-6-[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]-1,3,5-三吡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯甲醯胺	616.4
522	1-(4-{[4-(1-甲基乙基)哌吡-1-基]羰基}苯基)-3-(4-{4-嗎啉-4-基-6-[(3S)-四氫呋喃-3-基氧基]-1,3,5-三吡-2-基}苯基)脲	616.4
523	1-(4-{[4-(1-甲基乙基)哌吡-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲	616.4
524	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	616.4
525	4-[({4-[4-(2-甲基丙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸	477.3
526	1-{4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}-3-[4-(4-甲基哌吡-1-基)苯基]脲	565.4
527	4-[({4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸	511.4
528	4-[({4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯	525.4

實例	名稱	MS (ESI) m/z
529	1-{4-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]苯基}-3-[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]脲	531.4
530	1-{4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	468.3
531	1-{4-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]苯基}-3-{4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲	593.4
532	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-[({4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	595.5
533	1-{4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}-3-{4-[(4-甲基哌吖-1-基)羰基]苯基}脲	593.5
534	1-[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]-3-{4-[(4-吡啶-2-基哌吖-1-基)羰基]苯基}脲	594.5
535	1-{4-[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]苯基}-3-[4-(4-嗎啉-4-基-6-苯基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]脲	579.5
536	1-[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]-3-{4-[(4-甲基哌吖-1-基)羰基]苯基}脲	531.1
537	1-[4-(4-嗎啉-4-基-6-苯基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲	454.1
538	4-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-苯基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸甲酯	511
539	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-苯基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺	581.2
540	4-{[(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三吖-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸甲酯	548
541	4-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-苯基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸	497
542	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	581.3
543	1-{4-[(4-甲基哌吖-1-基)羰基]苯基}-3-[4-(4-嗎啉-4-基-6-苯基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]脲	579.2
544	1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4-嗎啉-4-基-6-苯基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]脲	661.5

實例	名稱	MS (ESI) m/z
545	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-苯基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺	567.2
546	4-{[(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三吖-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}-N-[2-(二甲基胺基)乙基]苯甲醯胺	604.4
547	1-{4-[(4-異丙基哌吖-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲	621.5
548	4-[({4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯甲醯胺	607.5
549	4-{[(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三吖-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸	534.5
550	N-(2-甲氧基乙基)-4-[({4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	568.2
551	N-(2-甲氧基乙基)-4-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-苯基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺	554.2
552	4-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-苯基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯甲醯胺	593.5
553	1-{4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}-3-[4-(吡咯啶-1-基羰基)苯基]脲	567.6
554	N-[3-(二甲基胺基)丙基]-4-[({4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	595.4
555	1-{4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}-3-[4-(哌啶-1-基羰基)苯基]脲	578.1
556	N-[3-(二甲基胺基)丙基]-4-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-苯基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺	581.4 291.2
557	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-噻吩基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	460.2 230.6
558	4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-噻吩基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸	503.4
559	1-{4-[(4-甲基哌吖-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-噻吩基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲	585.5
560	4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-噻吩基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯	517.2

實例	名稱	MS (ESI) m/z
561	N-(2-甲氧基乙基)-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-噻吩基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	560.3
562	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-噻吩基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	587.3 294.1
563	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-噻吩基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	573.1
564	4-{[(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三吡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基苯甲醯胺	618.4 309.7
565	1-(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三吡-2-基}苯基)-3-{4-[(4-甲基哌吡-1-基)羰基]苯基}脲	616.4 329.2 308.7
566	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(1,4-噁氮呯-4-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	477.2
567	4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(1,4-噁氮呯-4-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯	534.4
568	1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-噻吩基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲	613.4 307.2
569	4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(1,4-噁氮呯-4-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸	520.3
570	N-[3-(二甲基胺基)丙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-噻吩基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	587.3 294.2
571	1-(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三吡-2-基}苯基)-3-[4-(吡咯啶-1-基羰基)苯基]脲	587.5
572	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(1,4-噁氮呯-4-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	590.3 295.6
573	1-{4-[(4-甲基哌吡-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(1,4-噁氮呯-4-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲	602.3 322.2 301.7
574	N-(2-甲氧基乙基)-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(1,4-噁氮呯-4-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	577.2
575	1-{4-[(4-乙基哌吡-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-噻吩基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲	599.3 300.2 320.7
576	1-{4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}-3-{3-[(4-甲基哌吡-1-基)羰基]苯基}脲	593.3 317.7 521.3

實例	名稱	MS (ESI) m/z
577	3-[({4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸	511.2
578	3-[({4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯	525.2
579	1-(3-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲	521.3
580	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-3-[({4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	595.3 298.2
581	3-({[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸甲酯	463.5
582	3-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-噻吩-2-基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸甲酯	517.2
583	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-[({4-[4-(4-甲基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	581.3 291.1
584	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(1,4-噁氮呼-4-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	604.4 302.7
585	3-({[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸	449.4
586	3-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-苯基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸甲酯	511.4
587	1-[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]-3-{3-[(4-吡啶-2-基哌吖-1-基)羰基]苯基}脲	594.6
588	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-({[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-甲基苯甲醯胺	533.3 267.1
589	1-[4-(4-乙基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]-3-{3-[(4-甲基哌吖-1-基)羰基]苯基}脲	531.3 266.1 286.7
590	3-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-苯基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸	497.3
591	4-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-哌啶-1-基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸甲酯	518.3
592	1-[4-(4-嗎啉-4-基-6-哌啶-1-基-1,3,5-三吖-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲	461.3

實例	名稱	MS (ESI) m/z
593	4-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-哌啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸	504..3
594	4-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-吡咯啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸甲酯	504.5
595	1-(4-{[4-(1-甲基乙基)哌吩-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4-嗎啉-4-基-6-哌啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲	604.5
596	1-{4-[(4-乙基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-[4-(4-嗎啉-4-基-6-哌啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲	600.5
597	1-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-[4-(4-嗎啉-4-基-6-哌啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲	586.5
598	1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4-嗎啉-4-基-6-哌啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲	614.5
599	4-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-吡咯啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲酸	490.5
600	1-[4-(4-嗎啉-4-基-6-吡咯啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲	447.5
601	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-哌啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺	474.6
602	1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4-嗎啉-4-基-6-吡咯啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲	600.4 300.7
603	1-(4-{[4-(1-甲基乙基)哌吩-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4-嗎啉-4-基-6-吡咯啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲	600.4 300.7
604	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-吡咯啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺	574.6
605	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-哌啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺	588.3 294.6
606	1-{4-[(4-乙基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-[4-(4-嗎啉-4-基-6-吡咯啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲	586.3 293.7 286.7
607	1-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-[4-(4-嗎啉-4-基-6-吡咯啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲	572.3
608	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-吡咯啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺	560.1 280.6

實例	名稱	MS (ESI) m/z
609	1-(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲	491.2 266.6 246.1
610	N-[3-(二甲基胺基)丙基]-4-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-哌啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺	588.3 294.6
611	N-(2-甲氧基乙基)-4-({[4-(4-嗎啉-4-基-6-哌啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺	561.4 281.2
612	1-[4-(4-嗎啉-4-基-6-吡咯啶-1-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(吡咯啶-1-基羰基)苯基]脲	543.3
613	1-(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-{4-[(4-乙基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲	630.6
614	1-(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-(4-{[4-(1-甲基乙基)哌吩-1-基]羰基}苯基)脲	644.7
615	4-{[(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸甲酯	534.3
616	1-(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)脲	644.6
617	1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲	602.3 322.2 301.7
618	1-(4-{[4-(1-甲基乙基)哌吩-1-基]羰基}苯基)-3-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲	630.4 315.7
619	4-{[(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸	520.2
620	1-{4-[(4-乙基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲	616.4 308.7 329.2
621	N-[3-(二甲基胺基)丙基]-4-{[(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯胺	604.6
622	4-{[(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯甲醯胺	616.5
623	1-(4-{4-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲	616.4 308.7 329.2
624	1-(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-(4-{[4-(二丙基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)脲	700.6 350.8

實例	名稱	MS (ESI) m/z
625	1-{4-[(4-乙基哌啡-1-基)羰基]苯基}-3-(4-{4-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)脲	630.5 315.7
626	4-{[(4-{4-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸	534.3
627	1-{4-[(4-丁基哌啡-1-基)羰基]苯基}-3-(4-{4-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)脲	658.6
628	4-{[(4-{4-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸甲酯	548.2
629	1-(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-{4-[(4-丁基哌啡-1-基)羰基]苯基}脲	658.5 329.7
630	1-(4-{[4-(1-甲基乙基)哌啡-1-基]羰基}苯基)-3-(4-{4-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)脲	644.5
631	1-(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-(4-{[4-(2-甲基丙基)哌啡-1-基]羰基}苯基)脲	658.5
632	1-(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-(4-{[4-(1-甲基丙基)哌啡-1-基]羰基}苯基)脲	658.6
633	4-{[(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}-N-[2-(4-甲基哌啡-1-基)乙基]苯甲醯胺	659.6
634	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-{[(4-{4-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯胺	604.5
635	4-{[(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯甲醯胺	626.5
636	1-(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-{4-[(4-丙基哌啶-1-基)羰基]苯基}脲	643.4 322.2
637	1-(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-[4-(哌啶-1-基羰基)苯基]脲	601.5
638	1-(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-{4-[(4-丙基哌啡-1-基)羰基]苯基}脲	643.5
639	4-{[(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}-N-(2-甲氧基乙基)苯甲醯胺	591.6

實例	名稱	MS (ESI) m/z
640	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(4-三環[3.3.1.13,7]癸-1-基哌啡-1-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	596.7
641	4-{[(4-{4-[4-(二甲基胺甲醯基)哌啡-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸甲酯	590.5
642	N,N-二甲基-4-(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三啡-2-基)哌啡-1-甲醯胺	533.6
643	N,N-二甲基-4-(4-{4-[({4-[(4-甲基哌啡-1-基)羰基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯基}-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基)哌啡-1-甲醯胺	658.3 329.7
644	N,N-二甲基-4-{4-嗎啉-4-基-6-[4-({[4-(噠啡-4-基胺甲醯基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-1,3,5-三啡-2-基}哌啡-1-甲醯胺	653.3
645	N,N-二甲基-4-(4-嗎啉-4-基-6-{4-[({4-[(4-丙基哌啶-1-基)羰基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三啡-2-基)哌啡-1-甲醯胺	685.6
646	4-{[(4-{4-[4-(二甲基胺甲醯基)哌啡-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸	576.2
647	4-(4-{4-[({4-[(2-甲氧基乙基)胺甲醯基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯基}-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基)-N,N-二甲基哌啡-1-甲醯胺	633.3 317.1
648	4-[4-(4-{[(4-{[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺甲醯基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基]-N,N-二甲基哌啡-1-甲醯胺	660.3 330.7
649	4-(4-{4-[({4-[(4-乙基哌啡-1-基)羰基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯基}-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基)-N,N-二甲基哌啡-1-甲醯胺	672.6
650	1-(4-{4-[4-(乙磺醯基)哌啡-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲	554.2
651	4-{[(4-{4-[4-(乙磺醯基)哌啡-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸甲酯	611.2
652	4-{[(4-{4-[4-(乙磺醯基)哌啡-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸	597.7
653	N-[3-(二甲基胺基)丙基]-4-{[(4-{4-[4-(乙磺醯基)哌啡-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯胺	681.2 341.1
654	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-{[(4-{4-[4-(乙磺醯基)哌啡-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯胺	667.3 334.2

實例	名稱	MS (ESI) m/z
655	4-{[(4-{4-[4-(1-甲基乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸	561.5
656	4-{[(4-{4-[4-(乙醯基胺基)哌啶-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸甲酯	575.4
657	1-(4-{4-[4-(1-甲基乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲	643.6
658	N-[1-(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)哌啶-4-基]乙醯胺	518.5
659	4-{[(4-{4-[4-(乙醯基胺基)哌啶-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸	561.5
660	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-{[(4-{4-[4-(1-甲基乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯胺	631.5
661	N-{1-[(4-{[(4-{4-[4-(1-甲基乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯基)羰基]哌啶-4-基}乙醯胺	685.6
662	1-{4-[(4-乙基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-(4-{4-[4-(1-甲基乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲	657.4 329.2 219.8
663	1-(4-{4-[4-(1-甲基乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-(4-{[4-(1-甲基乙基)哌吩-1-基]羰基}苯基)脲	671.4 336.2 224.5
664	1-(4-{4,6-雙[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-(4-{[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]羰基}苯基)脲	617.5
665	1-{4-[(4-丁基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-(4-{4-[4-(1-甲基乙基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲	685.6
666	N-[4-({[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-2-(4-甲基哌吩-1-基)乙醯胺	
667	1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲	533.3
668	1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲	630.4
669	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	489.3

實例	名稱	MS (ESI) m/z
670	4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	531.2
671	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲	489.5
672	1-(4-氟苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲	506.5
673	1-[4-(羥甲基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲	518.5
674	1-[4-(2-羥乙基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲	532.5
675	4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸2-(二乙基胺基)乙酯	631.6
676	1-(4-甲基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲	502.5
677	1-(4-氰基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲	513.5
678	1-[4-(4-甲基哌吖-1-基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲	586.6
679	1-異丙基-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲	454.5
680	1-(2-羥乙基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲	456.5
681	4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯胺	369.2
682	{3-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}甲醇	384.4
683	3-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯酚	370.4
684	5-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]-1H-苯并咪唑-2-胺	409.4
685	1-{4-[4-(3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}-3-苯基脲	502.5

實例	名稱	MS (ESI) m/z
686	1-(4-{4-[(4-甲基哌啡-1-基)胺基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-苯基脲	490.5
687	1-(4-{4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲	491.5
688	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(哌啶-4-基氧基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	477.5
689	4-[(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三啡-2-基)氧基]哌啶-1-甲酸乙酯	549.5
690	N-乙基-4-[(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三啡-2-基)氧基]哌啶-1-甲醯胺	548.5
691	4-[(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三啡-2-基)氧基]哌啶-1-甲酸第三丁酯	577.3
692	4-[(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三啡-2-基)氧基]哌啶-1-磺醯胺	556.5
693	4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯	546.3
694	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	602.4
695	N,N-二甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	559.2
696	N-甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	545.2
697	1-{4-[(4-甲基哌啡-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲	614.3
698	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	616.4
699	N-(2-羥乙基)-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	575.4
700	N-[3-(二甲基胺基)丙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	616.4

實例	名稱	MS (ESI) m/z
701	N-甲基-N-[2-(甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	602.4
702	N-(2-嗎啉-4-基乙基)-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	644.4
703	1-{4-[(3,5-二甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	628.4
704	4-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯胺	399.3
705	1-{4-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	519.7
706	1-{4-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲	519.2
707	1-{4-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-苯基脲	518.2
708	1-[4-(二甲基胺基)苯基]-3-{4-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	561.3
709	1-(4-氰基苯基)-3-{4-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	543.2
710	1-{4-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-(2-甲基吡啶-4-基)脲	533.7
711	1-[2-(二甲基胺基)乙基]-3-{4-[4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	513.7
712	1-[4-(4-嗎啉-4-基-6-喹啉-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲	505.7
713	1-(二乙基胺甲醯基)-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]吡錠	588.3
714	1-{4-[4-(2-甲氧基乙氧基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	452.6
715	4-[({4-[4-(2-甲氧基乙氧基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯	509.4
716	4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯胺	395.3

實例	名稱	MS (ESI) m/z
717	1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲	515.8
718	1-(4-{4-嗎啉-4-基-6-[2-(吡啶-4-基胺基)乙基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲	498.6
719	1-(4-乙醯基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	530.4
720	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-({[4-(4-甲氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-甲基苯甲醯胺	535.5
721	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-({[4-(4-甲氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯甲醯胺	521.5
722	4-({[4-(4-甲氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-甲基-N-[2-(甲基胺基)乙基]苯甲醯胺	521.5
723	1-[4-(4-甲氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲	533.5
724	1-{4-[(3,3-二甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-[4-(4-甲氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲	547.5
725	4-({[4-(4-甲氧基-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)苯甲醯胺	561.5
726	1-(4-乙烯基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	514.3
727	1-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)甲基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	601.1
728	1-(4-{4-[2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲	508
729	1-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	575.5
730	1-(4-{4-[2-(1,3-二噁烷-2-基)乙基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲	492.9
731	1-(4-{4-[3-(二甲基胺基)丙基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲	463.4
732	1-[4-(4-{3-[(1-甲基乙基)胺基]丙基}-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲	477.4

實例	名稱	MS (ESI) m/z
733	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-吡咯啶-1-基丙基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	489.4
734	1-(4-{4-[3-(4-甲基哌吩-1-基)丙基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲	518.4
735	1-{4-[4-(3-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}丙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	506.5
736	1-{4-[4-(3-羥基丙基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	436.3
737	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-側氧基丙基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	434.3
738	4-[4-(6,8-二氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯胺	371.3
739	7-[4-(4-胺基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯	484.4
740	1-{4-[4-(6,8-二氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	491.3
741	7-(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯	604.4
742	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	504.4
743	1-{4-[4-(7-甲基-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	518.4
744	1-{4-[4-(7-乙醯基-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	546.4
745	1-(4-{4-[7-(甲磺醯基)-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲	582.5
746	1-(2-氯吡啶-4-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	523.3
747	1-(2,3'-二吡啶-4-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	566.4
748	N-[4-嗎啉-4-基-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基]甘胺酸第三丁酯	417.2

實例	名稱	MS (ESI) m/z
749	1-(6-氯吡啶-3-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	523.3
750	N-[4-嗎啉-4-基-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩-2-基]甘胺酸	361.3
751	1,3-雙{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	763.5
752	1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	642.4
753	N-[2-(4-甲基哌吩-1-基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	657.4
754	1-{4-[(4-異丙基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	642.4
755	1-{4-[(4-環戊基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	668.4
756	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-[4-(哌吩-1-基羰基)苯基]脲	600.4
757	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-{4-[(4-嗎啉-4-基哌啶-1-基)羰基]苯基}脲	684.4
758	4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯甲醯胺	628.4
759	4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-哌啶-1-基乙基)苯甲醯胺	642.4
760	1-[4-(1,4'-二哌啶-1'-基羰基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	682.5
761	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-{4-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)羰基]苯基}脲	668.5
762	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-[4-(硫代嗎啉-4-基羰基)苯基]脲	617.3
763	1-[4-(嗎啉-4-基羰基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	601.4

實例	名稱	MS (ESI) m/z
764	4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸	532.3
765	1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	505.3
766	1-[6-(4-甲基哌吖-1-基)吡啶-3-基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲	587.4
767	1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲	658.4
768	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-甲基苯甲醯胺	632.4
769	1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}-3-{4-[(4-甲基哌吖-1-基)羰基]苯基}脲	630.4
770	4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯	562.3
771	4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸	548.3
772	1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}-3-[4-(哌吖-1-基羰基)苯基]脲	616.3
773	1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}-3-{4-[(4-異丙基哌吖-1-基)羰基]苯基}脲	658.3
774	4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯甲醯胺	644.3
775	4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-哌啶-1-基乙基)苯甲醯胺	658.4
776	1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}-3-{4-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)羰基]苯基}脲	684.4
777	1-[4-(1,4'-二哌啶-1'-基羰基)苯基]-3-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲	698.4
778	4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-吡啶-2-基乙基)苯甲醯胺	652.4

實例	名稱	MS (ESI) m/z
779	4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-吡啶-4-基乙基)苯甲醯胺	652.4
780	N-[4-(4-胺基苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯磺醯胺	413.2
781	N-(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)苯磺醯胺	533.4
782	N-{4-[4-({[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯磺醯胺	630.3
783	N-(4-{4-[({4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯基}-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯磺醯胺	619.3
784	N-(4-{4-[({4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯基}-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基)苯磺醯胺	658.3
785	N-{4-嗎啉-4-基-6-[4-({[4-(哌吩-1-基羰基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-1,3,5-三吩-2-基}苯磺醯胺	644.4
786	N-[4-(4-{[(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯磺醯胺	686.4
787	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-{[(4-{4-嗎啉-4-基-6-[(苯磺醯基)胺基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯胺	660.4
788	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-{[(4-{4-嗎啉-4-基-6-[(苯磺醯基)胺基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯胺	646.4
789	4-{[(4-{4-嗎啉-4-基-6-[(苯磺醯基)胺基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸甲酯	590.3
790	4-{[(4-{4-嗎啉-4-基-6-[(苯磺醯基)胺基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸	576.2
791	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	503.2
792	1-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	628.5
793	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-[4-(哌吩-1-基羰基)苯基]脲	614.5
794	1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	656.5

實例	名稱	MS (ESI) m/z
795	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	630.4
796	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	616.4
797	N-(2-甲氧基乙基)-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	603.4
798	4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯甲醯胺	642.4
799	4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-哌啶-1-基乙基)苯甲醯胺	656.4
800	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-{4-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)羰基]苯基}脲	682.5
801	N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	656.6
802	N-甲基-N-[2-(甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	616.5
803	1-{4-[(4-乙基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	628.3
804	1-{4-[(4-乙基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	642.5
805	1-(4-{[4-(1-甲基乙基)哌吩-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	656.3
806	1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-{4-[(4-乙基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲	644.5
807	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲	489.2
808	1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	506.2

實例	名稱	MS (ESI) m/z
809	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-(1H-吡唑-3-基)脲	478.2
810	1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	642.2
811	1-(4-{[4-(1-甲基乙基)哌吩-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	642.5
812	1-{4-[(4-乙基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	628.2
813	1-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	614.2
814	1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-[4-(哌吩-1-基羰基)苯基]脲	600.3
815	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	602.5
816	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺	616.3
817	2-第三丁氧基-4-嗎啉-4-基-6-(4-硝基苯基)-1,3,5-三吩	360.1
818	1-(4-{4-[(6S)-6-羥基-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲	505.2
819	1-(4-{4-[6-(苯甲基氧基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲	595.2
820	1-(4-{4-[(6R)-6-羥基-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲	505.2
821	1-(4-{4-[(6R)-6-(苯甲基氧基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲	595.2
822	1-{4-[(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	649.1
823	1-[4-(4,6-二-3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲	644.3306

實例	名稱	MS (ESI) m/z
824	1-(4-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	628.5, 314.8, 356.8
825	1-(4-{[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	628.5, 314.8, 356.8
826	1-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-[4-(6-嗎啉-4-基-4-側氧基-4,5-二氫-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲	519.1, 280.5, 260
827	1-(4-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	628.5; 314.8; 356.8;
828	1-(4-{[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲	628.5; 314.8; 356.8;
829	1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲	503.4; 272.7; 252.2;
830	1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-(4-{[4-(丙-2-基)哌吩-1-基]羰基}苯基)脲	
831	N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-{[(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯胺	
832	4-{[(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸	546.2; 568.2;
833	1-(4-{[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲	642.4; 664.3; 680.3;
834	1-(4-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲	642.4;
835	1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲	628.3;
836	1-{4-[(4-乙基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲	
837	1-{4-[4-(嗎啉-4-基)-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-{4-[(3,3,4-三甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲	642.4; 664.3;

實例	名稱	MS (ESI) m/z
838	1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基}苯基)-3-[4-(哌吡-1-基羰基)苯基]脲	

生物學評價

mTOR激酶檢定方法

如下在96孔板中以DELFIA格式用純化酶進行人類mTOR檢定(參見Toral-Barza等人 *Biochem Biophys. Res. Commun.* 2005年6月24日；332(1):304-10)。首先將酶稀釋於激酶檢定緩衝液(10 mM HEPES(pH 7.4)、50 mM NaCl、50 mM β-甘油磷酸酯、10 mM $MnCl_2$、0.5 mM DTT、0.25 mM微囊藻毒素LR(microcystin LR)及100 mg/mL BSA)中。針對各孔，使12 μL經稀釋之酶與0.5 μL測試抑制劑或對照媒劑二甲亞碸(DMSO)短暫混合。藉由添加12.5 μL含有ATP及His6-S6K之激酶檢定緩衝液來開始激酶反應，得到含有800 ng/mL FLAG-TOR、100 mM ATP及1.25 mM His6-S6K之25 μL最終反應體積。在輕柔震盪下將反應板在室溫下培育2小時(1小時-6小時呈線性)且接著藉由添加25 μL停止緩衝液(Stop buffer)(20 mM HEPES(pH 7.4)、20 mM EDTA、20 mM EGTA)來終止反應。在室溫下使用以銪-N1-ITC(Eu)(每抗體10.4 Eu，PerkinElmer)標記之單株抗P(T389)-p70S6K抗體(1A5，Cell Signaling)進行對磷酸化(Thr-389)His6-S6K之DELFIA偵測。DELFIA檢定緩衝液及增強溶液可自PerkinElmer購得。將45 μL經終止之激酶反應混合物轉移至含有55 μL PBS之 MaxiSorp板(Nunc)中。

使His6-S6K附著2小時，在此之後抽吸各孔且用PBS洗滌一次。添加100 μL具有40 ng/mL Eu-P(T389)-S6K抗體之DELFIA檢定緩衝液。在輕柔攪拌下，使抗體結合繼續1小時。接著抽吸各孔且用含有0.05% Tween-20之PBS(PBST)洗滌4次。將100 μL之DELFIA增強溶液添加至各孔中且用PerkinElmer Victor型號板讀取器讀取各板。將所獲得之資料用於計算酶活性及潛在抑制劑對酶之抑制作用。

PI3K-α及PI3K-γ螢光偏振檢定方案

反應緩衝液為20 mM HEPES(pH 7.5)、2 mM $MgCl_2$、0.05% CHAPS及0.01% βME(新鮮添加)。停止/偵測緩衝液為100 mM HEPES(pH 7.5)、4 mM EDTA、0.05% CHAPS、於水中之20 mM ATP、於水中之1 mM PIP2(diC8, Echelon, Salt Lake City Utah,目錄號：P-4508)(MW=856.5)。GST-GRP為於10%甘油中之1.75 mg/mL或1.4 mg/mL。Red偵測劑(TAMRA)為2.5 μM。將Nunc 384孔黑色聚丙烯螢光板用於PI3K檢定。

藉由每孔置放5 μL經稀釋之酶來進行檢定，接著添加5 μL經稀釋之化合物(或9.5 μL酶接著0.5 μL於DMSO中之化合物)且加以混合。接著，添加10 μL受質以開始反應。將樣品培育30-60分鐘，接著藉由添加20 μL停止/偵測混合物來停止反應。用反應緩衝液稀釋PI3K(例如，將5 μL或7.5 μL PI3K稀釋於620 μL反應緩衝液中)，且每孔使用5 μL經稀釋之酶。向各孔中添加一份5 μL之反應緩衝液或稀釋於緩衝液中之藥物(例如，4 μL/100，因此最終DMSO在反應

物中為1%)。上下吸移以混合樣品。或者，可將酶稀釋至1215 μL。在此狀況下，每孔添加9.8 μL且添加0.2 μL於DMSO中之化合物。

為製備1 mL受質溶液，混合955 μL反應緩衝液、40 μL PIP2及2.5 μL ATP。將10 μL受質添加至各孔中以開始反應。此舉對於每一反應而言產生20 μM PIP2及25 μM ATP。藉由使4 μL Red偵測劑及1.6 μL或2.0 μL GST-GRP與1 mL停止緩衝液混合來製備停止/偵測劑混合物，此舉產生10 nM探針及70 nM GST-GRP。將20 μL停止/偵測劑混合物添加至各孔中以停止反應。在保持紅色探針溶液呈暗色30-90分鐘後對板進行讀取。對於0時間點而言，就在添加受質之前將停止/偵測劑混合物添加至酶中。就另外的對照組而言，將停止/偵測劑混合物添加至緩衝液(無酶)及受質中或僅添加至緩衝液(無受質)中。合併之PI3K製劑具有0.25 mg/mL之蛋白濃度。所推薦之反應物具有0.06 μL/20 μL(0.015 μg/20 μl)或0.01125 μg/15 μL或0.75 μg/mL。

用TAMRA之具有濾波器之機器讀取各板。單位為mP，無酶對照組讀數為約190 mP-220 mP單位。在30分鐘後，完全活性酶使螢光偏振降至70 mP-100 mP。活性化合物使mP值升高至對照組的一半或升高至120 mP-150 mP單位。

活體外細胞培養物生長檢定方法

所用之細胞株為人類乳房MDA-MB-361、人類前列腺PC3-mm2及人類前列腺LNCap腫瘤細胞株。將細胞以每孔約3000個細胞塗於96孔培養板中。塗後第1天，將各種濃

度之於DMSO中之PI3K抑制劑添加至細胞中(在細胞檢定中最終DMSO濃度為0.25%)。藥物處理後第3天，藉由細胞介導之染料MTS(一種公認之活體外細胞增殖的指示劑)代謝性轉化來確定活細胞密度。使用購自Promega Corporation(Madison, WI)之套組，按照供應商提供之方案進行細胞生長檢定。在490 nm下量測吸光度，產生MTS檢定結果。相對於未處理之對照細胞生長來評估化合物對細胞增殖之影響。對生長賦予50%抑制之藥物濃度係以IC_{50}(μM)求出。

hSMG-1激酶檢定

人類SMG-1(hSMG-1)激酶檢定使用自經瞬時轉染之HEK293細胞製備之重組hSMG-1蛋白及源自細胞腫瘤抑制基因p53之GST-p53(aa 1-70)融合受質蛋白。如下以96孔板格式進行常規檢定。將酶首先稀釋於激酶檢定緩衝液(10 mM HEPES(pH 7.4)、50 mM NaCl、0.2 mM DTT、50 mM β-甘油磷酸酯、0.5 μM微囊藻毒素LR、10 mM $MnCl_2$)中。針對各孔，使12 μL經稀釋之酶與0.5 μL測試抑制劑或對照媒劑二甲亞碸(DMSO)短暫混合。藉由添加12.5 μL含有ATP及GST-p53之激酶檢定緩衝液來開始激酶反應，得到含有400-800 ng/mL FLAG-hSMG-1、0.5 μg GST-p53、10 μM ATP之25 μL最終反應體積。使反應在室溫下進行1.0小時，然後藉由添加25 μl停止溶液來終止反應。接著將檢定混合物轉移至具有MaxiSorp表面之FluoroNunc板(Nunc第439454號)中。將板在室溫下培育2小時(4℃下隔夜)以達成

受質蛋白與板之有效結合。抽吸各板，用PBS洗滌。藉由在100 μL DELFIA檢定緩衝液(PerkinElmer第1244-111號)中與125 ng銪標記之抗小鼠二次抗體(PerkinElmer AD2027)及第一磷酸化(S15)-p53單株抗體(Cell Signal第9286號)一起培育1小時來偵測磷酸化受質蛋白。接著洗滌各板且與100 μl DELFIA增強溶液(PerkinElmer，第1244-105號)一起培育0.5小時。用Victor板讀取器(PerkinElmer)記錄DELFIA檢定結果。將所獲得之資料用於計算酶活性及潛在抑制劑對酶之抑制作用。

表2展示所述之PI3K-α、PI3K-γ及mTOR激酶檢定之結果。

表2

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
1	3	29	0.0013
2	2	35	0.001
3	3	27	0.00385
4	2	23	0.0017
5	17	438	0.0063
6	6	53	0.006
7	>10000	>100000	>4,0000
8	20	220	0.008
9	10	65	0.004
10	75	289	0.068
11	61	528	0.00925
12	248	815	0.011
13	51	879	0.0115
14	25	154	0.00845
15	23	177	0.0025
16	>10,000	>100000	0.01205
17	8	90	0.01395
18	9	71	0.036
19	23	206	0.039
20	41	258	0.0305
21	22	92	0.00175

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
22	12	142	0.00475
23	18	51	0.00205
24	22	99	0.0027
25	58	105	0.00405
26	680	10,000	0.0025
27	1230	>10,000	0.00415
28	54	5550	0.00095
29	2690	>10,000	0.0028
30	2120	>10,000	0.00265
31	142	3520	0.00049
32	45	2540	0.00029
33	NA	NA	0.091
34	9	95	0.00049
35	6	54	0.00021
36	17	150	0.00051
37	39	155	0.00195
38	7	91	0.00028
39	14	75	0.00032
40	21	136	0.00066
41	69	122	0.0013
42	86	290	0.00335
43	28	35	0.00165
44	NA	NA	0.0135
45	NA	NA	0.0036
46	208	4920	0.024
47	13	52	0.0016
48	6	40	0.0018
49	3	21	0.01
50	1	21	0.002
51	1	15	0.0019
52	2	38	0.001
53	45	403	0.024
54	10	88	0.00475
55	205	1580	0.05
56	122	444	0.015
57	8	74	0.0165
58	13	85	0.0025
59	3	30	0.00105
60	5	36	0.0018
61	9	32	0.00076
62	2	24	0.00068
63	5	36	0.00195
64	1457	1190	1.5
65	15	83	0.00505
66	7	30	0.00165
67	6	48	0.00145

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
68	0.3	7	0.00057
69	0.4	8	0.00085
70	2	20	0.0007
71	0.4	8	0.00067
72	2	19	0.00085
73	0.3	7	0.00077
74	0.4	8	0.00063
75	0.6	10	0.00075
76	0.4	8	0.00067
77	0.3	4	0.00068
78	3	23	0.00085
79	773	193	0.0051
80	851	2120	0.00715
81	2	38	0.001
82	3	21	0.0089
83	1	15	0.0019
84	10	88	0.00475
85	45	403	0.018
86	122	444	0.01
87	205	1580	0.05
88	8	74	0.0165
89	10	31	0.0016
90	8	42	0.00083
91	6	73	0.00071
92	11	92	0.00235
93	12	133	0.00855
94	5	56	0.001
95	48	101	0.00275
96	NA	NA	0.0012
97	NA	NA	0.0011
98	1350	9000	2.1
99	1520	7500	0.46
100	5	38	0.0035
101	6	33	0.00044
102	6	84	0.0061
103	3	73	0.0053
104	19	234	0.015
105	14	112	0.0305
106	393	1840	0.00755
107	115	1490	0.019
108	586	4150	0.019
109	1460	2960	0.0735
110	884	3510	0.029
111	116	1830	0.0023
112	488	777	0.012
113	NA	NA	0.0037

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
114	106	1180	0.00315
115	109	2000	0.0032
116	1740	2310	0.0027
117	177	3000	0.083
118	379	297	0.195
119	1240	7530	0.14
120	262	1550	0.079
121	1850	4000	0.0435
122	1160	9500	0.0745
123	760	6350	0.115
124	1650	9650	0.155
125	840	8750	0.016
126	510	5510	0.0195
127	1390	4730	0.0515
128	1330	10,000	0.031
129	7217	10,000	2.35
130	14	132	0.008
131	25	336	0.0145
132	14	234	0.026
133	39	8890	0.043
134	20	183	0.0245
135	15	143	0.034
136	208	4920	0.024
137	9	117	0.00855
138	123.5	459	0.0435
139	24	43	0.074
140	27	100	0.027
141	241	3380	0.026
142	3	50	0.0011
143	2	22	0.0012
144	NA	NA	NA
145	574	1000	0.009
146	>10000	>100000	0.003
147	1930	6830	0.006
148	300	620	0.008
149	889	1400	0.08
150	832	>10,000	0.005
151	0.6	8117	0.007
152	2	5	0.002
153	868	10,000	0.015
154	275	3820	0.064
155	2300	4940	0.016
156	746	10,000	0.053
157	1451	7090	0.17
158	300	1290	0.007

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
159	133	3920	0.002
160	358	9070	0.007
161	39	155	0.03
162	10	495	0.023
163	2	9	0.0039
164	378	1380	4
165	9	101	0.028
166	4	33	0.06
167	0.8	7	0.00068
168	1	3	0.0036
169	408	7960	0.0083
170	384	9500	0.004
171	300	9500	0.0012
172	435	10,000	0.008
173	1210	10,000	0.084
174	861	727	0.0021
175	549	453	0.0048
176	1120	3730	0.022
177	5840	4120	0.0016
178	>10,000	>10,000	0.014
179	1	13	0.001
180	531	8000	0.0016
181	426	6730	0.011
182	308	5000	0.003
183	526	11000	0.014
184	30	143	0.004
185	1	18	0.0029
186	28	221	0.006
187	3	24	0.0035
188	7540	2380	0.011
189	19	203	0.028
190	780	1320	0.0063
191	435	4630	0.016
192	1120	453	0.043
193	401	3133	0.0008
194	NA	NA	0.027
195	115	498	0.021
196	6	55	0.013
197	2	36	0.024
198	2	33	0.002
199	44	144	0.001
200	14	128	0.0065
201	28	606	0.0009
202	NA	NA	0.0055

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
203	NA	NA	0.001
204	NA	NA	0.0035
205	NA	NA	0.002
206	NA	NA	0.056
207	NA	NA	0.00084
208	Na	NA	0.0005
209	24	99	0.009
210	6	31	NA
211	80	108	0.006
212	902	8770	0.0064
213	5280	10,000	0.0095
214	2670	10,000	0.0029
215	187	3160	0.0012
216	521	7030	0.003
217	253	3230	0.0032
218	279	2780	0.0026
219	561	8280	0.0059
220	275	2830	0.0035
221	214	4280	0.0027
222	152	572	0.0005
223	2	200	NA
224	444	5870	0.0004
225	109	388	0.047
226	75	294	0.062
227	23	81	0.0073
228	46	280	0.051
229	19	70	0.00077
230	22	119	0.0012
231	4	63	0.0025
232	6	37	0.083
233	55	121	0.0079
234	4534	9534	NA
235	3206	4110	NA
236	3	15	0.011
237	2	23	0.003
238	1	10	0.0036
239	11	38	0.0032
240	1	6	0.0016
241	6	23	0.009
242	2	24	0.007
243	1	9	0.0077
244	1	9	0.0051
245	1	13	0.01
246	1	12	0.015

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
247	2	5	0.019
248	2	18	0.0064
249	25	216	0.002
250	21	190	0.0009
251	2	21	0.006
252	22	184	0.018
253	8	267	0.009
254	63	253	0.017
255	48	85	0.016
256	68	182	0.032
257	90	323	0.085
258	403	6170	0.0023
259	408	5410	0.0024
260	417	4730	0.0009
261	158	2530	0.00031
262	105	954	0.00029
263	3	20	0.001
264	947	5440	NA
265	1079	10,000	0.0015
266	16	93	0.0017
267	17	58	0.0035
268	12	41	0.00039
269	6	140	0.08
270	68	318	0.16
271	2	23	0.013
272	5	54	0.03
273	4	33	0.0008
274	34	616	0.059
275	46	711	0.07
276	34	597	0.06
277	30	276	0.06
278	26	344	0.25
279	10	70	0.035
280	5	29	0.004
281	2188	4981	2.8
282	10	32	0.0047
283	1	11	0.0031
284	0.7	12	0.0009
285	1127	3433	0.001
286	4195	10,000	120
287	253	3304	0.00016
288	226	2784	0.00097
289	955	3880	0.0015
290	97	166	0.15

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
291	368	711	0.19
292	1501	3693	0.07
293	764	533	0.5
294	9	26	0.018
295	19	81	0.029
296	13	35	0.021
297	38	70	0.01
298	2	24	0.021
299	3	34	0.08
300	39	106	0.0053
301	21	58	0.0008
302	35	263	0.036
303	NA	NA	0.017
304	2	18	0.0025
305	1	18	0.0006
306	1	19	0.0021
307	3	30	0.0028
308	3	14	0.0029
309	12	95	0.0035
310	14	82	0.0059
311	40	125	0.012
312	3440	10,000	0.037
313	1730	7490	0.037
314	1820	10,000	0.08
315	1100	7900	0.005
316	1410	2690	0.071
317	216	6830	0.084
318	15.5	679	0.855
319	80	1446	0.0044
320	3.3	25	0.0129
321	25	116	0.0165
322	2.4	30	0.006
323	2.9	32	0.007
324	1	22	0.0052
325	74	6244	0.0046
326	830	6189	0.0122
327	394	5899	0.0063
328	261	14,000	0.0046
329	9.5	385	0.00068
330	42	827	0.0033
331	NA	NA	0.0035
332	NA	NA	0.011
333	NA	NA	0.0058
334	16	680	0.0009

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
335	81	144	0.004
336	40	44	0.0036
337	7	98	0.07
338	3	77	0.022
339	71	485	0.09
340	92	706	0.046
341	10	48	0.012
342	20	127	0.0066
343	97	6700	0.04
344	1610	4140	1.5
345	43	112	0.08
346	43	89	0.023
347	796	8440	NA
348	1030	10,000	NA
349	59	163	NA
350	1	7	NA
351	3	16	0.0042
352	13.5	732	0.00024
353	8.5	501	0.00022
354	69	6224	0.0046
355	830	6189	0.012
356	394	5899	0.0063
357	261	14000	0.0046
358	9	363	0.00068
359	42	827	0.0034
360	6672	>10000	0.082
361	6028	>10000	0.0013
362	3090	>10000	0.00074
363	1097	7142	0.00077
364	1465	8038	0.0035
365	6340	>10000	0.0012
366	585	2996	0.0011
367	499	4076	0.001
368	109	1936	0.00068
369	362	2560	0.0013
370	483	3502	0.00085
371	389	2256	0.00084
372	961	7245	0.00025
373	70	2962	0.00016
374	64	3915	0.00014
375	44	2589	0.00015
376	2602	>10000	0.0023
377	2614	4718	0.0039
378	2506	5375	0.0054

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
379	4749	5255	0.0073
380	3344	3559	0.0051
381	2955	5395	0.0059
382	522	4306	0.0045
383	2978	3609	0.0061
384	4220	5381	0.0064
385	3397	4692	0.0057
386	5122	4476	0.0042
387	3416	2858	0.0032
388	3450	4285	0.0048
389	4766	5663	0.0065
390	2467	2354	0.012
391	2398	4000	0.0096
392	1178	2781	0.0055
393	444	1539	0.0036
394	592	3226	0.0088
395	584	2221	0.014
396	586	2432	0.01
397	173	2073	0.00016
398	644	3909	0.00021
399	330	1691	0.0011
400	846	4099	0.0017
401	413	3247	0.002
402	543	3643	0.0018
403	314	2383	0.00075
404	63	433	0.00069
405	50	193	0.00064
406	478	1881	0.00038
407	766	2255	0.00052
408	876	3342	0.00072
409	856	4487	0.0015
410	826	5684	0.0023
411	1896	>10000	0.0036
412	1230	7483	0.0073
413	1518	>10000	0.0092
414	969	5453	0.0069
415	787	3263	0.00038
416	446	2505	0.00055
417	656	4299	0.0011
418	520	3476	0.0015
419	610	4272	0.0017
420	593	4363	0.00063
421	414	1571	0.00072
422	269	1221	0.00079

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
423	610	1854	0.0011
424	576	1871	0.0014
425	309	2383	0.0012
426	1224	8477	0.053
427	580	1419	0.0013
428	450	840	0.0014
429	483	1005	0.0019
430	402	484	0.0017
431	43	340	0.001
432	90	480	0.00069
433	220	1510	0.0023
434	571	4740	0.00056
435	643	4603	0.00075
436	749	3119	0.00062
437	381	1612	0.00056
438	77	663	0.00081
439	182	1283	0.00042
440	1006	>10000	0.0012
441	970	>10000	0.0012
442	1756	>10000	0.0015
443	427	1883	0.00089
444	60	1099	0.00057
445	100	1002	0.00041
446	835	4013	0.00082
447	390	2802	0.0019
448	519	>10000	0.0023
449	287	1640	0.0019
450	76	888	0.0017
451	85	702	0.0014
452	41	502	0.00055
453	659	4273	0.0033
454	278	1490	0.0002
455	113	1390	0.0003
456	150	1547	0.0007
457	63	839	0.0002
458	33	512	0.0002
459	26	483	0.0003
460	143	1083	0.0004
461	482	4415	0.0011
462			< 0.001
463			0.017
464			0.001
465			0.001
466			0.001

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
467			< 0.001
468			< 0.001
469			0.023
470			0.007
471			0.000
472			0.035
473			0.035
474			0.048
475			18.500
476			0.005
477			14.000
478	1.1	6.0	0.00089
479	<2.1	14.0	0.0017
480	13.0	53.0	0.0029
481	11.0	65.0	0.0023
482	0.6	10.0	0.00305
483	28.5	150.0	0.00155
484	1.0	8.0	0.00063
485	1.4	10.0	0.00125
486	1.1	7.0	0.0045
487	32.3	27.0	0.0018
488	42.0	180.0	0.0034
489	3671.7	9045.0	0.0022
490	586.0	1077.0	0.0116
491	3.5	17.0	0.0011
492	6.5	35.0	0.018
493	2924.0	1078.0	0.0325
494	16.5	104.0	0.0042
495	<1.00	6.0	0.00195
496	NA	NA	NA
497	3.0	19.0	0.0046
498	<1.70	2.5	0.00235
499	<1.90	4.5	0.0022
500	0.4	10.0	0.00109
501	<1.75	6.5	0.00069
502	0.5	6.0	0.001
503	0.5	1.8	
504	1.8	10.0	0.00135
505	0.6	5.0	NA
506	0.3	7.0	NA
507	1.6	8.7	0.0032
508	<1.9	12.5	0.00097
509	11.5	662.5	0.00045
510	1.1	6.3	0.00089

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
511	2.3	10.3	0.00052
512	<1.9	10.0	0.00012
513	<2.4	12.0	0.00012
514	1.6	15.0	0.00017
515	0.4	7.6	0.00155
516	2.1	17.0	NA
517	3.4	18.5	0.00106
518	0.9	6.5	0.0011
519	<1.1	4.8	0.00071
520	1.4	8.0	0.00038
521	1.4	6.0	0.0003
522	1.4	7.5	0.00106
523	3.2	9.5	0.00043
524	0.8	10.0	0.00026
525	NA	NA	NA
526	96.5	6701.5	0.0475
527	20.5	127.0	0.0093
528	1612.0	4140.0	1.6
529	10.5	48.5	0.0155
530	92.0	705.5	0.0495
531	71.5	484.5	0.08
532	3.0	76.5	0.019
533	7.0	98.5	0.0705
534	2.1	11.1	0.0534
535	43.5	112.0	0.0815
536	1.5	13.0	0.0094
537	43.5	89.0	0.000022
538	333.0	197.0	0.000125
539	1.1	16.0	0.0000085
540	54.0	121.0	0.0000034
541	28.000	57.000	0.017
542	8.000	67.000	0.0215
543	3.500	15.500	0.042
544	3.500	20.500	0.017
545	4.000	17.000	0.0109
546	3.500	73.500	0.000225
547	11.000	70.000	0.00775
548	40.000	387.000	0.00975
549	724.000	4541	0.0265
550	47.000	374.000	0.0124
551	24.000	117.500	0.01
552	11.500	127.000	0.00355
553	12.500	72.000	0.0195
554	15.000	156.500	0.0119

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
555	87.500	378.500	0.405
556	8.500	54.000	0.0044
557	18.000	64.000	0.00855
558	17.000	41.000	0.0061
559	2.000	13.500	0.01005
560	269.000	504.500	0.1
561	11.5	59.0	0.006
562	1.0	10.5	0.004
563	2.5	33.5	0.003
564	0.6	16.5	0.001
565	4.1	38.0	0.001
566	2.6	18.0	0.002
567	14.5	90.0	0.002
568	3.5	18.0	0.010
569	74.5	375.0	0.008
570	5.5	48.0	0.013
571	21.0	108.0	0.000
572	0.9	15.0	0.000
573	6.5	64.0	0.004
574	1.0	12.5	0.006
575	3.0	19.0	0.015
576	761.0	2081.0	0.140
577	63.0	104.0	0.030
578	2406.0	2511.0	2.100
579	462.0	658.0	0.120
580	465.0	1315.0	0.100
581	113.5	461.0	0.037
582	513.0	1094.0	0.230
583	123.0	718.0	0.048
584			
585	65.0	131.0	0.012
586	947.0	1246.0	0.365
587	350.0	675.0	0.100
588	524.5	2249.0	0.054
589	718.0	1615.0	0.057
590	343.0	403.5	0.049
591	250.0	726.0	0.033
592	25.5	122.0	0.009
593	40.0	143.0	0.012
594	349.5	744.0	0.022
595	6.5	58.5	0.010
596	5.0	40.5	0.013
597	5.0	58.0	0.011
598	5.5	40.0	0.010

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
599	64.5	190.0	0.013
600	45.5	161.5	0.008
601	3.5	57.5	0.003
602	7.0	46.5	0.011
603	8.5	50.5	0.017
604	3.5	55.5	0.010
605	2.2	46.0	0.003
606	12.0	87.0	0.026
607	12.0	94.0	0.019
608	9.0	107.0	0.005
609	11.5	93.5	0.003
610	3.5	50.5	0.005
611	18.5	151.5	0.013
612	5.5	67.0	0.061
613	3.8	53.5	0.001
614	2.7	32.5	0.001
615	26.5	115.5	0.001
616	4.0	58.5	0.001
617	2.5	27.0	0.001
618	2.0	18.5	0.001
619	33.0	137.0	0.001
620	4.0	32.5	0.003
621	3.5	43.5	0.001
622	3.0	50.5	0.000
623	12.5	104.0	0.001
624	17.5	58.5	0.001
625	16.5	102.5	0.003
626	59.0	207.5	0.001
627	18.5	101.5	0.002
628			
629	26.0	95.0	0.004
630	13.5	84.5	0.001
631	28.0	133.0	0.004
632	15.0	74.5	0.001
633	11.5	175.0	0.001
634	6.0	121.5	0.000
635	22.0	377.5	0.000
636	231.0	468.5	0.027
637	21.5	190.5	0.004
638	16.0	113.5	0.002
639	14.5	123.0	0.001
640	345.0	795.0	2.800
641	88.5	275.5	0.007
642	69.0	254.5	0.001

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
643	6.2	42.5	0.007
644	7.8	59.5	0.001
645	105.0	230.5	0.120
646	23.0	85.5	0.006
647	24.3	107.0	0.003
648	2.0	27.0	0.003
649	6.4	38.0	0.006
650	23.5	103.5	0.022
651	71.0	247.5	0.014
652	36.0	84.5	0.004
653	4.1	34.0	0.007
654	6.0	70.0	0.008
655	91.5	745.5	0.625
656	73.0	651.0	0.019
657	11.5	127.5	0.385
658	41.5	265.0	0.020
659	3621.0	10000.0	0.720
660	7.5	168.5	0.305
661	56.5	461.5	0.580
662	34.3	197.0	0.770
663	47.3	296.0	0.590
664	NA	NA	NA
665	71.0	283.5	0.445
666	11.5	662.5	0.000
667	102	1081	0.000405
668	122	625.000	0.00056
669	8.0	89.0	0.00048
670	5.0	53.0	0.000212
671	17.5	150.5	0.000505
672	39.5	154.5	0.00195
673	7.0	98.7	0.00043
674	14.0	74.5	0.000325
675	21.0	135.5	0.00066
676	69.5	122.0	0.0013
677	86.5	290.0	0.00335
678	21.3	45.3	0.001168
679	1575.0	9500.0	0.0135
680	504.0	2083.0	0.0036
681	2547	>10,000	0.091
682	84.3	1282.5	0.0885
683	121.3	1329.0	0.025
684	154.3	2345.0	0.0235
685	7.0	26.5	0.000825
686	77.0	540.0	0.026

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
687	4.0	39.5	0.00485
688	3.0	35.5	0.008
689	217.4	2482	0.03902
690	5.0	83.5	0.000525
691	6.0	199.0	0.00135
692	3.2	29.0	0.00375
693	69.0	289.0	0.00135
694	2.0	40.0	0.000245
695	4.0	70.5	0.00028
696	4.5	73.5	0.000275
697	2.7	42.7	0.000459
698	2.7	44.7	0.000302
699	5.0	62.5	0.0003
700	2.5	41.5	0.00053
701	2.0	25.0	0.00036
702	6.5	125.5	0.000555
703	1.5	23.5	0.00051
704	7217	>10,000	2.35
705	13.5	132.0	0.0124
706	25.5	336.0	0.0145
707	14.0	234.5	0.034
708	39.5	8890.5	0.043
709	20.0	182.5	0.0245
710	15.5	143.5	0.034
711	207.5	4919.5	0.02
712	9.5	117.0	0.00855
713	36.0	444.0	0.0009
714	15.5	69.0	0.00645
715	59.5	146.5	0.006
716	NA	NA	NA
717	444.0	5874.0	0.000395
718	40.5	210.5	0.055
719	17.5	96.0	0.00015
720	0.4	7.0	0.0077
721	0.6	10.5	0.00565
722	0.8	9.5	0.0145
723	1.3	13.5	0.0225
724	1.5	4.0	0.0185
725	2.0	20.5	0.0082
726	25.0	216.5	0.0025
727	21.0	189.5	0.000805
728	10.5	47.0	0.00038
729	14.5	100.0	0.00185
730	15.5	64.5	0.0043

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
731	33.0	413.0	0.059
732	44.0	478.0	0.069
733	31.5	412.0	0.0755
734	25.5	210.0	0.0595
735	26.5	289.5	0.1225
736	9.5	53.5	0.0036
737	7.0	30.0	0.00445
738	NA	NA	NA
739	NA	NA	NA
740	11.5	34.5	0.00405
741	2188	4981	2.80
742	97.0	166.0	0.145
743	368.0	711.0	0.19
744	1501.0	3693.0	0.068
745	764.0	533.0	0.47
746	23.5	99.0	0.001265
747	40.0	44.0	0.00345
748	NA	NA	NA
749	59.0	163.5	0.002
750	NA	NA	NA
751	143.0	403.5	0.003
752	1.2	18.5	0.00029
753	2.0	31.0	0.000315
754	3.0	28.0	0.000327
755	2.0	26.5	0.00057
756	0.5	7.0	0.0002
757	5.5	37.5	0.00028
758	2.0	16.0	0.00017
759	2.0	38.0	0.00016
760	4.3	28.3	0.00021
761	2.0	19.0	0.00012
762	2.7	19.7	0.000428
763	3.0	24.0	0.000445
764	8.5	67.5	0.00021
765	8.5	78.5	0.000195
766	24.0	85.5	0.001315
767	2.1	17.0	0.0002
768	1.2	18.5	0.000115
769	2.1	17.5	0.00023
770	30.5	99.0	0.00027
771	19.5	66.0	0.000215
772	0.8	9.5	0.00029
773	3.0	36.5	0.000305
774	2.0	41.5	0.00023

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
775	2.5	46.5	0.00023
776	3.0	29.5	0.000345
777	4.0	39.0	0.000265
778	11.5	126.0	0.00028
779	4.2	49.7	0.00023
780	NA	NA	NA
781	136.0	374.5	0.0305
782	124.5	251.5	0.11
783	346.0	736.0	0.295
784	40.5	174.0	0.088
785	6.0	45.5	0.0555
786	30.5	129.0	0.089
787	10.5	145.5	0.0585
788	13.0	160.0	0.026
789	870.0	1163.0	0.059
790	244.0	593.0	0.065
791	12.5	64.5	0.00068
792	3.3	35.5	0.00081
793	1.0	15.0	0.00042
794	4.1	26.0	0.00063
795	2.7	26.5	0.000425
796	2.6	31.5	0.00039
797	11.5	76.0	0.0013
798	4.1	43.5	0.000445
799	5.0	71.5	0.0005
800	5.5	35.5	0.00072
801	5.0	38.0	0.000455
802	3.5	23.0	0.000675
803	3.0	29.0	0.00019
804	6.0	59.5	0.000425
805	6.5	64.0	0.000415
806	4.5	47.0	0.00024
807	Na	NA	NA
808	381.0	1261.0	0.26
809	395.0	2189.0	0.067
810	2.8	30.5	0.00205
811	3.2	33.5	0.0015
812	2.8	30.5	0.002
813	3.1	30.0	0.0019
814	0.8	10.0	0.00105
815	1.9	24.0	0.000765
816	2.4	26.0	0.001065
817	NA	NA	NA
818	37.7	185.0	0.002

實例	IC_{50} PI3Kα nM	IC_{50} PI3Kγ nM	IC_{50} mTOR μM
819	44.0	357.5	0.017
820	6.1	67.0	0.000515
821	9.3	58.3	0.0034
822	3.0	31.5	0.000335
823	661.0	2788.0	0.0000015
824	2	17	NA
825	2	13	NA
826	15	96	1.200
827	2.150	17.000	0.295
828	2.050	13.000	0.185
829	10.500	188.500	0.520
830	4.150	70.500	0.305
831	3.300	87.500	0.265
832	61.500	341.500	0.165
833	5.600	81.500	0.185
834	4.800	86.500	0.680
835	5.850	66.000	0.780
836	5.100	41.000	0.665
837	3.700	19.500	0.515
838	4.000	69.500	1.550

表3展示所述之hSMG-1激酶檢定之結果。

表3

實例	hSMG-1 IC_{50}(μM)
462	0.001
463	0.510
464	0.003
465	0.005
466	0.000
467	0.000
468	<0.000
469	0.130
470	0.195
471	0.005
472	0.200
473	3.650
474	5.650
475	>20
476	0.019
477	9.250

表4展示所述之MDA-MB-361、PC3-mm2及LNCap檢定之結果。

表 4

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
1	45.0	43.0	
2	45.0	43.0	
3	45.0	43.0	
4	45.0	43.0	
5	45.0	43.0	
6	45.0	43.0	
7	ND	ND	
8	407.0	293.0	
9	102.0	161.0	
10	2709.0	1782.0	
11	794.0	5630.5	
12	ND	ND	
13	603.0	845.0	
14	376.0	590.0	
15	255.0	328.0	
16	ND	ND	
17	501.0	994.0	
18	2656.0	7102.0	
19	1031.0	1596.0	
20	> 10000	> 10000	
21	129.0	246.0	
22	1424.0	2445.0	
23	104.0	147.0	
24	122.0	142.0	
25	264.0	258.0	
26	ND	ND	190.0
27	ND	ND	350.0
28	ND	ND	2.4
29	ND	ND	180.0
30	ND	ND	90.0
31	ND	ND	45.0
32	ND	ND	0.7
33	ND	ND	
34	28.0	41.0	
35	22.5	27.5	
36	73.0	98.0	
37	98.0	176.0	
38	15.0	28.0	
39	22.0	30.0	
40	< 30	62.0	
41	167.0	301.0	
42	345.0	3600.0	

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
43	35.8	40.0	
44	ND	ND	
45	ND	ND	
46	ND	ND	
47	116.0	95.0	
48	38.0	48.0	
49	84.0	79.0	
50	36.0	39.0	
51	< 30	< 30	
52	< 30	49.0	
53	662.0	987.0	
54	133.0	214.0	
55	ND	ND	
56	ND	ND	
57	119.0	187.0	
58	115.0	45.0	
59	14.0	16.0	
60	83.0	92.0	
61	48.0	23.0	
62	27.0	34.0	
63	69.0	62.0	
64	ND	ND	
65	151.0	267.0	
66	59.0	66.0	
67	816.0	28.0	
68	< 3	11.0	
69	10.0	13.0	
70	19.0	24.0	
71	< 9.8	18.3	
72	1.0	13.0	
73	30.0	107.0	
74	< 3	8.3	
75	< 3	7.0	
76	4.0	13.1	
77	< 30	< 30	
78	68.0	31.0	
79	ND	320.0	
80	ND	320.0	
81	ND	ND	
82	ND	ND	
83	ND	ND	
84	ND	ND	
85	ND	ND	
86	ND	ND	
87	ND	ND	

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
88	ND	ND	
89	30.0	47.0	
90	19.0	19.0	
91	25.0	1567.0	
92	140.0	87.0	
93	42.0	60.0	
94	54.0	82.0	
95	333.0	364.0	
96	5.0	33.0	
97	< 30	52.0	
98	ND	ND	
99	ND	ND	
100	56.0	56.0	
101	32.7	37.3	3.0
102	592.0	854.0	
103	2917.0	4453.0	
104	412.0	684.0	
105	3710.0	> 10000	
106	ND	ND	370.0
107	ND	ND	1000.0
108	ND	ND	320.0
109	ND	ND	1900.0
110	ND	ND	220.0
111	ND	ND	58.0
112	ND	ND	300.0
113	ND	ND	120.0
114	ND	ND	38.0
115	ND	ND	200.0
116	ND	ND	70.0
117	ND	ND	700.0
118	ND	ND	3000.0
119	ND	ND	2800.0
120	ND	ND	1200.0
121	ND	ND	1000.0
122	ND	ND	900.0
123	ND	ND	4100.0
124	ND	ND	1950.0
125	ND	ND	1000.0
126	ND	ND	1300.0
127	ND	ND	1350.0
128	ND	ND	30000.0
129	ND	ND	
130	191.0	416.0	
131	696.0	839.0	
132	586.0	1012.0	

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
133	795.0	1950.0	
134	805.0	857.0	
135	533.0	509.0	
136	ND	ND	
137	582.0	551.0	
138	ND	ND	680.0
139	ND	ND	180.0
140	225	279	
141	ND	ND	
142	5	33	
143	ND	52	
144	ND	ND	1500
145	ND	ND	120
146	ND	ND	5
147	ND	ND	1000
148	ND	ND	680
149	ND	ND	32000
150	ND	ND	290
151	ND	14	
152	9	14	
153	ND	ND	4200
154	ND	ND	22000
155	ND	ND	400
156	ND	ND	22000
157	ND	ND	2700
158	ND	ND	49
159	ND	ND	1.2
160	ND	ND	220
161	328	675	
162	ND	ND	
163	10.7	28.3	
164	ND	ND	
165	210	333	
166	134	249	
167	ND	10	
168	ND	ND	
169	ND	ND	5000
170	ND	ND	4500
171	ND	ND	5200
172	ND	ND	9500
173	ND	ND	2500
174	ND	ND	4.25
175	ND	ND	9.5
176	ND	ND	1000
177	ND	ND	600

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
178	ND	ND	850
179	ND	8.333	
180	ND	ND	5800
181	ND	ND	3400
182	ND	ND	3500
183	ND	ND	8500
184	1246	2094	
185	5	13	
186	473	703	
187	11	41	
188	ND	ND	
189	84	99	
190	ND	ND	950
191	ND	ND	220
192	ND	ND	620
193	ND	ND	105
194	ND	ND	600
195	ND	ND	
196	50	82	
197	17	49	
198	ND	43	
199	96	93	
200	162	248	
201	29	44	
202	ND	ND	700
203	ND	ND	78
204	ND	ND	6000
205	ND	ND	400
206	ND	ND	5100
207	ND	ND	33.333
208	ND	ND	50
209	174	278	
210	ND	ND	
211	254	389	
212	ND	ND	420
213	ND	ND	420
214	ND	ND	700
215	ND	ND	30
216	0	ND	50
217	ND	ND	13
218	ND	ND	12
219	ND	ND	40
220	ND	ND	40
221	ND	ND	120
222	ND	ND	10

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
223	187	229	
224	ND	ND	
225	ND	ND	
226	ND	ND	
227	1495	4026	
228	3924	7174	
229	35.75	40	
230	ND	ND	
231	20	121	
232	38	177	
233	1214	3337	
234	ND	ND	10000
235	ND	ND	7900
236	22.333	67	
237	28	69	
238	23	61	
239	184	317	
240	ND	12	
241	24	135	
242	11	49	
243	15	34	
244	ND	71	
245	110	374	
246	35	91	
247	30	111	
248	ND	69	
249	92	142	
250	14	31	
251	ND	65	
252	219	747	
253	12	574	
254	ND	ND	
255	174	328	
256	ND	ND	
257	ND	ND	
258	ND	ND	60
259	ND	ND	580
260	ND	ND	380
261	ND	ND	30
262	ND	ND	22
263	68	31	
264	ND	ND	
265	ND	ND	1.7
266	ND	ND	
267	94	200	

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
268	59	107	38
269	ND	144	
270	397	953	
271	68	129	
272	70	340	
273	32	80	
274	1000	1491	
275	3100	4309	
276	1347	1654	
277	530	572	
278	2297	3701	
279	176	247	
280	176	404	
281	ND	ND	
282	83	84	
283	12.333	33.333	
284	12	36.333	
285	ND	ND	4
286	ND	ND	32000
287	ND	ND	
288	ND	ND	3
289	ND	ND	3
290	ND	ND	
291	ND	ND	
292	ND	ND	
293	ND	ND	
294	69	154	
295	133	189	
296	83	133	
297	115	290	
298	38	165	
299	73	219	
300	297	340	
301	430	759	
302	299	539	
303	ND	ND	0.8
304	7	39.333	
305	4	46	
306	7	30	
307	ND	362	
308	4	53	
309	64	109	
310	44	117	
311	126	366	
312	ND	ND	80

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
313	ND	ND	100
314	ND	ND	550
315	ND	ND	300
316	ND	ND	320
317	ND	ND	120
318	ND	ND	1000
319	ND	ND	220
320	32.333	73.667	
321	106	325	
322	13	86	
323	ND	77	
324	4	35	
325	ND	ND	310
326	ND	ND	580
327	ND	ND	400
328	ND	ND	1500
329	ND	ND	5900
330	ND	ND	260
331	0	0	0
332	0	0	0
333	0	0	0
334	0	0	0
335	0	0	0
336	56	45	0
337	142	373	
338	122	266	
339	ND	ND	
340	ND	ND	
341	150	237	
342	1256	2429	
343	ND	ND	
344	ND	ND	
345	554	395	
346	ND	ND	
347	ND	ND	9
348	ND	ND	
349	87	81	
350	ND	8.5	
351	50	66	
352	ND	ND	< 0.8
353	ND	ND	< 0.8
354	ND	ND	310
355	ND	ND	580
356	ND	ND	400
357	ND	ND	1500

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
358	ND	ND	5900
359	ND	ND	260
360	ND	ND	10000
361	ND	ND	2.2
362	ND	ND	1
363	ND	ND	1.2
364	ND	ND	70
365	ND	ND	3
366	ND	ND	2.8
367	ND	ND	5
368	ND	ND	0.7
369	ND	ND	3
370	ND	ND	0.8
371	ND	ND	0.8
372	ND	ND	0.8
373	ND	ND	1
374	ND	ND	< 0.8
375	ND	ND	< 0.8
376	ND	ND	50
377	ND	ND	90
378	ND	ND	50
379	ND	ND	140
380	ND	ND	300
381	ND	ND	140
382	ND	ND	48
383	ND	ND	150
384	ND	ND	50
385	ND	ND	70
386	ND	ND	140
387	ND	ND	70
388	ND	ND	110
389	ND	ND	240
390	ND	ND	650
391	ND	ND	300
392	ND	ND	480
393	ND	ND	580
394	ND	ND	800
395	ND	ND	590
396	ND	ND	280
397	ND	ND	7
398	ND	ND	12
399	ND	ND	3
400	ND	ND	12
401	ND	ND	21
402	ND	ND	7

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
403	ND	ND	8
404	ND	ND	60
405	ND	ND	25
406	ND	ND	2.4
407	ND	ND	0.8
408	ND	ND	9
409	ND	ND	50
410	ND	ND	110
411	ND	ND	250
412	ND	ND	25
413	ND	ND	150
414	ND	ND	120
415	ND	ND	29
416	ND	ND	12
417	ND	ND	6
418	ND	ND	40
419	ND	ND	12
420	ND	ND	2
421	ND	ND	1
422	ND	ND	2
423	ND	ND	2.8
424	ND	ND	1
425	ND	ND	2.8
426	ND	ND	700
427	ND	ND	7
428	ND	ND	1
429	ND	ND	9
430	ND	ND	16
431	ND	ND	< 0.8
432	ND	ND	< 0.8
433	ND	ND	40
434	ND	ND	< 0.8
435	ND	ND	4
436	ND	ND	10
437	ND	ND	1
438	ND	ND	< 0.8
439	ND	ND	1
440	ND	ND	1
441	ND	ND	6
442	ND	ND	13
443	ND	ND	8
444	ND	ND	< 0.8
445	ND	ND	< 0.8
446	ND	ND	15
447	ND	ND	8

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
448	ND	ND	18
449	ND	ND	40
450	ND	ND	< 0.8
451	ND	ND	< 0.8
452	ND	ND	< 0.8
453	ND	ND	30
454	ND	ND	< 0.8
455	ND	ND	< 0.8
456	ND	ND	< 0.8
457	ND	ND	< 0.8
458	ND	ND	8
459	ND	ND	< 0.8
460	ND	ND	< 0.8
461	ND	ND	68
462	ND	ND	ND
463	ND	ND	ND
464	ND	ND	ND
465	ND	ND	ND
466	ND	ND	420
467	ND	ND	170
468	ND	ND	50
469	ND	ND	2800
470	ND	ND	1000
471	ND	ND	130
472	ND	ND	3800
473	ND	ND	ND
474	ND	ND	ND
475	ND	ND	ND
476	ND	ND	ND
477	ND	ND	ND
478	< 3.080	8.5	
479	6	21	
480	ND	ND	
481	ND	ND	
482	ND	ND	
483	ND	ND	
484	ND	ND	
485	ND	ND	
486	7.0	39.3	
487	175.0	339.0	
488	ND	ND	
489	ND	ND	4300
490	ND	ND	
491	8.0	35.0	
492	26.0	57.0	

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
493	ND	ND	
494	115.0	276.0	
495	4.0	13.1	
496	ND	ND	
497	50.0	66.0	
498	4.0	16.5	
499	21.0	31.0	
500	1.0	6.5	
501	< 31	41	
502	4.0	11.0	
503	7.5	12.5	
504	22.5	25.5	
505	12.3	33.3	
506	< 21.7	12	
507	10.7	28.3	
508	12.0	36.3	
509	ND	ND	< 0.8
510	ND	ND	
511	2.0	10.0	
512	1.0	8.0	
513	2.0	13.0	
514	< 3.2	12	
515	3	12	
516	ND	ND	
517	18.0	7.0	
518	4.0	24.0	
519	3.0	9.0	
520	5.0	18.0	
521	8.0	27.0	
522	3.0	11.0	
523	ND	ND	
524	ND	ND	
525	ND	ND	
526	ND	ND	
527	1256.0	2429.0	
528	ND	ND	
529	150.0	237.0	
530	ND	ND	
531	ND	ND	
532	122.0	266.0	
533	142.0	373.0	
534	32.3	73.7	
535	554.0	395.0	
536	22.3	67.0	
537	< 31	< 31	

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
538	ND	ND	
539	9.0	161.0	
540	165.0	309.0	
541	964.0	1764.0	
542	281.0	569.0	
543	< 31	262.0	
544	58.0	253.0	
545	30.0	219.0	
546	7.0	25.0	
547	68.0	197.0	
548	524.0	869.0	
549	ND	ND	
550	315.0	711.0	
551	106.0	270.0	
552	105.0	243.0	
553	113.0	522.0	
554	521.0	>1000	
555	ND	ND	
556	128.0	379.0	
557	34.0	31.0	
558	751.0	939.0	
559	8.0	149.0	
560	ND	ND	
561	66.0	218.0	
562	3.0	93.0	
563	10.0	171.0	
564	1.0	7.0	
565	9.0	27.0	
566	28.0	55.0	
567	106.0	130.0	
568	18.0	107.0	
569	ND	ND	
570	28.0	344.0	
571	90.0	168.0	
572	13.0	56.0	
573	99.0	206.0	
574	6.0	25.0	
575	15.0	242.0	
576	ND	ND	
577	ND	ND	
578	ND	ND	
579	ND	ND	
580	ND	ND	
581	ND	ND	
582	ND	ND	

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
583	ND	ND	
584	ND	ND	
585	ND	ND	
586	ND	ND	
587	ND	ND	
588	ND	ND	
589	ND	ND	
590	ND	ND	
591	ND	ND	
592	239.0	718.0	
593	>1000	>1000	
594	ND	ND	
595	43.0	193.0	
596	26.0	155.0	
597	45.0	229.0	
598	22.0	214.0	
599	ND	ND	
600	ND	ND	
601	22.0	155.0	
602	17.0	122.0	
603	17.0	137.0	
604	4.0	73.0	
605	7.0	92.0	
606	28.0	173.0	
607	24.0	213.0	
608	52.0	298.0	
609	24.0	26.0	
610	28.0	297.0	
611	194.0	581.0	
612	38.0	227.0	
613	6.0	21.0	
614	4.0	15.0	
615	88.0	123.0	
616	4.0	21.0	
617	4.0	17.0	
618	2.0	13.0	
619	ND	ND	
620	4.0	16.0	
621	8.0	35.0	
622	5.0	25.0	
623	6.0	32.0	
624	4.0	19.0	
625	12.0	43.0	
626	ND	ND	
627	16.0	55.0	

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
628	ND	ND	
629	28.0	133.0	
630	5.0	23.0	
631	28.0	120.0	
632	9.0	38.0	
633	15.0	64.0	
634	5.0	16.0	
635	26.0	106.0	
636	ND	ND	
637	26.0	62.0	
638	9.0	44.0	
639	16.0	27.0	
640	ND	ND	
641	ND	ND	
642	ND	ND	
643	19.0	59.0	
644	51.0	185.0	
645	ND	ND	
646	32.0	223.0	
647	46.0	136.0	
648	12.0	34.0	
649	9.0	37.0	
650	ND	ND	
651	ND	ND	
652	ND	ND	
653	ND	ND	
654	ND	ND	
655	ND	ND	
656	ND	ND	
657	ND	ND	
658	ND	ND	
659	ND	ND	
660	ND	ND	
661	ND	ND	
662	ND	ND	
663	ND	ND	
664	ND	ND	
665	ND	ND	
666	ND	ND	
667	ND	ND	60.0
668	ND	ND	0.8
669	28.0	41.0	
670	22.5	27.5	
671	73.0	98.0	
672	98.0	176.0	

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
673	15.0	28.0	
674	22.0	30.0	
675	< 30	62.0	
676	167.0	301.0	
677	345.0	3600.0	
678	35.8	40.0	
679	ND	ND	
680	ND	ND	
681	ND	ND	
682	1044.0	766.0	
683	673.0	584.0	
684	806.0	1015.0	
685	>10000	>10000	
686	569.0	1105.0	
687	355.0	389.0	
688	1412.0	1950.0	
689	53.0	85.0	
690	112.0	405.0	
691	52.0	131.0	
692	97.0	326.0	
693	ND	ND	
694	< 3	11.0	
695	6.0	7.0	
696	13.0	13.0	
697	< 30	< 30	
698	< 3	6.0	
699	36.0	40.0	
700	5.0	20.0	
701	< 30	< 30	
702	4.0	14.0	
703	< 3	13.0	
704	ND	ND	
705	191.0	416.0	
706	696.0	839.0	
707	586.0	1012.0	
708	795.0	1950.0	
709	805.0	857.0	
710	533.0	509.0	
711	ND	ND	
712	582.0	551.0	
713	29.0	44.0	
714	162.0	248.0	
715	254.0	389.0	
716	ND	ND	
717	ND	ND	< 0.8

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
718	3924.0	7174.0	
719	< 31	< 31	
720	15.0	34.0	
721	< 31	71.0	
722	110.0	374.0	
723	35.0	91.0	
724	30.0	111.0	
725	< 31	69.0	
726	92.0	142.0	
727	14.0	31.0	
728	59.0	107.0	38.000
729	< 31	< 31	
730	94.0	200.0	
731	1000.0	1491.0	
732	3100.0	4309.0	
733	1347.0	1654.0	
734	530.0	572.0	
735	2297.0	3701.0	
736	176.0	247.0	
737	176.0	404.0	
738	ND	ND	
739	ND	ND	
740	83.0	84.0	
741	ND	ND	
742	ND	ND	
743	ND	ND	
744	ND	ND	
745	ND	ND	
746	93.0	118.0	
747	56.0	45.0	
748	ND	ND	
749	87.0	81.0	
750	ND	ND	
751	144.0	238.0	
752	< 3	6.0	
753	4.0	14.0	
754	31.3	70.8	
755	3.0	13.0	
756	< 3	12.000	
757	< 3	6.000	
758	3.0	14.0	
759	1.0	10.0	
760	0.0	4.0	
761	< 3	4.0	
762	8.0	7.0	

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
763	4.0	7.0	
764	628.0	678.0	
765	21.0	27.0	
766	26.0	50.0	
767	5.0	13.0	
768	7.0	8.0	
769	6.0	14.0	
770	40.0	25.0	
771	>1000	>1000	
772	5.0	15.0	
773	4.0	6.0	
774	14.0	19.0	
775	5.0	7.0	
776	< 3.2	6.0	
777	2.0	4.0	
778	17.0	29.0	
779	13.0	23.0	
780	ND	ND	
781	ND	ND	
782	ND	ND	
783	ND	ND	
784	>1000	>1000	
785	>1000	>1000	
786	>1000	>1000	
787	>1000	>1000	
788	>1000	>1000	
789	ND	ND	
790	ND	ND	
791	11.0	42.0	
792	2.0	16.0	
793	2.0	26.0	
794	2.0	20.0	
795	< 3.2	10.0	
796	2.0	18.0	
797	11.0	29.0	
798	3.0	24.0	
799	< 3.2	24.0	
800	1.0	11.0	
801	3.0	32.0	
802	3.0	50.0	
803	1.0	6.0	
804	3.0	11.0	
805	3.0	13.0	
806	< 3.2	9.0	
807	35.000	37.000	

實例	IC_{50} MDA-MB-361 (nM)	IC_{50} PC3-mm2 (nM)	IC_{50} LNCap (nM)
808	ND	ND	
809	ND	ND	
810	2.0	26.0	
811	2.0	19.0	
812	3.0	23.0	
813	< 3.2	24.0	
814	4.0	37.0	
815	3.0	24.0	
816	2.0	11.0	
817	ND	ND	
818	129.0	237.0	
819	442.0	768.0	
820	ND	ND	
821	ND	ND	
822	ND	ND	
823	ND	ND	55.0
823	ND	ND	
825	ND	ND	
826	>1000	>1000	

雖然已說明且描述了本發明之特定態樣，但對於熟習此項技術者而言可顯而易見的是，可在不背離本發明之精神及範疇之情況下進行各種其他變更及修改。因此在隨附之申請專利範圍中意欲涵蓋屬於本發明之範疇內的所有該等變更及修改。

在整個本申請案中，提及各種公開案。此等公開案之全部揭示內容據此以引用之方式併入本申請案中，以便更全面地描述直至本文中描述及主張之本發明之日期為止的如熟習此項技術者所知之技術現狀。

201008949

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

C07D 498/08 (2006.01)
C07D 405/04
C07D 413/14
C07D 417/14
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

※ 申請案號：98117318

※ 申請日： 98.5.25 ※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/53

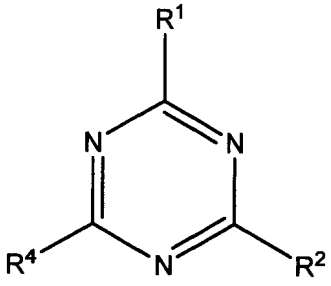
一、發明名稱：（中文/英文）

作為PI3激酶及MTOR抑制劑之三哄化合物

TRIAZINE COMPOUNDS AS PI3 KINASE AND MTOR INHIBITORS

二、中文發明摘要：

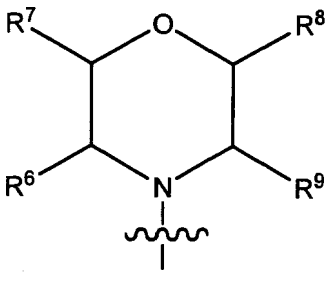
本發明係關於一種式I之化合物：



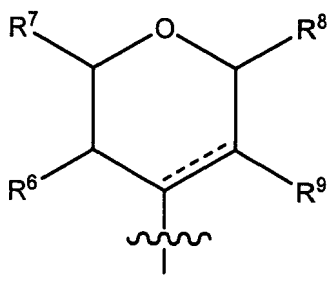
I

其中：

R^1為



或



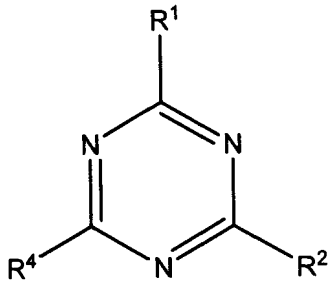
；

且R^2、R^4及R^{6-9}係如本文中所定義，以及其醫藥學上可接受之鹽及酯。此等化合物可抑制PI3激酶及mTOR，可用於治療PI3激酶及mTOR介導之疾病，諸如各種癌症。本發明

揭示製備及使用本發明化合物的方法。亦揭示各種含有本發明化合物的組合物。

三、英文發明摘要：

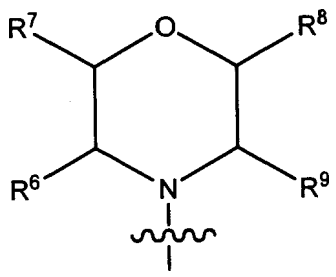
Compounds of formula I



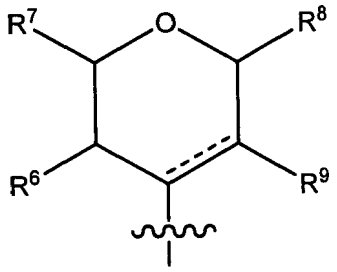
I

wherein:

R^1 is



or

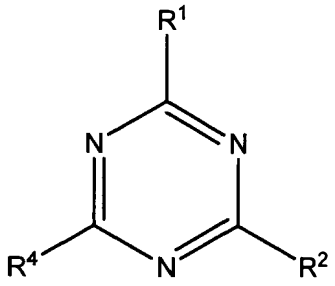


;

and R^2, R^4, and R^{6-9} are defined herein, and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof. These compounds inhibit PI3 kinase and mTOR, and may be used to treat diseases mediated by PI3 kinase and mTOR, such as a variety of cancers. Methods for making and using the compounds of this invention are disclosed. Various compositions containing the compounds of this invention are also disclosed.

七、申請專利範圍：

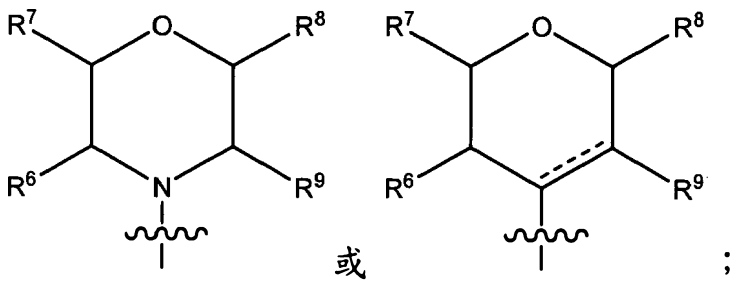
1. 一種式I化合物：



I

其中：

R^1為



或 ；

其中：

R^6、R^7、R^8、R^9各獨立地選自由氫原子及視情況經C_2-C_6烯基、C_4-C_6二烯基、C_2-C_6炔基或C_4-C_6二炔基取代之C_1-C_6烷基組成之群；

R^6與R^9、R^6與R^8、或R^7與R^8之一藉由$(CH_2)_y$、$(CH_2$-X-$)$或$(CH_2$-X-$CH_2)$鍵聯基團連接，其中該鍵聯基團中之1或2個氫原子可獨立地經C_1-C_6烷基、$(C_1$-C_6烷基$)$NH-、$(C_1$-C_6烷基$)_2$N-、$(C_6$-C_{14}芳基$)$烷基-O-、鹵基、視情況經C_1-C_6烷基-取代之3員至10員C_1-C_9雜環基、HO-或H_2N-置換；

其中該鍵聯基團之同一碳原子上之任何兩個氫原子可

經一個氧原子置換以形成側氧基(oxo)(=O)取代基，

y為1、2或3；

X為O、$S(O)_n$或NR^{10}；

n為0、1或2；

虛線-----表示視情況之第二鍵；

R^{10}係選自由H、C_1-C_6烷基、$-SO_2(C_1$-C_6烷基)、$-COO(C_1$-C_6烷基)、$-CONH(C_1$-C_6烷基)、$-CON(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-CO(C_1$-C_6烷基)及$-SO_2NHR^{11}$組成之群；

R^{11}係選自由H、視情況經OH、$NR^{11}R^{11}$或3員至7員C_1-C_6雜環基取代之C_1-C_6烷基、$-CO(C_1$-C_6烷基)、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基及視情況經取代之C_1-C_9雜芳基組成之群；

R^2為視情況經取代之C_6-C_{14}芳基-NH-COR^3、視情況經取代之C_1-C_9雜芳基-NH-COR^3、-CH=CH-C_6-C_{10}芳基-NH-COR^3或-CH=CH-C_1-C_9雜芳基-NH-COR^3；

R^3為OR^5、NR^5R^5或NHR^5；

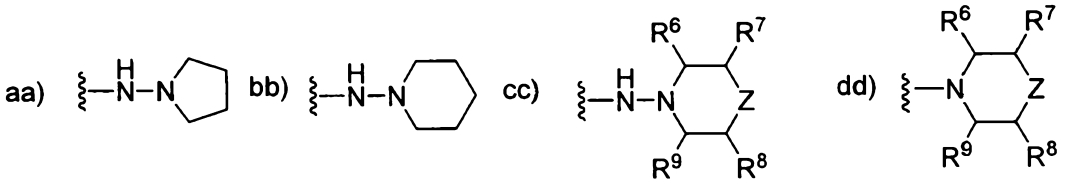
R^5係獨立地選自由C_1-C_6烷基、C_3-C_6烯基、C_3-C_6炔基、視情況經取代之C_6-C_{10}芳基、C_1-C_6鹵代烷基、視情況經取代之C_1-C_9雜芳基、C_1-C_6羥基烷基-、視情況經OH、$NR^{11}R^{11}$或3員至7員C_1-C_6雜環基取代之C_3-C_{10}飽和或不飽和單環或雙環C_3-C_{10}環烷基、及3員至10員飽和或不飽和單環或雙環C_1-C_9雜環基組成之群，其限制條件為3員環烷基及雜環基環為飽和的；

或2個R^5基團連同所連接之氮原子一起形成視情況經

C_1-C_6烷基取代之3員至8員環系統，該環系統為飽和或不飽和，且除該氮原子以外，具有0至2個選自O、S、S(O)、$S(O)_2$及NR^{10}之雜原子環成員；

R^4係選自由以下組成之群：a)視情況經以下取代之C_1-C_6烷基：i)視情況經C_1-C_6烷基-取代之3員至10員C_1-C_9雜環基、ii) H_2N-、iii) (C_1-C_6烷基)NH-、iv) (C_1-C_6烷基)$_2$N-、v) $NH(CH_2)_aN(C_1$-C_6烷基$)_2$(其中a為2、3或4)及vi) CHO；b) C_3-C_6烯基；c) C_3-C_6炔基；d)視情況經-O-C_1-C_8烷基取代之-O-C_1-C_8烷基；e) -O-C_3-C_8烯基；f) -O-C_3-C_8炔基；g)飽和或不飽和單環或雙環C_3-C_8環烷基；及h)飽和或不飽和單環或雙環-O-C_3-C_{12}環烷基，上述皆視情況經OH、$NR^{11}R^{11}$或視情況經C_1-C_6烷基-取代之3員至7員C_1-C_6雜環基取代，其限制條件為OH或$NR^{11}R^{11}$不直接鍵結至與另一碳原子以雙鍵或參鍵鍵結之碳原子；i) -CH=CH-C_6-C_{10}芳基；j) -CH=CH-C_1-C_9雜芳基；k)視情況經取代之C_6-C_{10}芳基；l)經由碳原子與三咔部分連接之視情況經取代之5員至10員C_1-C_9雜芳基；m)3員至10員飽和或不飽和單環或雙環C_1-C_9雜環基，經由碳或氮原子與三咔部分連接且視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：OH、$NR^{11}R^{11}$、C_1-C_6烷基、(C_1-C_6烷基)醯胺基-、(C_1-C_6烷基)C(O)-、(C_1-C_6烷氧基)羰基-、金剛烷基、C_1-C_6羥基烷基-或3員至7員C_1-C_6雜環基，其限制條件為3員雜環基為飽和的且經由氮原子與三咔部分連接，且5員雙環雜環基為飽和的；n)視情況經取代之-O-C_6-

C_{10}芳基；o)視情況經取代之-O-C_1-C_9雜芳基；p) -O-(3員至12員飽和或不飽和單環或雙環)C_1-C_9雜環基，視情況經(C_1-C_6烷氧基)羰基-、$H_2NS(O)_2$-、或另外視情況經OH、$NR^{11}R^{11}$或3員至7員C_1-C_6雜環基取代之C_1-C_6烷基取代，其限制條件為3員雜環基為飽和的；q) -NHC_6-C_{10}芳基；r) -NHC_1-C_9雜芳基；s) $-NHNH_2$；t) -NHNHC_1-C_6烷基；u) -NHN (C_1-C_6烷基)$_2$；v) -NHOH；w) -COOH；x) -COO-C_1-C_6烷基；y) $-CONR^{12}R^{13}$；z) $-NR^{12}R^{13}$；



其中Z為CH_2、O、$S(O)_n$或NR^{10}；

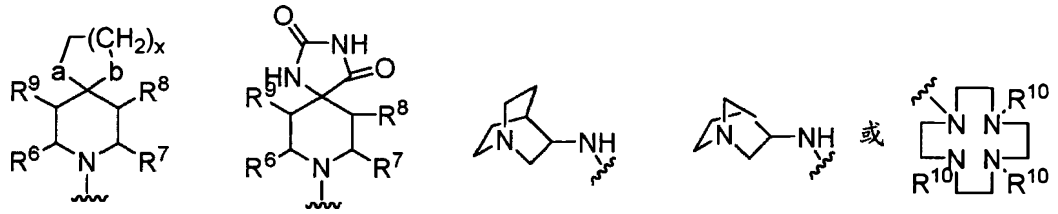
ee)鹵素；ff) C_6-C_{14}芳基-$S(O)_2$-NH-；gg) R^{11}NHC(O)NH-O-；及hh)經由氮原子與三咔部分連接之視情況經取代之5員單環C_1-C_4雜芳基；

R^{12}及R^{13}各獨立地選自H、視情況經單取代或雙取代之C_1-C_8烷基、視情況經取代之C_3-C_8烯基及視情況經取代之C_3-C_8炔基，該等視情況之取代基係選自C_1-C_6烷氧基、OH、$NR^{11}R^{11}$及3員至7員C_1-C_6雜環基，其限制條件為OH或$NR^{11}R^{11}$不直接鍵結至與另一碳原子以雙鍵或參鍵鍵結之碳原子；

或R^{12}與R^{13}連同所連接之氮原子一起形成視情況經C_1-C_6烷基取代之3員至8員環系統，該環系統為飽和或不飽和，且除該氮原子以外，具有0至2個選自O、$S(O)_n$及

NR^{10}之雜原子環成員；

或R^{12}與R^{13}連同所連接之氮原子一起形成



其中a及b各獨立地為$-CH_2-$、O、S或NR^{10}，且x為1-3；

C_1-C_9雜芳基係指具有一或多個環及1、2、3或4個獨立地選自O、NR^{10}及$S(O)_n$之環成員的5員至10員芳環系統；

C_1-C_9雜環基係指具有一或多個環及1、2、3或4個獨立地選自O、NR^{10}及$S(O)_n$之環成員的3員至10員環系統；

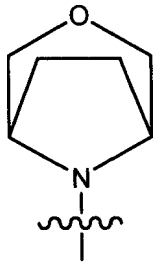
視情況經取代之芳基及雜芳基未經取代或經1或2個選自由以下組成之群的部分取代：a) C_1-C_6烷基，視情況經OH、NH_2、$NH(C_1$-C_6烷基)、$N(C_1$-C_6烷基$)_2$、$-NH(CH_2)_wN(C_1$-C_6烷基$)_2$(其中w為2、3或4)或視情況經1至3個獨立選擇之C_1-C_6烷基取代基取代之3員至10員C_1-C_9雜環基取代；b)鹵素；c)羥基；d) NH_2；e) NO_2；f) SO_2NH_2；g) COOH；h) $COO(C_1$-C_6烷基)；i) $NHCOO(C_1$-C_6烷基)；j) $NH(C_1$-C_6烷基)；k) $N(C_1$-C_6烷基$)_2$；l) $C(O)NR^aR^b$，其中R^a為H或C_1-C_6烷基，R^b為H、C_1-C_6烷基、(C_6-C_{14}芳基)烷基-或(C_1-C_9雜芳基)烷基-；m)-Y-Q，其中Y為：i) O、ii) NH、iii) $N(C_1$-C_6烷基)、iv) $NHSO_2$、v) SO_2NH、vi) NHCONH、vii) $NHCON(C_1$-C_6烷基)、viii) $S(O)_q$(q為0、1或2)、ix) -C(O)NH-、x)

-C(O)N(CH_3)-、xi) -NHC(O)-、xii) C(O)或xiii)不存在，Q係選自：i) C_6-C_{10}芳基，視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：A)視情況經1) H_2N-、2) (C_1-C_6烷基)胺基-、3)二(C_1-C_6烷基)胺基-、4)視情況經C_1-C_6烷基-取代之C_1-C_9雜環基-或5)羥基取代的C_1-C_6烷氧基、B) (C_1-C_6烷氧基)羰基-、C) (C_1-C_6烷氧基)C(O)NH-、D)視情況經1) H_2N-、2) (C_1-C_6烷基)胺基-或3)二(C_1-C_6烷基)胺基-取代之C_1-C_6烷基-、E)(C_1-C_6烷基)胺基-、F)二(C_1-C_6烷基)胺基-、G)視情況經1) H_2N-、2) (C_1-C_6烷基)胺基-或3)二(C_1-C_6烷基)胺基-取代之(C_1-C_6烷基)醯胺基-、H)(C_1-C_6烷基)羧基醯胺基-、I)視情況經C_1-C_6烷基-或C_1-C_6羥基烷基-取代之C_1-C_9雜環基-、J)視情況經C_1-C_6烷基-取代之雜環基(C_1-C_6烷基)-、K)鹵素、L)羥基、M) C_1-C_6羥基烷基-、N)全氟(C_1-C_6)烷基-、O) H_2N-、P) O_2N-、Q) H_2NSO_2-、R) HO_2C-及S) NC-；ii) 5員至10員C_1-C_9雜芳基，視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：A)視情況經1) H_2N-、2) (C_1-C_6烷基)胺基-、3)二(C_1-C_6烷基)胺基-、4)視情況經C_1-C_6烷基-取代之C_1-C_9雜環基-或5)羥基取代的C_1-C_6烷氧基-、B)(C_1-C_6烷氧基)羰基-、C)(C_1-C_6烷氧基)C(O)NH-、D)視情況經1) H_2N-、2)(C_1-C_6烷基)胺基-或3)二(C_1-C_6烷基)胺基-取代之C_1-C_6烷基-、E) (C_1-C_6烷基)胺基-、F)二(C_1-C_6烷基)胺基-、G)視情況經1) H_2N-、2) (C_1-C_6烷基)胺基-或3)二(C_1-C_6烷基)胺基-取代之(C_1-C_6烷基)醯胺基-、H) (C_1-C_6烷基)羧基醯胺

基-、I)視情況經C_1-C_6烷基-或C_1-C_6羥基烷基-取代之C_1-C_9雜環基-、J)視情況經C_1-C_6烷基-取代之雜環基(C_1-C_6烷基)-、K)鹵素、L)羥基、M) C_1-C_6羥基烷基-、N)全氟(C_1-C_6)烷基-、O) H_2N-、P) O_2N-、Q) H_2NSO_2-、R) HO_2C-及S) NC-；iii) 3員至10員C_1-C_9雜環基，視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：A) C_1-C_6烷基-、B)雜環基(C_1-C_6烷基)-、C)(C_6-C_{14}芳基)烷基-、D) C_1-C_8醯基-、E) (C_1-C_6烷氧基)羰基-、F) (C_1-C_6烷基)羧基-、G)鹵素、H) C_1-C_6鹵代烷基-、I)羥基、J) C_1-C_6羥基烷基-、K) H_2N-、L) (C_1-C_6烷基)胺基-、M)二(C_1-C_6烷基)胺基-、N) HO_2C-、O)(C_1-C_6烷氧基)羰基-、P) (C_1-C_6烷基)羧基-、Q) (C_1-C_6烷基)醯胺基-、R) $H_2NC(O)$-、S) (C_1-C_6烷基)羧基醯胺基-、T) 5員至10員C_1-C_9雜芳基、U) C_6-C_{14}芳基、V) C_3-C_8環烷基、W) 3員至10員C_1-C_9雜環基及X) $-NO_2$；iv) C_3-C_{10}環烷基；v) C_1-C_6烷基；vi) C_2-C_6烯基；vii) C_2-C_6炔基；viii) C_1-C_6羥基烷基-；ix) $(CH_2)_vO(C_1$-C_6烷基)；x) $(CH_2)_vNH_2$；xi) $(CH_2)_vNH(C_1$-C_6烷基)；xii) $(CH_2)_vN(C_1$-C_6烷基$)_2$；xiii) $O(CH_2)_vN(C_1$-C_6烷基$)_2$；xiv) $(CH_2)_vC_6$-C_{10}芳基；xv) -CN；xvi)$(CH_2)_v$5員至10員C_1-C_9雜芳基；xvii)視情況經C_1-C_6烷基-取代之$(CH_2)_v$3員至10員C_1-C_9雜環基(其中v為1、2、3或4)；及xviii) C_1-C_6全氟烷基-；及n) $C(O)R^c$，其中R^c為i) H、ii) C_1-C_6烷基或iii)C_3-C_6環烷基，

及其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中R^1為



，

及其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項1或2之化合物，其中R^2為視情況經取代之C_6-C_{14}芳基-NH-COR^3。

4. 如請求項3之化合物，其中R^2為視情況經取代之苯基-NH-COR^3。

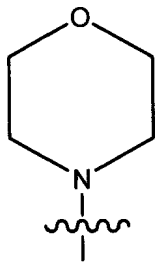
5. 如請求項4之化合物，其中R^3為NHR^5。

6. 如請求項5之化合物，其中R^5為C_1-C_9雜芳基。

7. 如請求項6之化合物，其中R^5為吡啶基。

8. 如請求項7之化合物，其中R^5為4-吡啶基。

9. 如請求項1至8中任一項之化合物，其中R^4為



。

10. 一種化合物，其係選自由以下組成之群：

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜(oxa)-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-苯基脲；

1-(4-氟苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-甲基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-甲基脲；

[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺基甲酸2-羥基乙酯；

1-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲；

1-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-乙基脲；

1-環丙基-3-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]脲；

1-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲；

1-[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(羥甲基)苯基]脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-氟苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-[4-(羥甲基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-[4-(2-羥基乙基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸2-(二乙基胺基)乙酯；

1-(4-甲基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-氰基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-異丙基-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(2-羥基乙基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

2-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-1,3,5-三吩-2-基胺基)乙基胺基甲酸第三丁酯；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-{4-[4-(8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基]-苯基}-3-吡啶-4-基-脲；

4-(3-{4-[4-(8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基氧基)-6-嗎啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基]-苯基}-脲基)-苯甲醯胺；

4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌吩-1-甲酸第三丁酯；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(哌吩-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-{4-[4-(4-甲基哌吩-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(4-苯甲基哌吩-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[4-(吡啶-3-基甲基)哌吩-1-基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(4-乙醯基哌吩-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[4-(N,N-二甲基甘胺醯基)哌吩-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(4-異菸鹼醯基哌啡-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)-胺基]苯基}-1,3,5-三啡-2-基]哌啡-1-甲酸甲酯；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-側氧基(oxo)哌啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-{4-[4-(4-羥基哌啶-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[4-(苯甲基胺基)哌啶-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[4-(甲基胺基)哌啶-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[4-(乙基胺基)哌啶-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}哌啶-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(4-嗎啉-4-基哌啶-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環

[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(4-甲基哌吩-1-基)哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(2-羥基乙基胺基)哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(2-N-嗎啉基(morpholino)乙基胺基)哌啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

2-(1-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌啶-4-基胺基)乙酸甲酯；

2-(1-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌啶-4-基胺基)乙醯胺；

2-(1-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌啶-4-基胺基)乙酸第三丁酯；

2-(1-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(3-吡啶-4-基脲基)苯基)-1,3,5-三吩-2-基)哌啶-4-基胺基)乙酸；

1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-哌啶-1-基乙氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

(4-{4-[4-({[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)胺基甲酸甲酯；

1-環丙基-3-(4-{4-[4-({[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)脲；

N',N'''-{[6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2,4-二基]二-4,1-伸苯基}雙{1-[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]脲}；

1-[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]-3-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-{4-[(吡啶-4基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲；

1-(4-{4-[(2-胺基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-苯胺基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-[(2-羥基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(吖丁啶-3-基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-[(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-[(3-胺基丙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環

[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-[(4-環戊基哌吩-1-基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-異丙氧基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-異丙氧基-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲；

1-{4-[4-氯-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(哌啶-4-基甲基)胺基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(2-哌啶-4-基乙基)胺基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(3-甲基咪唑啶-1-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(3-甲基四氫嘧啶-1(2H)-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-哌啶-1-基乙氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]-6-(8-氧雜-

3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲；

(4-{4-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺基甲酸2-羥基乙酯；

1-(4-{4-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-甲基脲；

1-環丙基-3-(4-{4-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙氧基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲；

1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(吡啶-3-基甲氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(4-胺基丁氧基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(2-吡啶-4-基乙氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(吡啶-4-基甲氧基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-嗎啉-4-基-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(甲基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(乙基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(二甲基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(異丙基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(二乙基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(二乙基胺甲醯基)-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]吡錠；

1-(4-{4-[乙基(甲基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-(第二丁基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-{[2-羥基-1-(羥甲基)乙基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-[雙(2-羥基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-[(1S,4S)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-

3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-{[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌啡-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-嗎啉-4-基-6-[(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基]-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-{4-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)羰基]苯基}脲；

1-甲基-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)脲；

1-環丙基-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)脲；

1-(2-羥基乙基)-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)脲；

1-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)吡啶-3-基]脲；

1-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-[4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基]脲；

1-{4-[(2,2-二甲基肼基)羰基]苯基}-3-(4-{4-[(1-甲基乙

基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲；

4-{[(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}-N-吡咯啶-1-基苯甲醯胺；

1-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲；

1-[4-(羥甲基)苯基]-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲；

1-[4-(2-羥基乙基)苯基]-3-(4-{4-[(1-甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲；

1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲；

1-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-乙醯基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-甲基-3-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-乙烯基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)甲基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

(1R,4R)-5-(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯；

(1R,4R)-5-[4-(4-{[(4-乙醯基苯基)胺甲醯基]胺基}苯基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸第三丁酯；

1-(4-{4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-{[(1S)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-{4-[4-{[(1R)-2-羥基-1-甲基乙基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-{4-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-

3-基脲；

1-{4-[4-(第三丁基胺基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-(4-哌吩-1-基苯基)脲；

1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲；

1-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-(6-羥基-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

第三丁基-7-(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸酯；

1-{4-[4-(6,8-二氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)甲基]苯基}脲；

N-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]哌吩-1-甲醯胺；

1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]-3-[4-(羥甲基)苯基]脲；

1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-

三吡-2-基)苯基]-3-{4-[(甲基胺基)甲基]苯基}脲；

1-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}-3-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(7-甲基-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(7-乙醯基-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[7-(甲基磺醯基)-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

第三丁基-(1R,4R)-5-{4-[4-({[4-(1-羥基乙基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基}-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲酸酯；

1-[4-(4-甲基哌吡-1-基)苯基]-3-{4-[4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4,6-二-(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}-3-[4-(4-甲基哌吡-1-基)苯基]脲；

1-{4-[4,6-二-(1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}-3-(4-哌吡-1-基苯基)脲；

1-{4-[4,6-二-(1R,4R)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-

基-1,3,5-三咔-2-基]苯基}-3-[4-(4-甲基哌咔-1-基)苯基]脲；

1-(2-氟乙基)-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌咔-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基]苯基}脲；

1-環丙基-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌咔-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基]苯基}脲；

1-甲基-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌咔-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基]苯基}脲；

4-[({4-[4-{[4-(4-甲基哌咔-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-{4-[4-{[4-(4-甲基哌咔-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三咔-2-基]苯基}-3-苯基脲；

1-甲基-3-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌咔-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三咔-2-基}苯基)脲；

1-環丙基-3-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌咔-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三咔-2-基}苯基)脲；

1-(2-氟乙基)-3-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌咔-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三咔-2-基}苯基)脲；

1-(2-羥基乙基)-3-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌呾-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三呾-2-基}苯基)脲；

4-{[(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌呾-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三呾-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯胺；

1-(4-{4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-[(4-哌呾-1-基苯基)胺基]-1,3,5-三呾-2-基}苯基)-3-苯基脲；

1-甲基-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌呾-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三呾-2-基]苯基}脲；

1-環丙基-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌呾-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三呾-2-基]苯基}脲；

1-(2-氟乙基)-3-{4-[4-{[4-(4-甲基哌呾-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三呾-2-基]苯基}脲；

4-[({4-[4-{[4-(4-甲基哌呾-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三呾-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-{4-[4-{[4-(4-甲基哌呾-1-基)苯基]胺基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三呾-2-基]苯基}-3-苯基脲；

1-(2,3'-二吡啶-4-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮

雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲；

1-(6-氯吡啶-3-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

N-[4-({[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-N2,N2-二甲基甘胺醯胺；

N-[4-({[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-2-吡咯啶-1-基乙醯胺；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌吩-1-基)苯基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-甲基脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌吩-1-基)苯基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-環丙基脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌吩-1-基)苯基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(2-氟乙基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌吩-1-基)苯基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(2-羥基乙基)脲；

4-(3-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌啡-1-基)苯基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)脲基)苯甲醯胺；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-(4-(哌啡-1-基)苯基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-苯基脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(哌啶-4-基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-乙基脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(哌啶-4-基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-乙基脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(哌啶-4-基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-乙基脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(哌啶-4-基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-乙基脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(哌啶-4-基胺基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-乙基脲；

1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(哌啡-1-基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)脲；

1-(4-(胺基甲基)苯基)-3-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-

三咔-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)-3-(4-(2-(4-甲基哌咔-1-基)乙氧基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)-3-(4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基乙氧基)苯基)脲；

N-(4-(3-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)脲基)苯基)-2-(二甲基胺基)乙醯胺；

N-(4-(3-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)脲基)苯基)-2-(4-甲基哌咔-1-基)乙醯胺；

N-(4-(3-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)脲基)苯基)-2-(吡咯啶-1-基)乙醯胺；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三咔-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌咔-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-((4-甲基哌吩-1-基)甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌吩-1-基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(胺基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吩-1-基)吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基

胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基(甲基)胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基(甲基)胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(異丙基(甲基)胺基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫代嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫代嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫代嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫代嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-N-硫代

嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-

基)脲；

1-(4-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-((4-甲基哌吩-1-基)甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-((1S,4S)-2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚-5-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)苯基)脲；

1-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]-3-{4-[4-(3-氧雜-8-氮雜雙

環[3.2.1]辛-8-基)-6-(1-氧離子基(oxido)硫代嗎啉-4-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲

基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吩-1-基)吡啶-3-基)脲；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N,N-二甲基苯甲醯胺；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-羰

基)苯基)脲；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(甲基胺基)乙基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)-N-甲基苯甲醯胺；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(嗎啉-4-羰基)苯基)脲；

1-(4-(2-胺基乙基胺基)苯基)-3-(4-(4,6-二(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)脲；

4-[({4-[4-{4-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

3-[({4-[4-{4-[(甲基胺甲醯基)胺基]苯基}-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-甲基-3-{4-[4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-(5-羥基-3-氧雜-7-氮雜雙環[4.1.1]辛-7-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-噠吩-4-基脲；

N-[4-({[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-2-(4-甲基哌吩-1-基)乙醯胺；

1-(4-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-；

4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-；

4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

N-[4-({[4-(4,6-二-8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-1,3,5-三吩-2-基)苯基]胺甲醯基}胺基)苯基]-2-(4-甲基哌吩-1-基)乙醯胺；

1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[(2R,5S)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基]-6-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-3-基脲；

1-(4-氟苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-[4-(羥甲基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-[4-(2-羥基乙基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸2-(二乙基胺基)乙酯；

1-(4-甲基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-氰基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-[4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-異丙基-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(2-羥基乙基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-(3-羥基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基]苯基}-3-苯基脲；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N,N-二甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-{4-[(4-甲基哌吡-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-(2-羥基乙基)-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-[3-(二甲基胺基)丙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-甲基-N-[2-(甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-(2-嗎啉-4-基乙基)-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-{4-[(3,5-二甲基哌吡-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲；

1-(二乙基胺甲醯基)-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]吡錠；

1-[4-(4,6-二-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-乙醯基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲；

1-(4-乙烯基苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲；

1-{4-[(4-甲基哌吡-1-基)甲基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲；

1-{4-[2-(二甲基胺基)乙氧基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-(6,8-二氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

7-(4-嗎啉-4-基-6-{4-[(吡啶-4-基胺甲醯基)胺基]苯基}-1,3,5-三吩-2-基)-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷-3-甲酸第三丁酯；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(7-甲基-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[4-(7-乙醯基-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[7-(甲基磺醯基)-9-氧雜-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬-3-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(2-氯吡啶-4-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(2,3'-二吡啶-4-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(6-氯吡啶-3-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1,3-雙{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-

8-基)-1,3,5-三 呯-2-基]苯基}脲；

1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三呯-2-基]苯基}脲；

N-[2-(4-甲基哌呯-1-基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三呯-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-{4-[(4-異丙基哌呯-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三呯-2-基]苯基}脲；

1-{4-[(4-環戊基哌呯-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三呯-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三呯-2-基]苯基}-3-[4-(哌呯-1-基羰基)苯基]脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三呯-2-基]苯基}-3-{4-[(4-嗎啉-4-基哌啶-1-基)羰基]苯基}脲；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三呯-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯甲醯胺；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三呯-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-哌啶-1-

基乙基)苯甲醯胺；

1-[4-(1,4'-二哌啶-1'-基羰基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}-3-{4-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)羰基]苯基}脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}-3-[4-(硫代嗎啉-4-基羰基)苯基]脲；

1-[4-(嗎啉-4-基羰基)苯基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸；

1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-[6-(4-甲基哌吖-1-基)吡啶-3-基]-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲；

1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吖-2-基]苯基}脲；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜

雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-甲基苯甲醯胺；

1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲；

4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸甲酯；

4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲酸；

1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-[4-(哌吩-1-基羰基)苯基]脲；

1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-{4-[(4-異丙基哌吩-1-基)羰基]苯基}脲；

4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯甲醯胺；

4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-哌啶-1-基乙基)苯甲醯胺；

1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-{4-[(4-吡咯啶-1-基哌

啶-1-基)羰基]苯基}脲；

1-[4-(1,4'-二哌啶-1'-基羰基)苯基]-3-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-吡啶-2-基乙基)苯甲醯胺；

4-[({4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-吡啶-4-基乙基)苯甲醯胺；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[(4-甲基哌吩-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}-3-[4-(哌吩-1-基羰基)苯基]脲；

1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-(2-甲氧基乙基)-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)苯甲醯胺；

4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]-N-(2-哌啶-1-基乙基)苯甲醯胺；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}-3-{4-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)羰基]苯基}脲；

N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-甲基-N-[2-(甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-{4-[(4-乙基哌吡-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲；

1-{4-[(4-乙基哌啡-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲；

1-(4-{[4-(1-甲基乙基)哌啡-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-(3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基)-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-{4-[(4-乙基哌啡-1-基)羰基]苯基}脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲；

1-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-(1H-吡唑-3-基)脲；

1-(4-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲；

1-(4-{[4-(1-甲基乙基)哌啡-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲；

1-{4-[(4-乙基哌啡-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三啡-2-

基]苯基}脲；

1-{4-[(4-甲基哌啡-1-基)羰基]苯基}-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}脲；

1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}-3-[4-(哌啡-1-基羰基)苯基]脲；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-[({4-[4-嗎啉-4-基-6-(2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.2]辛-5-基)-1,3,5-三啡-2-基]苯基}胺甲醯基)胺基]苯甲醯胺；

1-(4-{4-[(6S)-6-羥基-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[6-(苯甲基氧基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[(6R)-6-羥基-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[(6R)-6-(苯甲基氧基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]-6-嗎啉-4-基-1,3,5-三啡-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-{4-[(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)羰基]苯基}-3-

{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲；

1-[4-(4,6-二-3,7-二氧雜-9-氮雜雙環[3.3.1]壬-9-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]-3-[4-(4-甲基哌吡-1-基)苯基]脲；

1-(4-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲；

1-(4-{[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吡-2-基]苯基}脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-

(哌啶-4-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吩-1-基)吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-

(4-(環丙基甲基)哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-

甲基哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-

(4-乙基哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(嗎啶-4-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌啡-1-基)吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-

(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2S,5R)-2,5-雙(羥甲基)吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吩-1-基)吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-

(環丙基甲基)哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-

環丙基哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯啶-1-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲

基)哌啡-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三啡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌啡-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環

[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌啶-4-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-((1S,5S,6R)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((1S,5S,6S)-6-氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-基)苯基)

脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(喔啶-4-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-羰基)苯

基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-環丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4,6-雙(6,6-二氟-3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(環丙基甲基)哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(嘧啶-5-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-N-嗎啉基-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(噠吩基-4-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(噠吩-4-基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(嘧啶-5-基)脲；

4-(3-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(甲基胺基)乙基)苯甲醯胺；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-((R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-

羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-4-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(噠吩-4-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(嘧啶-5-基)脲；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(甲基胺基)乙基)苯甲醯胺；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-((R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-甲基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-乙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-6-((S)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-異丙基哌吩-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-乙醯基苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙醯基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-N-嗎啉基乙醯基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基乙醯基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(甲氧基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(1-羥基乙基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基丙基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-乙醯基苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙醯基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(2-N-嗎啉基乙醯基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基乙醯基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(甲氧基甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(2-甲氧基乙基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(1-羥基乙基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基丙-2-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基丙基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(2-羥基-2-甲基丙基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(4-(二甲基胺基)哌啶-1-羰基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吩-1-基)吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-氰基苯基)脲；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N-甲基苯甲醯胺；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吩-1-羰基)吡啶-3-基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲

基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(哌吩-1-基)苯基)脲；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-氰基苯基)脲；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N,N-二甲基苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N-甲基苯甲醯胺；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(4-(吡咯啶-1-羰基)苯基)脲；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(二甲基胺基)乙基)苯甲醯胺；

4-(3-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)脲基)-N-(2-(甲

基胺基)乙基)苯甲醯胺；

1-(4-(4-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-6-((R)-3-甲基-N-嗎啉基)-1,3,5-三吩-2-基)苯基)-3-(6-(4-甲基哌吩-1-羰基)吡啶-3-基)脲；

1-(4-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-{[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基]苯基}脲；

1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-吡啶-4-基脲；

1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)-3-(4-{[4-(丙-2-基)哌吩-1-基]羰基}苯基)脲；

N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-4-{[(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲醯胺；

4-{[(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)胺甲醯基]胺基}苯甲酸；

1-(4-{[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吩-2-基}苯基)脲；

1-(4-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-3-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基}苯基)脲；

1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基}苯基)-3-{4-[(4-甲基哌吖-1-基)羰基]苯基}脲；

1-{4-[(4-乙基哌吖-1-基)羰基]苯基}-3-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基}苯基)脲；

1-{4-[4-(嗎啉-4-基)-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}-3-{4-[(3,3,4-三甲基哌吖-1-基)羰基]苯基}脲；及

1-(4-{4-[(3S)-3-甲基嗎啉-4-基]-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基}苯基)-3-[4-(哌吖-1-基羰基)苯基]脲。

11. 如請求項10之化合物，其為1-{4-[4-嗎啉-4-基-6-(3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三吖-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲。

12. 一種組合物，其包含如請求項1至11中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

13. 如請求項12之組合物，其中該醫藥學上可接受之載劑適於口服投藥且該組合物包含口服劑型。

14. 一種組合物，其包含如請求項1至11中任一項之化合物；選自由以下組成之群的第二化合物：拓撲異構酶I抑

制劑、MEK 1/2抑制劑、HSP90抑制劑、丙卡巴肼(procarbazine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、吉西他濱(gemcitabine)、卡培他濱(capecitabine)、甲胺喋呤(methotrexate)、紫杉醇(taxol)、紫杉德(taxotere)、巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、羥基脲、阿糖胞苷(cytarabine)、環磷醯胺、異環磷醯胺(ifosfamide)、亞硝基脲、順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、絲裂黴素(mitomycin)、達卡巴嗪(dacarbazine)、普卡比肼(procarbizine)、依託泊苷(etoposide)、替尼泊甙(teniposide)、喜樹鹼(campathecins)、博萊黴素(bleomycin)、多柔比星(doxorubicin)、黃膽素(idarubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、放線菌素D(dactinomycin)、普卡黴素(plicamycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、L-天冬醯胺酸酶(L-asparaginase)、多柔比星、表柔比星(epirubicin)、5-氟尿嘧啶、多烯紫杉醇(docetaxel)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、左旋咪唑(levamisole)、伊立替康(irinotecan)、雌莫司汀(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、氮芥(nitrogen mustard)、BCNU、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞濱(vinorelbine)、順鉑、卡鉑、奧賽力鉑(oxaliplatin)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、阿瓦斯汀(Avastin)(貝伐單抗(bevacizumab))、六甲基三聚氰胺、拓朴替康

(topotecan)、酪胺酸激酶抑制劑、替弗斯汀(tyrphostins)、除莠黴素A(herbimycin A)、染料木素、三羥異黃酮(erbstatin)、羥哄(hydroxyzine)、醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)、干擾素β-1a、干擾素β-1b、那他珠單抗(natalizumab)及薰草菌素A(lavendustin A)；及醫藥上可接受之載劑。

15. 如請求項14之組合物，其中該第二化合物為阿瓦斯汀。

16. 一種治療PI3K相關病症或mTOR相關病症之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與可有效治療PI3K相關病症之量的如請求項1至11中任一項之化合物。

17. 如請求項16之方法，其中該PI3K相關病症或該mTOR相關病症係選自再狹窄、動脈粥樣硬化、骨病、關節炎、糖尿病性視網膜病、牛皮癬、良性前列腺肥大、動脈粥樣硬化、炎症、血管生成、免疫病症、胰腺炎、腎病及癌症。

18. 如請求項17之方法，其中該PI3K相關病症或該mTOR相關病症為癌症。

19. 如請求項18之方法，其中該癌症係選自由白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、結腸癌、胰腺癌、腎癌、胃癌及腦癌組成之群。

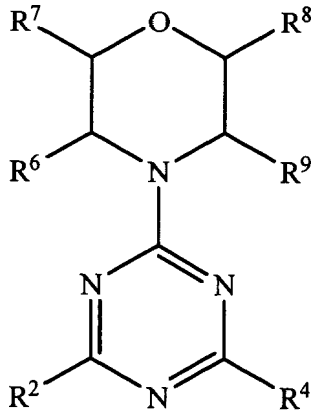
20. 一種治療晚期(advanced)腎細胞癌、急性淋巴母細胞白血病、急性惡性黑色素瘤或軟組織或骨肉瘤之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與可有效治療晚期腎細胞癌、急性淋巴母細胞白血病、急性惡性黑色素瘤或軟組

織或骨肉瘤之量的如請求項1至11中任一項之化合物。

21. 一種治療癌症之方法，該癌症係選自由白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、結腸癌、胰腺癌、腎癌、胃癌及腦癌組成之群，該方法包含向有需要之哺乳動物投與可有效治療該癌症之量的如請求項15之組合物。

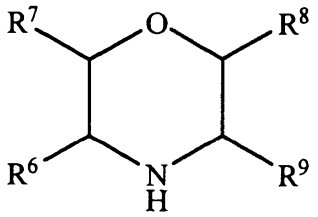
22. 一種同時抑制個體之mTOR、PI3K及hSMG-1之方法，其包含向有需要之個體投與可有效抑制mTOR、PI3K及hSMG-1之量的如請求項1至11中任一項之化合物。

23. 一種製備如請求項1之化合物的方法，其中該化合物具有下式：

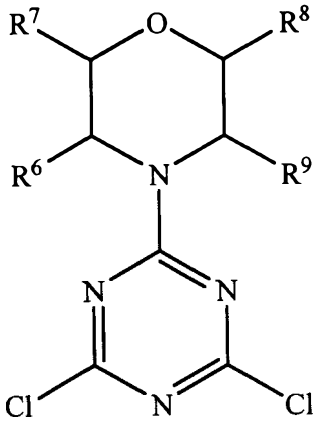


該方法包含：

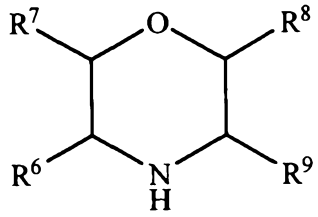
a)使2,4,6-三氯[1,3,5]三咔與



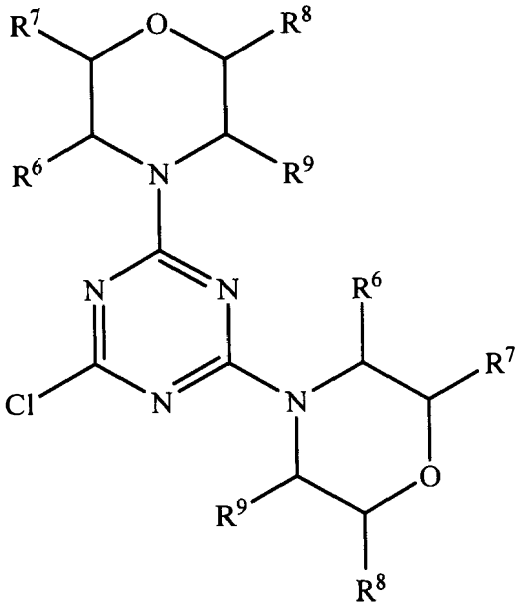
反應以形成中間物二氯三咔化合物



b)使步驟a)之該中間物二氯三哄化合物與



反應以形成中間化合物

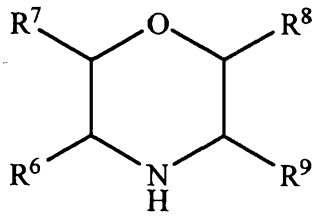


c)使步驟b)之該中間物

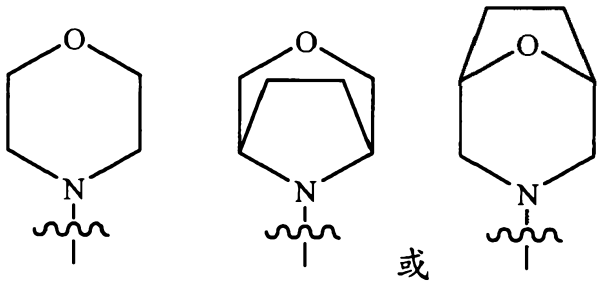
i)與式R^2-$B(OH)_2$之化合物或其酯(其中R^2係如請求項1中所定義)反應以得到式I化合物，或

ii)與胺基芳基或胺基雜芳基硼酸或其酯反應且使胺基轉化為式I之脲。

24. 如請求項23之方法，其中該反應部分



係獨立地選自



或

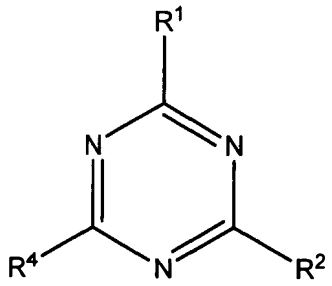
。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I