



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I868186 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：109124903

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 23 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/07/24

歐洲專利局

19188031.9

(71)申請人：德商馬克專利公司 (德國) MERCK PATENT GMBH (DE)

德國

(72)發明人：多爾斯 迪亞特 DORSCH, DIETER (DE)；布朗 安卓斯 BLUM, ANDREAS

(DE)；布契斯塔勒 漢斯 彼德 BUCHSTALLER, HANS-PETER (AT)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2010009155A2

審查人員：陳琬瑜

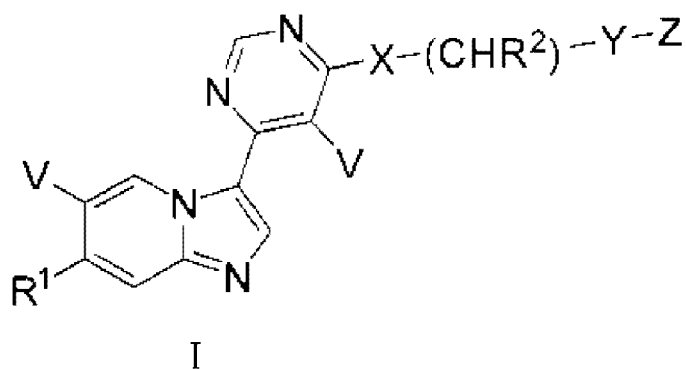
申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 304 頁

(54)名稱

4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶衍生物

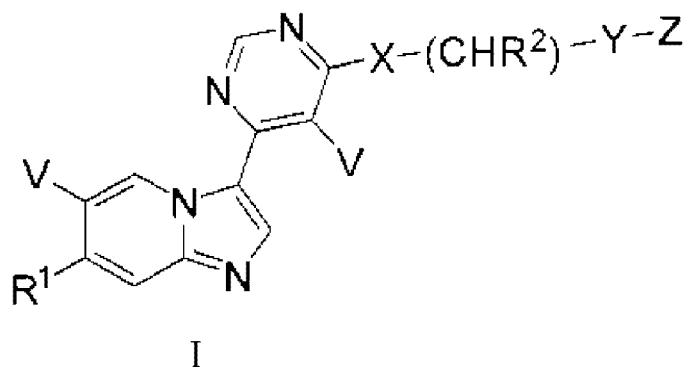
(57)摘要

本發明提供式 I 化合物



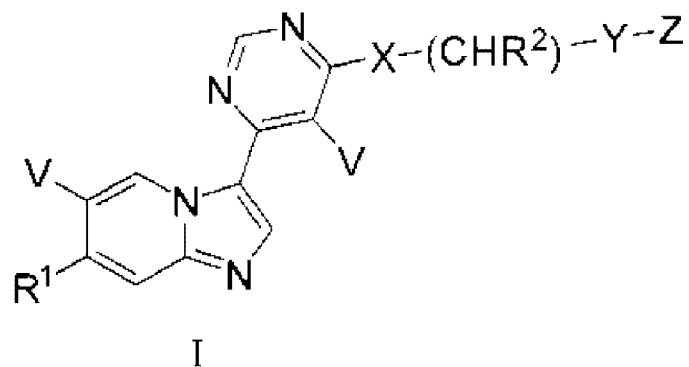
其中 R^1 、 R^2 、 V 、 X 、 Y 及 Z 具有如技術方案 1 中所指示之含義，
其為 c-Kit 激酶之抑制劑，且可用於治療癌症。

Compounds of the formula I



in which R^1 , R^2 , V, X, Y and Z have the meanings indicated in Claim 1,
are inhibitors of c-Kit kinase, and can be employed for the treatment of cancer.

特徵化學式：





I868186

【發明摘要】

【中文發明名稱】

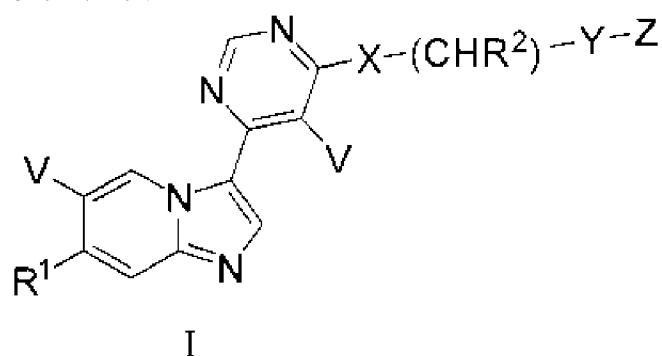
4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶衍生物

【英文發明名稱】

4-(IMIDAZO[1,2-A]PYRIDIN-3-YL)-PYRIMIDINE DERIVATIVES

【中文】

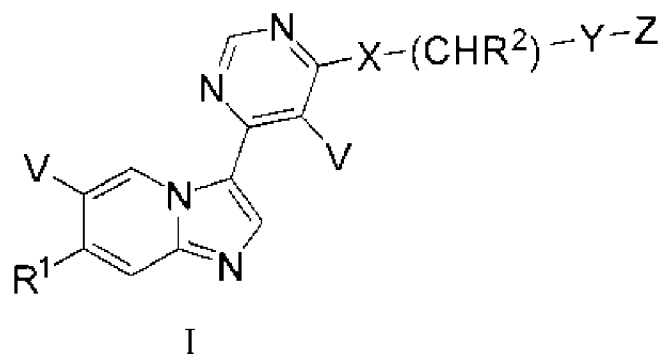
本發明提供式I化合物



其中 R^1 、 R^2 、V、X、Y及Z具有如技術方案1中所指示之含義，
其為c-Kit激酶之抑制劑，且可用於治療癌症。

【英文】

Compounds of the formula I



in which R^1 , R^2 , V, X, Y and Z have the meanings indicated in
Claim 1,
are inhibitors of c-Kit kinase, and can be employed for the
treatment of cancer.

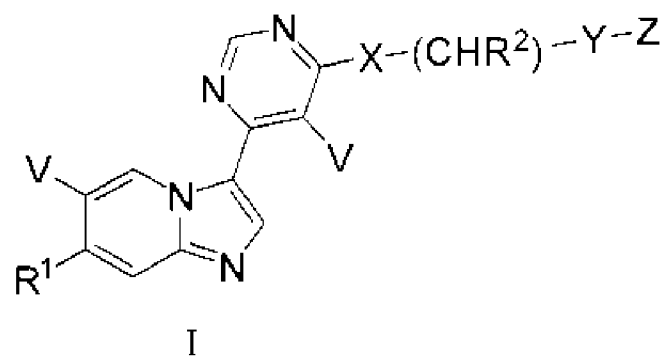
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶衍生物

【英文發明名稱】

4-(IMIDAZO[1,2-A]PYRIDIN-3-YL)-PYRIMIDINE DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶衍生物，其抑制跨寬範圍之c-KIT突變及二級突變(外顯子13中之V654A二級耐藥性突變)之c-KIT激酶，該等突變可於GIST (胃腸道基質瘤)患者中產生。因此，本發明之化合物可用於治療諸如癌症之疾病。本發明亦提供用於製備此等化合物之方法，包含此等化合物之醫藥組合物，用於治療疾病之化合物及利用包含此等化合物之醫藥組合物治療疾病之方法。胃腸道基質瘤(GIST)為胃腸(GI)道之最常見間葉細胞瘤。

【先前技術】

【0002】 本發明目標為找到具有有價值屬性之新穎化合物，特定言之可用於製備藥劑之彼等。

【0003】 C-KIT為III型受體酪胺酸激酶且於癌症之發生中起著重要作用。受體酪胺酸激酶c-KIT之突變形式為若干癌症，諸如GIST、SM (全身性肥大細胞增多症)、某些類型之AML及黑色素瘤之驅動者，及因此為用於療法之吸引人的靶。KIT功能獲得型突變於胃腸道腫瘤(GIST)之發病机理中起著重要作用。

【0004】 GIST經定義為c-KIT (CD117，幹細胞因子受體)-陽性間葉細胞梭形細胞或上皮樣贅生物。GIST具有KIT基因之通常主要活化突變

(90%)，其導致受體酪胺酸激酶c-KIT之配位體獨立性活化，致使依賴於致癌KIT活性之腫瘤。

【0005】雖然已自使用KIT激酶活性之抑制劑(諸如伊馬替尼(imatinib))尤其於GIST中獲得效益，但是利用某些致癌突變，原發耐藥性發生。此外，由於二級突變，耐藥性頻繁發展(L.K.Ashman及R.Griffith (2013) Expert Opinion on Investigational Drugs, 22:1, 103-115)。已報導具有原發性突變之GIST之伊馬替尼治療具有約70%之初始反應率，但是於40至50%之病例中於平均2年內獲得性耐藥性發展。外顯子13中之二級突變V654A為伊馬替尼後之最頻繁耐藥性突變。

【0006】L.L. Chen等人於Cancer res. 2004; 64:5913-5919中描述「KIT激酶結構域1中之錯義突變與胃腸道基質瘤中之伊馬替尼耐藥性相關(A Missense Mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors)」。K.G. Roberts等人於Mol. Cancer Ther. 2007; 6:1159-1166中描述「由V654A突變所賦予之對c-KIT激酶抑制劑之耐藥性(Resistance to c-KIT kinase inhibitors conferred by V654A mutation)」。

【0007】存在對開發對抗KIT V654A耐藥性突變之安全且特異性抑制劑之高度未滿足的醫療需求。

【0008】已發現根據本發明之化合物及其鹽具有極有價值的藥理學性質，同時良好耐受。

【0009】本發明具體而言係關於式I化合物，其抑制c-KIT激酶，較佳地c-KIT激酶之突變體V654A。

【0010】此外，式I化合物抑制PDGFR α (V651D)。PDGFR α 之功能

獲得型突變似乎於發展無KIT突變之GIST中起著重要作用(S.Hirota等人，Gastroenterology 2003;125:660-667)。

【0011】 宿主或患者可屬於任何哺乳動物物種，例如，靈長類動物物種，特定言之人類；齧齒動物，包括小鼠、大鼠及倉鼠；兔；馬、牛、狗、貓等。動物模型為實驗研究所關注者，提供用於治療人類疾病之模型。

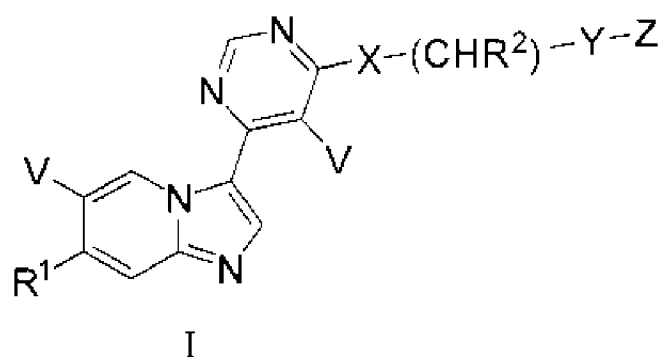
【0012】 特定細胞對用根據本發明之化合物治療之易感性可藉由活體外測試測定。通常，將細胞之培養物與根據本發明之化合物在各種濃度下組合足以允許活性劑(諸如抗IgM)誘導細胞反應(諸如表面標記物之表現)之一段時間，通常在約1小時與1週之間。可使用來自血液或來自活組織檢查樣品之培養細胞進行活體外測試。藉由流動式細胞測量術使用識別標記物之特異性抗體來評估表現之表面標記物之量。

【0013】 劑量取決於所用之特定化合物、特定疾病、患者狀態等變化。治療劑量通常為相當多足以減少靶組織中之非所需細胞群體，同時維持患者之活力。一般繼續治療，直至相當大的減少發生，例如，細胞負擔減少至少約50%為止，及可繼續治療，直至於身體中基本上不再檢測到非所需細胞為止。

【0014】 WO 2010/009155揭示作為組蛋白脫醯酶及/或細胞週期蛋白依賴性激酶之抑制劑之其他融合之雜環化合物。WO 2011/076419揭示作為JAK激酶抑制劑之咪唑并吡啶。

【發明內容】

【0015】 本發明係關於式I化合物



其中

R^1 表示 H、Hal、 CF_3 、 NO_2 、A、 $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_nHet^1$ 、 OR^3 、 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_nS(O)_mR^3$ 、 $O[C(R^3)_2]_nCOOR^3$ 、 $O[C(R^3)_2]_nCOON(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ 、 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)Het^1$ 、 $O[C(R^3)_2]_nPh$ 或 $O[C(R^3)_2]_nCyc$ ，

R^2 表示 H 或 CH_3 ，

R^3 表示 H 或 A，

V 表示 H 或 Hal，

X 表示 O 或 $N(R^3)$ ，

Y 表示伸苯基、吡啶-二基、噻吩-二基、1,3-噻唑-二基或吡唑-二基，其各未經取代或經 Hal 及/或 A 單取代、二取代或三取代，

Z 表示 $CON(R^3)_2$ 、苯基、 Het^4 或 -O-A，

Het^1 表示具有 1、2、3 或 4 個 N、O 及/或 S 原子之 4-、5-、6- 或 7- 員單環芳族不飽和或飽和雜環，其可未經取代或經 A、Hal、CN、 OR^3 、 $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_nSO_2R^3$ 、 Het^2 、氧雜環丁烷基、 $=NR^3$ 及/或 $=O$ 單取代、二取代或三取代，且其中 N 原子可經氧化，

或

表示具有 1、2、3 或 4 個 N、O 及/或 S 原子之 6-、7-、8-、9- 或 10- 員雙環或螺環芳族不飽和或飽和雜環，其可未經取代或經 A、Hal、CN、

OR^3 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 Het^2 、氧雜環丁烷基、 $=\text{NR}^3$ 及/
或 $=\text{O}$ 單取代、二取代或三取代，且其中N原子可經氧化，

Het^2 表示具有1、2、3或4個N、O及/或S原子之5-至6-員單環芳族或不飽和雜環，其可未經取代或經A及/或Hal單取代或二取代，

或

表示具有1、2、3或4個N、O及/或S原子之7-、8-、9-或10-員雙環芳族或不飽和雜環，其可未經取代或經A及/或Hal單取代或二取代，

Het^3 表示具有1、2、3或4個N及/或O原子之4-、5-、6-或7-員單環飽和雜環，其可未經取代或經A、Hal、 OR^3 及/或 $=\text{O}$ 單取代或二取代，

Het^4 表示具有1、2、3或4個N及/或O原子之4-、5-、6-或7-員單環芳族不飽和或飽和雜環，其可未經取代或經A、Hal、 OR^3 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 及/或 $=\text{O}$ 單取代、二取代或三取代，

或

表示具有1、2、3或4個N及/或O原子之6-、7-、8-、9-或10-員雙環芳族不飽和或飽和雜環，其可未經取代或經A、Hal、 OR^3 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^3$ 及/或 $=\text{O}$ 單取代、二取代或三取代，

A表示具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個C原子之未分支鏈或分支鏈烷基，其中1、2或3個不相鄰CH基團及/或 CH_2 基團可經O原子或NH置換且其中1、2、3、4、5、6或7個H原子可經 R^5 置換，

或表示 $(\text{CH}_2)_n\text{Cyc}$ ，

Cyc表示具有3、4、5、6或7個C原子之環烷基，

R^5 表示F、Cl、CN或OH，

Ph表示苯基，其可未經取代或經A、 OR^3 及/或Hal單取代、二取代或

三取代，

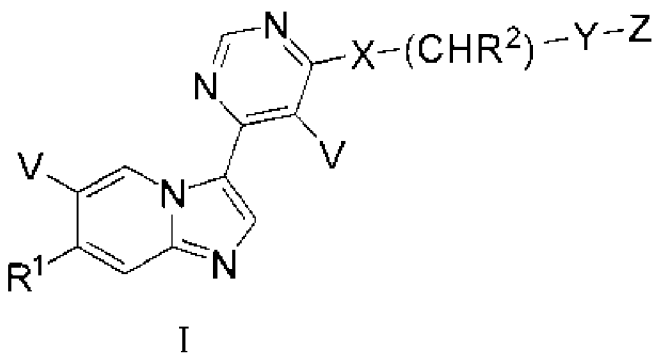
Hal表示F、Cl、Br或I，

m表示0、1或2，

n表示0、1、2、3或4，

及/或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體及/或立體異構體。

【0016】 於一個實施例中，本發明係關於式I化合物



其中

R¹表示H、Hal、CF₃、NO₂、A、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nHet¹、OR³、O[C(R³)₂]_nN(R³)₂、O[C(R³)₂]_nS(O)_mR³、O[C(R³)₂]_nCOOR³、O[C(R³)₂]_nCOON(R³)₂、O[C(R³)₂]_nHet¹、O[C(R³)₂]_nPh 或 O[C(R³)₂]_nCyc，

R²表示H或CH₃，

R³表示H或A，

V表示H或Hal，

X表示O或N(R³)，

Y表示伸苯基、吡啶-二基、噻吩-二基、1,3-噻唑-二基或吡唑-二基，其各未經取代或經Hal及/或A單取代、二取代或三取代，

Z表示CON(R³)₂、苯基或Het⁴，

Het¹表示具有1至4個N、O及/或S原子之4-至7-員單環芳族不飽和或

飽和雜環，其可未經取代或經A、Hal、CN、OR³、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nSO₂R³、Het²、氧雜環丁烷基、=NR³及/或=O單取代、二取代或三取代，且其中N原子可經氧化，

或

表示具有1至4個N、O及/或S原子之7-至10-員雙環或螺環芳族不飽和或飽和雜環，其可未經取代或經A、Hal、CN、OR³、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nSO₂R³、Het²、氧雜環丁烷基、=NR³及/或=O單取代、二取代或三取代，且其中N原子可經氧化，

Het²表示具有1至4個N、O及/或S原子之5-至6-員單環芳族或不飽和雜環，其可未經取代或經A及/或Hal單取代或二取代，

或

表示具有1至4個N、O及/或S原子之7-至10-員雙環芳族或不飽和雜環，其可未經取代或經A及/或Hal單取代或二取代，

Het³表示具有1至4個N及/或O原子之4-至7-員單環飽和雜環，其可未經取代或經A、Hal、OR³及/或=O單取代或二取代，

Het⁴表示具有1至4個N及/或O原子之4-至7-員單環芳族不飽和或飽和雜環，其可未經取代或經A、Hal、OR³、[C(R³)₂]_nHet³及/或=O單取代、二取代或三取代，

或

表示具有1至4個N及/或O原子之6-至10-員雙環芳族不飽和或飽和雜環，其可未經取代或經A、Hal、OR³、[C(R³)₂]_nHet³及/或=O單取代、二取代或三取代，

A表示具有1至10個C原子之未分支鏈或分支鏈烷基，其中1至3個不

相鄰CH基團及/或CH₂基團可經O原子或NH置換且其中1至7個H原子可經R⁵置換，

或表示(CH₂)_nCyc，

Cyc表示具有3至7個C原子之環烷基，

R⁵表示F、Cl、CN或OH，

Ph表示苯基，其可未經取代或經A、OR³及/或Hal單取代、二取代或三取代，

Hal表示F、Cl、Br或I，

m表示0、1或2，

n表示0、1、2、3或4，

及其醫藥上可接受之鹽、互變異構體及立體異構體。

【0017】 本發明亦涵蓋此等化合物之光學活性形式(立體異構體)、對映異構體、外消旋體(外消旋混合物)、非對映異構體、互變異構體及溶劑化物，以及製備其之方法。化合物或其鹽之任何提及應理解為涵蓋其溶劑化物。

【0018】 術語化合物之溶劑化物意指惰性溶劑分子內收至化合物上，該等內收由於其相互吸引力形成。溶劑化物為(例如)水合物(包括單水合物或二水合物)或醇化物。應瞭解，本發明亦應涵蓋鹽之溶劑化物。

【0019】 本發明亦關於式I化合物之混合物，例如，兩種非對映異構體之混合物，例如以1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000之比率。

【0020】 此等特別佳地為立體異構化合物之混合物。

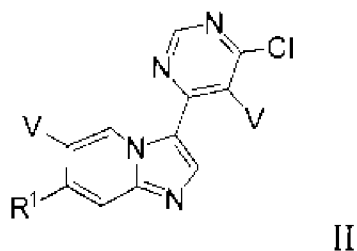
【0021】 「互變異構體」係指彼此處於平衡中之化合物之異構形

式。異構形式之濃度將取決於發現化合物之環境且可係不同，取決於例如該化合物是否為固體或是否含於有機溶液或水溶液中。

【0022】 本發明係關於式I化合物及其醫藥上可接受之鹽、互變異構體及立體異構體及關於用於製備式I化合物及其醫藥上可接受之鹽、互變異構體及立體異構體之方法，其特徵在於

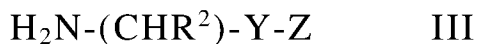
a)針對製備式I化合物，其中X表示 $N(R^3)$ ，

使該式II化合物



其中 R^1 及V具有上文及下文各自如技術方案1至8中任一項中所指示之含義，

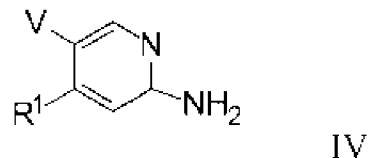
與式III化合物反應



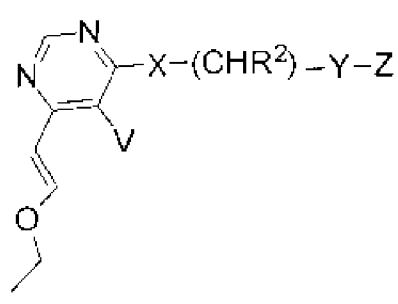
其中 R^2 、Y及Z具有上文及下文各自如技術方案1至8中任一項中所指示之含義，

或

b)針對製備式I化合物，使該式IV化合物



其中 R^1 及V具有上文及下文各自如技術方案1至8中任一項中所指示之含義，與式V化合物反應



V

其中R²、V、X、Y及Z具有上文及下文各自如技術方案1至8中任一
項中所指示之含義，

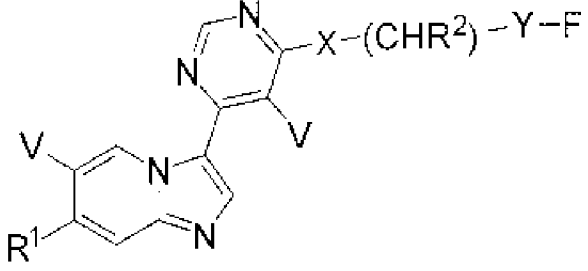
或

c)針對製備式I化合物，藉由將式I化合物(其中R¹表示F)轉化成另一
種式I化合物，其中R¹表示O[C(R³)₂]_nN(R³)₂、O[C(R³)₂]_nN(R³)Het¹或
O[C(R³)₂]_nHet¹，其中R³及Het¹具有上文及下文各自如技術方案1至8中任
一項中所指示之含義，

或

d)針對製備式I化合物，其中Z表示Het⁴，

使該式VI化合物



VI

其中R¹、R²、V、X及Y具有上文及下文各自如技術方案1至8中任一
項中所指示之含義，

與式VII化合物反應



其中Z表示Het⁴，

及/或

將式I之鹼或酸，即，式I化合物(其可作為鹼或酸反應)轉化成其鹽中之一者。

【0023】 針對出現超過一次之所有基團，諸如，例如， R^3 ，其含義係彼此獨立。在上文及下文，除非另有明確指定，否則基團 R^1 、 R^2 、V、X、Y及Z具有針對式I所指示之含義。同樣適用於變數n及m，及可藉由上述者指定之基團。

【0024】 本文中結合本發明之化合物所揭示之基團及變數的示例性實施例同樣可適用於以上製備其之方法。

【0025】 「A」表示未分支鏈(直鏈)或分支鏈且具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個C碳原子之烷基。如上所述，1至3個不相鄰CH基團及/或CH₂基團可經O原子或NH置換且1至7個H原子可經 R^5 置換，或「A」表示(CH₂)_nCyc。「A」可例如表示甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基，此外亦表示戊基、1-、2-或3-甲基丁基、1,1-、1,2-或2,2-二甲基-丙基、1-乙基-丙基、己基、1-、2-、3-或4-甲基戊基、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或3,3-二甲基丁基、1-或2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基-丙基、1-乙基-2-甲基-丙基、1,1,2-或1,2,2-三甲基丙基，此外較佳地三氟甲基。

【0026】 於較佳實施例中，「A」表示具有1、2、3、4、5或6個C原子之烷基，其可未經取代或經取代，較佳地甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基、三氟甲基、五氟乙基或1,1,1-三氟-乙基。Cyc較佳地表示環丙基、環丁基、環戊基或環己基。於其他較佳實施例中，「A」表示CH₂OCH₃、CH₂CH₂OH、

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 或 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 。

【0027】 於示例性實施例中：

R^1 較佳地表示 H 、 F 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 OCH_3 、 CF_3 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)\text{Het}^1$ 、 $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Cyc}$ 、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 CH_3 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Ph}$ 、 NO_2 、 Cl 、 OH 、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}^3$ 或 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。

R^3 較佳地表示 H 或 A ，最佳地 H 或 CH_3 。

V 較佳地表示 H 或 F ，最佳地 H 。

X 較佳地表示 O 或 NH ，最佳地 NH 。

Y 較佳地表示 1,4-伸苯基、1,3-伸苯基、吡啶-3,6-二基、4-甲基-吡啶-3,6-二基、4-氟-吡啶-3,6-二基、3-氟-1,4-伸苯基、噻吩-2,5-二基或吡啶-2,5-二基。

【0028】 雙環化合物亦包括螺化合物。

【0029】 不考慮另外取代基， Het^1 表示例如 2-或 3-呋喃基、2-或 3-噻吩基、1-、2-或 3-吡咯基、1-、2-、4-或 5-咪唑基、1-、3-、4-或 5-吡唑基、2-、4-或 5-噁唑基、3-、4-或 5-異噁唑基、2-、4-或 5-噻唑基、3-、4-或 5-異噻唑基、2-、3-或 4-吡啶基、2-、4-、5-或 6-嘧啶基，此外，較佳地 1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基、1,2,4-三唑-1-、-3-或-5-基、1-或 5-四唑基、1,2,3-噁二唑-4-或-5-基、1,2,4-噁二唑-3-或-5-基、1,3,4-噻二唑-2-或-5-基、1,2,4-噻二唑-3-或-5-基、1,2,3-噻二唑-4-或-5-基、3-或 4-噻嗪

基、吡嗪基、1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基、4-或5-異吡啶基、吡啶基、1-、2-、4-或5-苯并咪唑基、1-、3-、4-、5-、6-或7-苯并吡啶基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基、3-、4-、5-、6-或7-苯并異噁唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并異噻唑基、4-、5-、6-或7-苯并-2,1,3-噁二唑基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-異喹啉基、3-、4-、5-、6-、7-或8-噌啉基、2-、4-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基、5-或6-喹噁啉基、2-、3-、5-、6-、7-或8-2H-苯并-1,4-噁嗪基、吡咯并吡啶基、嘌呤基，另外較佳地1,3-苯并二氧雜環戊烷-5-基、1,4-苯并二噁烷-6-基、2,1,3-苯并噻二唑-4-或-5-基、2,1,3-苯并噁二唑-5-基、氮雜-雙環[3.2.1]-辛基或二苯并呋喃基。雜環基團亦可經部分或完全氫化。不考慮另外取代基，因此Het¹亦可表示例如2,3-二氫-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基、2,5-二氫-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基、四氫-2-或-3-呋喃基、1,3-二氧雜環戊烷-4-基、四氫-2-或-3-噻吩基、2,3-二氫-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基、2,5-二氫-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基、1-、2-或3-吡咯啶基、四氫-1-、-2-或-4-咪唑基、2,3-二氫-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡啶基、四氫-1-、-3-或-4-吡啶基、1,4-二氫-1-、-2-、-3-或-4-吡啶基、1,2,3,4-四氫-1-、-2-、-3-、-4-、-5-或-6-吡啶基、1-、2-、3-或4-哌啶基、2-、3-或4-嗎啉基、四氫-2-、-3-或-4-哌喃基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷-2-、-4-或-5-基、六氫-1-、-3-或-4-嗒嗪基、六氫-1-、-2-、-4-或-5-嘧啶基、1-、2-或3-哌嗪基、1,2,3,4-四氫-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-喹啉基、1,2,3,4-四氫-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-異喹啉基、2-、3-、5-、6-、7-或8-3,4-二氫-2H-苯并-1,4-噁嗪基，此外，2,3-亞甲基-二氧苯基、3,4-亞甲基-二氧苯基、2,3-仲乙基二

氧苯基、3,4-伸乙基二氧苯基、3,4-(二氟亞甲基二氧基)苯基、2,3-二氫苯并呋喃-5-或6-基、2,3-(2-側氧基亞甲基二氧基)苯基或亦3,4-二氫-2H-1,5-苯并二氧雜環庚烷-6-或-7-基，此外，2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-2-側氧基呋喃基、3,4-二氫-2-側氧基-1*H*-喹啉基、2,3-二氫苯并噁唑基、2-側氧基-2,3-二氫苯并噁唑基、2,3-二氫苯并咪唑基、1,3-二氫吡啶、2-側氧基-1,3-二氫吡啶或2-側氧基-2,3-二氫苯并咪唑基。

【0030】 Het¹較佳地表示嗎啉基、四氫呋喃-4-基、四氫呋喃-3-基、吡咯啉基、哌啶基、哌啶基、6-氧雜-3-氮雜-雙環[3.1.1]庚-3-基、吡啶基、噻吩基、2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基、咪唑基、氮雜環丁烷基、3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基、1λ6-硫代嗎啉基、114-硫代嗎啉基、1,3-二氫-吡咯并[3,4-*c*]吡啶基、3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基、214-硫雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基、[1,4]氧雜環庚烷基、六氫-吡嗪并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-8-基、5,6-二氫-8*H*-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]吡嗪-7-基、5,6-二氫-8*H*-[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-7-基、6-氧雜-1-氮雜-螺[3.3]庚-1-基、六氫-呋喃并[3,2-*b*]吡啶-4-基、六氫-哌喃并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-1-基、吡唑基、1,4-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-4-基、1,2,4-噁二唑基、6,7-二氫-4*H*-吡唑并[1,5-*a*]吡嗪-5-基、6,7-二氫-4*H*-[1,2,3]三唑并[1,5-*a*]吡嗪-5-基、3,4-二氫-1*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡嗪-2-基、1,4-二氮雜環庚烷基、三唑基或氧雜環丁烷基，其各可未經取代或經A、Hal、CN、OR³、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nSO₂R³、Het²、氧雜環丁烷基、=NR³及/或=O單取代、二取代或三取代，且其中N原子可經氧化。

【0031】 不考慮另外取代基，Het²可表示例如2-或3-呋喃基、2-或3-噻吩基、1-、2-或3-吡咯基、1-、2-、4-或5-咪唑基、1-、3-、4-或5-吡

唑基、2-、4-或5-噁唑基、3-、4-或5-異噁唑基、2-、4-或5-噻唑基、3-、4-或5-異噻唑基、2-、3-或4-吡啶基、2-、4-、5-或6-嘧啶基，此外，較佳地1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基、1,2,4-三唑-1-、-3-或-5-基、1-或5-四唑基、1,2,3-噁二唑-4-或-5-基、1,2,4-噁二唑-3-或-5-基、1,3,4-噻二唑-2-或-5-基、1,2,4-噻二唑-3-或-5-基、1,2,3-噻二唑-4-或-5-基、3-或4-嗒嗪基、吡嗪基、1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基、4-或5-異吡啶基、吡唑基、1-、2-、4-或5-苯并咪唑基、1-、3-、4-、5-、6-或7-苯并吡唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基、3-、4-、5-、6-或7-苯并異噁唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并異噻唑基、4-、5-、6-或7-苯并-2,1,3-噁二唑基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-異喹啉基、3-、4-、5-、6-、7-或8-噌啉基、2-、4-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基、5-或6-喹噁啉基、2-、3-、5-、6-、7-或8-2H-苯并-1,4-噁嗪基、吡咯并吡啶基、嘌呤基，另外較佳地1,3-苯并二氧雜環戊烷-5-基、1,4-苯并二噁烷-6-基、2,1,3-苯并噻二唑-4-或-5-基、2,1,3-苯并噁二唑-5-基、氮雜-雙環[3.2.1]-辛基或二苯并呋喃基。

【0032】 Het²較佳地表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、嗒嗪基、吡嗪基、1,3-苯并二唑基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、吡啶基、異吡啶基或吡唑基，其各可未經取代或經A及/或Hal單取代或二取代。

【0033】 Het³較佳地表示嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、氧雜環丁烷基或氮雜環丁烷基，其各可未經取代或經A、Hal、OR³及/或=O單取代或二取代。

【0034】 不考慮另外取代基，Het⁴可表示例如2-或3-呋喃基、2-或3-噻吩基、1-、2-或3-吡咯基、1-、2-、4-或5-咪唑基、1-、3-、4-或5-吡唑基、2-、4-或5-噁唑基、3-、4-或5-異噁唑基、2-、4-或5-噻唑基、3-、4-或5-異噻唑基、2-、3-或4-吡啶基、2-、4-、5-或6-嘧啶基，此外，較佳地1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基、1,2,4-三唑-1-、-3-或-5-基、1-或5-四唑基、1,2,3-噁二唑-4-或-5-基、1,2,4-噁二唑-3-或-5-基、1,3,4-噻二唑-2-或-5-基、1,2,4-噻二唑-3-或-5-基、1,2,3-噻二唑-4-或-5-基、3-或4-噻嗪基、吡嗪基、1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基、4-或5-異吡啶基、吡啶基、1-、2-、4-或5-苯并咪唑基、1-、3-、4-、5-、6-或7-苯并吡唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基、3-、4-、5-、6-或7-苯并異噁唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并異噻唑基、4-、5-、6-或7-苯并-2,1,3-噁二唑基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-異喹啉基、3-、4-、5-、6-、7-或8-噌啉基、2-、4-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基、5-或6-喹噁啉基、2-、3-、5-、6-、7-或8-2H-苯并-1,4-噁嗪基、吡咯并吡啶基、嘌呤基，另外較佳地1,3-苯并二氧雜環戊烷-5-基、1,4-苯并二噁烷-6-基、2,1,3-苯并噻二唑-4-或-5-基、2,1,3-苯并噁二唑-5-基、氮雜-雙環[3.2.1]-辛基或二苯并呋喃基。雜環基團亦可經部分或完全氫化。不考慮另外取代基，因此Het⁴亦可表示例如2,3-二氫-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基、2,5-二氫-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基、四氫-2-或-3-呋喃基、1,3-二氧雜環戊烷-4-基、四氫-2-或-3-噻吩基、2,3-二氫-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基、2,5-二氫-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基、1-、2-或3-吡咯啶基、四氫-1-、-2-或-4-咪唑基、2,3-二氫-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡唑基、四氫-1-、-3-或-4-吡唑基、1,4-二氫-1-、-2-、-

3-或-4-吡啶基、1,2,3,4-四氫-1-、-2-、-3-、-4-、-5-或-6-吡啶基、1-、2-、3-或4-哌啶基、2-、3-或4-嗎啉基、四氫-2-、-3-或-4-哌喃基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷-2-、-4-或-5-基、六氫-1-、-3-或-4-嗒嗒基、六氫-1-、-2-、-4-或-5-嘧啶基、1-、2-或3-哌嗪基、1,2,3,4-四氫-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-喹啉基、1,2,3,4-四氫-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-異喹啉基、2-、3-、5-、6-、7-或8-3,4-二氫-2H-苯并-1,4-噁嗪基，此外，2,3-亞甲基-二氧苯基、3,4-亞甲基-二氧苯基、2,3-伸乙基二氧苯基、3,4-伸乙基二氧苯基、3,4-(二氟亞甲基二氧基)苯基、2,3-二氫苯并呋喃-5-或6-基、2,3-(2-側氧基亞甲基二氧基)苯基或亦3,4-二氫-2H-1,5-苯并二氧雜環庚烷-6-或-7-基，此外，2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫-2-側氧基呋喃基、3,4-二氫-2-側氧基-1H-喹啉基、2,3-二氫苯并噁唑基、2-側氧基-2,3-二氫苯并噁唑基、2,3-二氫苯并咪唑基、1,3-二氫吡啶、2-側氧基-1,3-二氫吡啶或2-側氧基-2,3-二氫苯并咪唑基。

【0035】 Het⁴較佳地表示吡咯啶基、3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基、吡啶基、吡啶基、咪唑基、4,5-二氫-1H-咪唑基、三唑基、4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基、噁二唑基、1,3-苯并二唑基、嘧啶基、四唑基、8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基、嗒嗒基、噁唑基、異噁唑基，其各可未經取代或經A、Hal、OR³、[C(R³)₂]_nHet³、-N(R³)₂及/或=O單取代、二取代或三取代。

【0036】 如上文已提及，整篇本發明中，出現超過一次之所有基團可係相同或不同，即，係彼此獨立。

【0037】 式I化合物可具有一或多個對掌性中心及因此可以各種立體異構形式出現。式I涵蓋所有此等形式。

【0038】 因此，本發明特定言之係關於式I化合物，其中該等基團中之至少一者具有以上所指示之較佳含義中之一者。化合物之一些較佳基團可由下列子式Ia至Iw表示，該等子式符合式I且其中未更詳細指定之基團具有針對式I所指示之含義，但是其中

於 Ia 中， R^1 表示 H、F、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 OCH_3 、 CF_3 、 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ 、 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)Het^1$ 、 $OCH(CH_2OCH_3)_2$ 、 $O[C(R^3)_2]_nCyc$ 、 $OCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 CH_3 、 $O[C(R^3)_2]_nPh$ 、 NO_2 、Cl、OH、 $OCH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $NHCH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $[C(R^3)_2]_nHet^1$ 、 OCH_2CH_2OH 、 $OCH_2CH_2CH_2OH$ 、 $O[C(R^3)_2]_nS(O)_mR^3$ 或 $OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ ，

於Ib中， R^3 表示H或A；

於Ic中， R^3 表示H或 CH_3 ；

於Id中，X表示O或NH；

於Ie中，Y表示1,4-伸苯基、1,3-伸苯基、吡啶-3,6-二基、4-甲基-吡啶-3,6-二基、4-氟-吡啶-3,6-二基、3-氟-1,4-伸苯基、噻吩-2,5-二基或吡啶-2,5-二基；

於If中， Het^1 表示嗎啉基、四氫-哌喃-4-基、四氫-呋喃-3-基、吡咯啶基、哌啶基、哌啶基、6-氧雜-3-氮雜-雙環[3.1.1]庚-3-基、吡啶基、噻吩基、2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基、咪唑基、氮雜環丁烷基、3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基、1 λ 6-硫代嗎啉基、114-硫代嗎啉基、1,3-二氫-吡咯并[3,4-c]吡啶基、3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基、214-硫雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基、[1,4]氧雜氮雜環庚烷基、六氫-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基、5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基、5,6-二氫-8H-[1,2,4]

三唑并[1,5-a]吡嗪-7-基、6-氧雜-1-氮雜-螺[3.3]庚-1-基、六氫-呋喃并[3,2-b]吡啶-4-基、六氫-哌喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-基、吡唑基、1,4-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-4-基、1,2,4-噁二唑基、6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、6,7-二氫-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、3,4-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基、1,4-二氮雜環庚烷基、三唑基或氧雜環丁烷基，其各可未經取代或經A、Hal、CN、OR³、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nSO₂R³、Het²、氧雜環丁烷基、=NR³及/或=O單取代、二取代或三取代，且其中N原子可經氧化；

於Ig中，Het²表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、嗒嗪基、吡嗪基、1,3-苯并二唑基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、吡啶基、異吡啶基或吡唑基，其各可未經取代或經A及/或Hal單取代或二取代；

於Ih中，Het³表示嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、氧雜環丁烷基或氮雜環丁烷基，其各可未經取代或經A、Hal、OR³及/或=O單取代或二取代；

於Ii中，Het⁴表示吡咯啶基、3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基、吡唑基、吡啶基、咪唑基、4,5-二氫-1H-咪唑基、三唑基、4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基、噁二唑基、1,3-苯并二唑基、嘧啶基、四唑基、8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基、嗒嗪基、噁唑基、異噁唑基，其各可未經取代或經A、Hal、OR³、[C(R³)₂]_nHet³及/或=O單取代、二取代或三取代；

於Ij中，R¹表示H、Hal、CF₃、NO₂、A、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nHet¹、OR³、O[C(R³)₂]_nN(R³)₂、O[C(R³)₂]_nS(O)_mR³、O[C(R³)₂]_nCOOR³、O[C(R³)₂]_nCOON(R³)₂、O[C(R³)₂]_nHet¹、

$O[C(R^3)_2]_nPh$ 或 $O[C(R^3)_2]_nCyc$ ，

R^2 表示H或 CH_3 ，

R^3 表示H或A，

V表示H或Hal，

X表示O或 $N(R^3)$ ，

Y表示伸苯基、吡啶-二基、噻吩-二基、1,3-噻唑-二基或吡唑-二基，其各未經取代或經Hal及/或A單取代、二取代或三取代，

Z表示 $CON(R^3)_2$ 、苯基、Het⁴或-OA，

Het¹表示嗎啉基、四氫-哌喃-4-基、四氫-呋喃-3-基、吡咯啉基、哌啶基、哌啶基、6-氧雜-3-氮雜-雙環[3.1.1]庚-3-基、吡啶基、噻嗪基、2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基、咪唑基、氮雜環丁烷基、3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基、1λ6-硫代嗎啉基、114-硫代嗎啉基、1,3-二氫-吡咯并[3,4-c]吡啶基、3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基、214-硫雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基、[1,4]氧雜氮雜環庚烷基、六氫-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基、5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基、5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-基、6-氧雜-1-氮雜-螺[3.3]庚-1-基、六氫-呋喃并[3,2-b]吡啶-4-基、六氫-哌喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-基、吡唑基、1,4-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-4-基、1,2,4-噁二唑基、6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、6,7-二氫-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、3,4-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基、1,4-二氮雜環庚烷基、三唑基或氧雜環丁烷基，其各可未經取代或經A、Hal、CN、 OR^3 、 $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 、 $[C(R^3)_2]_nSO_2R^3$ 、Het²、氧雜環丁烷基、 $=NR^3$ 及/或 $=O$ 單取代、二取代或三取代，且其中N原子可經氧化，

Het²表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、嗒嗒基、吡嗒基、1,3-苯并二唑基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、吡啶基、異吡啶基或吡唑基，其各可未經取代或經A及/或Hal單取代或二取代，

Het³表示嗎啉基、吡咯啉基、哌啶基、氧雜環丁烷基或氮雜環丁烷基，其各可未經取代或經A、Hal、OR³及/或=O單取代或二取代，

Het⁴表示吡咯啉基、3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基、吡唑基、吡啶基、咪唑基、4,5-二氫-1H-咪唑基、三唑基、4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基、噁二唑基、1,3-苯并二唑基、嘧啶基、四唑基、8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基、嗒嗒基、噁唑基、異噁唑基，其各可未經取代或經A、Hal、OR³、[C(R³)₂]_nHet³及/或=O單取代、二取代或三取代，

A表示具有1至10個C原子之未分支鏈或分支鏈烷基，其中1至3個不相鄰CH基團及/或CH₂基團可經O原子或NH置換且其中1至7個H原子可經R⁵置換，或表示(CH₂)_nCyc，

Cyc表示具有3至7個C原子之環烷基，

R⁵表示F、Cl、CN或OH，

Ph表示苯基，其可未經取代或經A、OR³及/或Hal單取代、二取代或三取代，

Hal表示F、Cl、Br或I，

m表示0、1或2，

n表示0、1、2、3或4；

於 Ik 中， R^1 表示 H、F、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 OCH_3 、 CF_3 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)\text{Het}^1$ 、 $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Cyc}$ 、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 CH_3 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Ph}$ 、 NO_2 、Cl、OH、 $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}^3$ 或 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ，且 R^2 、 R^3 、V、X、Y、Z、 Het^1 、 Het^2 、 Het^3 、 Het^4 、A、Cyc、 R^5 、Ph、Hal、m 及 n 具有如子式 Ij 中之含義，

於 Im 中， R^1 表示 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)\text{Het}^1$ 或 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ ，

於 In 中， R^2 表示 H，

於 Io 中， R^3 表示 H 或 A，

於 Ip 中，V 表示 H，

於 Iq 中，X 表示 NH，

於 Ir 中，Y 表示伸苯基，其未經取代或經 Hal 及/或 A 單取代、二取代或三取代，

於 Is 中，Z 表示 Het^4 或 -OA，

於 It 中， Het^1 表示四氫-呋喃-3-基、吡咯啉基、哌啶基、哌啶基、氮雜環丁烷基、咪唑基、6,7-二氫-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、1,4-二氫雜環庚烷基、三唑基或氧雜環丁烷基，其各可未經取代或經 A、Hal、氧雜環丁烷基及/或=O 單取代、二取代或三取代，且其中 N 原子可經氧化，

於 Iu 中， Het^4 表示吡啶基、三唑基或噁唑基，其各可未經取代或經 A

單取代、二取代或三取代，及/或

於Iv中， R^5 表示F、Cl或OH，

於Iw中，Hal表示F或Cl，

針對各子式，亦包含其醫藥上可接受之鹽、互變異構體及立體異構體，包含以所有比率之其混合物。

【0039】 因此，於某些較佳實施例中，

R^1 表示 $O[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)\text{Het}^1$ 或 $[C(R^3)_2]_n\text{Het}^1$ ，及/或

R^2 表示H，及/或

R^3 表示H或A，及/或

V表示H，及/或

X表示NH，及/或

Y表示伸苯基，其未經取代或經Hal及/或A單取代、二取代或三取代，及/或

Z表示 Het^4 或-OA，及/或

Het^1 表示四氫-呋喃-3-基、吡咯啉基、哌啶基、哌啶基、氮雜環丁烷基、咪唑基、6,7-二氫-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、1,4-二氮雜環庚烷基、三唑基或氧雜環丁烷基，其各可未經取代或經A、Hal、氧雜環丁烷基及/或=O單取代、二取代或三取代，且其中N原子可經氧化，及/或

Het^4 表示吡唑基、三唑基或噁唑基，其各可未經取代或經A單取代、二取代或三取代，及/或

A表示具有1至10個C原子之未分支鏈或分支鏈烷基，其中1至3個不相鄰CH基團及/或CH₂基團可經O原子或NH置換且其中1至7個H原子可經

R^5 置換，或表示 $(CH_2)_nCyc$ ，及/或

Cyc 表示具有3至7個C原子之環烷基，及/或

R^5 表示F、Cl或OH，及/或

Hal表示F或Cl，及/或

n 表示0、1、2、3或4，

其中任何另外基團及變數係如式I或以上子式中之任一者中定義。

【0040】於根據本發明之式I化合物之某些較佳實施例中，

R^1 表示 $O[C(R^3)_2]_nHet^1$ 、 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)Het^1$ 、 $[C(R^3)_2]_nHet^1$ ，

R^2 表示H，

R^3 表示H或A，

V表示H，

X表示NH，

Y表示伸苯基，其未經取代或經Hal及/或A單取代、二取代或三取代，

Z表示 Het^4 或-OA，

Het^1 表示四氫-呋喃-3-基、吡咯啶基、哌啶基、哌啶基、氮雜環丁烷基、咪唑基、6,7-二氫-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、1,4-二氮雜環庚烷基、三唑基或氧雜環丁烷基，其各可未經取代或經A、Hal、氧雜環丁烷基及/或=O單取代、二取代或三取代，且其中N原子可經氧化，

Het^4 表示吡唑基、三唑基或噁唑基，其各可未經取代或經A單取代、二取代或三取代，

A表示具有1至10個C原子之未分支鏈或分支鏈烷基，其中1至3個不相鄰CH基團及/或 CH_2 基團可經O原子或NH置換且其中1至7個H原子可經

R⁵置換，或表示(CH₂)_nCyc，

Cyc表示具有3至7個C原子之環烷基，

R⁵表示F、Cl或OH，

Hal表示F或Cl，

n表示0、1、2、3或4，

此同樣係指其醫藥上可接受之鹽、互變異構體及/或立體異構體。

【0041】 根據本發明之化合物之示例性實施例於下表1中闡述及亦應包含其醫藥上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體及外消旋體混合物以及溶劑化物。

表1

編號	名稱
「H1」	6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「H2」	6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「H4」	6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「H6」	6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A1」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A2」	N-([1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺
「A3」	N-([1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A4」	6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺

編號	名稱
「A5」	6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-[[4-(吡啶-3-基)苯基]甲基]嘧啶-4-胺
「A6」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-[[4-(吡啶-3-基)苯基]甲基]嘧啶-4-胺
「A7」	6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-[[4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]甲基]嘧啶-4-胺
「A8」	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-咪唑-1-基-苄基)-胺
「A9」	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-胺
「A10」	N-[[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基]-6-[7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺
「A11」	6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-[[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基]甲基]嘧啶-4-胺
「A12」	1-(4-[[[(6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)胺基]甲基]苯基]哌啶-2-酮
「A13」	4-[[[(6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)胺基]甲基]-N,N-二甲基苯甲醯胺
「A14」	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苄基]-胺
「A15」	[4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-苄基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
「A16」	6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-[[4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]甲基]嘧啶-4-胺
「A17」	6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-[(4-{4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基}苯基)甲基]嘧啶-4-胺
「A18」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-[[4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]甲基]嘧啶-4-胺
「A19」	{4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「A20」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-苄基]-胺

編號	名稱
「A21」	[4-(1-環丙基甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「A22」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-{4-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-胺
「A23」	[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「A24」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-{4-[1-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-胺
「A25」	[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「A26」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A27」	N-{[4-(1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A28」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A29」	N-{[3-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A30」	2-[4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-吡唑-1-基]-乙醇
「A31」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A32」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A33」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-({4-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}甲基)嘧啶-4-胺
「A34」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A35」	[4-(3-胺基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺

編號	名稱
「A36」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-基]甲基}嘧啶-4-胺
「A37」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A38」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-苄基]-胺
「A39」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A40」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(6-甲基嗒嗪-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A41」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A42」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A43」	5-(4-[(6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)胺基]甲基)苯基)-2-甲基嘧啶-4-胺
「A44」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[5-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶-2-基甲基]-胺
「A45」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[6-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶-3-基甲基]-胺
「A46」	N-([4-[2-(2-甲氧基乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]苯基]甲基)-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A47」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A48」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苄基]-胺
「A49」	[4-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「A50」	N-{[4-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺

編號	名稱
「A51」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-(4-噁唑-4-基-苄基)-胺
「A52」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(3-甲基-異噁唑-5-基)-苄基]-胺
「A53」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(5-甲基-噁唑-2-基)-苄基]-胺
「A54」	{6-[7-(2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A55」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(四氫-哌喃-4-基氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A56」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A57」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(四氫-呋喃-3-基氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A58」	6-[7-(環丙基甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N- {[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]甲基}嘧啶-4-胺
「A59」	6-{7-[2-(二甲胺基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N- {[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]甲基}嘧啶-4-胺
「A60」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A61」	(6-{7-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A62」	{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A63」	{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A64」	2-甲基-1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙-2-醇
「A65」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺

編號	名稱
「A66」	[6-(7-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A67」	(6-{7-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
「A68」	{6-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
「A69」	[6-(6-氟-7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A70」	{6-[7-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
「A71」	{6-[7-(2-甲氧基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A72」	6-[7-(苄氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{{4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基}甲基}嘧啶-4-胺
「A73」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A74」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A75」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A76」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(1-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A77」	6-{7-[2-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{{4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基}甲基}嘧啶-4-胺
「A78」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(1-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A79」	{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A80」	{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺

編號	名稱
「A81」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-硝基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A82」	6-{7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A83」	{6-[7-(1-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
「A84」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A85」	2-甲基-1-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙-2-醇
「A86」	7-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶
「A87」	3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-7-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶
「A88」	4-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基]嗎啉-3-酮
「A89」	6-{7-[2-(3-氟吡咯啶-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A90」	7-[2-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-乙氧基]-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶
「A91」	{6-[7-(2,2-二甲基-3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A92」	4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]嗎啉-3-酮
「A93」	1-甲基-4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]哌啶-2-酮
「A94」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A95」	1-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-2-酮

編號	名稱
「A96」	N-{{4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基}甲基}-6-{7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A97」	5-氟-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{{4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基}甲基}嘧啶-4-胺
「A98」	(6-{7-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A99」	6-{7-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{{4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基}甲基}嘧啶-4-胺
「A100」	6-{7-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{{4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基}甲基}嘧啶-4-胺
「A101」	6-{7-[3-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{{4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基}甲基}嘧啶-4-胺
「A102」	6-{7-[3-(氮雜環丁烷-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{{4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基}甲基}嘧啶-4-胺
「A103」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(6-氧雜-3-氮雜-雙環[3.1.1]庚-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「A104」	{6-[7-(2-胺基-2-甲基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A105」	(6-{7-[2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A106」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(吡啶-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A107」	{6-[7-(2-甲基-2-嗎啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A108」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「A109」	{6-[7-(2-甲基-2-嗎啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A110」	{6-[7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺

編號	名稱
「A111」	(6-{7-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A112」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(吡啶-3-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A113」	{6-[7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A114」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「A115」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-甲基-吡咯啶-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「A116」	(6-{7-[2-(1-甲基-吡咯啶-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A117」	{6-[7-((R)-4-甲基-嗎啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A118」	{6-[7-((S)-4-甲基-嗎啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A119」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-氧雜環丁烷-3-基-吡咯啶-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「A120」	{6-[7-(3-氮雜環丁烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A121」	{6-[7-((R)-4-甲基-嗎啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A122」	{6-[7-((S)-4-甲基-嗎啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A123」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-氧雜環丁烷-3-基-吡咯啶-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「A124」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[(3R)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
「A125」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[(3S)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺

編號	名稱
「A126」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡啶-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A127」	(6-{7-[2-(3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A128」	(6-{7-[2-(3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A129」	(6-{7-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A130」	(6-{7-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A131」	3-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙-1-醇
「A132」	{6-[7-(3-二甲胺基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A133」	(6-{7-[2-(1-甲基-吡咯啶-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A134」	3-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙-1-醇
「A135」	{6-[7-(3-二甲胺基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A136」	6-{7-[2-(3,3-二氟哌啶-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A137」	6-{7-[3-(二乙胺基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A138」	4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-1λ6-硫代嗎啉-1,1-二酮
「A139」	6-{7-[2-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A140」	6-{7-[2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺

編號	名稱
「 A141 」	4-甲基-1-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]哌啶-2-酮
「 A142 」	6-{7-[3-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「 A143 」	{6-[7-(3-甲磺醯基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A144 」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「 A145 」	1-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基]吡咯啶-2-酮
「 A146 」	6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-({6-[(3R)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]吡啶-3-基}甲基)嘧啶-4-胺
「 A147 」	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-胺
「 A148 」	N-({6-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]吡啶-3-基}甲基)-6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「 A149 」	[6-(3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基)-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
「 A150 」	[6-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
「 A151 」	6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-({6-[(3S)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]吡啶-3-基}甲基)嘧啶-4-胺
「 A152 」	(4-氟-6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
「 A153 」	N-({6-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]吡啶-3-基}甲基)-6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「 A154 」	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-甲基-6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-胺
「 A155 」	[6-((S)-3-氟-吡咯啶-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺

編號	名稱
「A156」	[6-((R)-3-氟-吡咯啉-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
「A157」	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-[4-(1H-咪唑-2-基)-苄基]-胺
「A158」	7-甲氧基-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶
「A159」	N-[(4-{1-[(氮雜環丁烷-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯基)甲基]-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A160」	3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇
「A161」	[4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇
「A162」	6-{7-胺基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A163」	2-甲基-2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基胺基)-丙-1-醇
「A164」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺
「A165」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A166」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A167」	6-{7-[(氮雜環丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A168」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A169」	(6-{7-[2-(3,3-二氟-吡咯啉-1-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A170」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-1-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺

編號	名稱
「 A171 」	7-甲氧基-3-(6-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-乙氧基}-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶
「 A172 」	2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙-1-醇
「 A173 」	2-({3-[6-({[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苄基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙-1-醇
「 A174 」	[5-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苄基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-甲醇
「 A175 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯啶-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「 A176 」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯啶-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「 A177 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-吡咯啶-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「 A178 」	2-[1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯啶-3-基]-乙醇
「 A179 」	2-[1-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯啶-3-基]-乙醇
「 A180 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-嗎啉-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「 A181 」	{6-[7-(4-甲基-哌啶-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A182 」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]甲基}-6-(7-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
「 A183 」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]甲基}-6-(7-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)氮雜環丁烷-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
「 A184 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「 A185 」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺

編號	名稱
「 A186 」	{6-[7-(1-環丙基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「 A187 」	{6-[7-(1-環丙基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A188 」	[4-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基)-哌啶-1-基]-乙腈
「 A189 」	[4-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基)-哌啶-1-基]-乙腈
「 A190 」	[4-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基)-哌啶-1-基]-乙腈
「 A191 」	(6-{7-[1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「 A192 」	(6-{7-[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A193 」	(6-{7-[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「 A194 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-側氧基-114-硫代嗎啉-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-胺
「 A195 」	(6-{7-[2-(1,3-二氫-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A196 」	(6-{7-[2-(4-氟-4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A197 」	(6-{7-[2-(4-環丙基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A198 」	(6-{7-[2-(3-甲基-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A199 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-側氧基-214-硫雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-胺
「 A200 」	(6-{7-[2-(6,6-二氟-[1,4]氧雜氮雜環庚烷-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺

編號	名稱
「A201」	(6-{7-[2-(六氫-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A202」	(6-{7-[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A203」	(6-{7-[2-(5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A204」	(6-{7-[2-(2-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A205」	{甲基-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-胺基}-乙腈
「A206」	[3-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-氮雜環丁烷-3-甲腈
「A207」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(6-氧雜-1-氮雜-螺[3.3]庚-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「A208」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-{2-[甲基-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-乙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「A209」	(6-{7-[2-((3S,4R)-3,4-二氟-吡咯啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A210」	(6-{7-[(3aS,7aS)-2-(六氫-呋喃并[3,2-b]吡啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A211」	(6-{7-[(4aS,8aS)-2-(六氫-哌喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A212」	(6-{7-[2-(1,4-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A213」	[6-(7-{2-[3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-氮雜環丁烷-1-基]-乙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺

編號	名稱
「 A214 」	(6-{7-[2-(2,2-二氟-嗎啉-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A215 」	(6-{7-[2-(3-甲磺醯基-氮雜環丁烷-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A216 」	(6-{7-[2-(6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A217 」	(6-{7-[2-(6,7-二氫-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A218 」	(6-{7-[2-(3,4-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A219 」	4-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-[1,4]二氮雜環庚烷-5-酮
「 A220 」	(6-{7-[2-(4-甲氧基-4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A221 」	(6-{7-[2-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A222 」	4-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-哌啶-4-甲腈
「 A223 」	{6-[7-(3-胺基-3-甲基-丁氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A224 」	{6-[7-(2-甲磺醯基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A225 」	{6-[7-(4-氮雜環丁烷-1-基-丁氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A226 」	6-[7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「 A227 」	{6-[7-(2-甲基-3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺

編號	名稱
「 A228 」	1-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基)吡咯啉-1-鎂-1-醇酸鹽
「 A229 」	1-[3-胺基-4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙-2-醇
「 A230 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「 A231 」	{6-[7-(3-甲磺醯基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「 A232 」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-[6-(7-吡咯啉-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「 A233 」	(6-{7-[2-(3-胺基-氧雜環丁烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A234 」	2-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙氧基]-乙醇
「 A235 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-甲基-3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「 A236 」	2-(3-{6-[4-(2-甲基-噁唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙醇
「 A237 」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「 A238 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「 A239 」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「 A240 」	(6-{7-[3-(3-氟-氮雜環丁烷-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A241 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(1-側氧基-114-硫代嗎啉-4-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「 A242 」	[4-(2-甲基-噁唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺

編號	名稱
「A243」	(6-{7-[3-(4-環丙基-哌咩-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A244」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌咩-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A245」	1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯啶-3-醇
「A246」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A247」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛-6-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A248」	7-甲基-2-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-5-氧雜-2,7-二氮雜-螺[3.4]辛-6-酮
「A249」	{6-[7-(3-氮雜環丁烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-乙基}-胺
「A250」	{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-乙基}-{6-[7-(3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A251」	2-{3-[6-(4-噁唑-4-基-苄基胺基)-嘧啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基}-乙醇
「A252」	(4-噁唑-4-基-苄基)-{6-[7-(3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A253」	(6-{7-[3-(4-環丙基-哌咩-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A254」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]甲基}-6-(7-{[1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
「A255」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]甲基}-6-{7-[2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A256」	6-{7-[(3-氟-1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]甲基}嘧啶-4-胺
「A257」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]甲基}-6-{7-[3-(1H-吡唑-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺

編號	名稱
「 A258 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(氧雜環丁烷-3-基胺基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「 A259 」	N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{3-[(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
「 A260 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-{3-[(R)-(四氫-呋喃-3-基)胺基]-丙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「 A261 」	4-甲基-1-[2-({3-[6-({[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮
「 A262 」	(6-{7-[3-(4-氟-4-甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A263 」	6-{7-[3-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「 A264 」	N-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺
「 A265 」	6-[7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「 A266 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-[1,2,4]三唑-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「 A267 」	{6-[7-(4-甲基-咪唑-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A268 」	{6-[7-(3-甲基胺基-氮雜環丁烷-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺

【0042】 實例A75、A185、A217及A258至268係特別佳。亦較佳為如下進一步所述之發現具有良好溶解度之彼等化合物及表3中所列之彼等。

【0043】 以下進一步討論彼等示例性實施例之製法及性質。

【0044】 此外，式I化合物及亦用於其製備之起始物質係藉由本身已

知之方法，如文獻(例如，標準著作，諸如Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [有機化學方法(Methods of Organic Chemistry)], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)中所述製備以在已知且適用於該等反應之反應條件下實踐。亦可使用本身已知之變型，該等變型於本文中未更詳細提及。

【0045】較佳地，式I化合物(其中X表示 $N(R^3)$)可藉由使式II化合物與式III化合物反應獲得。式II及III之起始化合物一般係已知。然而，若其係新穎，則其可藉由本身已知之方法製備。一般在存在鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽或鹼金屬或鹼土金屬之弱酸之另一種鹽，較佳地鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽或銻鹽下，或在存在有機鹼，諸如二異丙胺(DIPEA)下進行反應。較佳地，在存在諸如 K_2CO_3 及/或KI之化合物下進行反應。

【0046】取決於所用之條件，反應時間係在幾分鐘與14天之間，反應溫度係在約 -30° 與 140° 之間，正常地在 60° 與 130° 之間，特定言之在約 80° 與約 110° 之間。適宜惰性溶劑之實例為烴，諸如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烴，諸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、正丙醇、正丁醇或第三丁醇；醚，諸如乙醚、二異丙醚、四氫呋喃(THF)或二噁烷；甘醇醚，諸如乙二醇單甲醚或單乙醚、乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚)；酮，諸如丙酮或丁酮；醯胺，諸如乙醯胺、二甲基乙醯胺、1-甲基吡咯啉-2-酮或二甲基甲醯胺(DMF)；腈，諸如乙腈；亞砜，諸如二甲亞砜(DMSO)；二硫化碳；羧酸，諸如甲酸或乙酸；硝基化合物，諸如硝基甲烷或硝基苯；酯，諸如乙酸乙酯，或該等溶劑之混合物。特別佳為DMSO。

【0047】較佳地，該式化合物可藉由使式IV化合物與式V化合物反

應獲得。式IV及V之起始化合物一般係已知。然而，若其係新穎，則其可藉由本身已知之方法製備。較佳地，在存在諸如N-溴琥珀醯亞胺(NBS)之化合物下進行反應。取決於所用之條件，反應時間係在幾分鐘與14天之間，反應溫度係在約-30°與120°之間，正常地在-10°與80°之間，特定言之在約-5°與約70°之間。適宜惰性溶劑之實例為烴，諸如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烴，諸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、正丙醇、正丁醇或第三丁醇；醚，諸如乙醚、二異丙醚、四氫呋喃(THF)或二噁烷；甘醇醚，諸如乙二醇單甲醚或單乙醚、乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚)；酮，諸如丙酮或丁酮；醯胺，諸如乙醯胺、二甲基乙醯胺或二甲基甲醯胺(DMF)；腈，諸如乙腈；亞砜，諸如二甲亞砜(DMSO)；二硫化碳；羧酸，諸如甲酸或乙酸；硝基化合物，諸如硝基甲烷或硝基苯；酯，諸如乙酸乙酯，或該等溶劑之混合物。特別佳為1,4-二噁烷及/或水。

【0048】 較佳地，式I化合物可藉由將式I化合物(其中 R^1 表示F)轉化成另一種式I化合物(其中 R^1 表示 $O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ 或 $O[C(R^3)_2]_nHet^1$)獲得。

【0049】 使式I化合物(其中 R^1 表示F)與醇 $HO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$ (其中 R^3 及n具有如上所給定或如技術方案1至8中任一項中之含義)，或與醇 $HO[C(R^3)_2]_nHet^1$ (其中 R^3 、 Het^1 及n具有如上所給定或如技術方案1至8中任一項中之含義)反應。

【0050】 較佳地在存在諸如第三丁醇酸鉀(KO^tBu)之化合物下進行反應。取決於所用之條件，反應時間係在幾分鐘與14天之間，反應溫度係在約-10°與140°之間，正常地在0°與120°之間，特定言之在約20°與約

110°之間。適宜惰性溶劑之實例為烴，諸如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烴，諸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、正丙醇、正丁醇或第三丁醇；醚，諸如乙醚、二異丙醚、四氫呋喃(THF)或二噁烷；甘醇醚，諸如乙二醇單甲醚或單乙醚、乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚)；酮，諸如丙酮或丁酮；醯胺，諸如乙醯胺、二甲基乙醯胺或二甲基甲醯胺(DMF)；腈，諸如乙腈；亞砜，諸如二甲亞砜(DMSO)；二硫化碳；羧酸，諸如甲酸或乙酸；硝基化合物，諸如硝基甲烷或硝基苯；酯，諸如乙酸乙酯，或該等溶劑之混合物。特別佳為1,4-二噁烷。

【0051】較佳地，式I化合物(其中Z表示Het⁴)可藉由使式VI化合物與式VII化合物反應獲得。式VI及VII之起始化合物一般係已知。然而，若其係新穎，則其可藉由本身已知之方法製備。一般在存在鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽或鹼金屬或鹼土金屬之弱酸之另一種鹽，較佳地鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽或銻鹽下進行反應。較佳地，在存在諸如K₂CO₃之化合物下進行反應。取決於所用之條件，反應時間係在幾分鐘與14天之間，反應溫度係在約-30°與140°之間，正常地在60°與130°之間，特定言之在約80°與約110°之間。適宜惰性溶劑之實例為烴，諸如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烴，諸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、正丙醇、正丁醇或第三丁醇；醚，諸如乙醚、二異丙醚、四氫呋喃(THF)或二噁烷；甘醇醚，諸如乙二醇單甲醚或單乙醚、乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚)；酮，諸如丙酮或丁酮；醯胺，諸如乙醯胺、二甲基乙醯胺或二甲基甲醯胺(DMF)；腈，諸如乙腈；亞砜，諸如二甲亞砜(DMSO)；二硫化碳；羧

酸，諸如甲酸或乙酸；硝基化合物，諸如硝基甲烷或硝基苯；酯，諸如乙酸乙酯，或該等溶劑之混合物。特別佳為乙腈。

醫藥鹽及其他形式

【0052】 根據本發明之化合物可以其最終非鹽形式，即，游離形式使用。另一方面，本發明亦涵蓋以其醫藥上可接受之鹽之形式使用此等化合物，該等鹽可藉由此項技術中已知之程序自各種有機及無機酸及鹼衍生。式I化合物之醫藥上可接受之鹽形式係針對藉由習知方法製備之大部分。若式I化合物含有羧基，則其適宜鹽中之一者可藉由使該化合物與適宜鹼反應以得到對應鹼加成鹽來形成。此等鹼為(例如)鹼金屬氫氧化物，包括氫氧化鉀、氫氧化鈉及氫氧化鋰；鹼土金屬氫氧化物，諸如氫氧化鋇及氫氧化鈣；鹼金屬醇鹽，例如，乙醇鉀及丙醇鈉；及各種有機鹼，諸如吡啶、二乙醇胺及N-甲基-麝胺鹽胺。同樣包含式I化合物之鋁鹽。於某些式I化合物之情況下，酸加成鹽可藉由將此等化合物用醫藥上可接受之有機酸及無機酸(例如，鹵化氫，諸如氯化氫、溴化氫或碘化氫)、其他無機酸及其對應鹽(諸如硫酸鹽、硝酸鹽或磷酸鹽及類似者)、及烷基磺酸鹽及單芳基磺酸鹽(諸如乙磺酸鹽、甲苯磺酸鹽及苯磺酸鹽)、及其他有機酸及其對應鹽(諸如乙酸鹽、三氟乙酸鹽、酒石酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、抗壞血酸鹽及類似者處理來形成。因此，式I化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽包括下列：乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、精胺酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulfonate/besylate)、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、溴化物、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、辛酸鹽、氯化物、氯苯甲酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、二氫磷酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫

酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、甲酸鹽、半乳糖二酸鹽(galactarate)(來自黏酸)、半乳糖醛酸鹽、葡糖庚酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、甘油磷酸鹽、半琥珀酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、馬尿酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽、異丁酸鹽、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、扁桃酸鹽、偏磷酸鹽、甲磺酸鹽、甲基苯甲酸鹽、單氫磷酸鹽、2-萘磺酸鹽、煙鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、油酸鹽、雙羥萘酸鹽(pamoate)、果膠酯酸鹽(pectinate)、過硫酸鹽、苯基乙酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、膦酸鹽、酞酸鹽，但是此不表示限制。

【0053】此外，根據本發明之化合物之鹼式鹽包括鋁、銨、鈣、銅、鐵(III)、鐵(II)、鋰、鎂、錳(III)、錳(II)、鉀、鈉及鋅鹽，但是此不意欲表示限制。在以上提及之鹽中，較佳為銨鹽、鹼金屬鹽鈉鹽及鉀鹽、及鹼土金屬鹽鈣鹽及鎂鹽。衍生自醫藥上可接受之有機無毒鹼之式I化合物之鹽包括以下之鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(亦包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如，精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、N,N'-二苄基-乙二胺(苄星(benzathine))、二環己胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、海巴明(hydrabamine)、異丙胺、利多卡因(lidocaine)、離胺酸、葡甲胺、N-甲基-D-還原葡萄糖胺、嗎啉、哌啶、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可哥鹼、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺及三(羥甲基)甲胺(胺丁三醇)，但是此不意欲表示限制。

【0054】 含有鹼性含氮基團之本發明之化合物可使用諸如以下之劑第四銨化： (C_1-C_4) -烷基鹵化物，例如甲基、乙基、異丙基及第三丁基氯化物、溴化物及碘化物；二 (C_1-C_4) 烷基硫酸鹽，例如，二甲基、二乙基及二戊基硫酸鹽； $(C_{10}-C_{18})$ 烷基鹵化物，例如，癸基、十二烷基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂醯基氯化物、溴化物及碘化物；及芳基- (C_1-C_4) 烷基鹵化物，例如，苄基氯化物及苄基溴化物。可使用此等鹽製備根據本發明之水可溶性及油可溶性化合物二者。

【0055】 較佳以上提及之醫藥鹽包括乙酸鹽、三氟乙酸鹽、苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、半琥珀酸鹽、馬尿酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、羥乙基磺酸鹽、扁桃酸鹽、葡甲胺、硝酸鹽、油酸鹽、膦酸鹽、三甲基乙酸鹽、磷酸鈉、硬脂酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸鹽、硫代蘋果酸鹽、甲苯磺酸鹽及胺丁三醇，但是此不意欲表示限制。

【0056】 特別佳為鹽酸鹽、二鹽酸鹽、氫溴酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽及琥珀酸鹽。

【0057】 鹼性式I化合物之酸加成鹽係藉由使游離鹼形式與足夠量之所需酸接觸，從而引起鹽以習知方式形成來製備。該游離鹼可藉由使鹽形式與鹼接觸及以習知方式分離游離鹼再生。該等游離鹼形式在某個態樣與其對應鹽形式關於某些物理性質，諸如於極性溶劑中之溶解度不同；然而，出於本發明之目的，該等鹽原本對應於其各自游離鹼形式。

【0058】 如所提及，式I化合物之醫藥上可接受之鹼加成鹽係利用金屬或胺(諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺)形成。較佳金屬為鈉、鉀、鎂及鈣。較佳有機胺為N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-還原葡萄糖胺及普魯卡因。

【0059】 根據本發明之酸性化合物之鹼加成鹽係藉由使游離酸形式與足夠量之所需鹼接觸，從而引起鹽以已知方式形成來製備。該游離酸可藉由使鹽形式與酸接觸及以習知方式分離游離酸再生。該等游離酸形式在某個態樣與其對應鹽形式關於某些物理性質，諸如於極性溶劑中之溶解度不同；然而，出於本發明之目的，該等鹽原本對應於其各自游離酸形式。

【0060】 若根據本發明之化合物含有超過一個基團(其能形成此類型之醫藥上可接受之鹽)，則本發明亦涵蓋多重鹽。典型多重鹽形式包括(例如)二酒石酸鹽、二乙酸鹽、二富馬酸鹽、二葡甲胺、二磷酸鹽、二鈉鹽及三鹽酸鹽，但是此不意欲表示限制。

【0061】 關於以上所陳述者，可看出本關聯中之表述「醫藥上可接受之鹽」意指活性成分，其包含呈其鹽中之一者之形式之式I化合物，特定言之若此鹽形式與活性成分之游離形式或更早使用之活性成分之任何其他鹽形式相比對活性成分賦予改善之藥物動力學性質。活性成分之醫藥上可接受之鹽形式亦可提供此活性成分第一次具有所需藥物動力學性質，該活性成分更早不具有該性質及甚至可關於其於身體中之療效具有對此活性成分之藥效動力學之積極影響。

同位素

【0062】 此外，意在式I化合物包含其同位素標記形式。式I化合物之同位素標記形式與此化合物相同，不同之處在於化合物之一或多個原子已經具有不同於通常天然存在之原子之原子質量或質量數之原子質量或質量數之原子置換之事實。容易自市面上購得且可藉由熟知方法併入式I化合物之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如各自為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含

有以上提及之同位素中之一或多者及/或其他原子之其他同位素之式I化合物、其前藥或醫藥上可接受之鹽意欲為本發明之部分。可以許多有益方法使用式I之同位素標記之化合物。例如，已併入(例如)放射性同位素(諸如 ^3H 或 ^{14}C)之式I之同位素標記之化合物適用於藥劑及/或受質組織分佈分析。此等放射性同位素，即，氚(^3H)及碳-14 (^{14}C)係特別佳，由於簡單製備及優異可檢測性。較重同位素，例如氘(^2H)至式I化合物之併入具有治療優點，由於此同位素標記之化合物之更高代謝穩定性。更高代謝穩定性直接轉譯成增加之活體內半衰期或更低劑量，其在大多數情況下將代表本發明之較佳實施例。式I之同位素標記之化合物通常可藉由進行本文之實例部分及製備部分中之合成反應圖及相關描述中所揭示之程序，將非同位素標記之反應物用容易獲得之同位素標記之反應物置換來製備。

【0063】 出於經由主要動力學同位素效應操作化合物之氧化代謝之目的，亦可將氘(^2H)併入式I化合物。該主要動力學同位素效應為由同位素核之交換產生之化學反應速率的變化，其繼而由於此同位素交換後共價鍵形成所必需之基態能量之變化引起。更重同位素之交換通常導致化學鍵之基態能量之下降及因此引起速率限制鍵斷裂之速率降低。若該鍵斷裂在沿著多產物反應之坐標之鞍點區或在鞍點區附近發生，則可實質上更改產物分佈比率。為了解釋：若氘在非可交換位置處鍵結至碳原子，則 $k_M/k_D = 2$ 至7之速率差異係典型。若此速率差異成功地應用於易受氧化之式I化合物，則此化合物之活體內特性可經大幅度修改且導致改善之藥物動力學性質。

【0064】 當發現及開發治療劑時，熟習此項技術者試圖最佳化藥物動力學參數，同時保留所需活體外性質。合理假設具有差的藥物動力學譜

之許多化合物易受氧化代謝。目前可得之活體外肝微粒體分析提供關於此類型之氧化代謝過程之有價值的資訊，其繼而允許通過對此氧化代謝之抗性合理設計具有提高之穩定性之氘代式I化合物。從而獲得式I化合物之藥物動力學特性之顯著改善，且可根據活體內半衰期($t_{1/2}$)、最大治療效應所在之濃度(C_{max})、劑量反應曲線下面積(AUC)及F之增加；及根據減少之清除率、劑量及材料成本定量表示。

【0065】 下列意欲說明上文：具有氧化代謝攻擊之多個潛在位點(例如苄基氫原子及鍵結至氮原子之氫原子)之式I化合物經製備成一系列類似物，其中氫原子之各種組合經氘原子置換，使得此等氫原子中之一些、大多數或所有已經氘原子置換。半衰期測定使能有利且精確測定抗氧化代謝改善提高之程度。以此方式，確定的是由於此類型之氘-氫交換，母體化合物之半衰期可延長至多100%。

【0066】 式I化合物之氘-氫交換亦可用於達成起始化合物之代謝光譜之有利修改以減少或消除非所需毒性代謝。例如，若毒性代謝物通過氧化碳-氫(C-H)鍵裂解產生，則可合理假設氘代類似物將極大減少或消除非所需代謝物之產生，即使特定氧化非速率決定步驟。有關申請專利當時之技術水平關於氘-氫交換之進一步資訊可見於例如Hanzlik等人，J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990，Reider等人，J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987，Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985，Gillette等人，Biochemistry **33**(10) 2927-2937, 1994，及Jarman等人，Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993。

【0067】 此外，本發明係關於藥劑，其包含至少一種式I化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體及立體異構體，包含以所有比率之其

混合物，及視情況賦形劑及/或佐劑。當然，此應理解為包含化合物之溶劑化物及鹽。

【0068】 醫藥調配物可以劑量單位之形式投與，該等劑量單位包含預定量之活性成分/劑量單位。此單位可包含例如0.5 mg至1 g，較佳地1 mg至700 mg，特別佳地5 mg至100 mg之根據本發明之化合物，取決於所治療之病狀、投與方法及患者之年齡、體重及病狀，或醫藥調配物可以劑量單位之形式投與，該等劑量單位包含預定量之活性成分/劑量單位。較佳劑量單位調配物為包含活性成分之每日劑量或部分劑量，如上所指示，或其對應部分之彼等。此外，此類型之醫藥調配物可使用醫藥技術中一般已知之方法製備。

【0069】 醫藥調配物可經調適用於經由任何所需適宜方法，例如經口(包括頰或舌下)、直腸、鼻、局部(包括頰、舌下或透皮)、陰道或非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內或皮內)方法之投與。此等調配物可使用醫藥技術中已知之所有方法(例如，藉由將活性成分與賦形劑或佐劑組合)製備。

【0070】 經調適用於口服投與之醫藥調配物可呈分開單位，諸如例如，膠囊或錠劑；粉末或顆粒；含於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；可食用泡沫或泡沫食物；或水包油液體乳液或油包水液體乳液投與。

【0071】 因此，例如，於呈錠劑或膠囊形式之口服投與之情況下，可將活性成分組分與口服無毒且醫藥上可接受之惰性賦形劑(諸如例如，乙醇、甘油、水及類似者)組合。藉由將化合物粉碎至適宜精細尺寸及將其與以相似方式粉碎之醫藥賦形劑(諸如例如，可食用碳水化合物，諸如例如，澱粉或甘露醇)混合來製備粉末。同樣可存在香料、防腐劑、分散

劑及染料。

【0072】藉由製備如上所述之粉末混合物及隨後填充成型明膠殼來產生膠囊。可將助流劑及潤滑劑(諸如例如，高度分散矽酸、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或呈固體形式之聚乙二醇)添加至粉末混合物中，之後進行填充操作。同樣可添加崩解劑或增溶劑(諸如例如，瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉)以改善藥劑於製備膠囊後之可利用性。

【0073】此外，若所需或必要，則同樣可將適宜黏合劑、潤滑劑及崩解劑以及染料合併至混合物中。適宜黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(諸如例如，葡萄糖或 β -乳糖)、自玉米製備之甜味劑、天然及合成橡膠(諸如例如，阿拉伯膠、黃蓍膠或藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟及類似者。用於此等劑型中之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及類似者。崩解劑包括(不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、黃原膠及類似者。藉由例如製備粉末混合物，將該混合物製粒或乾壓製，添加潤滑劑及崩解劑及將整個混合物壓製以得到錠劑來調配錠劑。藉由將以適宜方式粉碎之化合物與如上所述之稀釋劑或鹼及視情況與黏合劑(諸如例如，羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠或聚乙烯吡咯啉酮)、溶解阻滯劑(諸如例如，石蠟)、吸收加速劑(諸如例如，第四銨鹽)及/或吸收劑(諸如例如，膨潤土、高嶺土或磷酸氫鈣)混合來製備粉末混合物。可藉由將粉末混合物用黏合劑(諸如例如，糖漿、澱粉糊、阿拉伯膠黏液或纖維素溶液)或聚合物材料潤濕及將其通過網篩過濾來將其製粒。作為製粒之替代，可將粉末混合物通過製錠機運行，得到不均勻形狀之塊，將其破碎以形成顆粒。可藉由添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦物油將顆粒潤滑以防止黏至錠劑鑄模上。然後將經潤滑之混合物壓製以得到錠

劑。亦可將根據本發明之化合物與自由流動惰性賦形劑組合及然後直接壓製以得到錠劑，而不進行製粒或乾壓製步驟。可存在透明或不透明保護層，該保護層由蟲膠密封層、糖或聚合物材料層及光澤蠟層組成。可將染料添加至此等塗層中以能在不同劑量單位之間區分。

【0074】 可以劑量單位之形式製備口服液體(諸如例如，溶液、糖漿及酞劑)使得給定量包含預定量之化合物。可藉由將化合物溶解於具有適宜香料之水溶液中製備糖漿，而使用無毒醇媒劑製備酞劑。可藉由將化合物分散於無毒媒劑中調配懸浮液。同樣可添加增溶劑及乳化劑(諸如例如，乙氧基化異硬脂醯基醇及聚氧乙烯山梨醇醚)、防腐劑、香味添加劑(諸如例如，薄荷油或天然甜味劑或糖精或其他人工甜味劑)及類似者。

【0075】 若所需，則用於口服投與之劑量單位調配物可封裝於微膠囊中。亦可以使得延長或延遲釋放之方式，諸如例如，藉由塗覆或嵌入聚合物之微粒材料、蠟及類似者來製備調配物。

【0076】 式I化合物及其醫藥鹽、互變異構體及立體異構體亦可以脂質體遞送系統之形式(諸如例如，小單層囊泡、大單層囊泡及多層囊泡)投與。脂質體可自各種磷脂(諸如例如，膽固醇、硬脂醯胺或磷脂醯膽鹼)形成。

【0077】 式I化合物及其鹽、互變異構體及立體異構體亦可使用單株抗體作為個別載劑遞送，化合物分子偶合至該等個別載劑。該等化合物亦可偶合至作為靶向藥劑載體之可溶性聚合物。此等聚合物可涵蓋由棕櫚醯基取代之聚乙炔基吡咯啉酮、哌喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯醯胺基苯酚、聚羥乙基天冬醯胺基苯酚或聚環氧乙烷聚離胺酸。此外，該等化合物可偶合至適用於達成藥劑之可控釋放之一類可生物降解聚合物，例如聚乳

酸、聚 ϵ 己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚乙縮醛、聚二羥基哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩親性嵌段共聚物。

【0078】適用於透皮投與之醫藥調配物可呈獨立膏劑投與用於延長與接受者之表皮之密切接觸。因此，例如，活性成分可藉由離子導入法自膏劑遞送，如Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)中之一般術語中所述。

【0079】適用於局部投與之醫藥化合物可呈軟膏、乳霜、懸浮液、洗液、粉末、溶液、膏劑、凝膠、噴霧、氣溶膠或油調配。

【0080】用於治療眼睛或其他外部組織，例如口及皮膚，調配物較佳地呈局部軟膏或乳霜施覆。於調配以得到軟膏之情況下，活性成分可利用石蠟或水可混溶性乳霜基。或者，可調配活性成分以得到具有水包油乳霜基或油包水基之乳霜。

【0081】經調適用於局部施覆於眼睛之醫藥調配物包括眼藥水，其中將該活性成分溶解或懸浮於適宜載劑，特定言之水性溶劑中。經調適用於口中之局部應用之醫藥調配物涵蓋口含錠、錠劑及漱口水。經調適用於直腸投與之醫藥調配物可呈栓劑或灌腸劑之形式投與。經調適用於鼻投與之醫藥調配物(其中該載劑物質為固體)包含具有例如範圍20至500微米之細微性之粗糙粉末，其以吸鼻煙之方式，即，藉由自緊貼鼻之含有粉末之容器經由鼻腔通道快速吸入投與。用於利用液體作為載劑物質之呈鼻噴霧或鼻滴劑投與之適宜調配物涵蓋含於水或油中之活性成分溶液。經調適用於藉由吸入投與之醫藥調配物涵蓋精細粒子粉塵或霧，其可藉由具有氣溶膠之各種類型之加壓分配器、噴霧器或吹入器產生。經調適用於陰道投與之醫藥調配物可呈子宮托、棉塞、乳霜、凝膠、膏劑、泡沫或噴霧調配物

投與。

【0082】 經調適用於非經腸投與之醫藥調配物包含水性及非水性無菌注射溶液，其包含抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及溶質，藉助該等溶質致使該調配物與待治療之接受者之血液等滲；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包含懸浮介質及增稠劑。該等調配物可於單劑量或多劑量容器(例如，密封安瓿及小瓶)中投與，及在冷凍乾燥(凍乾)狀態下儲存，使得在使用之前立即僅添加用於注射目的之無菌載劑液體(例如水)係必要的。根據方案製備之注射溶液及懸浮液可自無菌粉末、顆粒及錠劑製備。

【0083】 毋庸贅言，除了以上特別提及之成分外，該等調配物亦可包含此項技術中關於特定類型之調配物常用之其他劑；因此，例如，適用於口服投與之調配物可包含香料。

【0084】 式I化合物之治療上有效量取決於許多因素，包括例如，動物之年齡及體重、需要治療之精確病狀及其嚴重度、調配物之性質及投與方法，及最終由治療醫師或獸醫確定。然而，根據本發明之化合物之有效量一般係於0.1至100 mg/kg之接受者(哺乳動物)之體重/天之範圍內及特定言之於1至10 mg/kg體重/天之範圍內。因此，針對稱重70 kg之成年哺乳動物之實際量/天通常係在70與700 mg之間，其中此量可以單劑量/天或通常以一系列部分劑量(諸如例如，2、3、4、5或6次)/天投與，使得總每日劑量係相同。鹽或溶劑化物或其生理功能衍生物之有效量本身可作為根據本發明之化合物之有效量之部分測定。可假設相似劑量適用於治療以上提及之其他病狀。

【0085】 此類型之組合之治療可藉助於同時、連續或分開分配治療之個別組分達成。此類型之組合產品採用根據本發明之化合物。

【0086】此外，本發明係關於藥劑，其包含至少一種式I化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體及立體異構體，包含以所有比率之其混合物，及至少一種另外醫藥活性成分(與藥劑活性成分同義)。

【0087】本發明亦關於集合(套組)，其由以下之分開包裝組成：

a)有效量之式I化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體及立體異構體，包含以所有比率之其混合物，及

b)有效量之另外醫藥活性成分。

【0088】該套組包含適宜容器，諸如盒、個別瓶、袋或安瓿。該套組可(例如)包含分開安瓿，各含有有效量之式I化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體及立體異構體，包含以所有比率之其混合物，及有效量之呈溶解或凍乾形式之另外藥劑活性成分。

【0089】如本文中所用，「治療」意指完全或部分減輕與病症或疾病相關聯之症狀，或減慢或停止彼等症狀之進一步進展或惡化，或預防有發展疾病或病症之風險之個體之疾病或病症。

【0090】結合式I化合物之術語「有效量」可意指能完全或部分減輕與病症或疾病相關聯之症狀，或減慢或停止彼等症狀之進一步進展或惡化，或預防或提供預防患有或有發展本文中所揭示之疾病之風險之個體之疾病或病症，諸如發炎病狀、免疫學病狀、癌症或代謝病狀。

【0091】表述「有效量」表示於組織、系統、動物或人類中引起生物或醫藥反應之藥劑或醫藥活性成分之量，該反應係(例如)由研究者或醫生尋求或所需。此外，表述「治療上有效量」表示與未接受此量之對應個體相比具有下列結果之量：改善之治療、治癒、預防或消除疾病、症候群、病狀、陳述病苦、病症或副作用或亦減少疾病、抱怨或病症之進展。

表述「治療上有效量」亦涵蓋有效增加正常生理功能之量。

【0092】 於一個實施例中，式I化合物之有效量為抑制細胞中之c-KIT激酶之量，諸如例如，於活體外或於活體內。於一些實施例中，與未經處理之細胞中之c-KIT激酶之活性相比，式I化合物之有效量將細胞中之c-Kit抑制10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%。式I化合物(例如於醫藥組合物中)之有效量可在達到所需效果之含量；例如，用於經口及非經腸投與二者，以單位劑量約0.005 mg/kg之個體體重至約10 mg/kg之個體體重。

【0093】

用途

本發明化合物適合用作哺乳動物(尤其人類)之醫藥活性成分用於治療癌症，諸如胃腸道基質瘤。

【0094】 本發明涵蓋式I化合物及/或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體及立體異構體用於製備用於治療或預防癌症，較佳地用於治療胃腸道基質瘤之藥劑之用途。

【0095】 較佳地，本發明係關於一種治療疾病之方法，其中該疾病為癌症，較佳地胃腸道基質瘤。

【0096】 特別佳地，本發明係關於一種方法，其中該疾病為癌症，其中投與係同時、依序或與至少一種其他活性藥物劑之投與交替。

【0097】 所揭示之式I化合物可與其他已知治療劑(包括抗癌劑)組合投與。如本文中所用，術語「抗癌劑」係指出於治療癌症之目的向患有癌症之患者投與之任何劑。

【0098】 以上所定義之抗癌治療可作為單藥療法應用或除了本文中

所揭示之式I化合物外可涉及習知手術或放射療法或藥劑療法。此藥劑療法(例如，化療或靶向療法)可包含下列抗腫瘤劑中之一或多者，但是較佳地一者：

烷基化劑

諸如六甲蜜胺(altretamine)、苯達莫司汀(bendamustine)、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氮芥(chlormethine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、英丙舒凡(improsulfan)、甲苯磺酸鹽(tosilate)、洛莫司汀(lomustine)、美法侖(melphalan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、二溴衛矛醇(mitolactol)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替哌(thiotepa)、曲奧舒凡(treosulfan)、氮芥(mechlorethamine)、卡波醌(carboquone)；

阿普淨醌(apaziquone)、福莫司汀(fotemustine)、葡磷醯胺(glufosfamide)、帕利伐米(palifosfamide)、哌血生(pipobroman)、曲磷胺(trofosfamide)、烏拉莫司汀(uranmustine)、TH-302⁴、VAL-083⁴；

鉑化合物

諸如卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、依鉑(eptaplatin)、米鉑(miriplatine)水合物、奧沙利鉑(oxaliplatin)、洛鉑(lobaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、吡鉑(picoplatin)、賽特鉑(satraplatin)；

洛鉑、奈達鉑、吡鉑、賽特鉑；

DNA改變劑

諸如胺柔比星(amrubicin)、比生群(bisantrene)、地西他濱(decitabine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、丙卡巴肼(procarbazine)、曲貝

替啉(trabectedin)、氯法拉濱(clofarabine)；

安吡啉(amsacrine)、溴他利星(brostallicin)、匹杉瓊(pixantrone)、
拉羅司汀(laromustine)^{1,3}；

拓撲異構酶抑制劑

諸如依託泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、雷佐生(razoxane)、索布佐生(sobuzoxane)、替尼泊苷(teniposide)、拓撲替康(topotecan)；

胺蔡非特(amonafide)、貝洛替康(belotecan)、依利醋胺(elliptinium acetate)、伏羅辛(voreloxin)；

微管改性劑

諸如卡巴他賽(cabazitaxel)、多西他奇(docetaxel)、艾日布林(eribulin)、伊沙匹隆(ixabepilone)、紫杉醇(paclitaxel)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞濱(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)；

佛斯布林(fosbretabulin)、特西他賽(tesetaxel)；

抗代謝劑

諸如天冬醯胺酶³、阿紮胞苷(azacitidine)、左亞葉酸鈣(calcium levofolinate)、卡培他濱(capecitabine)、克拉屈濱(cladribine)、阿糖胞苷(cytarabine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、巯嘌呤(mercaptopurine)、胺甲喋呤(methotrexate)、奈拉濱(nelarabine)、培美曲塞(pemetrexed)、普拉曲沙(pralatrexate)、咪唑硫嘌呤(azathioprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、卡莫氟(carmofur)；

去氧氟尿苷(doxifluridine)、艾西拉濱(elacytarabine)、雷替曲塞(raltitrexed)、沙巴他濱(sapacitabine)、替加氟(tegafur)^{2,3}、曲美沙特(trimetrexate)；

抗癌抗生素

諸如博來黴素(bleomycin)、更生黴素(dactinomycin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、左旋咪唑(levamisole)、米替福新(miltefosine)、絲裂黴素(mitomycin) C、羅米地辛(romidepsin)、鏈佐星(streptozocin)、戊柔比星(valrubicin)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)、柔紅黴素(daunorubicin)、普卡黴素(plicamycin)；

阿柔比星(aclarubicin)、培洛黴素(peplomycin)、吡柔比星(pirarubicin)；

激素/拮抗劑

諸如阿巴瑞克(abarelix)、阿比特龍(abiraterone)、比卡魯胺(bicalutamide)、布舍瑞林(buserelin)、卡魯甾酮(calusterone)、氯烯雌酚(chlorotrianisene)、地加瑞克(degarelix)、地塞米松(dexamethasone)、雌二醇(estradiol)、氟可龍(flucortolone)、氟甲甾酮(fluxymesterone)、氟他胺(flutamide)、氟維司群(fulvestrant)、戈舍瑞林(goserelin)、組胺瑞林(histreltin)、亮丙瑞林(leuprorelin)、甲地孕酮(megestrol)、米托坦(mitotane)、那法瑞林(nafarelin)、諾龍(nandrolone)、尼魯米特(nilutamide)、奧曲肽(octreotide)、潑尼松龍(prednisolone)、雷洛昔芬(raloxifene)、他莫西芬(tamoxifen)、促甲狀腺激素(thyrotropin) α 、托瑞米芬(toremifene)、曲洛司坦(trilostane)、曲普瑞林(triptorelin)、二乙基

己烯雌酚(diethylstilbestrol)；

阿考比芬(acolbifene)、達那唑(danazol)、德舍瑞林(deslorelin)、環
硫雄醇(epitiostanol)、奧特尼爾(orteronel)、恩紮魯胺(enzalutamide)^{1,3}；

芳香酶抑制劑

諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、阿那曲唑(anastrozole)、依西美
坦(exemestane)、法偈唑(fadrozole)、來曲唑(letrozole)、辜內酯
(testolactone)；

福美司坦(formestane)；

小分子激酶抑制劑

諸如克唑替尼(crizotinib)、達沙替尼(dasatinib)、埃羅替尼
(erlotinib)、伊馬替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、尼祿替尼
(nilotinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、瑞戈非尼(regorafenib)、盧梭替尼
(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、凡德他尼
(vandetanib)、維莫非尼(vemurafenib)、博舒替尼(bosutinib)、吉非替尼
(gefitinib)、阿昔替尼；

阿法替尼(afatinib)、阿利塞替布(alisertib)、達拉非尼
(dabrafenib)、達克替尼(dacomitinib)、地那西布(dinaciclib)、多韋替尼
(dovitinib)、恩紮他脲(enzastaurin)、尼達尼布(nintedanib)、樂伐替尼
(lenvatinib)、利尼非尼(linifanib)、林西替尼(linsitinib)、馬賽替尼
(masitinib)、米噪妥林(midostaurin)、莫特塞尼(motesanib)、來那替尼
(neratinib)、奧蘭替尼(orantinib)、哌立福辛(perifosine)、帕納替尼
(ponatinib)、雷多替尼(radotinib)、裡戈塞替布(rigosertib)、替吡法尼
(tipifarnib)、替凡替尼(tivantinib)、替沃紮尼(tivozanib)、曲美替尼

(trametinib)、匹馬塞替布(pimasertib)、布立尼布(brivanib)丙胺酸鹽、西地尼布(cediranib)阿帕替尼(apatinib)⁴、卡博替尼(cabozantinib) S-蘋果酸鹽^{1,3}、依魯替尼(ibrutinib)^{1,3}、埃克替尼(icotinib)⁴、布潘利昔(buparlisib)²、西帕替尼(cipatinib)⁴、考比替尼(cobimetinib)^{1,3}、艾代拉裡斯(idelalisib)^{1,3}、費德拉替尼(fedratinib)¹、XL-647⁴；

光敏化劑

諸如甲氧沙林(methoxsalen)³；

卟菲爾鈉(porfimer sodium)、他拉泊芬(talaporfin)、替莫泊芬(temoporfin)；

抗體

諸如阿侖單抗(alemtuzumab)、貝索單抗(besilesomab)、本妥昔單抗(brentuximab vedotin)、西妥昔單抗(cetuximab)、地諾單抗(denosumab)、伊匹單抗(ipilimumab)、奧法木單抗(ofatumumab)、帕尼單抗(panitumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、貝伐珠單抗(bevacizumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)^{2,3}；

卡妥索單抗(catumaxomab)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、依帕珠單抗(epratuzumab)、法勒妥珠單抗(farletuzumab)、莫咖單抗(mogamulizumab)、萊西單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、奧濱妥珠單抗(obinutuzumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、裡樂木單抗(rilotumumab)、思圖昔單抗(siltuximab)、托珠單抗(tocilizumab)、紮魯木單抗(zalutumumab)、紮木單抗

(zanolimumab)、馬托珠單抗(matuzumab)、達洛妥珠單抗(dalotuzumab)^{1,2,3}、奧那組單抗(onartuzumab)^{1,3}、拉克莫單抗(racotumomab)¹、他巴單抗(tabalumab)^{1,3}、EMD-525797⁴、納武單抗(nivolumab)^{1,3}；

細胞激素

諸如阿地白介素(aldesleukin)、干擾素 α^2 、干擾素 $\alpha 2a^3$ 、干擾素 $\alpha 2b^{2,3}$ ；

西莫白介素(celmoleukin)、他索納明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、奧普瑞白介素(oprelvekin)^{1,3}、重組干擾素 $\beta-1a^4$ ；

藥物結合物

諸如地尼白介素(denileukin diftitox)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、碘苳胍(iobenguane I123)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲妥單抗伊美坦辛(trastuzumab emtansine)、雌莫司汀(estramustine)、吉妥單抗(gemtuzumab)、奧佐米星(ozogamicin)、阿柏西普(aflibercept)；

辛曲德金(cintredekin besudotox)、依多曲肽(edotreotide)、奧英妥珠單抗(inotuzumab ozogamicin)、那普單抗(naptumomab estafenatox)、奧普珠單抗(oportuzumab monatox)、鐳(99mTc)阿西莫單抗(arcitumomab)^{1,3}、長春花苷(vintafolide)^{1,3}；

疫苗

諸如司普樂爾(sipuleucel)³、韋特斯噴(vitespen)³、埃美穆特(emepepimut)-S³、致癌VAX⁴、仁多穆特(rindopepimut)³、troVax⁴、MGN-1601⁴、MGN-1703⁴；

雜項

阿利維甲酸(alitretinoin)、貝沙羅汀(bexarotene)、硼替佐米(bortezomib)、依維莫司(everolimus)、伊班膦酸(ibandronic acid)、咪喹莫特(imiquimod)、來那度胺(lenalidomide)、香菇多醣(lentinan)、甲酪胺酸(metirosine)、米伐木肽(mifamurtide)、帕米膦酸(pamidronic acid)、培門冬酶(pegaspargase)、噴司他丁(pentostatin)、司普樂爾³、西唑喃(sizofiran)、他米巴羅汀(tamibarotene)、替西羅莫司(temsirrolimus)、沙利度胺(thalidomide)、維甲酸(tretinoin)、維莫德吉(vismodegib)、唑來膦酸(zoledronic acid)、伏立諾他(vorinostat)；

塞來昔布(celecoxib)、西侖吉肽(cilengitide)、恩替諾特(entinostat)、依他硝唑(etanidazole)、甘尼特斯皮布(ganetespib)、伊曲諾昔(idronoxil)、依尼帕裡(iniparib)、伊沙佐米(ixazomib)、氯尼達明(lonidamine)、尼莫拉唑(nimorazole)、帕比司他(panobinostat)、佩雷替諾(peretinoin)、普利地辛(plitidepsin)、泊馬度胺(pomalidomide)、丙考達唑(procodazol)、地磷莫司(ridaforolimus)、他喹莫德(tasquinimod)、特羅司他(telotristat)、胸腺法新(thymalfasin)、替拉紫明(tirapazamine)、托舍多特(tosedostat)、特貝德森(trabedersen)、烏苯美司(ubenimex)、伐司撲達(alspodar)、今又生(gendicine)⁴、畢西巴尼(picibanil)⁴、瑞歐利辛(reolysin)⁴、鹽酸瑞他黴素(retaspimycin)^{1,3}、特雷班尼(trebananib)^{2,3}、維魯利秦(virulizin)⁴、卡非佐米(carfilzomib)^{1,3}、內皮抑素(endostatin)⁴、immucothel⁴、貝利司他(belinostat)³、MGN-1703⁴；

¹ Prop. INN (提議之國際非專有名稱)

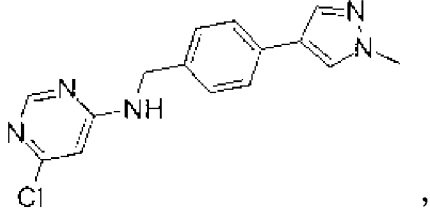
² Rec. INN (建議之國際非專有名稱)

³ **USAN** (美國採用之名稱)

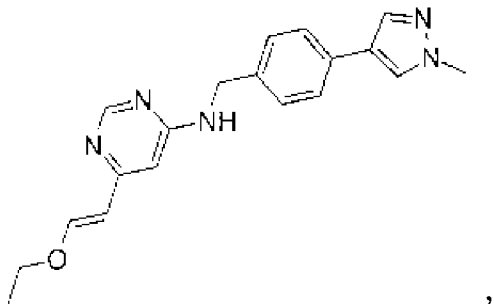
⁴ **無INN**。

【0099】 此外，本發明係關於選自以下之中間體：

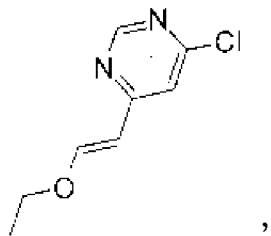
6-氯-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-甲基}-嘧啶-4-胺



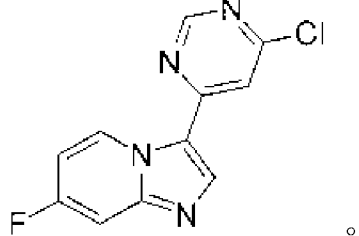
6-[I-2-乙氧基乙烯基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺



4-氯-6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]嘧啶



4-氯-6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶



【0100】 整篇本文中使用的下列縮略語：

aq (水性)，h (小時)，g (克)，l (升)，mg (毫克)，MHz (兆赫)，

min. (分鐘), mm (毫米), mmol (毫莫耳), mM (毫莫耳濃度), m.p. (熔點), eq (當量), ml (毫升), μ l (微升), ACN (乙腈), AcOH (乙酸), CDCl_3 (氘代氯仿), CD_3OD (氘代甲醇), CH_3CN (乙腈), c-hex (環己烷), DCC (二環己基碳二亞胺), DCM (二氯甲烷), DIC (二異丙基碳二亞胺), DIPEA (二異丙基乙胺), DMF (二甲基甲醯胺), DMSO (二甲亞砜), DMSO-d_6 (氘代二甲亞砜), EDC (1-(3-二甲基-胺基-丙基)-3-乙基碳二亞胺), ESI (電噴霧電離), EtOAc (乙酸乙酯), Et_2O (乙醚), EtOH (乙醇), HATU (二甲胺基-([1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)-亞甲基-二甲基-六氟磷酸銨), HPLC (高效液相層析法), i-PrOH (2-丙醇), K_2CO_3 (碳酸鉀), LC (液相層析法), MeOH (甲醇), MgSO_4 (硫酸鎂), MS (質譜法), MTBE (甲基第三丁基醚), NaHCO_3 (碳酸氫鈉), NaBH_4 (硼氫化鈉), NMM (N-甲基嗎啉), NMR (核磁共振), PyBOP (苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯啶-鎂六氟磷酸鹽), RT (室溫), Rt (滯留時間), SPE (固相萃取), TBTU (2-(1-H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎂四氟硼酸鹽), TEA (三乙胺), TFA (三氟乙酸), THF (四氫呋喃), TLC (薄層層析法), UPLC (超效液相層析法), UV (紫外光)。

【0101】 上文及下文，所有溫度係以 $^{\circ}\text{C}$ 指示。

【0102】 在 Bruker DPX-300、DRX-400、AVII-400 上或在 500 MHz 光譜儀上，使用氘代溶劑之殘留信號作為內部參考記錄 ^1H NMR。以 ppm 相對於殘留溶劑信號(針對於 DMSO-d_6 中之 ^1H NMR, $\delta = 2.49$ ppm) 報告化學位移(δ)。如下報告 ^1H NMR 資料：化學位移(多重性、偶合常數及氫之數目)。多重性係如下縮寫：s (單重)、d (雙重)、t (三重)、q (四重)、m (多重)、br (寬)、bs (寬單重)、p (五重)。

【0103】

HPLC/MS條件A：

HPLC/MS：Agilent 1200 / 6100

溶離劑A:水+ 0.05%甲酸

溶離劑B:乙腈 + 0.04%甲酸

管柱：Chromolith HR RP-18e；50-4.6 mm

流率：3.3 ml/min

梯度：0% -> 100% B: 0.0 -> 2.0 min | 100% B: 2.0 -> 2.5 min

UV檢測：220 nm

MS檢測：65-800 amu正極

【0104】

HPLC/MS條件B：

HPLC/MS：Agilent 1200 / 6100

溶離劑A:水+ 0.05%甲酸

溶離劑B: 乙腈+ 0.04%甲酸+ 1% H₂O

管柱：Kinetex XB-C18；2.6 μm；50-4.6 mm

流率：3.3 ml/min

管柱溫度：40℃

梯度：1% -> 99% B: 0.0 -> 0.8 min | 99% B: 0.8 -> 1.1 min

UV檢測：220 nm

MS檢測：65-800 amu正極

【0105】

UPLC/MS條件：

UPLC/MS : Waters Acquity/SQD

溶離劑A:水+ 0.05%甲酸

溶離劑B:乙腈+ 0.04%甲酸+ 1% H₂O

管柱 : Kinetex XB-C18 ; 1.7 μm ; 50-2.1 mm

流率 : 0.9 ml/min

梯度 : 1% -> 99% B: 0.0 -> 1.0 min | 99% B: 1.0 -> 1.3 min

管柱溫度 : 40°C

UV檢測 : 220 nm

MS檢測 : 61-800 amu正極+ 46-1000 amu負極

【0106】

分析及量測

c-Kit(V654A)分析：

將c-Kit (V654A) (N-端GST標記之重組人類c-Kit，胺基酸544-末端含有V654A突變)與8 mM MOPS pH 7.0，0.2 mM EDTA，250 μM GGMEDIYEFMGGKKK，10 mM乙酸鎂及[γ-33P-ATP] (特異性活性約500 cpm/pmol，濃度200 μM)培育。藉由添加MgATP混合物開始反應。於室溫下培育40分鐘後，藉由添加3%磷酸溶液停止反應。然後將10 μL反應物沾至P30過濾墊上及於75 mM磷酸中洗滌5分鐘3次及於甲醇中洗滌一次，之後乾燥及閃爍計數。

【0107】

用於cKIT突變體抑制劑之細胞測試之分析原則

採用表現構成活性cKIT受體酪胺酸激酶(Δ560-576缺失)之GIST430細胞系及表現突變之構成活性cKIT受體酪胺酸激酶(Δ560-576缺失及

V654A點突變)之伊馬替尼抗性GIST430/654細胞系評估化合物之細胞效力。突變體cKIT之細胞活性係藉由cKIT在酪胺酸307處之自磷酸化之程度使用基於Luminex之珠分析測定。將GIST430細胞以22,000個細胞/96孔板之孔於100 μ l培養基(85% IMDM/15% FCS)中平板接種及將GIST430/654細胞以25,000個細胞/96孔板之孔於100 μ l培養基(補充有100 nM伊馬替尼之85% IMDM/15% FCS)中平板接種。在第二天，將化合物以連續稀釋添加45分鐘。然後，將細胞用90 μ l裂解緩衝液(20 mM Hepes pH 7.5, 200 mM NaCl, 1.5 mM $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$, 0.4 mM EDTA, 1% Triton-X-100, 1%磷酸酶抑制劑II, 20 mM β -甘油磷酸酯、0.1%蛋白酶抑制劑混合物III, 0.01%全能核酸酶(Benzonase))裂解及將裂解物藉由離心通過96孔過濾板(0.65 μ m)清除。將樣品與Luminex-珠培育，該等珠在輕柔攪動下在4°C下與抗總cKIT抗體偶合過夜。為了檢測磷酸-Y307-cKIT，添加磷酸特異性抗體及物種特異性PE標記之二級抗體。於60秒內量測100個事件/孔之Luminex 200儀器中測定磷酸-Y307-cKIT之量。

【0108】 將來自經化合物處理之樣品的計數計算為來自經溶劑處理(0.3% DMSO)之樣品之對照之百分比。將劑量-反應曲線擬合及使用Genedata Screener軟體測定 IC_{50} 值。

【0109】

測定於Caco-2細胞中之流出比率(ER)

使用表觀滲透性(P_{app})計算測定於Caco-2人類上皮結腸直腸腺癌細胞系(TC7純系)中測試化合物之流出比率。將細胞單層在實驗之前於活體外分化14天。隨後，將測試化合物(含於HBSS中，pH 7.4，以1 μ M最終濃度)施覆於供體側，同時將HBSS緩衝液(pH 7.4)添加至接受者孔中。培育

下之最終DMSO濃度不超過1%。然後將板於5% CO₂培育箱(37°C，100%濕度)中培育。在2小時培育期結束時，將50 μL樣品自供體及接受者孔二者移除及用等體積之乙腈1:1稀釋用於LC-MS/MS分析。該LC-MS/MS分析使用來自用等體積之乙腈1:1稀釋(與測試樣品一致)之1 μM標準溶液之一點校準方法。

【0110】 使用數據計算化合物以一式二份在1 μM濃度下於頂側至基底外側(P_{app,AB})及基底外側至頂側(P_{app,BA})方向二者之表觀滲透性。使用下式自供體及接受者隔室中之濃度計算P_{app}值：

$$P_{app} = \frac{\Delta C_{rec}}{\Delta t} \cdot \frac{V_{rec}}{A \cdot C_0} \cdot 10^6$$

【0111】 根據下式計算流出比率：

$$ER = \frac{P_{app,BA}}{P_{app,AB}}$$

P_{app} =通過細胞單層之表觀滲透性(10⁻⁶ cm/s)

ΔC_{rec}/Δt =接受者孔中之濃度隨時間之變化(nM/s)

V_{don}, V_{rec} =供體/接受者孔之體積= 0.25 mL (頂側)或0.75 mL (基底外側)

C_{don}, C_{acc} =在實驗結束時供體/接受者孔中之濃度(nM)

C_{t0, don} =在實驗開始時供體孔中之濃度(nM)

A =孔膜之表面積= 0.33 cm²

【0112】

測定溶解度

於96孔過濾板中，將測試化合物於DMSO中之10 mM溶液2 μL添加至98 μL之20 mM Sorensen磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)中。將混合物在室溫培育120分鐘，同時以250 rpm攪動，接著以2500 rpm離心3分鐘。於稀釋2

倍後，使用HPLC/UPLC在適宜波長檢測及藉由與對應化合物標準比較來測定測試化合物之濃度。

【實施方式】

【0113】

實例

如下實例中所述，於某些示例性實施例中，根據下列一般程序製備化合物。應瞭解，雖然一般方法描述本發明之某些化合物之合成，但是下列一般方法及一般技術者已知之其他方法可應用於所有化合物及此等化合物各者之子類及種類，如本文中所述。

【0114】 藉由上述分析所測定及下表2及3中所述之下列數據說明本發明之實施例就cKit (V654A)各自GIST 430/654抑制之效力。如自各表顯而易見，該等化合物具有優異IC₅₀值，許多於低奈米莫耳範圍內。此外，該等化合物係選擇性，特別是與密切相關之激酶FLT3 (「fms類酪胺酸激酶3」)相比。已發現針對較寬組激酶(包含JAK)測試之實施例亦顯示優於彼等激酶之極良好選擇性。

【0115】 除了優異抑制效力外，已發現本發明之某些較佳實施例具有有前景之藥物動力學性質(包括生物可利用性，如實驗上由溶解度及流出測定)與關於hERG鉀通道之非所需阻斷之可接受至優異值之平衡。下表4中提供實驗流出測量值之結果。

【0116】 測定示例性實施例A8、A12、A15、A60、A73、A75、A83、A84、A99、A100、A102、A120、A149、A153、A154、A156、A168、A170、A212、A242及A252具有至少25 μ M之有利溶解度。

【0117】

藥理學數據

表2 式I化合物之c-KIT (V654A)及GIST 430/654之抑制(IC₅₀)

化合物編號	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物編號	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
「H1」	1,2E-08	2,4E-07	「A135」	2,0E-09	2,1E-07
「A1」	8,6E-09	5,5E-08	「A136」	1,0E-08	1,5E-07
「A2」	4,6E-09	1,6E-07	「A137」	5,6E-09	4,5E-08
「A3」	5,5E-09	2,6E-06	「A138」	6,9E-09	6,4E-08
「A4」	7,3E-09	4,8E-08	「A139」	9,6E-09	1,6E-07
「A5」	8,2E-09	1,7E-07	「A140」	1,1E-08	2,6E-08
「A6」	6,4E-09	3,5E-07	「A141」	1,5E-08	8,5E-08
「A7」	4,7E-09	3,0E-07	「A142」	7,3E-09	6,5E-08
「A8」	2,3E-08	5,0E-07	「A143」	2,1E-08	3,8E-07
「A9」	2,2E-09	1,9E-07	「A144」	5,1E-09	6,1E-08
「A10」	1,3E-08	1,0E-06	「A145」	4,1E-08	2,5E-07
「A11」	1,5E-08	1,7E-07	「A146」	7,0E-09	3,4E-07
「A12」	8,7E-08	1,1E-06	「A147」	5,4E-09	4,3E-07
「A13」	1,0E-07	2,3E-06	「A148」	4,9E-09	2,2E-07
「A14」	5,5E-09	2,0E-07	「A149」	6,2E-09	2,7E-07
「A15」	3,2E-07		「A150」	8,9E-09	1,4E-07
「A16」	6,3E-09	1,3E-07	「A151」	1,5E-08	3,0E-07
「A17」	9,7E-09	1,1E-07	「A152」	3,8E-09	3,7E-07
「A18」	1,3E-08	2,0E-07	「A153」	6,4E-09	1,2E-07
「A19」	9,4E-09	7,1E-08	「A154」	1,8E-07	
「A20」	5,5E-08	6,5E-07	「A155」	9,2E-08	3,0E-05
「A21」	4,8E-09	5,8E-08	「A156」	1,8E-07	
「A22」	1,1E-07		「A157」	3,3E-08	1,5E-06
「A23」	6,2E-09	6,6E-08	「A158」	1,3E-08	1,4E-07
「A24」	1,6E-07		「A159」	8,8E-08	
「A25」	2,6E-08	2,1E-07	「A160」	3,8E-08	1,0E-06

化合物編號	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物編號	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
「 A26 」	8,6E-09	1,3E-07	「 A161 」	2,2E-08	1,8E-07
「 A27 」	6,3E-08		「 A162 」	7,4E-09	1,8E-07
「 A28 」	3,5E-08	1,4E-06	「 A163 」	8,5E-08	1,9E-06
「 A29 」	1,5E-08	1,2E-07	「 A164 」	9,0E-09	2,6E-07
「 A30 」	2,7E-08	1,8E-07	「 A165 」	2,0E-09	5,7E-08
「 A31 」	4,9E-08	8,1E-07	「 A166 」	4,0E-09	1,2E-07
「 A32 」	4,4E-09	7,8E-08	「 A167 」	7,5E-09	5,0E-07
「 A33 」	1,6E-08	1,2E-07	「 A168 」	2,7E-08	6,3E-07
「 A34 」	5,2E-08	7,4E-07	「 A169 」	3,2E-08	3,0E-07
「 A35 」	7,1E-08	8,9E-07	「 A170 」	3,3E-08	3,3E-07
「 A36 」	4,2E-09	1,4E-07	「 A171 」	5,8E-08	
「 A37 」	1,5E-08	2,2E-07	「 A172 」	6,3E-09	7,5E-08
「 A38 」	5,5E-08	7,1E-07	「 A173 」	3,7E-09	5,7E-08
「 A39 」	2,7E-08	6,4E-07	「 A174 」	2,6E-07	
「 A40 」	3,6E-08	1,1E-06	「 A175 」	9,8E-09	4,8E-07
「 A41 」	4,6E-08	1,6E-06	「 A176 」	3,2E-09	8,4E-08
「 A42 」	1,3E-09	5,9E-08	「 A177 」	1,7E-08	3,4E-08
「 A43 」	2,6E-07		「 A178 」	1,9E-08	4,7E-08
「 A44 」	2,7E-08	5,1E-07	「 A179 」	3,1E-09	2,4E-08
「 A45 」	1,3E-07		「 A180 」	7,8E-09	7,7E-08
「 A46 」	6,4E-09	9,5E-08	「 A181 」	1,5E-08	1,1E-07
「 A47 」	1,0E-08	1,9E-07	「 A182 」	1,1E-08	9,2E-08
「 A48 」	2,5E-08	4,7E-07	「 A183 」	7,7E-09	2,7E-08
「 A49 」	7,3E-09	8,9E-08	「 A184 」	2,0E-08	7,6E-08
「 A50 」	2,5E-08	4,9E-07	「 A185 」	6,7E-09	5,9E-08
「 A51 」	1,6E-09	5,3E-08	「 A186 」	7,0E-09	8,0E-08
「 A52 」	5,7E-09	1,5E-07	「 A187 」	7,5E-09	3,8E-07

化合物編號	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物編號	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
「 A53 」	6,3E-09	3,4E-07	「 A188 」	9,5E-09	1,9E-07
「 A54 」	1,2E-07		「 A189 」	9,8E-09	1,6E-07
「 A55 」	2,2E-08	6,5E-07	「 A190 」	3,8E-09	1,7E-07
「 A56 」	7,3E-09	5,0E-08	「 A191 」	2,2E-09	3,9E-08
「 A57 」	1,1E-08	2,7E-07	「 A192 」	2,8E-08	6,7E-08
「 A58 」	1,9E-08	1,5E-07	「 A193 」	1,9E-08	2,6E-08
「 A59 」	1,1E-08	8,2E-08	「 A194 」	6,1E-09	9,2E-08
「 A60 」	8,0E-09	7,0E-08	「 A195 」	9,7E-09	7,2E-08
「 A61 」	6,5E-09	3,4E-08	「 A196 」	1,4E-08	1,4E-07
「 A62 」	4,1E-09	3,2E-08	「 A197 」	1,2E-08	1,5E-07
「 A63 」	1,2E-08	8,4E-08	「 A198 」	1,0E-08	1,2E-07
「 A64 」	6,7E-09	8,4E-08	「 A199 」	9,7E-09	1,0E-07
「 A65 」	1,1E-08	4,6E-08	「 A200 」	2,7E-08	1,9E-07
「 A66 」	7,8E-09	1,9E-07	「 A201 」	1,3E-08	9,9E-08
「 A67 」	4,8E-09	6,5E-08	「 A202 」	1,7E-08	2,0E-07
「 A68 」	5,7E-09	6,3E-08	「 A203 」	9,8E-09	4,2E-07
「 A69 」	1,3E-08	2,4E-07	「 A204 」	1,2E-08	1,7E-07
「 A70 」	2,1E-08	2,3E-07	「 A205 」	1,0E-08	1,1E-07
「 A71 」	4,6E-09	4,5E-08	「 A206 」	7,1E-09	1,0E-07
「 A72 」	7,2E-08	5,4E-07	「 A207 」	8,7E-09	
「 A73 」	4,0E-09	9,8E-08	「 A208 」	3,8E-08	2,3E-07
「 A74 」	4,8E-09	4,9E-08	「 A209 」	9,5E-09	7,8E-08
「 A75 」	8,5E-09	5,9E-08	「 A210 」	6,5E-09	1,0E-07
「 A76 」	7,8E-09	5,2E-08	「 A211 」	1,0E-08	8,5E-08
「 A77 」	1,4E-08	4,0E-08	「 A212 」	7,3E-09	2,1E-07
「 A78 」	9,1E-09	7,9E-08	「 A213 」	1,6E-08	1,8E-07
「 A79 」	1,5E-09	2,8E-08	「 A214 」	2,1E-08	1,8E-07

化合物編號	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物編號	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
「 A80 」	3,4E-09	3,8E-08	「 A215 」	1,0E-08	1,2E-07
「 A81 」	2,7E-08	9,7E-07	「 A216 」	8,2E-09	1,3E-07
「 A82 」	9,2E-09	2,7E-07	「 A217 」	7,8E-09	7,6E-08
「 A83 」	2,5E-08	3,1E-07	「 A218 」	1,1E-08	2,0E-07
「 A84 」	2,8E-09	4,5E-08	「 A219 」	1,1E-08	1,0E-07
「 A85 」	6,5E-09	6,5E-08	「 A220 」	1,1E-08	1,4E-07
「 A86 」	5,0E-09	1,1E-07	「 A221 」	1,4E-08	4,0E-07
「 A87 」	1,1E-08	5,0E-07	「 A222 」	1,7E-08	9,3E-08
「 A88 」	1,2E-08	8,9E-08	「 A223 」	1,1E-08	1,9E-07
「 A89 」	8,6E-09	8,2E-08	「 A224 」	6,5E-09	9,9E-08
「 A90 」	1,0E-08	2,6E-07	「 A225 」	1,5E-08	5,7E-08
「 A91 」	8,6E-09	7,6E-08	「 A226 」	4,2E-09	5,1E-08
「 A92 」	8,2E-09	8,7E-08	「 A227 」	3,3E-09	4,8E-08
「 A93 」	1,3E-08	1,1E-07	「 A228 」	1,1E-08	4,4E-08
「 A94 」	6,8E-09	6,4E-08	「 A229 」	8,7E-08	6,6E-07
「 A95 」	9,8E-09	2,1E-07	「 A230 」	2,4E-08	6,3E-08
「 A96 」	2,9E-09	3,1E-08	「 A231 」	1,5E-08	2,5E-07
「 A97 」	6,6E-09	2,3E-07	「 A232 」	2,3E-08	1,7E-07
「 A98 」	8,3E-09	9,8E-08	「 A233 」	8,7E-09	1,3E-07
「 A99 」	8,2E-09	6,2E-08	「 A234 」	8,5E-09	7,0E-08
「 A100 」	9,2E-09	3,8E-08	「 A235 」	4,3E-09	8,7E-08
「 A101 」	2,2E-08	1,5E-07	「 A236 」	1,5E-09	7,4E-08
「 A102 」	9,8E-09	4,6E-08	「 A237 」	4,3E-09	3,5E-08
「 A103 」	9,5E-09	1,2E-07	「 A238 」	6,4E-09	6,2E-08
「 A104 」	7,0E-09	1,7E-07	「 A239 」	3,2E-09	9,4E-08
「 A105 」	9,5E-09	1,2E-07	「 A240 」	7,3E-09	
「 A106 」	9,5E-09	3,7E-07	「 A241 」	6,5E-09	

化合物編號	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物編號	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
「 A107 」	1,3E-08	1,2E-07	「 A242 」	1,1E-09	1,0E-05
「 A108 」	3,3E-09	4,0E-08	「 A243 」	6,7E-09	4,0E-08
「 A109 」	7,5E-09	7,9E-08	「 A244 」	2,1E-08	
「 A110 」	1,1E-07		「 A245 」	1,3E-08	8,4E-08
「 A111 」	7,9E-09	6,3E-08	「 A246 」	8,0E-09	3,8E-08
「 A112 」	4,0E-08	2,6E-07	「 A247 」	7,8E-09	6,2E-08
「 A113 」	1,4E-08	6,2E-07	「 A248 」	2,1E-08	1,6E-07
「 A114 」	9,4E-09	8,6E-08	「 A249 」	8,7E-08	4,4E-07
「 A115 」	3,7E-09	4,9E-08	「 A250 」	1,1E-07	4,1E-07
「 A116 」	1,6E-09	4,8E-08	「 A251 」	2,0E-09	4,4E-08
「 A117 」	6,0E-09	3,0E-08	「 A252 」	2,2E-09	4,7E-08
「 A118 」	4,7E-09	4,0E-08	「 A253 」	6,5E-09	
「 A119 」	3,4E-09	6,2E-08	「 A254 」	2,4E-08	
「 A120 」	2,9E-09	5,2E-08	「 A255 」	1,5E-08	1,0E-07
「 A121 」	3,6E-09	3,4E-08	「 A256 」	1,2E-08	
「 A122 」	2,6E-08	2,6E-07	「 A257 」	1,6E-08	1,3E-07
「 A123 」	5,8E-09	5,6E-08	「 A258 」	5,1E-09	5,6E-08
「 A124 」	7,4E-09	5,3E-08	「 A259 」	3,8E-09	3,3E-08
「 A125 」	2,3E-08	2,1E-07	「 A260 」	6,0E-09	4,3E-08
「 A126 」	1,6E-08	1,4E-07	「 A261 」	2,1E-09	5,4E-08
「 A127 」	6,7E-09	1,0E-07	「 A262 」	5,0E-09	7,3E-08
「 A128 」	9,9E-09	1,3E-07	「 A263 」	2,3E-09	6,6E-08
「 A129 」	6,1E-09	6,2E-08	「 A264 」	1,6E-09	3,6E-08
「 A130 」	3,5E-09	4,0E-08	「 A265 」	6,8E-09	7,8E-08
「 A131 」	7,5E-09	6,9E-08	「 A266 」	7,9E-09	1,3E-07
「 A132 」	5,0E-09	4,3E-08	「 A267 」	4,4E-09	6,3E-08
「 A133 」	2,6E-09	3,0E-08	「 A268 」	1,1E-08	1,4E-07

化合物編號	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物編號	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
「A134」	4,6E-09	5,2E-08			

表3 式I化合物之GIST 430之抑制(IC₅₀)

化合物 編號	GIST 430 IC ₅₀ [M]	化合物 編號	GIST 430 IC ₅₀ [M]	化合物 編號	GIST 430 IC ₅₀ [M]	化合物 編號	GIST 430 IC ₅₀ [M]
「A1」	3.2E-09	「A60」	4.9E-09	「A146」	4.8E-08	「A217」	4.4E-09
「A2」	7.7E-09	「A62」	3.7E-09	「A147」	7.3E-09	「A258」	2.7E-09
「A4」	4.8E-09	「A75」	2.9E-09	「A148」	7.3E-09	「A259」	1.8E-09
「A5」	5.3E-09	「A76」	2.1E-09	「A150」	1.2E-08	「A260」	1.9E-09
「A6」	2.0E-08	「A78」	3.6E-09	「A151」	9.9E-09	「A261」	1.4E-09
「A7」	6.1E-09	「A79」	4.1E-09	「A153」	6.4E-09	「A262」	4.4E-09
「A9」	2.4E-09	「A84」	2.4E-09	「A155」	5.1E-08	「A263」	4.3E-09
「A11」	7.0E-09	「A85」	3.3E-09	「A172」	2.7E-09	「A264」	1.1E-09
「A16」	4.2E-09	「A97」	8.8E-09	「A173」	2.2E-08	「A265」	3.3E-09
「A18」	7.2E-09	「A102」	3.0E-09	「A177」	1.5E-08	「A266」	5.1E-09
「A42」	1.8E-09	「A108」	1.5E-09	「A178」	3.8E-09	「A267」	1.7E-09
「A56」	3.9E-09	「A120」	2.3E-09	「A185」	1.3E-09	「A268」	1.0E-08

解釋：1,4E-06意指1.4 x 10⁻⁶。因此，「E」代表「乘以10的次方」。

表4

編號	流出 比率	編號	流出 比率	編號	流出 比率	編號	流出 比率
「A1」	A	「A85」	A	「A184」	A	「A225」	B
「A2」	A	「A91」	A	「A185」	A	「A226」	A
「A4」	A	「A99」	B	「A186」	A	「A230」	A
「A8」	A	「A100」	A	「A189」	A	「A231」	B
「A16」	A	「A102」	B	「A192」	A	「A233」	C
「A17」	A	「A104」	B	「A194」	C	「A234」	A
「A18」	A	「A108」	A	「A195」	A	「A236」	A

編號	流出 比率	編號	流出 比率	編號	流出 比率	編號	流出 比率
「A19」	A	「A114」	B	「A196」	A	「A242」	A
「A21」	A	「A120」	A	「A197」	A	「A243」	A
「A26」	A	「A131」	A	「A198」	B	「A245」	C
「A32」	A	「A133」	A	「A199」	C	「A246」	A
「A36」	A	「A140」	A	「A200」	A	「A247」	A
「A42」	A	「A141」	C	「A201」	A	「A248」	C
「A46」	A	「A144」	C	「A202」	A	「A249」	C
「A51」	A	「A146」	A	「A203」	C	「A250」	C
「A56」	A	「A147」	A	「A204」	B	「A251」	A
「A60」	A	「A148」	A	「A205」	A	「A252」	A
「A61」	A	「A150」	A	「A206」	A	「A255」	A
「A62」	A	「A151」	A	「A208」	A	「A257」	A
「A63」	A	「A153」	A	「A211」	A	「A258」	A
「A64」	A	「A158」	A	「A212」	C	「A259」	A
「A65」	A	「A165」	C	「A213」	A	「A260」	B
「A67」	C	「A166」	C	「A214」	A	「A261」	A
「A71」	A	「A167」	C	「A215」	C	「A262」	A
「A73」	A	「A168」	A	「A216」	A	「A263」	A
「A74」	A	「A172」	A	「A217」	B	「A264」	B
「A75」	A	「A173」	A	「A218」	A	「A265」	A
「A76」	A	「A175」	C	「A219」	B	「A266」	A
「A77」	A	「A176」	C	「A220」	A	「A267」	A
「A78」	A	「A177」	A	「A221」	C	「A268」	A
「A79」	A	「A178」	A	「A222」	A		
「A80」	C	「A179」	C	「A223」	C		
「A84」	A	「A183」	A	「A224」	B		

A : ≤ 15 ; B : $>15 - 50$; C : > 50

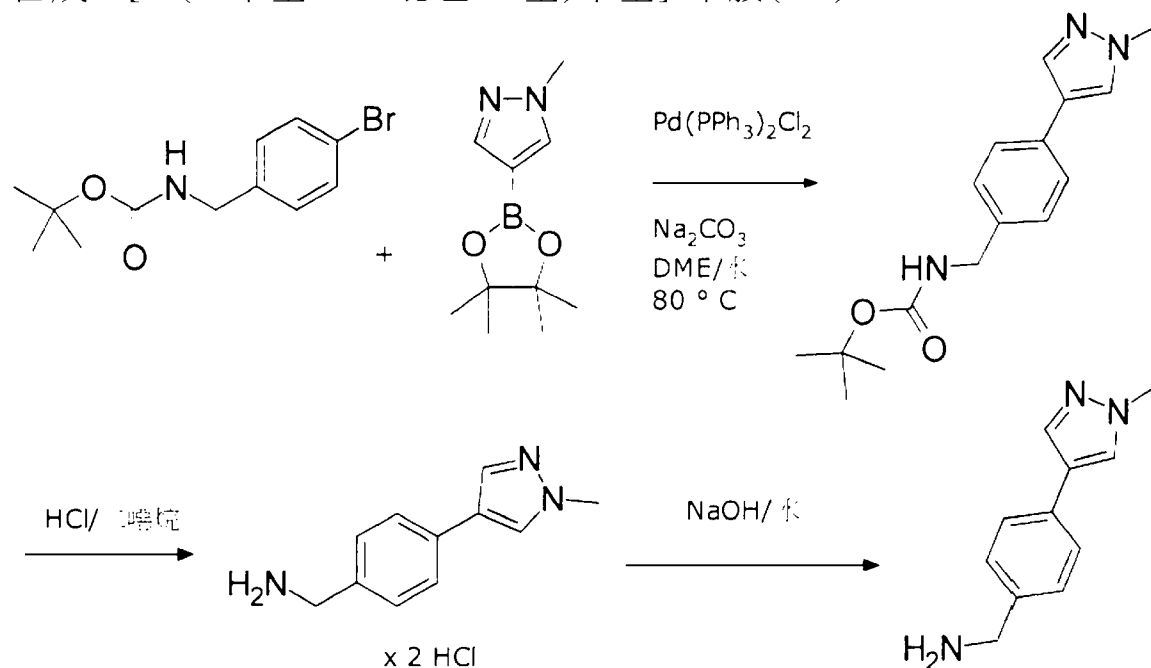
第 80 頁(發明說明書)

【0118】

合成中間體

芳基甲胺

合成1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-甲胺(D1)



向含於1,2-二甲氧基乙烷(275 ml)中之N-Boc-4-溴苄胺(29.4 g, 103 mmol)之溶液中添加1-甲基-1H-吡唑-4-二羥基硼酸頻哪醇酯(25.5 g, 122.6 mmol)、水(105 ml)及碳酸鈉(16.3 g, 154 mmol)及將所得懸浮液用氬氣沖洗。在氬氣下，添加雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (2.9 g, 4.13 mmol)。將混合物加熱至80°C及在此溫度下攪拌2天。允許反應混合物達到室溫及用水及乙酸乙酯處理。分離有機相及將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥及蒸發。將殘餘物在矽膠管柱上利用環己烷/乙酸乙酯作為溶離劑層析，以得到呈淺黃色結晶固體之N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基甲酸第三丁酯；UPLC/MS 0.709 min, $[M+H]^+$ 288。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49

(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

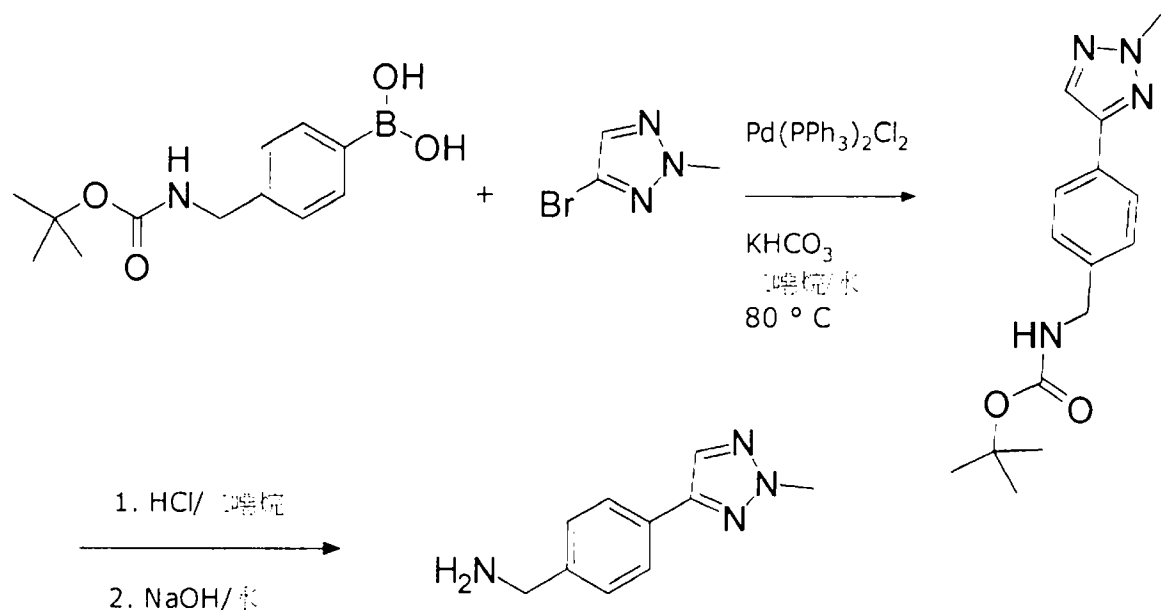
【0119】向含於1,4-二噁烷(170 ml)中之N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基甲酸第三丁酯(24.7 g, 85.6 mmol)之溶液中添加4N鹽酸二噁烷溶液及將混合物在室溫下攪拌18小時。過濾掉所得沉澱，用第三丁基甲基醚洗滌及在真空下乾燥，以得到呈淺黃色粉末之1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-甲胺二鹽酸鹽；UPLC/MS 0.286 min, $[M-NH_2]^+$ 171。

【0120】在攪拌下向含於水(500 ml)中之1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-甲胺二鹽酸鹽(22.4 g, 86.0 mmol)之溶液中逐滴添加2N氫氧化鈉水溶液(129 ml)。過濾掉所得沉澱，用水洗滌及在50°C下在真空下乾燥3天，以得到呈淺棕色粉末之1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲胺；UPLC/MS 0.286 min, $[M-NH_2]^+$ 171。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.76 (s, 2H)。

【0121】

合成1-[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲胺(D2)



向含於1,4-二噁烷(40 ml)中之4-溴-2-甲基-2H-1,2,3-三唑(3.23 g, 19.9 mmol)之溶液中添加4-N-(Boc)胺基甲基苯基二羥基硼酸(5.24 g, 20.9 mmol)、水(4.0 ml)及碳酸氫鉀(4.0 g, 40.0 mmol)及將所得懸浮液用氬氣沖洗。在氬氣下，添加雙(三苯基膦)氯化鈣(II) (710 mg, 1.01 mmol)。將混合物加熱至 80°C 及在此溫度下攪拌18小時。允許反應混合物達到室溫及用水及二氯甲烷處理。分離有機相及將水相用二氯甲烷萃取兩次。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥及蒸發。將殘餘物在矽膠管柱上利用環己烷/乙酸乙酯作為溶離劑層析，以得到呈白色結晶固體之N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}胺基甲酸第三丁酯；UPLC/MS 0.739 min, $[\text{M-BocNH}_2]^+$ 172。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

【0122】

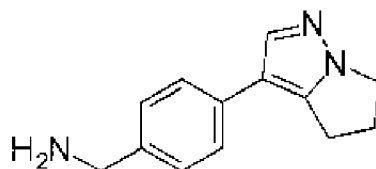
將N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}胺基甲酸第三丁酯(3.2 g, 11.1 mmol)溶解於4N鹽酸二噁烷溶液(75 ml)中，及將混合物在室

溫下攪拌18小時。過濾掉所得沉澱及用二氯甲烷洗滌。將殘餘物用1N氫氧化鈉水溶液處理直至達到14之鹼性pH值為止。過濾掉固體及用水洗滌。將殘餘物溶於乙腈中及過濾。將濾液蒸發及在真空下乾燥，以得到呈白色結晶固體之1-[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲胺；UPLC/MS 0.302 min， $[M-NH_2]^+$ 172。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.51 - 7.02 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.72 (s, 2H)， NH_2 峰不可見。

【0123】

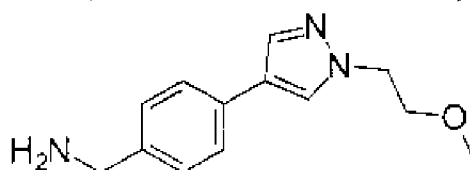
4-(5,6-二氫-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)-苄胺(**D3**)



此化合物係類似於**D1**製備；灰白色固體；HPLC/MS (A) 0.93 min， $[M+H]^+$ 214。

【0124】

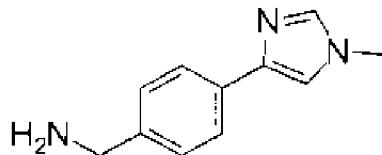
1-{4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}甲胺(**D4**)



此化合物係類似於**D2**製備；黃色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 215。

【0125】

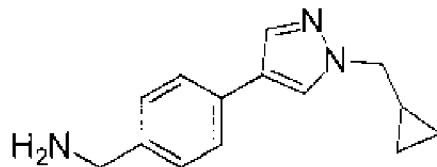
1-[4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基]甲胺(**D5**)



此化合物係類似於**D2**製備；黃色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 188。

【0126】

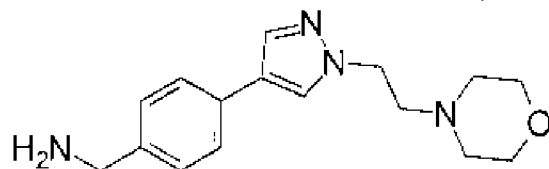
1-{4-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}甲胺(**D6**)



此化合物係類似於**D2**製備；黃色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 228。

【0127】

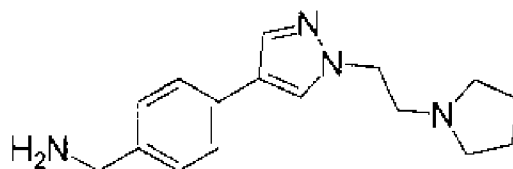
1-(4-{1-[2-(嗎啉-4-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}苯基)甲胺(**D7**)



此化合物係類似於**D2**製備；黃色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 287。

【0128】

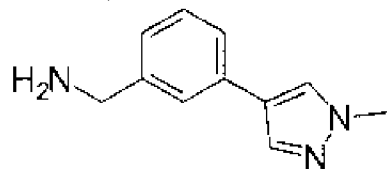
1-(4-{1-[2-(吡咯啶-1-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}苯基)甲胺(**D8**)



此化合物係類似於**D2**製備；黃色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 271。

【0129】

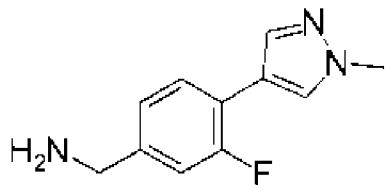
1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲胺(**D9**)



此化合物係類似於**D2**製備；黃色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 188。

【0130】

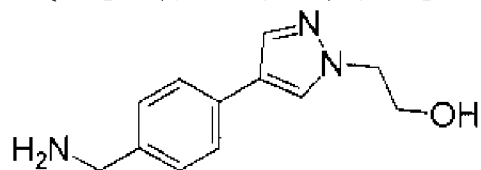
1-[3-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲胺(**D10**)



此化合物係類似於**D1**製備；灰白色固體；UPLC/MS 0.315 min，
[M-NH₂]⁺ 189。

【0131】

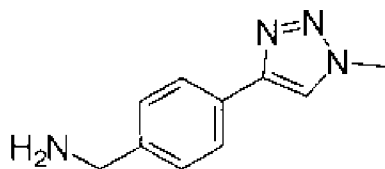
2-{4-[4-(胺基甲基)苯基]-1H-吡唑-1-基}乙-1-醇(**D11**)



此化合物係類似於**D2**製備；黃色固體；HPLC/MS [M-NH₂]⁺ 201。

【0132】

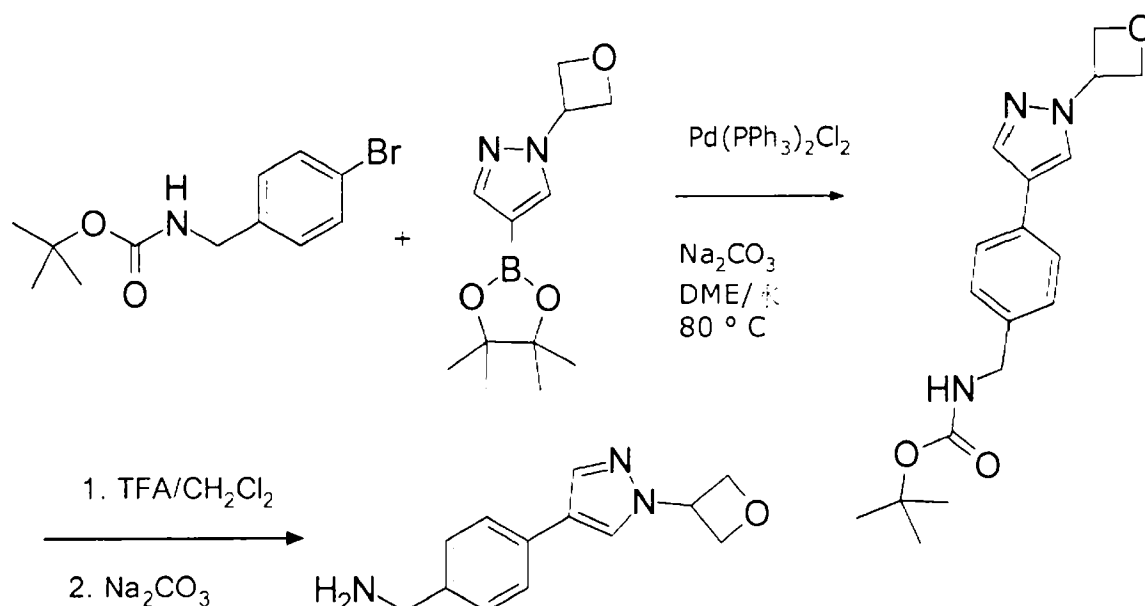
1-[4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲胺(**D12**)



此化合物係類似於**D2**製備；黃色固體；HPLC/MS [M+H]⁺ 189。

【0133】

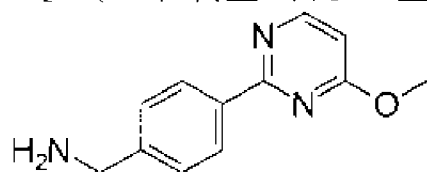
合成1-{4-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}甲胺(**D13**)



向含於二氯甲烷(5 ml)中之N-({4-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}甲基)胺基甲酸第三丁酯(168 mg, 0.51 mmol) (其類似於中間體D1之第一反應步驟製備)之溶液中添加三氟乙酸(393 μl , 5.1 mmol)及將混合物在室溫下攪拌3小時。將反應混合物用飽和碳酸鈉水溶液處理。分離有機相及蒸發，以得到呈淺黃色固體之1-{4-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}甲胺；UPLC/MS 0.307 min, $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 213。

【0134】

1-[4-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基]甲胺(D14)

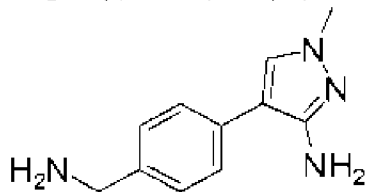


此化合物係類似於D2製備；灰白色結晶固體；HPLC/MS (A) 0.89 min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 216。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.90 (bs, 2H)。

【0135】

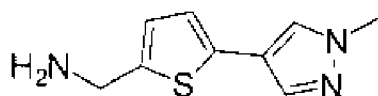
4-[4-(胺基甲基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(**D15**)



此化合物係類似於**D2**製備；黃色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 203。

【0136】

6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-基]甲基}嘧啶-4-胺(**D16**)

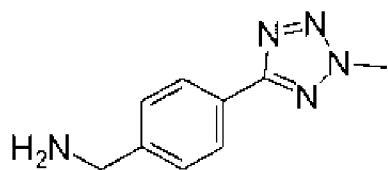


此化合物係類似於**D1**製備；灰白色固體；HPLC/MS(A) 0.84 min， $[M-NH_2]^+$ 177。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.80 (dt, $J = 3.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.89 (bs, 2H)。

【0137】

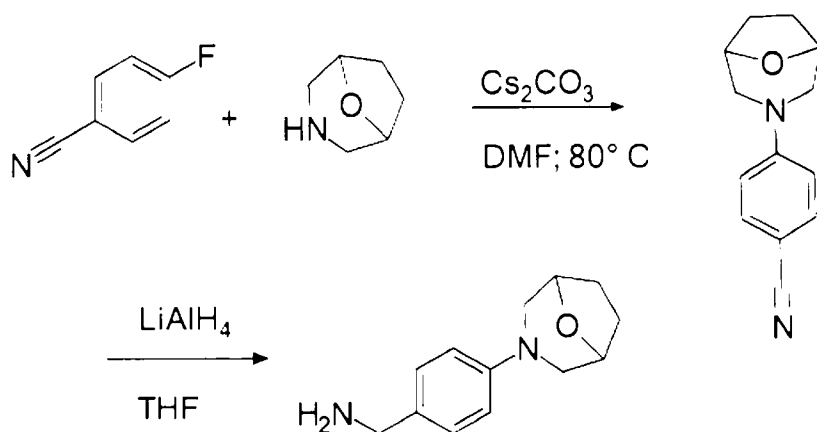
1-[4-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]甲胺(**D17**)



此化合物係類似於**D2**製備；黃色固體；UPLC/MS 0.294 min， $[M-NH_2-N_2]^+$ 145。

【0138】

合成1-(4-{8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基}苯基)甲胺(**D18**)

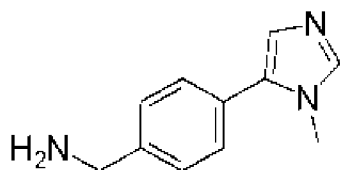


向經攪拌之含於DMF (8 mL)中之4-氟苯甲腈(474 mg, 3.92 mmol)及8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛烷(443 mg, 3.92 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(2.55 g, 7.84 mmol)。將所得混合物在 80°C 下攪拌16小時。將所得混合物過濾，將濾餅用甲醇洗滌及將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物藉由矽膠管柱層析法利用PE/EtOAc (1:1)溶離純化，以得到呈白色固體之4-[8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]苯甲腈；HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 215。

【0139】 在 0°C 下，在氮氣氛圍下，向經攪拌之含於THF (8 mL)中之4-[8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]苯甲腈(165 mg, 0.77 mmol)之溶液中添加氫化鋁鋰(116 mg, 3.06 mmol)。將所得混合物在 25°C 下在氮氣氛圍下攪拌3小時。藉由添加 0°C 下之水(10 mL)中止反應。將水層用乙酸乙酯(3x10 mL)萃取。將有機相在減壓下蒸發，以得到呈白色固體之1-(4-[8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]苯基)甲胺；HPLC/MS $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$ 202。

【0140】

1-[4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]甲胺(D19)



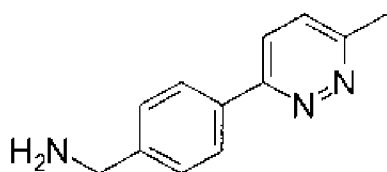
此化合物係類似於D1製備；橙紅色樹脂；UPLC/MS 0.113 min，

$[M+H]^+$ 188。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 4H), 7.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), NH_2 峰不可見。

【0141】

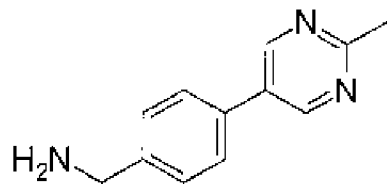
1-[4-(6-甲基嗪-3-基)苯基]甲胺(D20)



此化合物係類似於D2製備；灰白色固體；UPLC/MS 0.288 min， $[M+H]^+$ 200。

【0142】

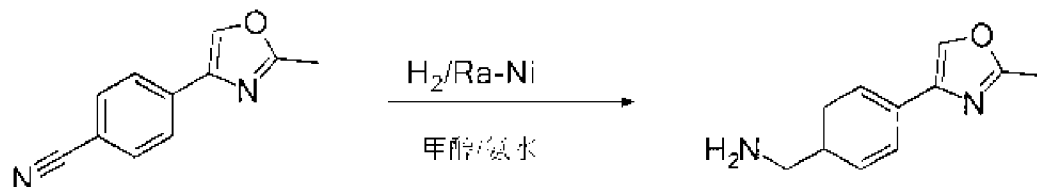
1-[4-(6-甲基嗪-3-基)苯基]甲胺(D21)



此化合物係類似於D2製備；灰白色粉末；UPLC/MS 0.299 min， $[M-\text{NH}_2]^+$ 183。

【0143】

合成1-[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲胺(D22)

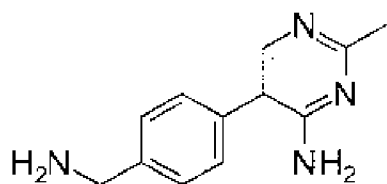


向含於甲醇(15 ml)中之4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯甲腈(369 mg，2.00 mmol)之溶液中添加含於甲醇中之20%氨溶液(15 ml)及濕的雷尼鎳

(Raney-Nickel) (300 mg)。將混合物在5巴之壓力及60°C下氫化。過濾掉觸媒及將濾液蒸發。將殘餘物用第三丁基甲基醚研磨，以得到呈灰白色粉末之1-[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲胺；UPLC/MS 0.319 min， $[M-NH_2]^+$ 202。

【0144】

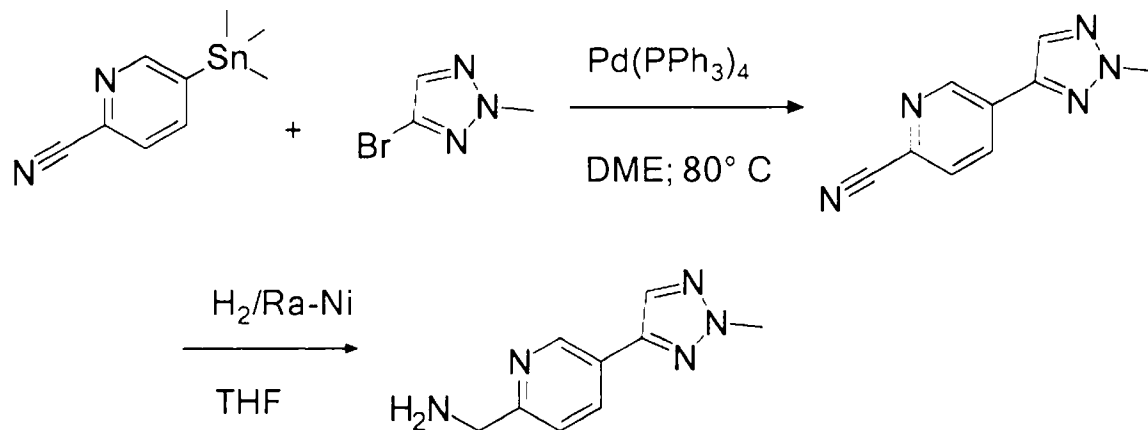
5-[4-(胺基甲基)苯基]-2-甲基嘧啶-4-胺(D23)



此化合物係類似於D2製備；灰白色固體；UPLC/MS 0.118 min， $[M+H]^+$ 215。

【0145】

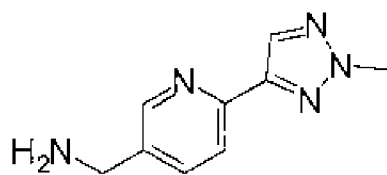
合成1-[5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基]甲胺(D24)



黃色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 186。

【0146】

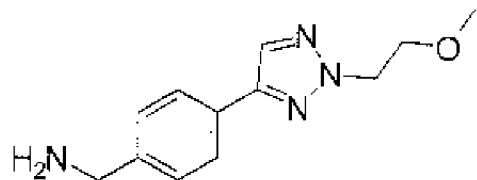
1-[6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基]甲胺(D25)



此化合物係類似於**D24**製備；白色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 190。

【0147】

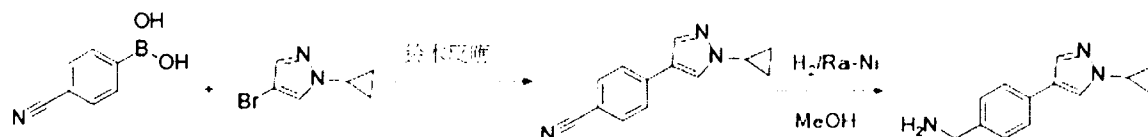
1-{4-[2-(2-甲氧基乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]苯基}甲胺(**D26**)



此化合物係類似於**D2**製備；白色固體；UPLC/MS 0.311 min， $[M+H]^+$ 233。

【0148】

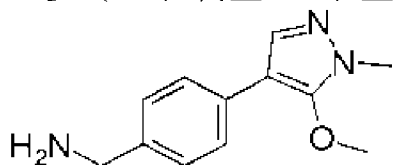
合成1-[4-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲胺(**D27**)



淺黃色油；HPLC/MS $[M+H]^+$ 214。

【0149】

1-[4-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲胺(**D28**)

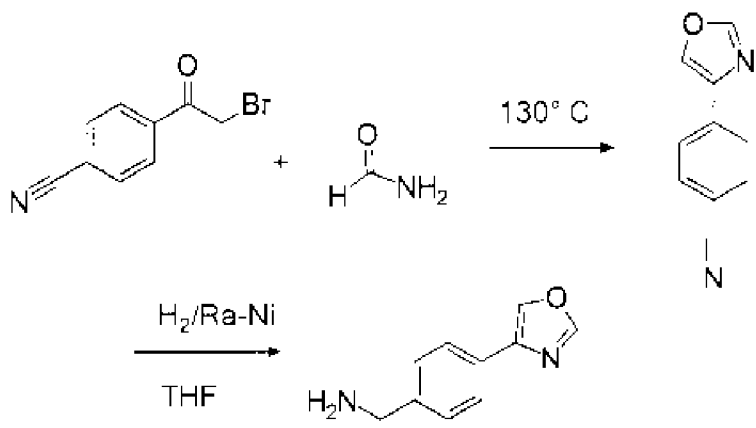


此化合物係類似於**D2**製備；淺黃色油；HPLC/MS(B) 0.601 min， $[M+H]^+$ 218。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31 - 7.18 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.00 (bs, 2H)。

【0150】

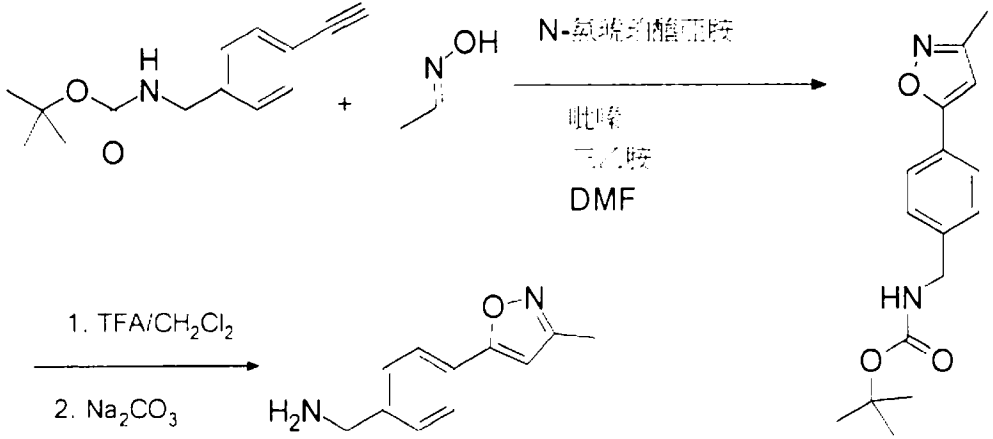
合成1-[4-(1,3-噁唑-4-基)苯基]甲胺(**D29**)



黃色固體；HPLC/MS [M+H]⁺ 171。

【0151】

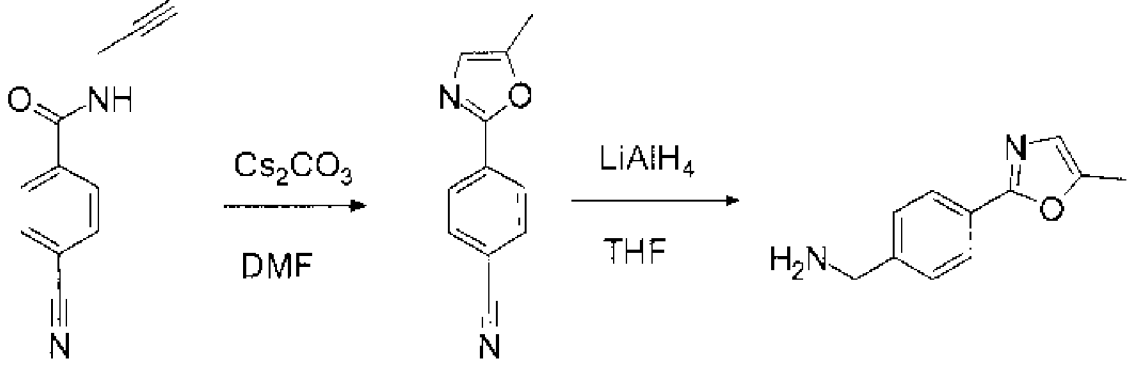
合成1-[4-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)苯基]甲胺(D30)



黃色固體；HPLC/MS [M+H]⁺ 189。

【0152】

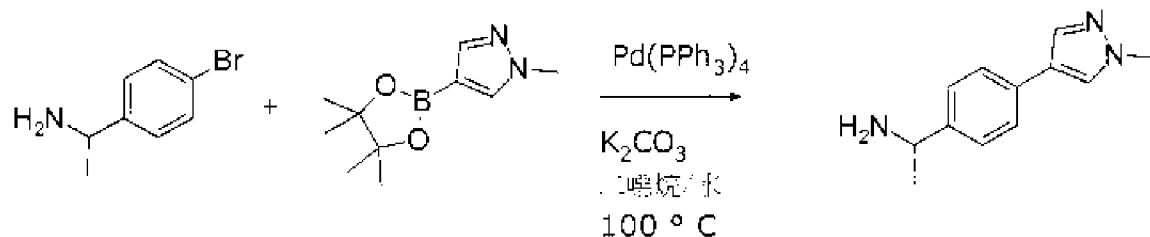
合成1-[4-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)苯基]甲胺(D31)



黃色固體；HPLC/MS [M+H]⁺ 189。

【0153】

合成1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]乙-1-胺(D32)

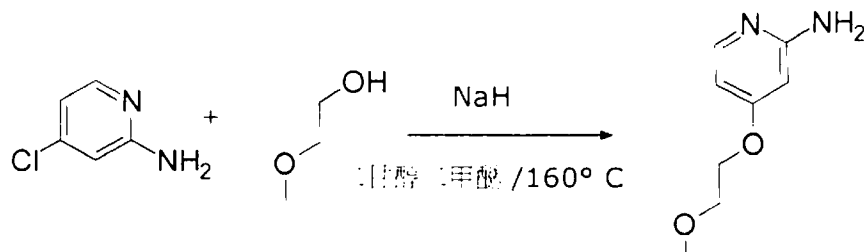


棕色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 185。

【0154】

烷氧基-吡啶基胺

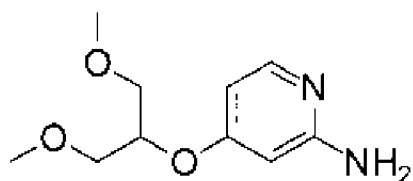
合成4-(2-甲氧乙氧基)-吡啶-2-基胺(E1)



在氮氣下，將反應燒瓶中放入二乙二醇二甲醚(20 ml)及氫化鈉(含於石蠟油中之60%懸浮液，915 mg，23.0 mmol)。在室溫下緩慢添加含於二乙二醇二甲醚(10 ml)中之乙二醇單甲醚(1.16 g，15.3 mmol)之溶液。將混合物加熱至40°C及在此溫度下攪拌1小時。添加2-胺基-4-氯吡啶(980 mg，7.62 mmol)。將混合物加熱至160°C及在此溫度下攪拌20小時。允許反應混合物達到室溫及在真空下減少體積。將殘餘物用水及二氯甲烷處理。分離有機相及將水相用二氯甲烷萃取若干次。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥及蒸發。將殘餘物在矽膠管柱上利用乙酸乙酯/甲醇作為溶離劑層析，以得到呈棕色固體之4-(2-甲氧乙氧基)-吡啶-2-基胺；HPLC/MS (A) 0.79 min， $[M+H]^+$ 261。

【0155】

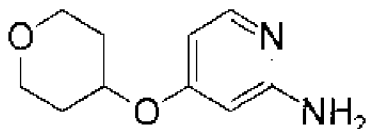
4-[(1,3-二甲氧基丙-2-基)氧基]吡啶-2-胺(E2)



該化合物係類似於E1製備；棕色油；HPLC/MS $[M+H]^+$ 213。

【0156】

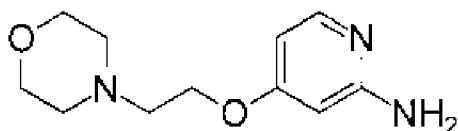
4-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-胺(E3)



該化合物係類似於E1製備；棕色油；HPLC/MS $[M+H]^+$ 195。

【0157】

4-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]吡啶-2-胺(E4)

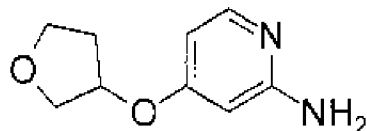


該化合物係類似於E1製備；灰白色晶體；HPLC/MS (A) 0.273 min, $[M+H]^+$ 224。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.03 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 4H), 2.66 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 4H)。

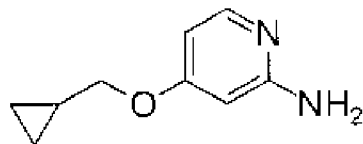
【0158】

4-(氧雜環戊烷-3-基氧基)吡啶-2-胺(E5)



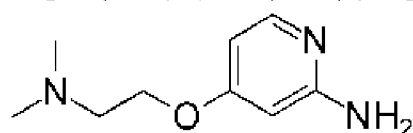
該化合物係類似於E1製備；棕色油；HPLC/MS $[M+H]^+$ 181。

【0159】

4-(環丙基甲氧基)吡啶-2-胺(**E6**)

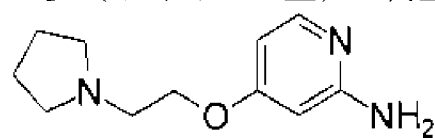
該化合物係類似於E1製備；白色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 165。

【0160】

4-[2-(二甲胺基)乙氧基]吡啶-2-胺(**E7**)

該化合物係類似於E1製備；黃色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 182。

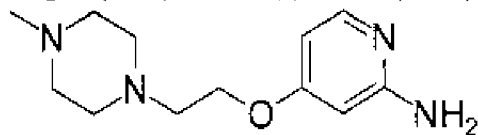
【0161】

4-[2-(吡咯啉-1-基)乙氧基]吡啶-2-胺(**E8**)

該化合物係類似於E1製備；淺橙色固體；UPLC/MS 0.113 min， $[M+H]^+$ 208。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.00 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.48 (m, 4H), 1.73 - 1.61 (m, 4H)。

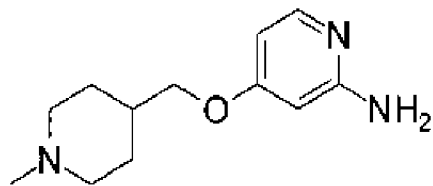
【0162】

4-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基]吡啶-2-胺(**E9**)

該化合物係類似於E1製備；淺棕色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 237。

【0163】

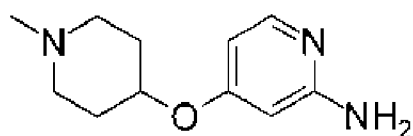
4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-2-胺(E10)



該化合物係類似於E1製備；白色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 222。

【0164】

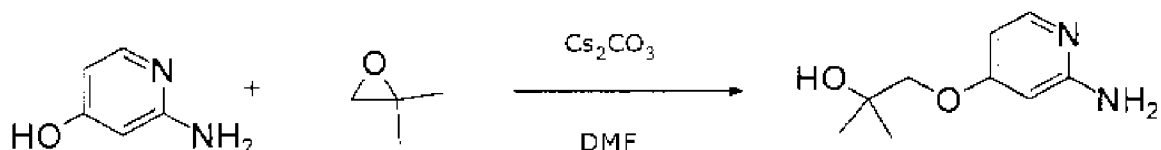
4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]吡啶-2-胺(E11)



該化合物係類似於E1製備；白色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 208。

【0165】

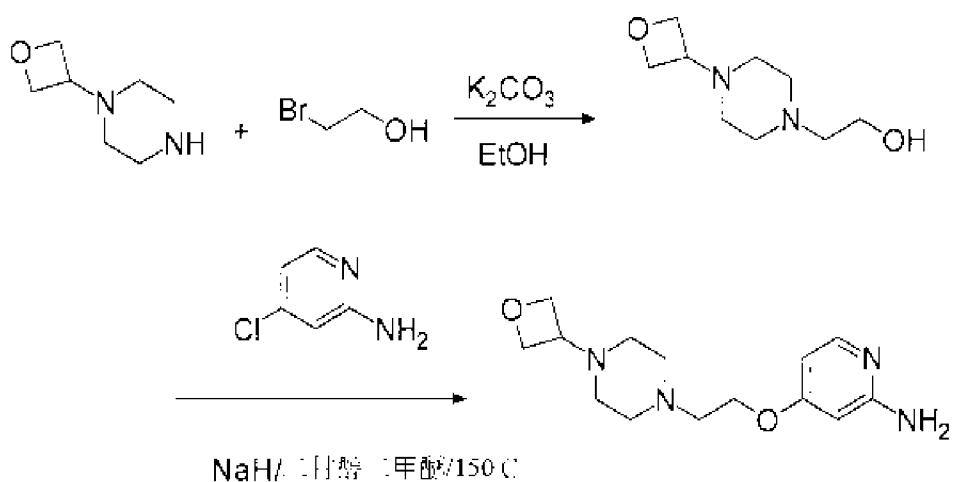
合成1-[(2-胺基吡啶-4-基)氧基]-2-甲基丙-2-醇(E12)



向含於DMF (5 ml)中之2-胺基吡啶-4-醇(200 mg, 1.73 mmol)之溶液中添加2,2-二甲基環氧乙烷(393 mg, 5.18 mmol)及碳酸銨(1.13 g, 3.46 mmol)及將所得漿液在40°C下攪拌18小時。過濾掉固體及用二氯甲烷洗滌。將濾液蒸發及在矽膠管柱上利用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑層析，以得到呈白色固體之1-[(2-胺基吡啶-4-基)氧基]-2-甲基丙-2-醇；HPLC/MS $[M+H]^+$ 183。

【0166】

合成2-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-基]乙-1-醇(E13)

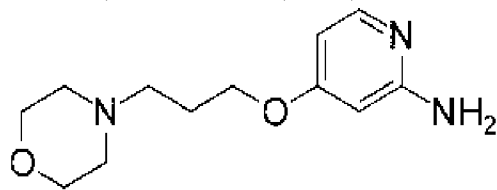


向含於乙醇(5 ml)中之1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶(284 mg, 1.73 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(554mg, 3.98 mmol)及2-溴乙-1-醇(524 mg, 3.98 mmol)及將所得漿液在40°C下攪拌18小時。過濾掉固體及用二氯甲烷洗滌。將濾液蒸發, 以得到呈白色固體之2-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-基]乙-1-醇; HPLC/MS $[M+H]^+$ 187。

【0167】 類似於E1之合成進行後續合成步驟, 以得到呈黃色油之4-{2-[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-1-基]乙氧基}吡啶-2-胺; HPLC/MS $[M+H]^+$ 279。

【0168】

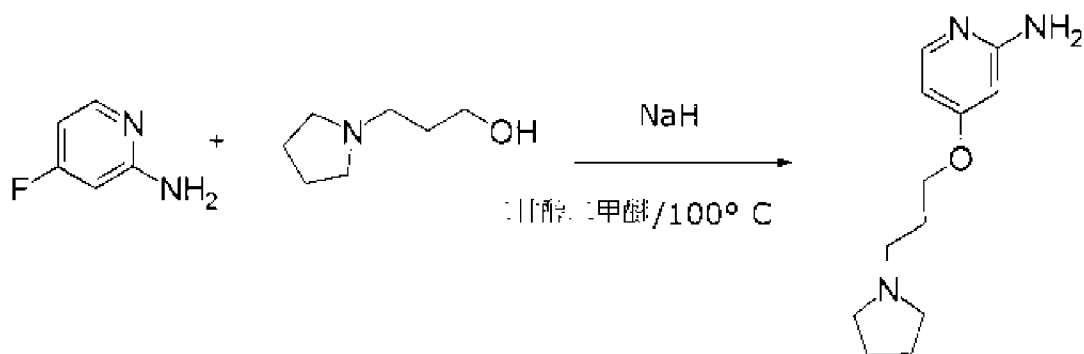
4-[3-(嗎啉-4-基)丙氧基]吡啶-2-胺(E14)



該化合物係類似於E1製備; 黃色固體; HPLC/MS $[M+H]^+$ 238。

【0169】

合成4-[3-(吡咯啶-1-基)丙氧基]吡啶-2-胺(E15)

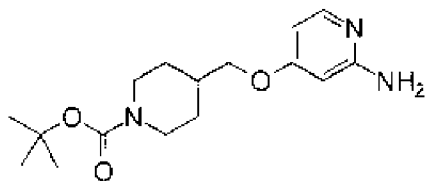


在氮氣下，將反應燒瓶中放入二乙二醇二甲醚(75 ml)及氫化鈉(含於石蠟油中之60%懸浮液，6.15 g，154 mmol)。緩慢添加3-(吡咯啶-1-基)丙-1-醇(10.2 g，79.1 mmol)及將混合物在室溫下攪拌1小時。逐滴添加含於二乙二醇二甲醚(60 ml)中之2-氨基-4-氟吡啶(8.87 g，79.1 mmol)之溶液。將混合物加熱至100°C及在此溫度下攪拌18小時。允許反應混合物冷卻至室溫及在真空下減少體積。將殘餘物溶於乙腈中。過濾掉固體及將濾液蒸發。將殘餘物溶於乙酸乙酯中及經硫酸鈉乾燥。過濾掉硫酸鈉及將濾液冷卻至0°C。隨後形成結晶固體，將其過濾掉，用冷乙酸乙酯洗滌及在真空下乾燥，以得到呈米色固體之4-[3-(吡咯啶-1-基)丙氧基]吡啶-2-胺；UPLC/MS 0.116 min，[M+H]⁺ 222。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.96 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 4H), 1.85 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 4H)。

【0170】

4-[[2-氨基吡啶-4-基]氧基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(E16)



該化合物係類似於E15製備；淺黃色固體；HPLC/MS(A) 1.24 min，

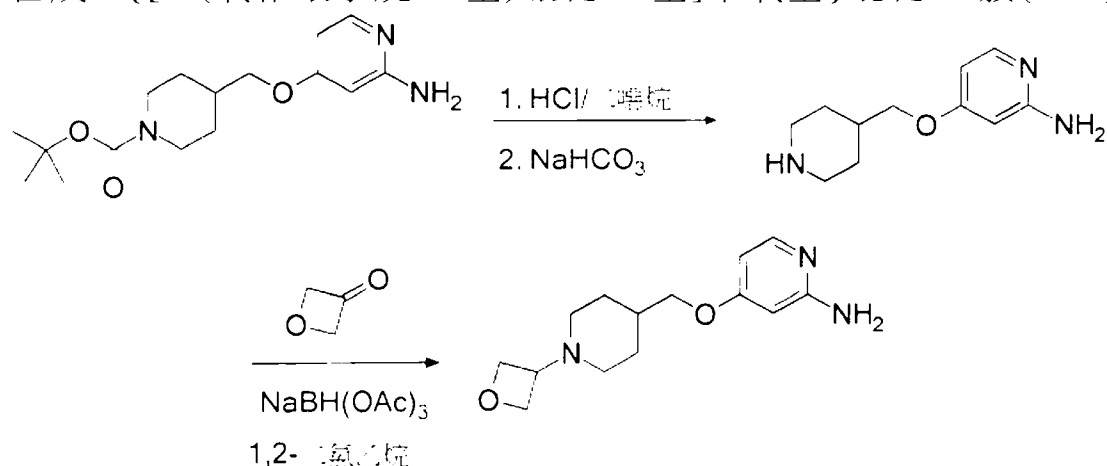
第 99 頁(發明說明書)

$[M+H]^+$ 308。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.10 - 3.92 (m, 4H), 3.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.72 (bs, 4H), 2.00 - 1.81 (m, 1H), 1.71 (dd, J = 13.4, 3.4 Hz, 4H), 1.12 (qd, J = 12.5, 4.3 Hz, 4H)。

【0171】

合成4-{{[1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-2-胺(E17)}



將4-{{[(2-胺基吡啶-4-基)氧基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(E16)} (1.80 g, 4.98 mmol)溶解於4N鹽酸二噁烷溶液(15 ml)中及在室溫下攪拌2小時。添加水及飽和碳酸氫鈉溶液以達到中性pH值。將混合物用乙酸乙酯萃取。將有機相蒸發，以得到呈黃色固體之4-[(哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-2-胺；HPLC/MS $[M+H]^+$ 208。

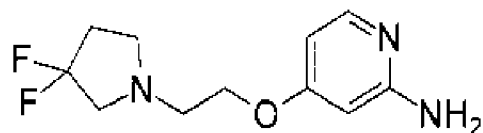
【0172】 將含於1,2-二氯乙烷(5 ml)中之4-[(哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-2-胺(1.00 g, 4.68 mmol)及氧雜環丁烷-3-酮(355 mg, 4.68 mmol)之溶液在室溫下攪拌2小時。添加3.96 g (18.7 mmol)三乙醯氧基硼氫化鈉及將所得混合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物用水及二氯甲烷處理。將有機相分離及蒸發。將殘餘物在矽膠管柱上利用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑層析，以得到呈黃色固體之4-{{[1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}}

第 100 頁(發明說明書)

吡啶-2-胺；HPLC/MS $[M+H]^+$ 264。

【0173】

4-[2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙氧基]吡啶-2-胺(**E18**)

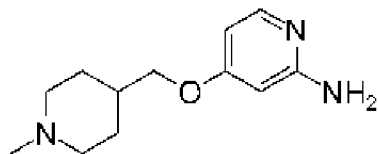


該化合物係類似於E1製備；橙色樹脂；UPLC/MS 0.164 min， $[M+H]^+$ 244。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 5.9, 2.3$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.02 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 4H), 2.22 (tt, $J = 15.3, 7.0$ Hz, 2H)。

【0174】

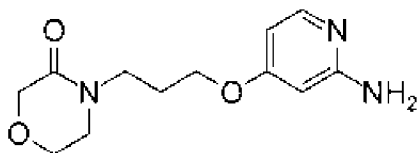
4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-2-胺(**E19**)



該化合物係類似於E15製備；黃色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 222。

【0175】

4-{3-[(2-胺基吡啶-4-基)氧基]丙基}嗎啉-3-酮(**E20**)



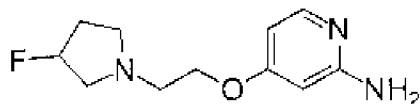
該化合物係類似於E15製備；無色樹脂；UPLC/MS 0.288 min， $[M+H]^+$ 252。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 5.9, 2.3$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.01 (s, 2H),

3.93 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.82 (dd, $J = 5.9, 4.3$ Hz, 2H), 3.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 1.93 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H)。

【0176】

4-[2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙氧基]吡啶-2-胺(**E21**)

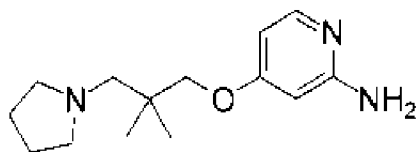


該化合物係類似於E15製備；無色樹脂；UPLC/MS 0.112 min， $[M+H]^+$ 226。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 5.9, 2.2$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.18 (dt, $J = 5.9, 6.3$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.97 - 2.80 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.65 (ddd, $J = 31.7, 11.6, 5.1$ Hz, 1H), 2.37 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.11 (ddq, $J = 27.8, 14.0, 7.0$ Hz, 1H), 1.85 (ddt, $J = 29.4, 14.3, 7.2$ Hz, 1H)。

【0177】

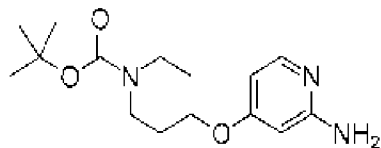
4-[2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙氧基]吡啶-2-胺(**E22**)



該化合物係類似於E15製備；黃色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 250。

【0178】

4-[(2-胺基吡啶-4-基)氧基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(**E23**)



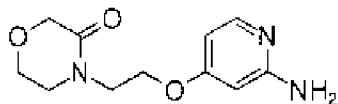
該化合物係類似於E15製備；灰白色固體；HPLC/MS(A) 1.17 min，

$[M+H]^+$ 294。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.51 (tt, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 3.64 (ddd, J = 13.4, 6.6, 4.3 Hz, 2H), 3.23 - 3.01 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.50 (ddt, J = 17.1, 8.6, 3.9 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

【0179】

4-{2-[(2-胺基吡啶-4-基)氧基]乙基}嗎啉-3-酮(**E24**)



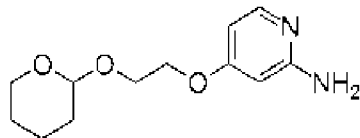
該化合物係類似於E15製備；灰白色固體；HPLC/MS(A) 0.76 min，

$[M+H]^+$ 238。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.87 - 3.74 (m, 2H), 3.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 2H)。

【0180】

4-[2-(噁烷-2-基氧基)乙氧基]吡啶-2-胺(**E25**)



該化合物係類似於E1製備；棕色油；HPLC/MS(A) 1.82 min，

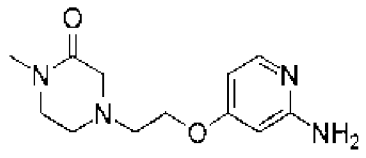
$[M+H]^+$ 239。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.63 (dd, J =

4.4, 3.1 Hz, 1H), 4.07 (td, J = 4.1, 1.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.62 (tdd, J = 9.9, 4.8, 2.7 Hz, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 5H)。

【0181】

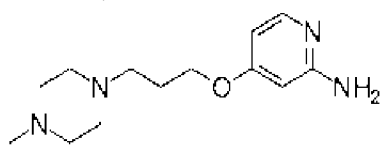
4-{2-[(2-胺基吡啶-4-基)氧基]乙基}-1-甲基哌啶-2-酮(E26)



該化合物係類似於E15製備；棕色樹脂；UPLC/MS 0.196 min，
[M+H]⁺ 251。

【0182】

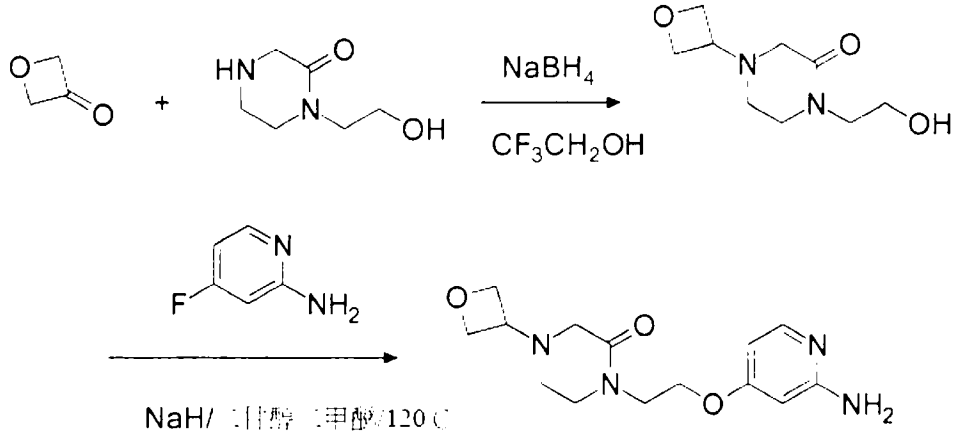
4-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]吡啶-2-胺(E27)



該化合物係類似於E15製備；白色固體；UPLC/MS 0.115 min，
[M+H]⁺ 251。

【0183】

合成1-{2-[(2-胺基吡啶-4-基)氧基]乙基}-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-2-酮(E28)

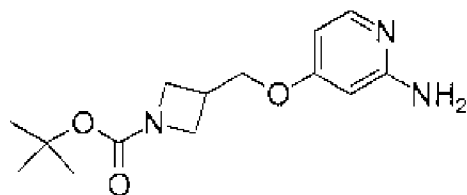


淺橙色蠟；HPLC/MS(A) 0.772 min， $[M+H]^+$ 293。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.53 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H)。

【0184】

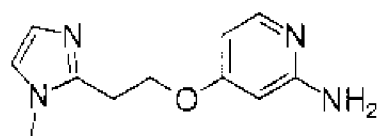
3-[[2-(胺基吡啶-4-基)氧基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(**E29**)



該化合物係類似於E15製備；灰白色粉末；UPLC/MS 0.407 min， $[M+H]^+$ 280。

【0185】

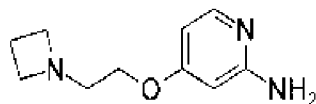
4-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基]吡啶-2-胺(**E30**)



該化合物係類似於E15製備；黃色油；HPLC/MS $[M+H]^+$ 219。

【0186】

4-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]吡啶-2-胺(**E31**)



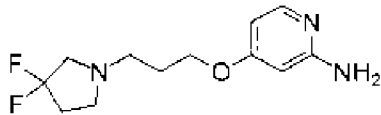
該化合物係類似於E15製備；黃色粉末；UPLC/S 0.109 min， $[M+2H]^{++}/297.5$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.08 (dd,

$J = 5.9, 2.3 \text{ Hz}, 1\text{H}$), $5.92 \text{ (d, } J = 2.2 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $5.72 \text{ (s, } 2\text{H})$, $3.85 \text{ (t, } J = 5.7 \text{ Hz, } 2\text{H})$, $3.16 \text{ (t, } J = 6.9 \text{ Hz, } 4\text{H})$, $2.66 \text{ (t, } J = 5.7 \text{ Hz, } 2\text{H})$, $1.96 \text{ (p, } J = 6.9 \text{ Hz, } 2\text{H})$ 。

【0187】

4-[3-(3,3-二氟吡咯-1-基)丙氧基]吡啶-2-胺(E32)



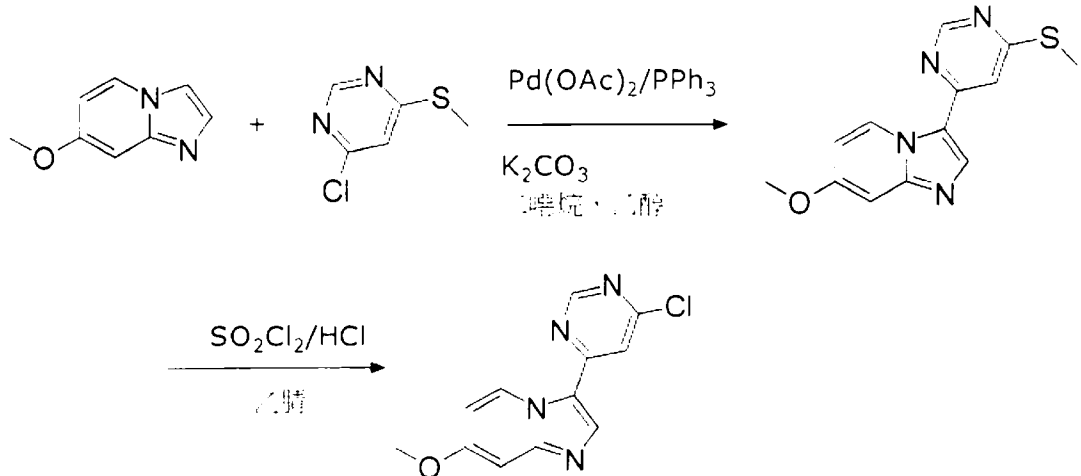
該化合物係類似於E15製備；米色固體；HPLC/MS(B) 0.165 min， $[\text{M}+\text{H}]^+ 258$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.09 (dd, $J = 5.9, 2.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 5.94 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 5.72 (s, 2H), 3.95 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 2.87 (t, $J = 13.5 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 2.69 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 2.53 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 2.22 (tt, $J = 15.4, 7.0 \text{ Hz}, 2\text{H}$), 1.84 (p, $J = 6.7 \text{ Hz}, 2\text{H}$)。

【0188】

氯-咪唑并吡啶基-嘧啶

合成3-(6-氯-嘧啶-4-基)-7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶(F1)



向含於1,4-二噁烷(34 ml)及乙醇(17 ml)之混合物中之7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶(3.70 g，25 mmol)及4-氯-6-甲基硫代嘧啶(6.02 g，37.5

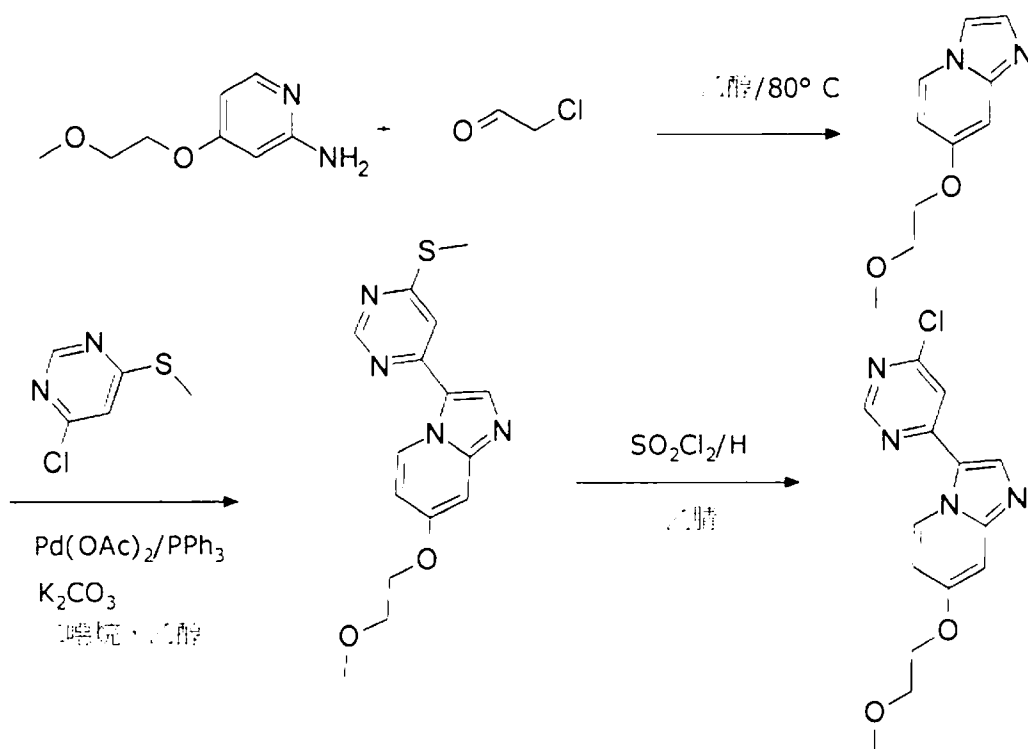
mmol)之溶液中添加碳酸鉀(6.91 g, 50.0 mmol)及三苯基膦(2.1 g, 8.0 mmol)。將懸浮液用氫氣沖洗及添加乙酸鈣(II) (898 mg, 4.00 mmol)。將混合物於密閉燒瓶中在100°C下攪拌18小時。允許反應混合物達到室溫及添加150 ml水。過濾掉所得沉澱，用水洗滌及乾燥。將殘餘物在矽膠管柱上利用甲醇/二氯甲烷作為溶離劑層析，以得到呈淺棕色固體之7-甲氧基-3-(6-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；HPLC/MS (A) 1.17 min, $[M+H]^+$ 273。

【0189】 向含於乙腈(31 ml)中之7-甲氧基-3-(6-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(3.23 g, 11.9 mmol)之懸浮液中添加37%鹽酸，接著立即添加硫醯氯(4.33 ml, 53.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌20分鐘及然後倒入冰水(150 ml)中。將混合物在室溫下攪拌45分鐘。添加飽和碳酸氫鈉溶液直至達到10至11之pH值為止。過濾掉所得沉澱及用水洗滌。將殘餘物自甲醇結晶，以得到呈灰白色固體之3-(6-氯-嘧啶-4-基)-7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶；HPLC/MS (A) 1.13 min, $[M+H]^+$ 261。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (dd, $J = 7.7, 0.7$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 2.7, 0.6$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

【0190】

合成3-(6-氯-嘧啶-4-基)-7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶(F2)



向含於乙醇(20 ml)中之4-(2-甲氧乙氧基)-吡啶-2-基胺(879 mg, 5.23 mmol)之溶液中添加氯乙醛(含於水中之約50%溶液, 903 mg, 5.75 mmol)。將混合物加熱至80°C及在此溫度下攪拌18小時。將反應混合物在真空下減少體積及將殘餘物用水及碳酸氫鈉溶液處理。分離有機相及將水相用二氯甲烷萃取兩次。將有機相經硫酸鈉乾燥及蒸發。將殘餘物在矽膠管柱上利用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑層析, 以得到呈棕色固體之7-(2-甲氧乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶;

UPLC-MS系統: Waters Acquity H Class-SQD

方法: 極性MS正極; 極性MS負極。

管柱: 管柱: BEH C-18 2,1-50 1,7 μm ; 管柱溫度: 40°C

溶離劑A: 水+ 0.1% HCOOH

溶離劑B: 乙腈+ 0.08% HCOOH

流率: 0.9 ml/min

梯度: 0分鐘4% B, 於1分鐘內上至100% B

直至1.3分鐘100% B

直至1.4分鐘至4% B

直至2分鐘4% B

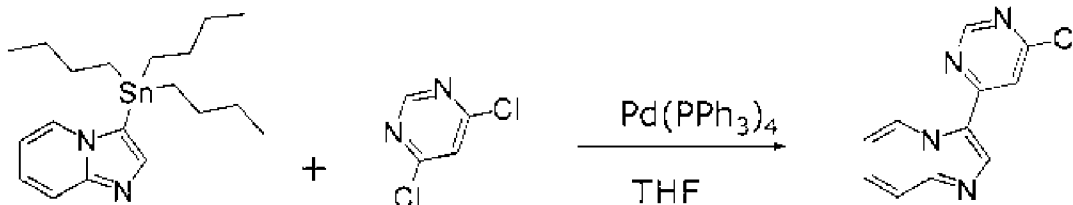
Rt = 0.556 min , [M+H]⁺ 193 。

【0191】 類似於3-(6-氯-嘓啶-4-基)-7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶(F1)之合成進行剩餘步驟；淺棕色固體；HPLC/MS (A) 1.14 min , [M+H]⁺ 305 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 4.36 - 4.16 (m, 2H), 3.83 - 3.55 (m, 2H), 3.33 (s, 3H) 。

【0192】

合成4-氯-6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘓啶(F3)

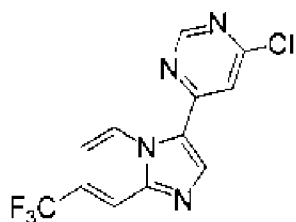


在氮氣下，向含於DMF (25 ml)中之3-(三丁基錫烷基)咪唑并[1,2-a]吡啶(11.0 g , 20.3 mmol)及4,6-二氯嘓啶(4.80 g , 30.6 mmol)之溶液中添加肆(三苯基膦)鈰(1.64 g , 1.42 mmol)。將反應混合物在110°C下攪拌16小時。允許反應混合物達到室溫及在真空下濃縮。將殘餘物在矽膠管柱上利用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑層析，以得到呈灰白色固體之4-氯-6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘓啶；HPLC/MS [M+H]⁺ 231 。

【0193】

4-氯-6-[7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘓啶(F4)

第 109 頁(發明說明書)

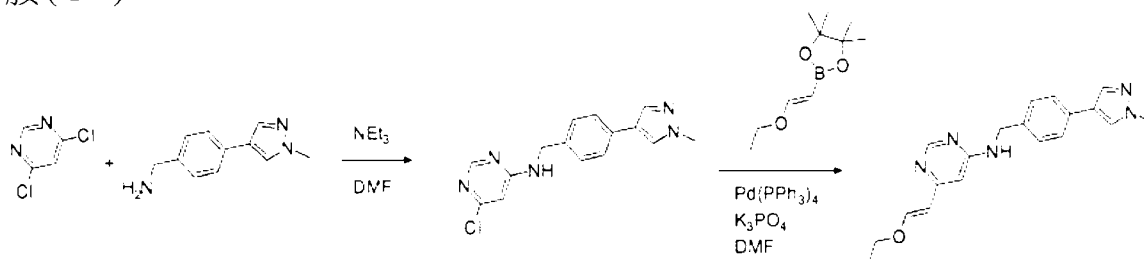


此化合物係類似於**F1**製備；灰白色固體；HPLC/MS (A) 1.66 min，
[M+H]⁺ 299。

【0194】

乙氧基-乙烯基-嘧啶

6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(**G1**)



向含於DMF (80 ml)中之1-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基]甲胺(10.8 g，54.6 mmol) (D1)及4,6-二氯嘧啶(8.95 g，60.1 mmol)之懸浮液中添加三甲胺(9.09 ml，65.6 mmol)及將反應混合物在30°C下攪拌2小時。過濾掉固體及用DMF洗滌。將濾液在真空下蒸發及將殘餘物用水處理及在室溫下攪拌15分鐘。過濾掉沉澱，用水洗滌及在真空下乾燥。將殘餘物於第三丁基甲基醚中漿化及攪拌10分鐘。過濾掉固體，用第三丁基甲基醚洗滌及在真空下乾燥，以得到呈米色固體之6-氯-N-{[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-苯基]-甲基}-嘧啶-4-胺；HPLC/MS (B) 0.682 min，M+H]⁺ 300。

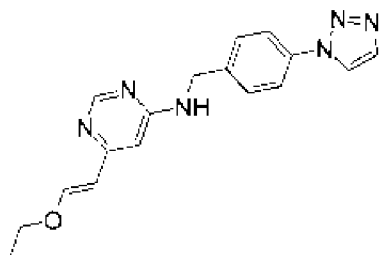
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

【0195】 將含於DMF中之6-氯-N-{{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-甲基}-嘧啶-4-胺(5.15 g, 17.2 mmol)、(E)-1-乙氧基乙烯-2-二羥基硼酸頻哪醇酯(5.11 g, 25.8 mmol)及三磷酸三鉀(7.30 g, 34.4 mmol)之懸浮液用氫氣沖洗。添加肆(三苯基磷)-鈾(994 mg, 0.86 mmol)。將反應混合物加熱至100°C及在此溫度下攪拌16小時。允許反應混合物達到室溫及用水處理。過濾掉沉澱及乾燥。將濾液用二氯甲烷萃取若干次。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥及蒸發。將殘餘物與早期獲得之沉澱合併及在矽膠管柱上利用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑層析。將含有溶離份之產物合併及蒸發。將殘餘物用第三丁基甲基醚研磨，以得到呈米色結晶固體之6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-N-{{[4-(1-甲基-1H-吡唑基-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺；HPLC/MS (B) 0.696 min, $[M+H]^+$ 336。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.19 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.93 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

【0196】

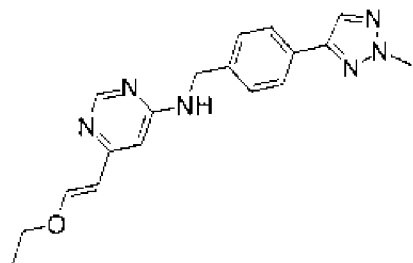
6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-N-{{[4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(G2)



該化合物係類似於G1製備；黃色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 323。

【0197】

6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(**G3**)

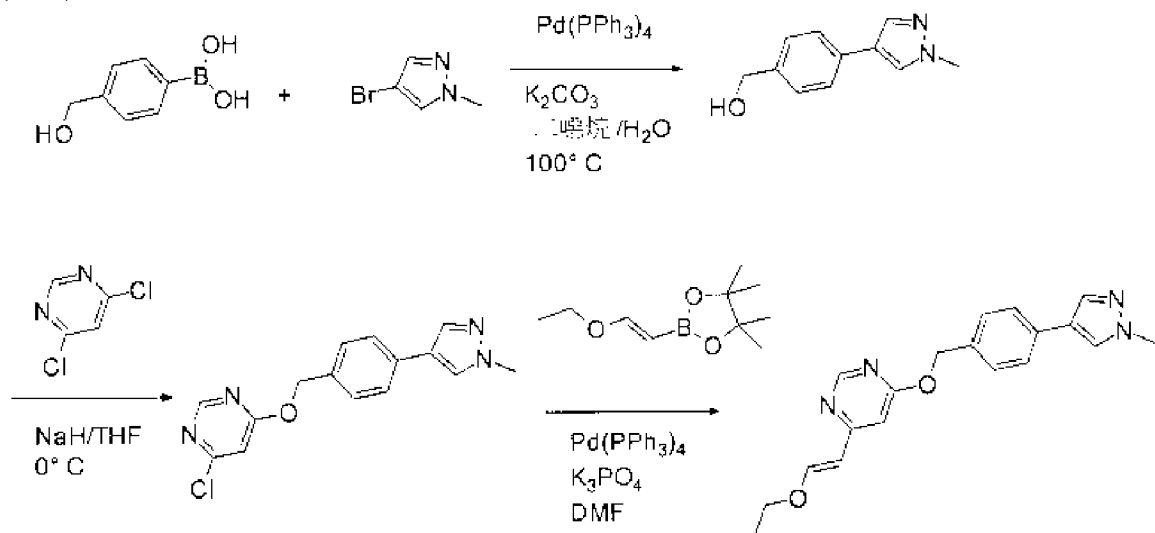


該化合物係類似於**G1**製備；灰白色結晶固體；HPLC/MS (B) 0.708 min, $[M+H]^+$ 337。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.69 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.66 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.93 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

【0198】

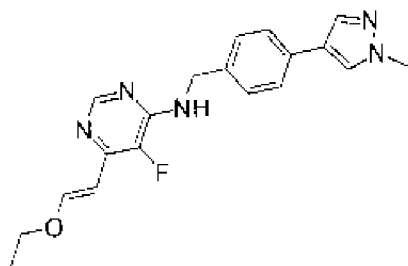
4-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-6-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲氧基}嘧啶(**G4**)



棕色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 337。

【0199】

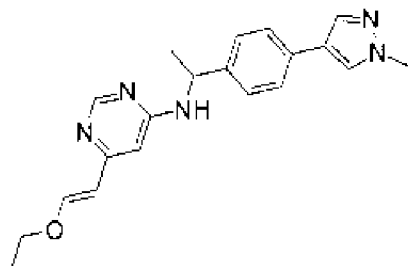
6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-5-氟-N-[[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基]嘧啶-4-胺(**G5**)



該化合物係類似於**G1**製備；灰白色粉末；UPLC/MS 0.635 min， $[M+H]^+$ 354。

【0200】

6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-N-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]乙基}嘧啶-4-胺(**G6**)

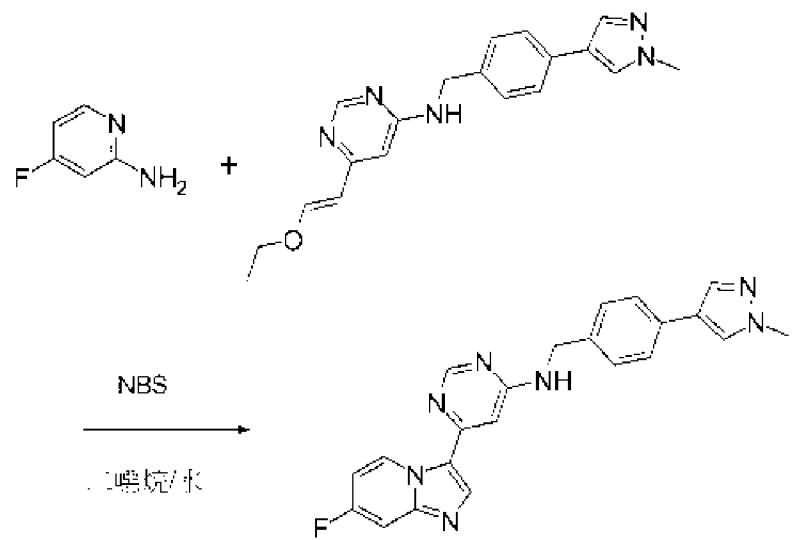


該化合物係類似於**G1**自**D32**製備；棕色油；HPLC/MS $[M+H]^+$ 350。

【0201】

氟咪唑并吡啶

6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-[[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基]嘧啶-4-胺(**H1**)

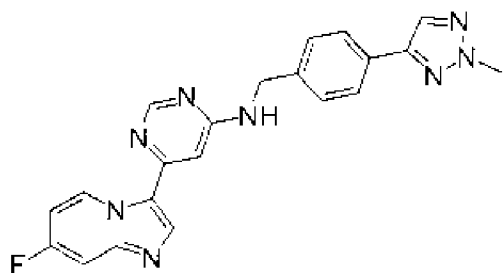


將含於1,4-二噁烷(4.5 ml)及水(1.5 ml)之混合物中之6-[(E)-2-乙氧基
乙烯基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(**G1**) (335
mg , 1.00 mmol)之懸浮液冷卻至0°C及歷時15分鐘之時間分部分添加N-溴
琥珀醯亞胺(196 mg , 1.10 mmol)。於最後一次添加後，將反應混合物在
0°C下攪拌20分鐘。添加2-胺基-4-氟吡啶(118 mg , 1.00 mmol)。將反應
溶液加熱至60°C及在此溫度下攪拌2小時。允許反應混合物達到溫度及倒
入1N NaOH水溶液(25 ml)中。將所得混合物攪拌若干小時。過濾掉所得
固體物質，用水洗滌，乾燥及在矽膠管柱上利用二氯甲烷/甲醇作為溶離
劑層析，以得到呈淺黃色結晶固體之6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-
{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺；HPLC/MS(B) 0.794
min , [M+H]⁺ 400 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 - 9.85 (m, 1H), 8.55 (s, 1H),
8.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.9 Hz,
1H), 7.57 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J =
7.8 Hz, 2H), 7.15 (td, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.55
(d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H) 。

【0202】

6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(**H2**)

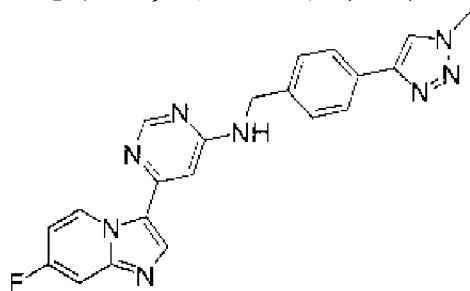


該化合物係類似於**H1**製備；灰白色粉末；UPLC/MS 0.574 min， $[M+H]^+$ 401。

^1H NMR (700 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (td, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 3H)。

【0203】

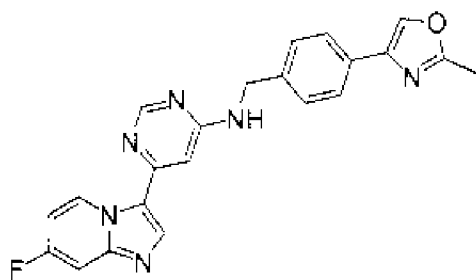
6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(**H3**)



該化合物係類似於**H1**製備；棕色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 401。

【0204】

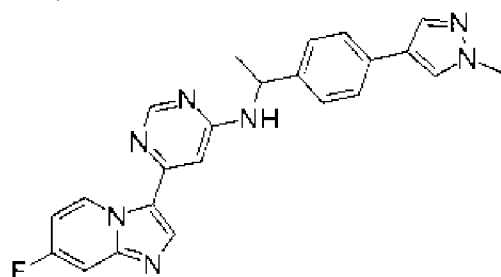
6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(**H4**)



該化合物係類似於**H1**之替代合成自中間體**D22**製備；黃色固體；
HPLC/MS $[M+H]^+$ 401。

【0205】

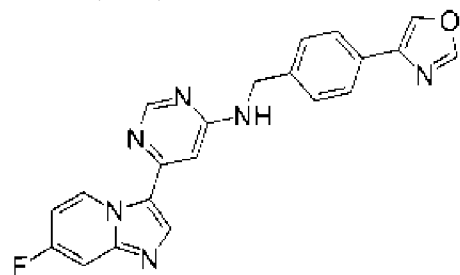
6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]乙基}嘧啶-4-胺(**H5**)



該化合物係類似於**H1**自**G6**製備；棕色油；HPLC/MS $[M+H]^+$ 414。

【0206】

6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(**H6**)

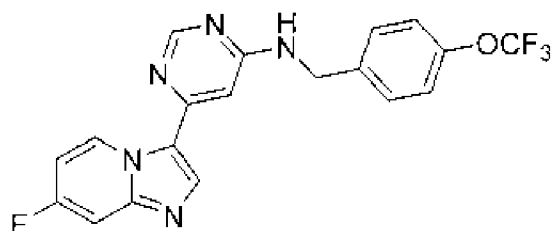


該化合物係類似於**H1**之替代合成自中間體**D29**製備；棕色固體；
HPLC/MS $[M+H]^+$ 387。

【0207】

6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}嘧

啖-4-胺(H7)

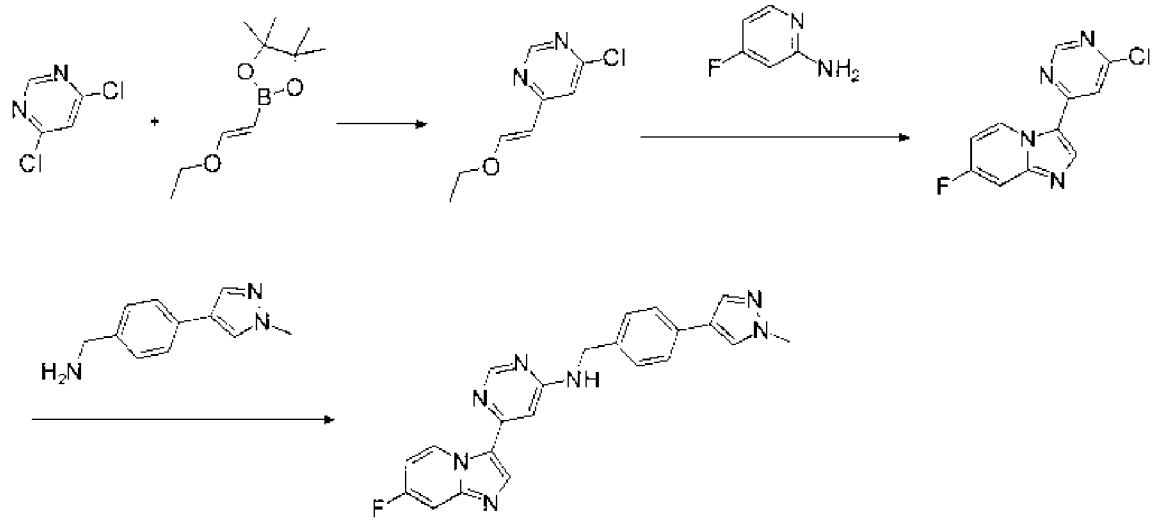


該化合物係類似於**H1**之替代合成自[4-(三氟甲氧基)苯基]甲胺製備；
棕色固體；HPLC/MS [M+H]⁺ 404。

【0208】

替代合成氟咪唑并吡啶

6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}啖-4-胺(「H1」)



向含於二噁烷(90 ml)中之4,6-二氯啖(9.87 g，66.3 mmol)及2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環(12.5 g，63.1 mmol)之溶液中添加水(10 ml)及磷酸三鉀(26.8 g，126 mmol)。將氫氣鼓泡通過混合物及添加肆(三苯基磷)-鈾(3.65 g，3.16 mmol)。將混合物加熱至80℃及在此溫度下在氫氣氛圍下攪拌3小時。允許反應混合物達到室溫及在真空下濃縮。將殘餘物分配在水與二氯甲烷之間。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥及蒸發。將殘餘物在矽膠管柱上利用環己烷/乙酸乙酯作為

溶離劑層析，以得到呈灰白色結晶固體之4-氯-6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]嘧啶；UPLC/MS 0.645 min，[M+H]⁺ 185。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 4H)。

【0209】向含於二噁烷(375 ml)中之4-氯-6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]嘧啶(9.70 g，52.5 mmol)之溶液中添加水及(125 ml)及N-溴琥珀醯亞胺(8.88 g，49.9 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時。然後，添加4-氟吡啶-2-胺(7.07 g，63.1 mmol)。將反應混合物加熱至60°C及在此溫度下攪拌2小時。允許反應混合物達到室溫及添加飽和碳酸鈉溶液以達到9之pH值。將混合物在真空下濃縮。過濾掉固體，用水洗滌及在真空下乾燥。將殘餘物用少量乙腈及少量第三丁基甲基醚研磨，以得到呈棕色粉末之4-氯-6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶；UPLC/MS 0.577 min，[M+H]⁺ 249。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (ddd, J = 7.8, 6.0, 0.8 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 9.7, 2.8, 0.7 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H)。

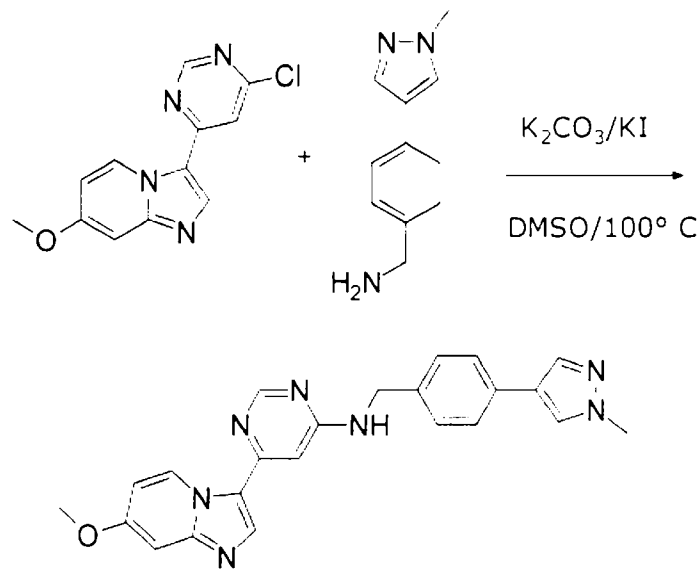
【0210】向含於N,N-二甲基乙醯胺(4 ml)中之4-氯-6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶(497 mg，2.00 mmol)及1-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基]甲胺(D1，497 mg，2.00 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(553 mg，4.00 mmol)及將所得混合物在80°C下加熱16小時。允許反應混合物達到室溫及添加水。過濾掉所得沉澱，用水洗滌及在真空下乾燥。將殘餘物在矽膠管柱上利用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑層析，以得到呈淺黃色結晶固

體之6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-[[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基]嘧啶-4-胺；HPLC/MS(B) 0.794 min，[M+H]⁺ 400。

【0211】

實例1

合成[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A1」)



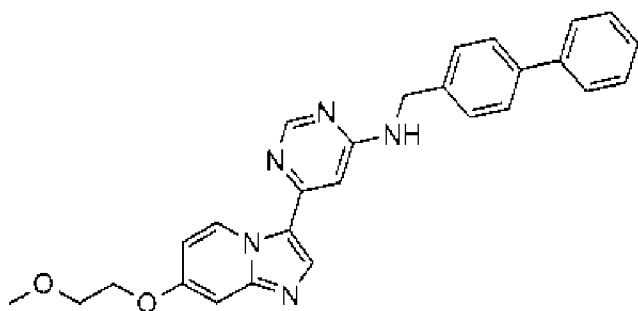
向含於二甲亞碸(1.3 ml)中之4-氯-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶(F1) (75.6 mg，0.29 mmol)及1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]甲胺(D1) (56 mg，0.30 mmol)之溶液中添加碳酸鉀(81 mg，0.59 mmol)及碘化鉀(5.0 mg，30 μmol)。將混合物加熱至100°C及在此溫度下攪拌18小時；允許反應混合物達到室溫及用過量水處理。過濾掉所得沉澱及用水洗滌。將殘餘物在矽膠管柱上利用甲醇/二氯甲烷作為溶離劑層析，以得到呈淺黃色粉末之[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺；HPLC/MS(A) 1.23 min，[M+H]⁺ 412。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s,

1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

【0212】 類似地製備下列化合物：

N-([1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺(「A2」)

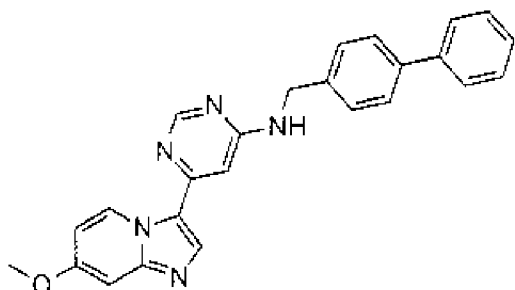


自**F2**；淺棕色粉末；HPLC/MS (A) 1.99 min，[M+H]⁺ 452。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 4H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 3.33 (s, 3H)。

【0213】

N-([1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(「A3」)

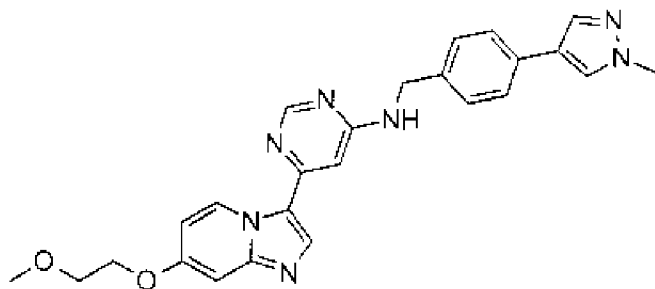


自**F1**；灰白色晶體；HPLC/MS (A) 1.55 min， $[M+H]^+$ 408。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 5H), 7.52 - 7.40 (m, 7H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)。

【0214】

6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A4」)

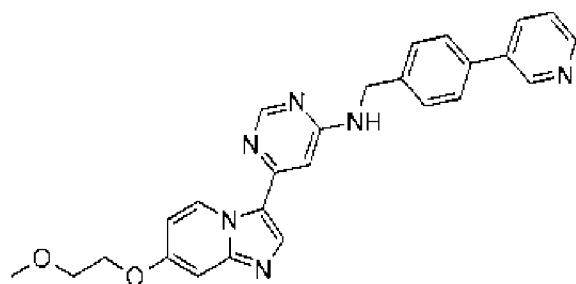


自**D1**及**F2**；淺黃色固體；HPLC/MS (A) 1.30 min， $[M+H]^+$ 456。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.32 (s, 3H)。

【0215】

6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(吡啶-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A5」)

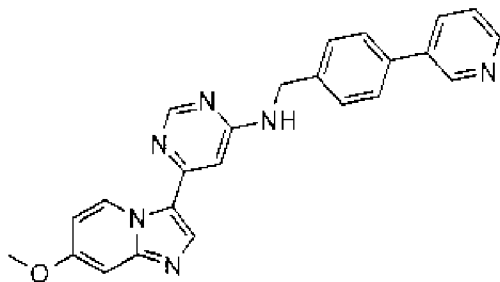


自**F2**，淺黃色固體；HPLC/MS (A) 1.15 min， $([M+2H]^{2+})/2227$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.87 (dd, $J = 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.93 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 2H), 3.33 (s, 3H)。

【0216】

6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-[[4-(吡啶-3-基)苯基]甲基]嘧啶-4-胺(「A6」)



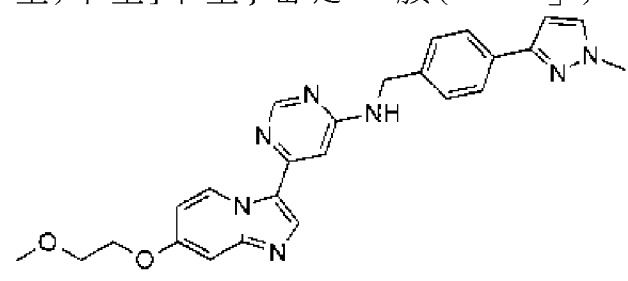
自**F1**；灰白色固體；HPLC/MS (A) 1.06 min， $[M+H]^+$ 409。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.87 (dd, $J = 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (ddd, $J = 7.9, 2.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.93 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 5.9$ Hz,

2H), 3.87 (s, 3H)。

【0217】

6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{{4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基}甲基}嘧啶-4-胺(「A7」)

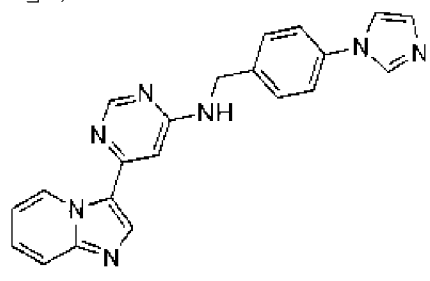


(自F2)；淺黃色固體；HPLC/MS (A) 1.06 min，[M+H]⁺ 456。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 - 9.63 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.90 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.33 (s, 3H)。

【0218】

(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-咪唑-1-基-苄基)-胺(「A8」)

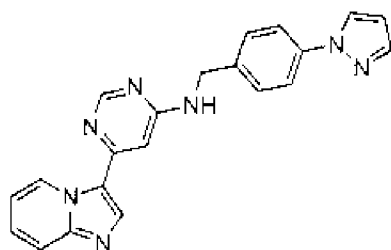


自F3；灰白色固體；HPLC/MS [M+H]⁺ 368。

【0219】

(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-胺

(「A9」)

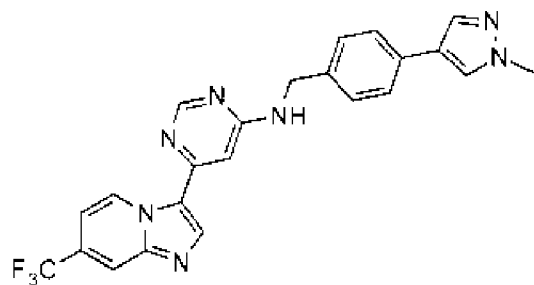


自**F3**；灰白色固體；熔點217至219℃；HPLC/MS $[M+H]^+$ 368。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.86 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.62 (s, 2H)。

【0220】

N-{[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺(「A10」)



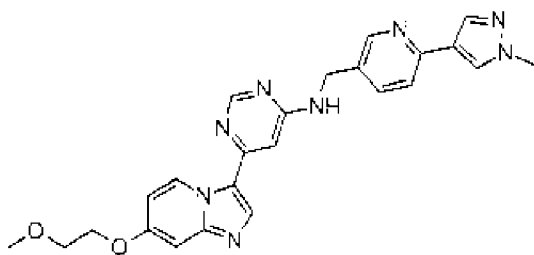
自**F4**及**D1**；白色固體；HPLC/MS (A) 1.64 min, $[M+H]^+$ 450。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 2H), 3.85 (s, 3H)。

【0221】

6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-4-胺(「A11」)

第 124 頁(發明說明書)

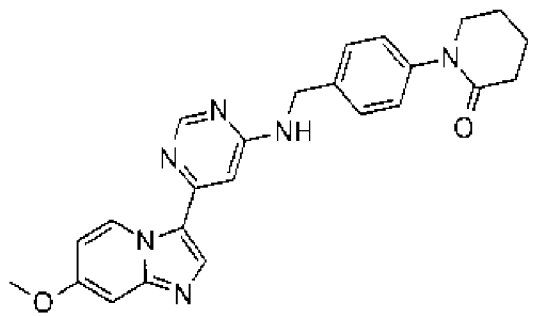


自**F2**；灰白色粉末；HPLC/MS (A) 1.02 min，[M+H]⁺ 457。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.56 – 8.49 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28 – 4.16 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 – 3.64 (m, 2H)。

【0222】

1-(4-{[(6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)胺基]甲基}苯基)哌啶-2-酮(「A12」)

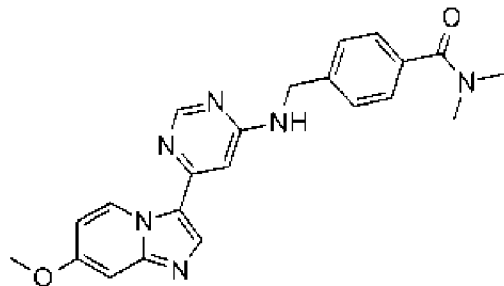


自**F1**；淺棕色粉末；HPLC/MS (A) 1.18 min，[M+H]⁺ 429。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 – 7.16 (m, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.61 – 4.46 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.63 – 3.49 (m, 2H), 2.36 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 4H)。

【0223】

4-{{[(6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)胺基]甲基}-N,N-二甲基苯甲醯胺(「A13」)

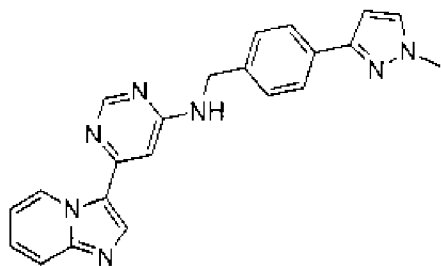


自**F1**；灰白色固體；HPLC/MS (A) 1.19 min，[M+H]⁺ 403。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.20 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 4H), 7.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.90 (s, 3H)。

【0224】

(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苄基]-胺(「A14」)

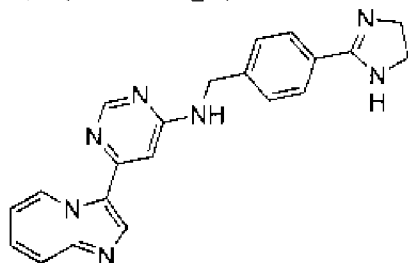


自**F3**；白色固體；熔點165至166°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 382。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.86 - 7.66 (m, 5H), 7.37 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

【0225】

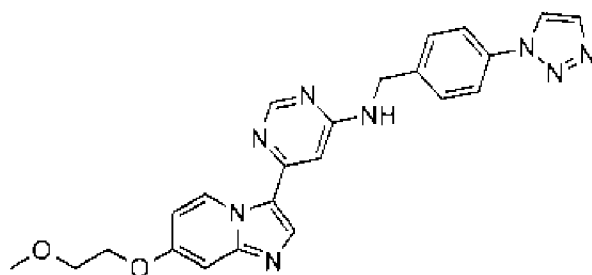
4-[4,5-二氫-1H-咪唑-2-基]-苄基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺(「A15」)



自F3；白色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 370。

【0226】

6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A16」)



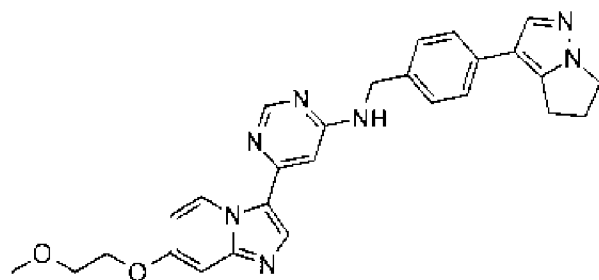
自F2；淺黃色固體；HPLC/MS (A) 1.17 min, $[M+H]^+$ 443。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.92 - 7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.51 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.8, 2.6$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.32 - 4.14 (m, 2H), 3.87 - 3.51 (m, 2H), 3.32 (s, 3H)。

【0227】

6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-[(4-{4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡啶-3-基}苯基)甲基]嘧啶-4-胺(「A17」)

第 127 頁(發明說明書)

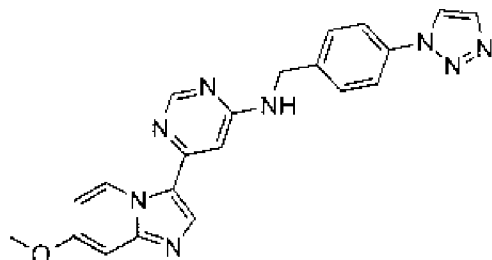


自**F2**及**D3**；淺黃色固體；HPLC/MS (A) 1.29 min， $[M+H]^+$ 482。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.24 - 4.18 (m, 2H), 4.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H)。

【0228】

6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A18」)

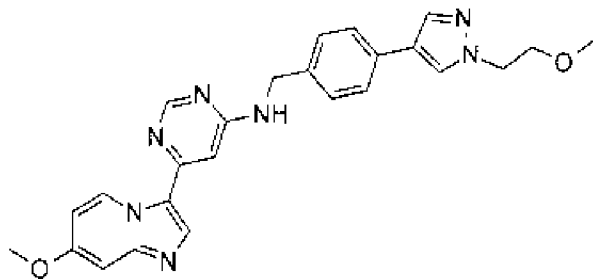


自**F1**；淺棕色固體；HPLC/MS (A) 1.18 min， $[M+H]^+$ 399。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

【0229】

{4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(「A19」)

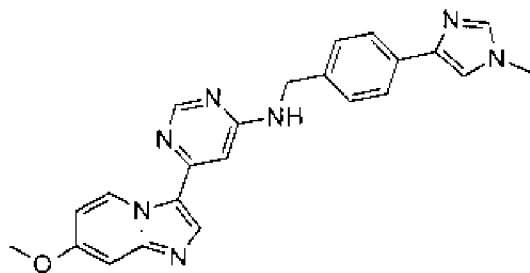


自 **F1** 及 **D4**；灰白色固體；熔點212至213℃；HPLC/MS $[M+H]^+$ 456。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.25 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H)。

【0230】

[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-苄基]-胺(「A20」)



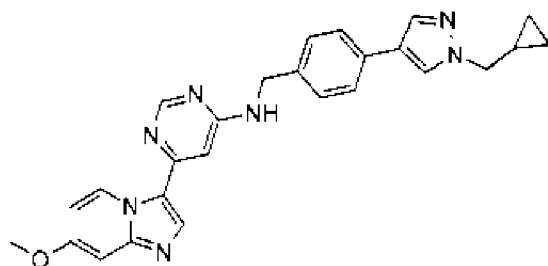
自 **F1** 及 **D5**；淺黃色固體；熔點234至235℃；HPLC/MS $[M+H]^+$ 412。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.87 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H),

7.60 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.80 (dd, $J = 7.6, 2.4$ Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H)。

【0231】

[4-(1-環丙基甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(「A21」)

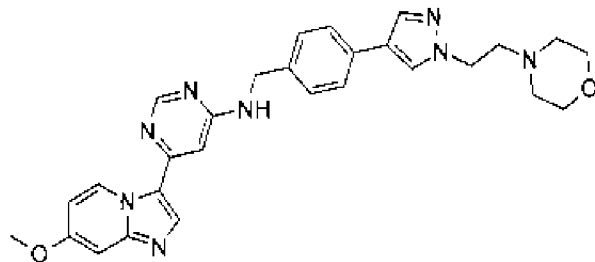


自**F1**及**D6**；白色固體；熔點248至249°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 452。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.16 (s, 2 H), 7.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H), 7.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2 H), 3.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 1.29-1.21 (m, 1 H), 0.55 - 0.51 (m, 2 H), 0.37 - 0.34 (m, 2 H)。

【0232】

[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-{4-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-胺(「A22」)

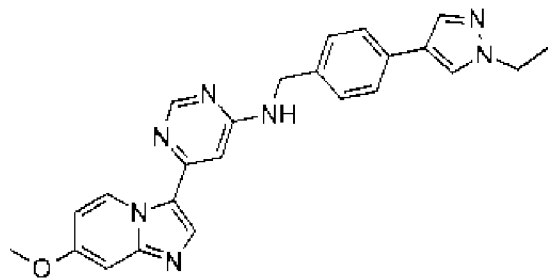


自**F1**及**D7**；白色固體；熔點217至218°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 511。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.22 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.57 - 3.50 (m, 4H), 2.72 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H)。

【0233】

[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(「A23」)

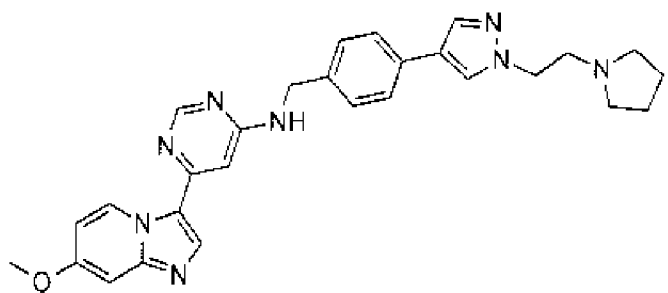


自**F1**；淺黃色固體；熔點251至252°C；HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 7.89 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

【0234】

[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-{4-[1-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-胺(「A24」)

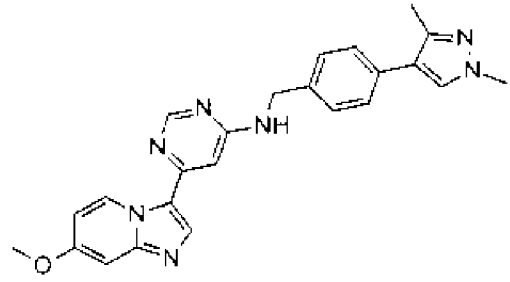


自**F1**及**D8**；白色固體；熔點203至205℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 495。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (d, J = 0.9 Hz, 2 H), 7.88 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 7.55 - 7.49 (m, 2 H), 7.35 - 7.33 (m, 2 H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 2.83 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.50 - 2.45 (m, 4 H), 1.66 - 1.62 (m, 4 H)。

【0235】

[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(「A25」)

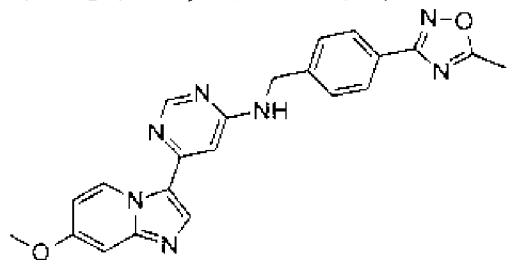


自**F1**；白色固體；熔點264至265℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 426。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.37 (s, 4H), 7.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

【0236】

6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A26」)

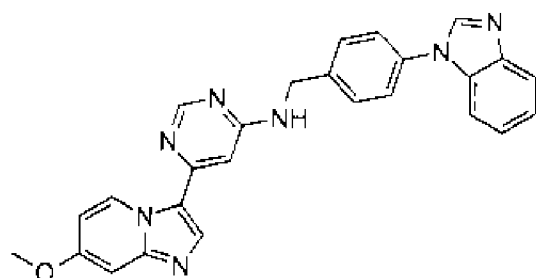


自**F1**；灰白色固體；HPLC/MS (A) 1.28 min， $[M+H]^+$ 414。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 - 7.90 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7$, 2.6 Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。

【0237】

N-{[4-(1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(「A27」)

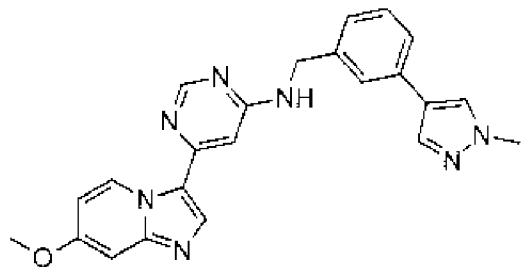


自**F1**；灰白色固體；HPLC/MS (A) 1.21 min， $[M+H]^+$ 448。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 5H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.7$, 2.7 Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H)。

【0238】

[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A28」)

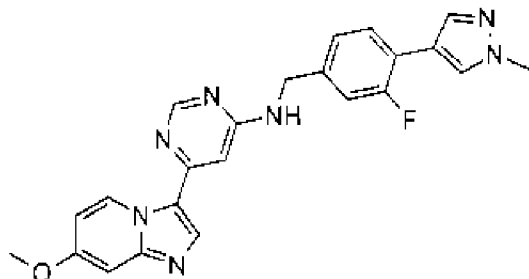


自 **F1** 及 **D9**；淺黃色固體；熔點 258 至 259°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 412。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 6H)。

【0239】

N-{{3-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基}甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(「A29」)



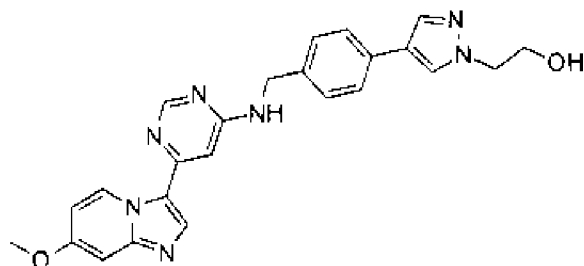
自 **F1** 及 **D10**；灰白色粉末；UPLC/MS 0.799 min， $[M+H]^+$ 430。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 6.2$

Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 1.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)。

【0240】

2-[4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基)-吡唑-1-基]-乙醇(「A30」)

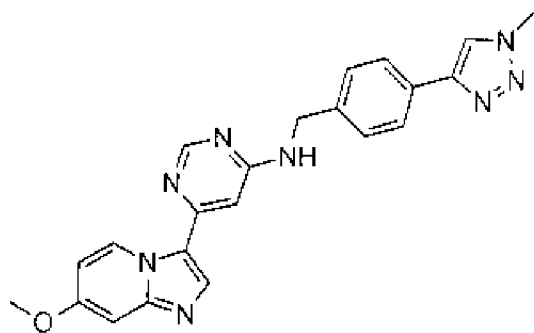


自 **F1** 及 **D11**；灰白色固體；熔點 257 至 258°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 442。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.14 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 - 3.71 (m, 2H)。

【0241】

[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A31」)

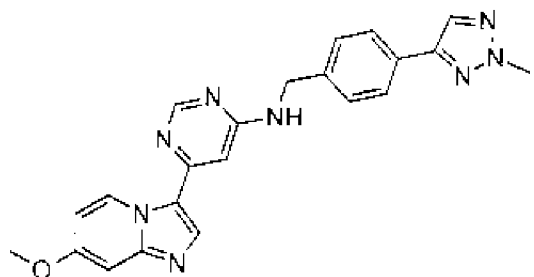


自 **F1** 及 **D12** ；白色固體 ；熔點 254 至 255°C ； HPLC/MS $[M+H]^+$ 413 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.93 - 6.91 - 6.90 (m, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.87 (s, 3H) 。

【0242】

[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A32」)

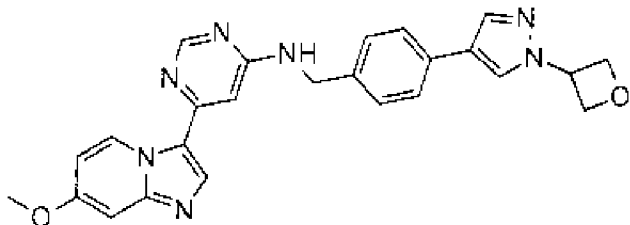


(自 **F1** 及 **D2**) ；白色固體 ；熔點 253 至 254°C ； HPLC/MS $[M+H]^+$ 413 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 - 8.17 (m, 2H), 7.93 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.87 (s, 3H) 。

【0243】

6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-({4-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}甲基)嘧啶-4-胺(「A33」)

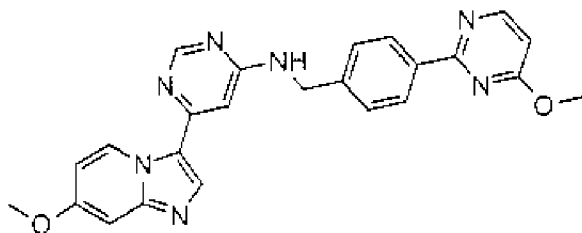


自**F1**及**D13**；淺黃色粉末；UPLC/MS 0.478 min， $[M+H]^+$ 454。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7$, 2.6 Hz, 1H), 5.62 - 5.50 (m, 1H), 4.97 - 4.81 (m, 4H), 4.55 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)。

【0244】

6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-([4-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基]甲基)嘧啶-4-胺(「A34」)



自**F1**及**D14**；淺黃色固體；UPLC/MS 0.500 min， $[M+H]^+$ 441。

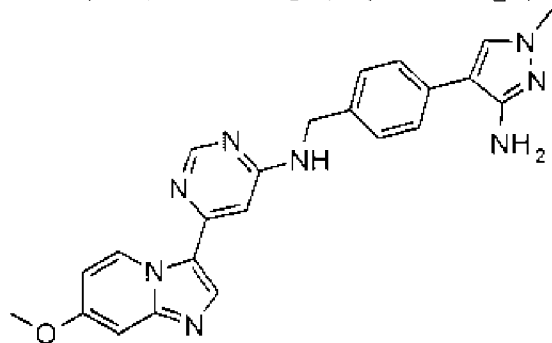
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.95 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7$, 2.6

第 137 頁(發明說明書)

Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.87 (s, 3H)。

【0245】

[4-(3-胺基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(「A35」)

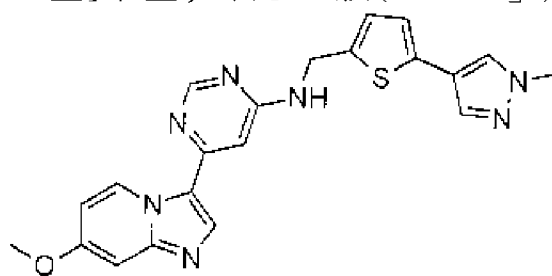


自 **F1** 及 **D15**；白色固體；熔點 271 至 272°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 427。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (s, 3H)。

【0246】

6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-基]甲基}嘧啶-4-胺(「A36」)



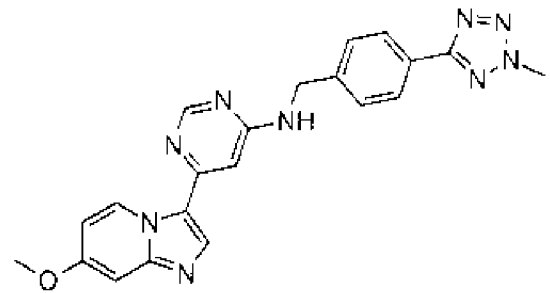
自 **F1** 及 **D16**；淺黃色固體；HPLC/MS (A) 1.24 min, $[M+H]^+$ 418。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.56 (s,

1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。

【0247】

6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A37」)

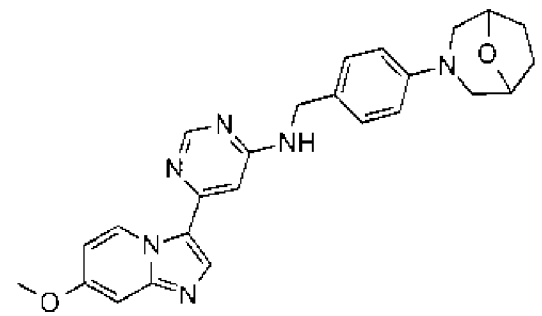


自**F1**及**D17**；黄色粉末；UPLC/MS 0.476 min，[M+H]⁺ 414。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.93 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

【0248】

[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-苄基]-胺(「A38」)

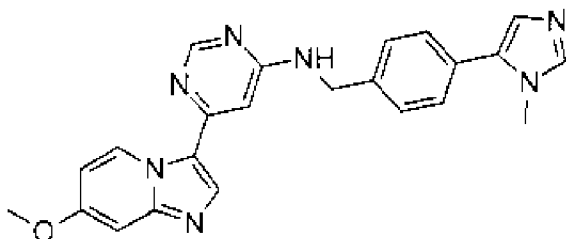


自 **F1** 及 **D18** ；黃色固體 ；熔點 201 至 202℃ ；HPLC/MS $[M+H]^+$ 443 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 - 8.02 (m, 1H), 7.77 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.92 - 6.66 (m, 4H), 4.51 - 4.27 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 1.93 - 1.71 (m, 4H) 。

【0249】

6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A39」)

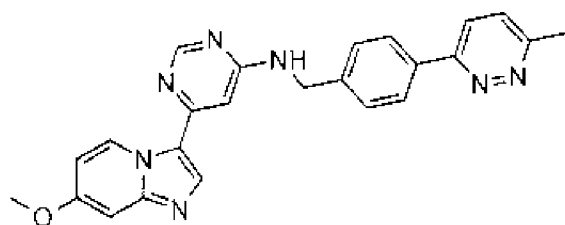


自 **F1** 及 **D19** ；黃色粉末 ；UPLC/MS 0.342 min , $([M+2H]^{2+})/2$ 206.5 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.67 - 7.43 (m, 5H), 7.28 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (s, 3H) 。

【0250】

6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(6-甲基嗒嗪-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A40」)

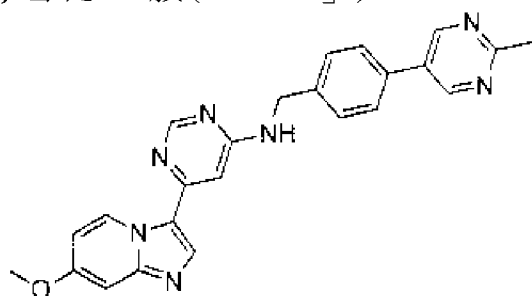


自**F1**及**D20**；灰白色树脂；UPLC/MS 0.452 min， $[M+H]^+$ 424。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.70 (bs, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)。

【0251】

6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基咪唑-5-基)苯基]甲基}咪唑-4-胺(「A41」)

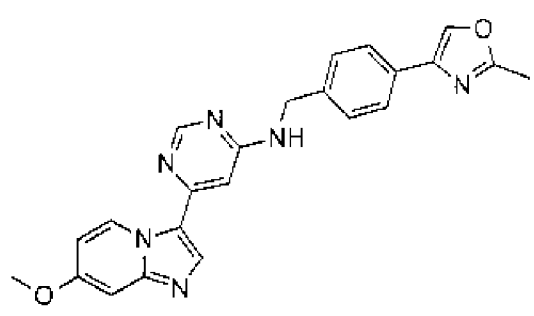


自**F1**及**D21**；淺黃色粉末；UPLC/MS 0.456 min， $[M+H]^+$ 424。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.73 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。

【0252】

6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}咪唑-4-胺(「A42」)

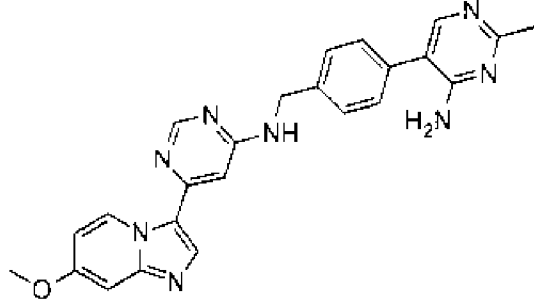


自**F1**及**D22**；灰白色粉末；UPLC/MS 0.495 min，[M+H]⁺ 495。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)。

【0253】

5-(4-{{(6-{{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}}嘧啶-4-基)胺基}甲基}苯基)-2-甲基嘧啶-4-胺(「A43」)



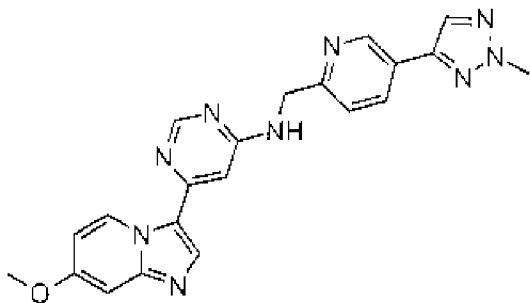
自**F1**及**D23**；灰白色固體；HPLC/MS(A) 0.95 min，[M+H]⁺ 439。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 3H), 4.61 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

【0254】

[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[5-(2-甲基-2H-

[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶-2-基甲基]-胺(「A44」)

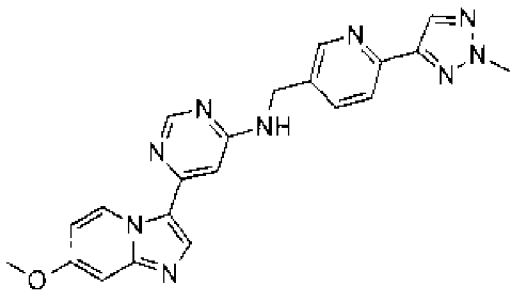


自 **F1** 及 **D24** ；白色固體 ；熔點 254 至 256°C ；HPLC/MS [M+H]⁺ 414 。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.87 (s, 3H) 。

【0255】

[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[6-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶-3-基甲基]-胺(「A45」)

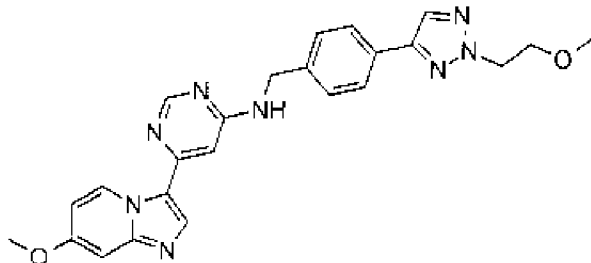


自 **F1** 及 **D25** ；黃色固體 ；熔點 260 至 261°C ；HPLC/MS [M+H]⁺ 414 。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.79 (s, 3H), 8.59 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.98 (s, 3H) 。

【0256】

N-({4-[2-(2-甲氧基乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]苯基}甲基)-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(「A46」)

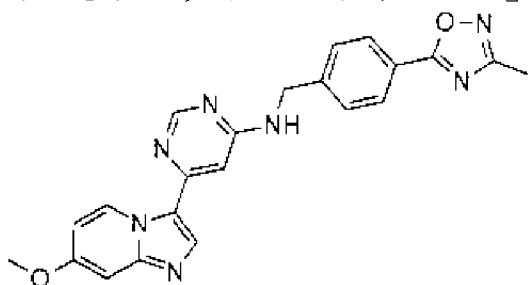


自**F1**及**D26**；淺棕色固體；UPLC/MS 0.491 min， $[M+H]^+$ 457。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 - 9.68 (m, 1H), 8.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H)。

【0257】

6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A47」)



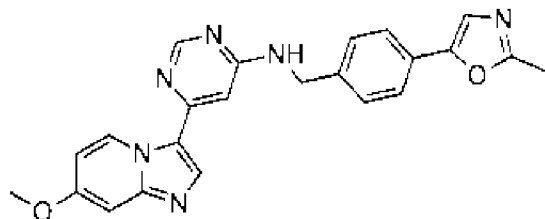
自**F1**；米色粉末；UPLC/MS 0.488 min， $[M+H]^+$ 414。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H),

6.80 (dd, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

【0258】

[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苄基]-胺(「A48」)

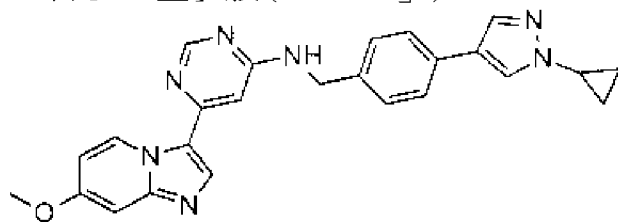


自**F1**；白色固體；熔點225至226°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 413。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 - 8.13 (m, 1H), 7.91 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。

【0259】

[4-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(「A49」)



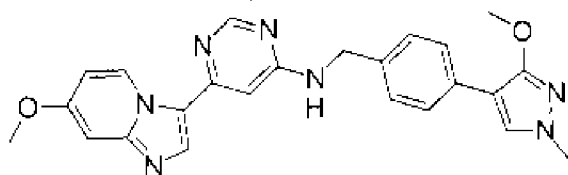
自**F1**及**D27**；白色固體；熔點261至262°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 438。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 2H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H),

6.80 (dd, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (tt, $J = 7.3, 3.8$ Hz, 1H), 1.10 - 1.00 (m, 2H), 0.96 (ddd, $J = 7.7, 6.4, 4.4$ Hz, 2H)。

【0260】

N-{[4-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基]甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(「A50」)

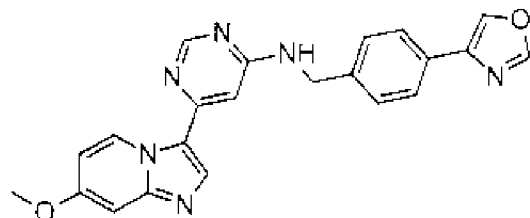


自**F1**及**D28**；灰白色固體；HPLC/MS(B) 0.753 min， $[M+H]^+$ 442。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.70 (s, 3H)。

【0261】

[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-(4-噁唑-4-基-苄基)-胺(「A51」)



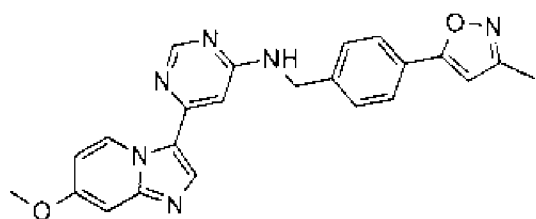
自**F1**及**D29**；淺黃色固體；熔點268至269°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 399。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.57 (d,

$J = 1.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)。

【0262】

[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(3-甲基-異噁唑-5-基)-苄基]-胺(「A52」)

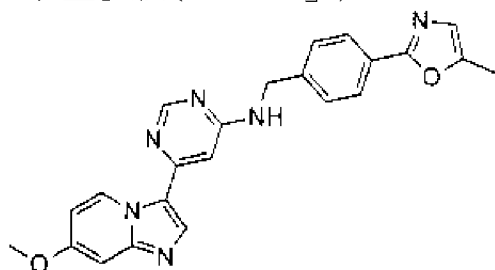


自 **F1** 及 **D30**；淺黃色固體；熔點 198 至 199°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 413。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.95 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 2H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

【0263】

[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(5-甲基-噁唑-2-基)-苄基]-胺(「A53」)



自 **F1** 及 **D31**；黃色固體；熔點 281 至 282°C；HPLC/MS $[M+H]^+$

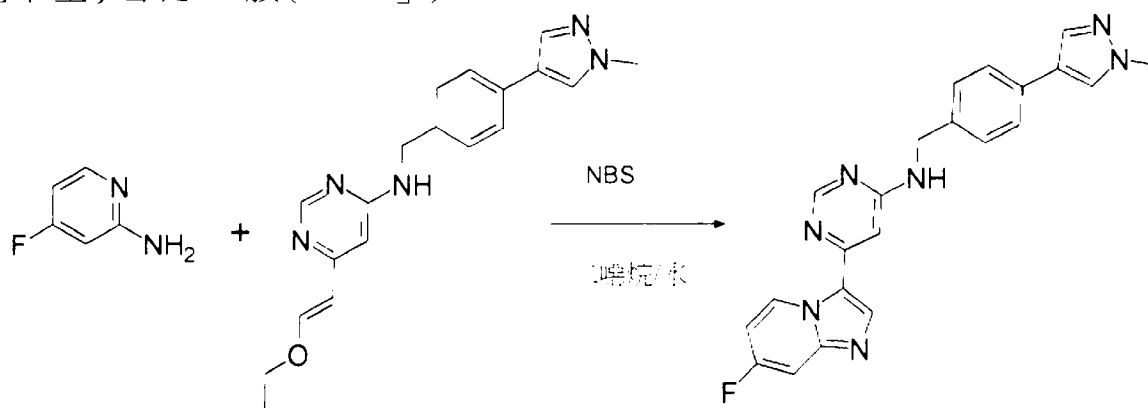
413。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.95 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

【0264】

實例2

合成6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「H1」)



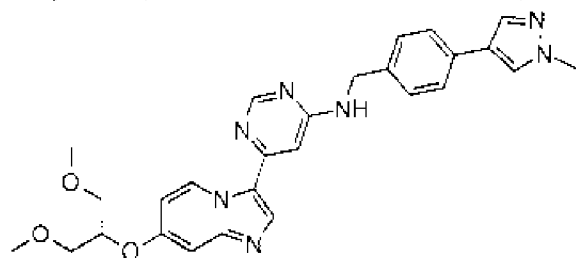
將6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(**G1**) (335 mg, 1.00 mmol)於1,4-二噁烷(4.5 ml)及水(1.5 ml)之混合物中之懸浮液冷卻至0°C及歷時15分鐘之時間分部分添加N-溴琥珀醯亞胺(196 mg, 1.10 mmol)。於最後一次添加後，將反應混合物在0°C攪拌20分鐘。添加2-氨基-4-氟吡啶(118 mg, 1.00 mmol)。將反應溶液加熱至60°C及在此溫度攪拌2小時。允許反應混合物達到溫度及倒入1N NaOH水溶液(25 ml)中。將所得混合物攪拌若干小時。過濾出所得固體物質，用水洗，乾燥及在矽膠管柱上利用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑層析，得到

呈淺黃色結晶固體之6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-[[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基]嘧啶-4-胺；HPLC/MS(B) 0.794 min，[M+H]⁺ 400。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 - 9.85 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (td, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H)。

【0265】 類似地製備下列化合物：

{6-[7-(2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A54」)

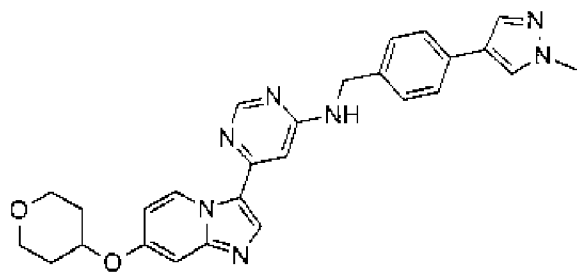


自G1及E2；黃色固體；熔點52至53°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 452。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.38 - 7.23 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 5.02 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 - 3.51 (m, 4H), 3.27 (s, 6H)。

【0266】

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(四氫-哌喃-4-基氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A55」)

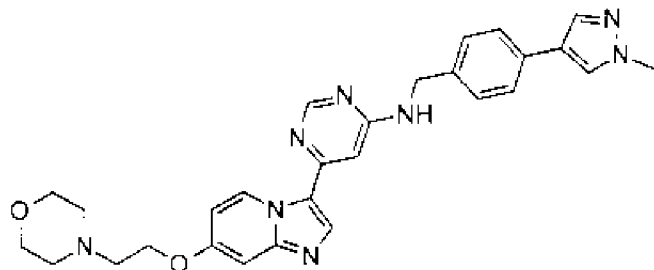


自 **G1** 及 **E3**；白色固體；熔點 215 至 216°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 482。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.59 - 8.41 (m, 1H), 8.41 - 8.02 (m, 2H), 7.95 - 7.85 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.97 - 6.71 (m, 2H), 4.79 - 4.77 (m, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 2H), 3.94 - 3.80 (m, 5H), 3.52 (t, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.15 - 1.92 (m, 2H), 1.71 - 1.51 (m, 2H)。

【0267】

[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A56」)

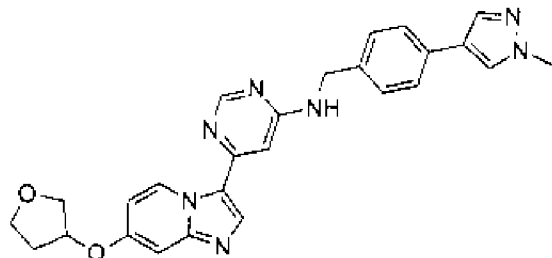


自 **G1** 及 **E4**；灰白色固體；熔點 220 至 221°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 511。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.19 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.72 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.51 - 2.42 (s, 4H)。

【0268】

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(四氫-呋喃-3-基氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A57」)

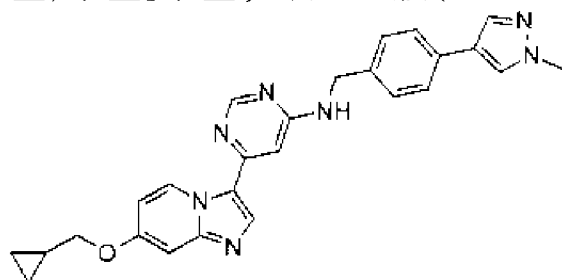


自 **G1** 及 **E5**；灰白色固體；熔點 283 至 294°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 468。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.85 - 6.67 (m, 1H), 5.22 - 5.15 (m, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 2H), 3.96 - 3.72 (m, 7H), 2.39 - 2.21 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H)。

【0269】

6-[7-(環丙基甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]甲基}嘧啶-4-胺(「A58」)



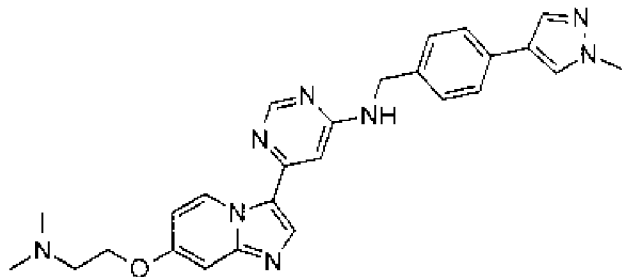
自 **G1** 及 **E6**；淺黃色固體；熔點 236 至 237°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 452。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.49 (s,

1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.92 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.31 - 1.19 (m, 1H), 0.65 - 0.50 (m, 2H), 0.42 - 0.28 (m, 2H)。

【0270】

6-{7-[2-(二甲胺基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A59」)

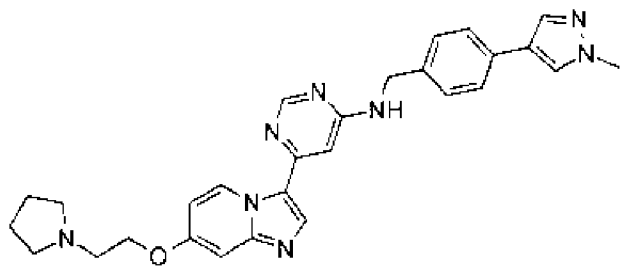


自 **G1** 及 **E7**；灰白色固體；熔點 235 至 236°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 469。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 2H), 4.14 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H)。

【0271】

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A60」)

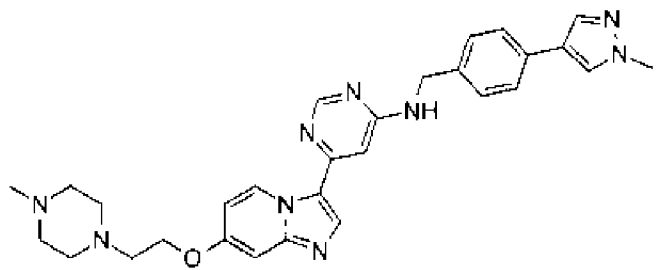


自**G1**及**E8**；灰白色固體；UPLC/MS 0.376 min，[M+H]⁺ 495。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.87 (bs, 2H), 2.57 (bs, 4H), 1.71 (bs, 4H)。

【0272】

(6-{7-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A61」)

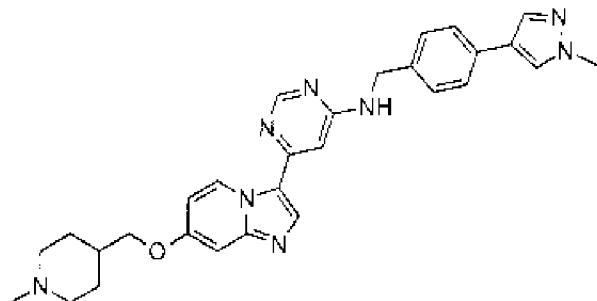


自**G1**及**E9**；白色固體；熔點200至201℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 524。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 2H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.30 (s, 4H), 2.13 (s, 3H)。

【0273】

{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A62」)

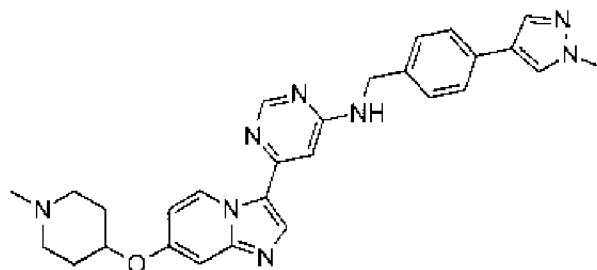


自 **G1** 及 **E10** ；白色固體 ；熔點 238 至 239°C ；HPLC/MS $[M+H]^+$ 509 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.77 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.86 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J = 11.7$ Hz, 3H), 1.40 - 1.25 (m, 2H) 。

【0274】

{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A63」)



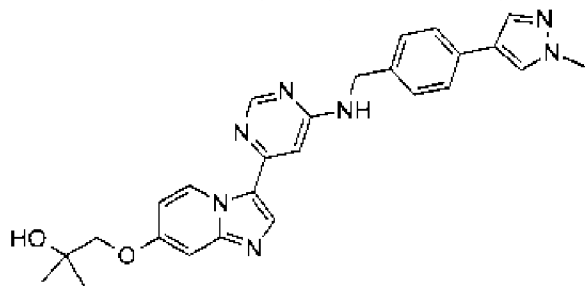
自 **G1** 及 **E11** ；灰白色固體 ；熔點 224 至 225°C ；HPLC/MS $[M+H]^+$

495。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.70 - 4.46 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.31 - 2.12 (m, 5H), 2.08 - 1.88 (m, 2H), 1.83 - 1.59 (m, 2H)。

【0275】

2-甲基-1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙-2-醇(「A64」)

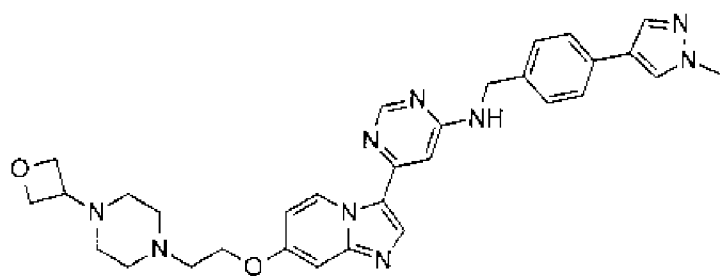


自 **G1** 及 **E12**；灰白色固體；熔點 229 至 230°C；HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.19 - 8.03 (m, 2H), 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.85 - 6.76 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 2H), 3.83 (s, 5H), 1.21 (s, 6H)。

【0276】

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(4-氧雜環丁烷-3-基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基)-胺(「A65」)

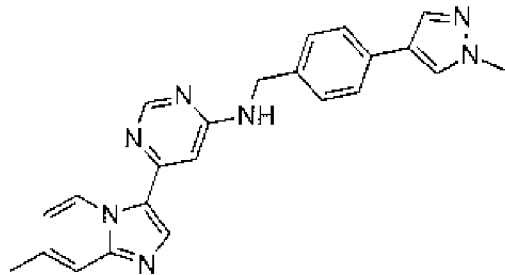


自 **G1** 及 **E13** ；黃色固體 ；熔點 209 至 210°C ；HPLC/MS [M+H]⁺ 566 。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 2H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 6.5 Hz, 4H) 。

【0277】

[6-(7-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A66」)

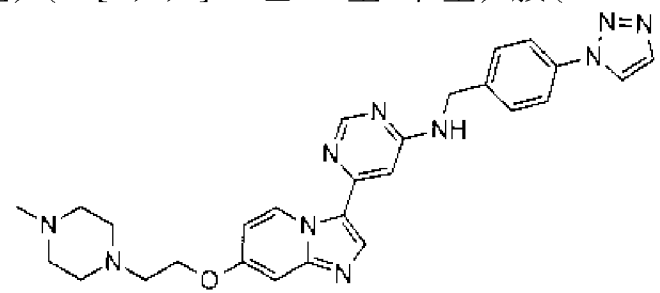


自 **G1** ；灰白色固體 ；熔點 229 至 230°C ；HPLC/MS [M+H]⁺ 396 。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.98 - 6.88 (m, 2H), 4.59 - 4.46 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) 。

【0278】

(6-{7-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺(「A67」)

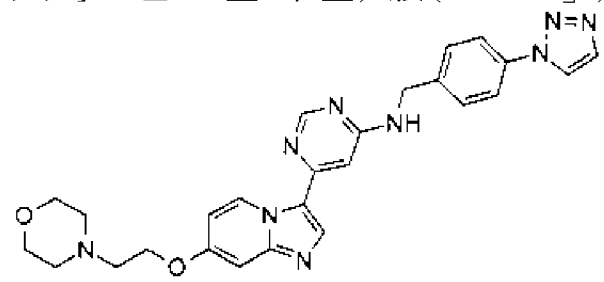


(自 G2 及 E9)；白色固體；熔點233至234℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 511。

¹H NMR (400 MHz，甲醇-d₄) δ 9.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.0, 1.2 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.27 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.72 - 2.67 (m, 4H), 2.57 - 2.53 (m, 4H), 2.31 (s, 3H)。

【0279】

{6-[7-(2-嗎啶-4-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺(「A68」)



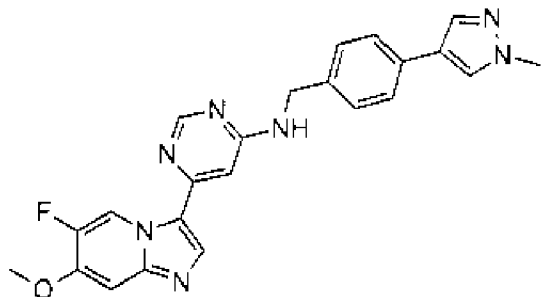
自 G2 及 E4；白色固體；熔點234至235℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 498。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H),

6.81 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.73 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 4H)。

【0280】

[6-(6-氟-7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A69」)

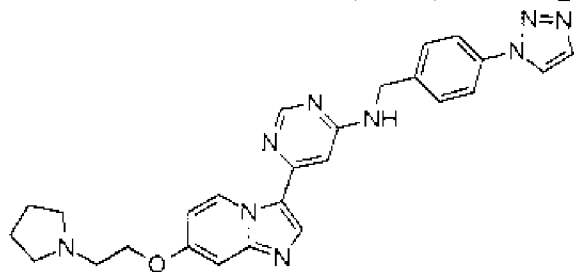


(自G1)；黃色固體；熔點299至300°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 430。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

【0281】

{6-[7-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺(「A70」)



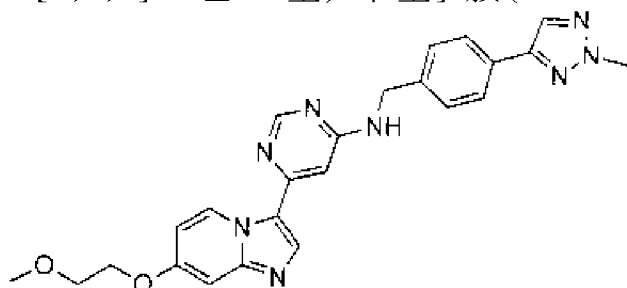
自G2及E8；白色固體；熔點250至251°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 482。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.78 (s,

1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 4H), 1.75 - 1.65 (m, 4H)。

【0282】

{6-[7-(2-甲氧乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A71」)

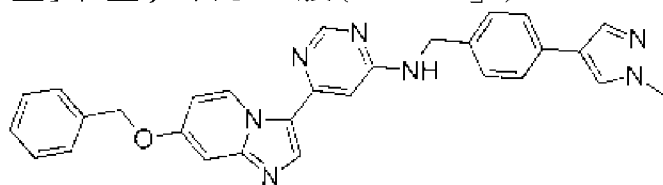


自G3及E1；白色固體；熔點240至241°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 457。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 2H), 7.94 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.31 (s, 3H)。

【0283】

6-[7-(苄氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A72」)

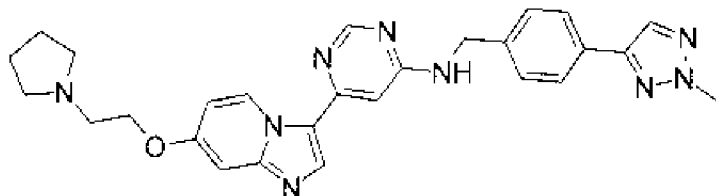


自G1；白色固體；HPLC/MS (A) 1.43 min，[M+H]⁺ 488。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 4H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.54 (bs, 2H), 3.84 (s, 3H)。

【0284】

[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A73」)

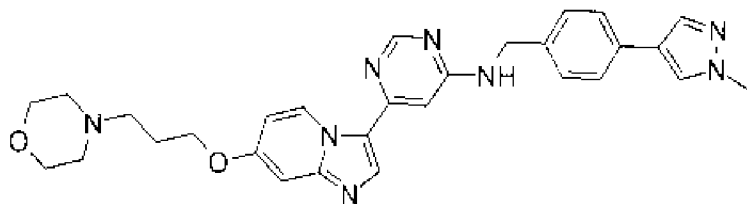


自**G3**及**E8**；白色固體；熔點235至236°C；HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 2H), 4.35 - 4.06 (m, 5H), 2.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 4H), 1.81 - 1.59 (m, 4H)。

【0285】

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A74」)



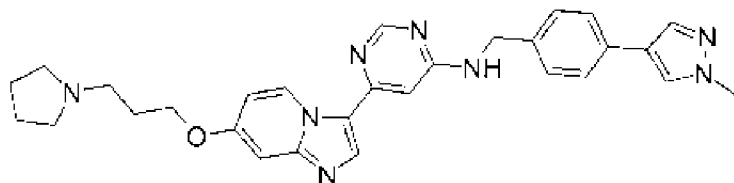
自**G1**及**E14**；白色固體；熔點213至214°C；HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$

496。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 2H), 4.13 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.40 - 2.35 (m, 4H), 1.92 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H)。

【0286】

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A75」)



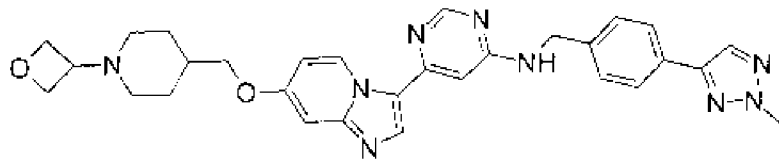
自 **G1** 及 **E15**；灰白色固體；熔點 213°C ；UPLC/MS 0.377 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 509。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.14 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 4H), 1.93 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 4H)。

【0287】

[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(1-氧雜環丁烷-3-基-

哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A76」)

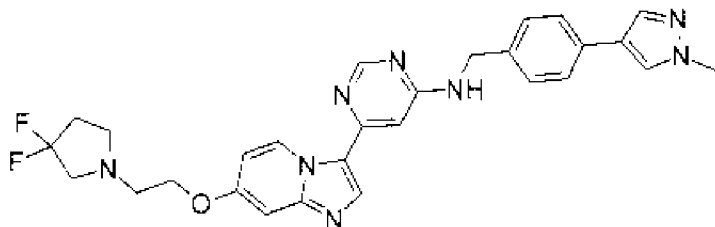


(自 **G3** 及 **E17**)；黃色固體；熔點 181 至 182°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 552。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 2H), 7.92 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.70 - 4.47 (m, 4H), 4.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.94 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 2.78 - 2.62 (m, 2H), 1.87 - 1.62 (m, 5H), 1.43 - 1.22 (m, 2H)。

【0288】

6-{7-[2-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-[[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基]嘧啶-4-胺(「A77」)



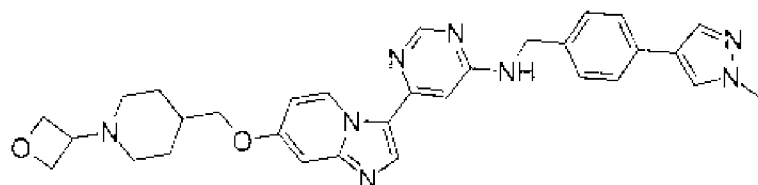
自 **G1** 及 **E18**；淺橙色固體；UPLC/MS 0.439 min， $[M+H]^+$ 531。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.00 (t, J

= 13.5 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.24 (tt, J = 15.3, 7.0 Hz, 2H)。

【0289】

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(1-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A78」)

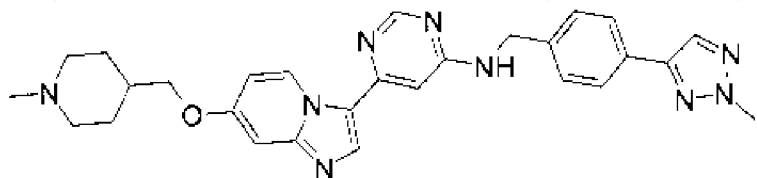


自 **G1** 及 **E17**；白色固體；熔點 241 至 242°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 551。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 - 8.06 (m, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.37 (m, 6H), 3.96 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 1.84 - 1.68 (m, 5H), 1.41 - 1.27 (m, 2H)。

【0290】

{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A79」)



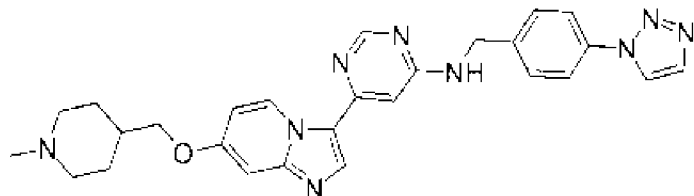
自 **G3** 及 **E19**；白色固體；熔點 240 至 241°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 510。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (s,

1H), 8.24 - 8.09 (m, 2H), 7.93 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.51 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.94 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (t, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 3H), 1.39 - 1.25 (m, 2H)。

【0291】

{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺(「A80」)

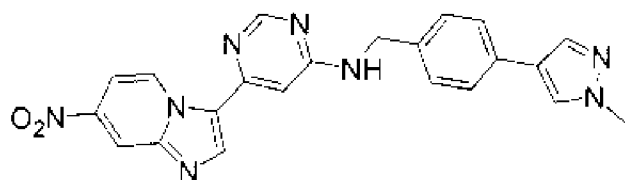


自 **G2** 及 **E19**；白色固體；熔點 221 至 222°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 496。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 - 8.11 (m, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 2H), 3.95 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.98 - 1.70 (m, 2H), 1.75 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 1.39 - 1.22 (m, 2H)。

【0292】

N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-硝基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(「A81」)

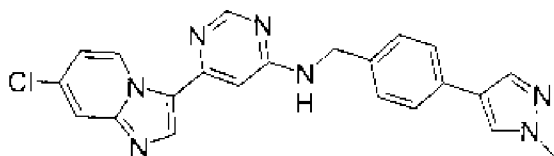


自**G1**；黃色粉末；UPLC/MS 0.740 min， $[M+H]^+$ 427。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.73 - 8.53 (m, 3H), 8.08 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J = 7.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.66 - 7.47 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

【0293】

6-{7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A82」)

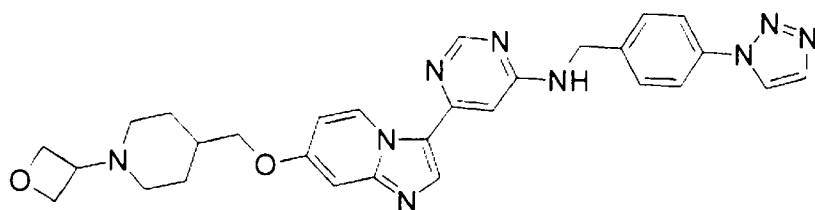


自**G1**；灰白色固體；UPLC/MS 0.645 min， $[M+H]^+$ 416。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 2.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 7.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

【0294】

{6-[7-(1-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺(「A83」)

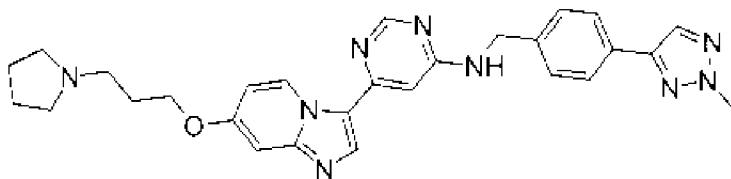


自 **G2** 及 **E17** ；灰白色固體；熔點 272 至 273°C ；HPLC/MS [M+H]⁺ 538 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.81 - 8.76 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 2.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.77 (t, J = 10.1 Hz, 5H), 1.35 (t, J = 12.2 Hz, 2H) 。

【0295】

[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A84」)



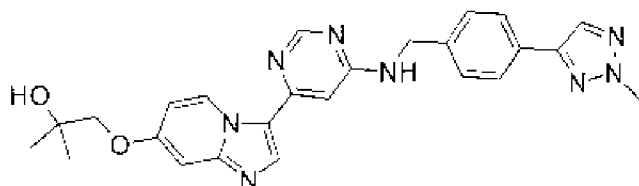
自 **G3** 及 **E15** ；黃色固體；熔點 251 至 242°C ；HPLC/MS [M+H]⁺ 510 。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 2H), 7.93 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.52 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.12 (t,

$J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 3H), 1.92 (p, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 4H)。

【0296】

2-甲基-1-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙-2-醇(「A85」)

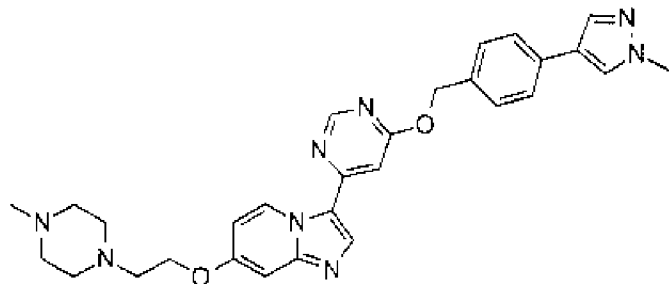


自 **G3** 及 **E12**；白色固體；熔點 195 至 196°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 471。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.22 – 8.10 (m, 2H), 7.94 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.7$, 2.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 1.23 (s, 6H)。

【0297】

7-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶(「A86」)

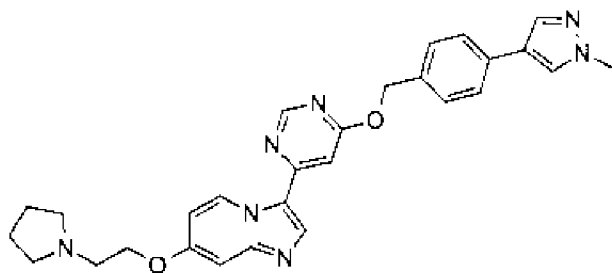


自 **G4** 及 **E9**；淺棕色固體；熔點 210 至 211°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 525。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.18 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.84 (s, 4H), 2.71 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.55 - 2.23 (m, 8H), 2.14 (s, 3H)。

【0298】

3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-7-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(「A87」)

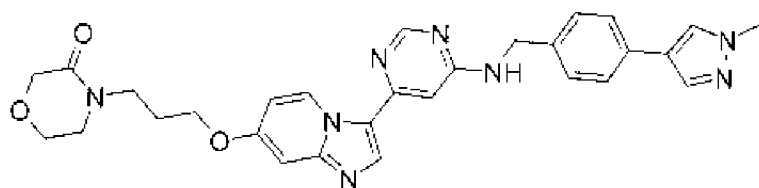


自G4及E8；白色固體；熔點177至178°C；HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.17 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.55 - 2.46 (m, 4H), 1.67 (p, $J = 3.0$ Hz, 4H)。

【0299】

4-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基]嗎啉-3-酮(「A88」)

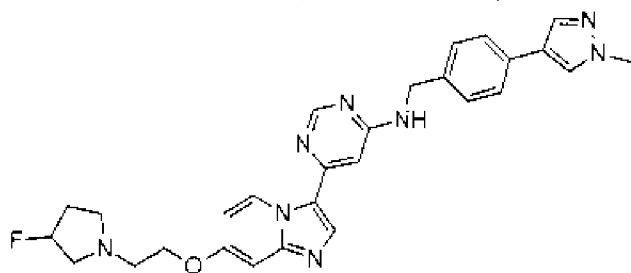


自**G1**及**E20**；灰白色固體；UPLC/MS 0.478 min， $[M+H]^+$ 539。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.84 - 3.81 (m, 3H), 3.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.38 (dd, $J = 5.9, 4.4$ Hz, 2H), 2.02 (p, $J = 6.5$ Hz, 2H)。

【0300】

6-{7-[2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A89」)



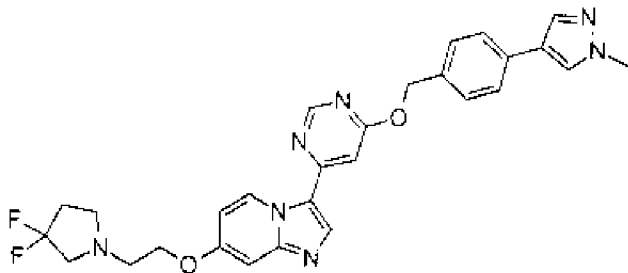
自**G1**及**E21**；灰白色固體；UPLC/MS 0.382 min， $[M+H]^+$ 513。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.92 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 53.8$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.49 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.9 - 3.1 (m, 6H), 2.22 (bs, 2H)。

【0301】

7-[2-(3,3-二氟-吡咯啉-1-基)-乙氧基]-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-

基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶(「A90」)

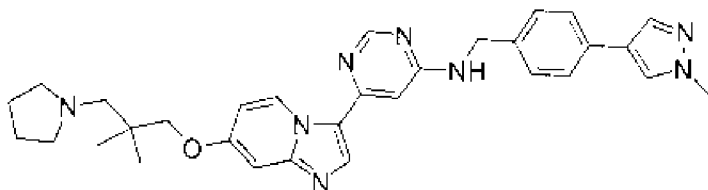


自 **G4** 及 **E18** ；白色固體 ；熔點 178 至 179°C ；HPLC/MS [M+H]⁺ 532 。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.20 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.99 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.23 (tt, J = 15.0, 7.0 Hz, 2H) 。

【0302】

{6-[7-(2,2-二甲基-3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A91」)



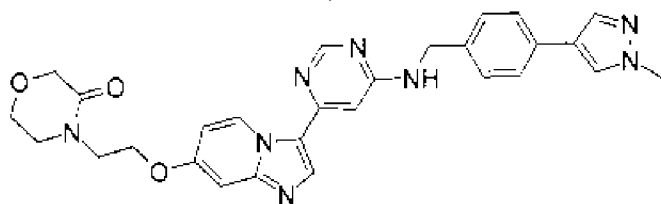
自 **G1** 及 **E22** ；白色固體 ；熔點 251 至 252°C ；HPLC/MS [M+H]⁺ 537 。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H),

7.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 4H), 2.45 (s, 2H), 1.63 (p, $J = 3.0$ Hz, 4H), 0.98 (s, 6H)。

【0303】

4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]嗎啉-3-酮(「A92」)

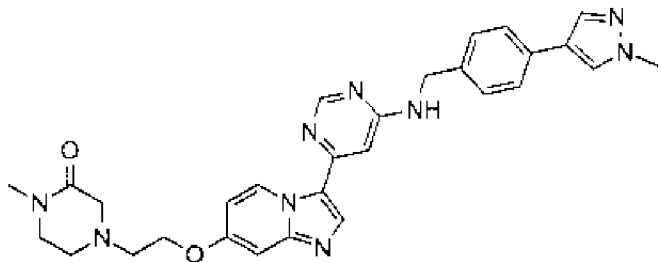


自**G1**及**E24**；灰白色固體；HPLC/MS(A) 1.19 min， $[M+H]^+$ 525。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.75 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 2H)。

【0304】

1-甲基-4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]哌啶-2-酮(「A93」)

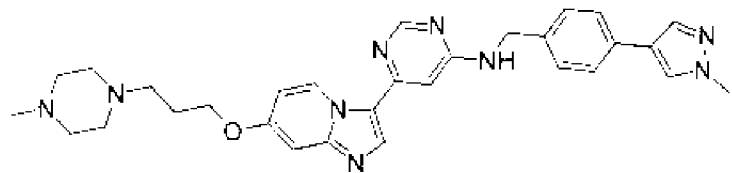


自**G1**及**E26**；淺黃色樹脂；UPLC/MS 0.424 min，[M+H]⁺ 538。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.17 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.50 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 4H), 3.42 - 3.19 (m, 4H), 2.87 (s, 3H)。

【0305】

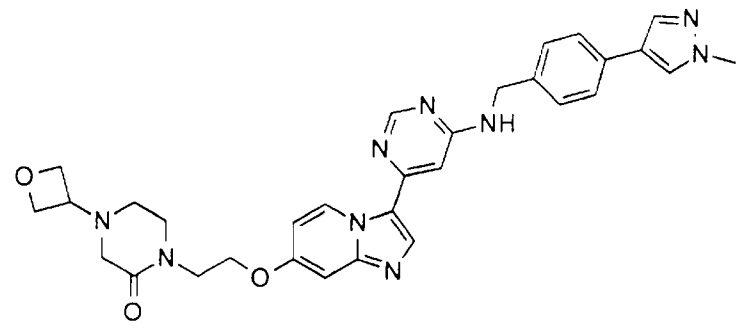
N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(「A94」)



自**G1**及**E27**；黃色樹脂；UPLC/MS 0.376 min，[M+H]⁺ 538。

【0306】

1-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-2-酮(「A95」)



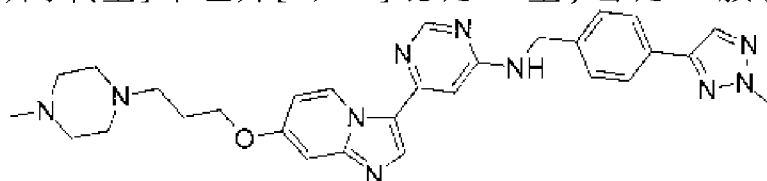
自**G1**及**E28**；灰白色針狀物；HPLC/MS(A) 1.16 min，[M+H]⁺ 580。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s,

1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.52 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 6.1, 4.8 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.58 (dd, J = 6.2, 4.7 Hz, 2H)。

【0307】

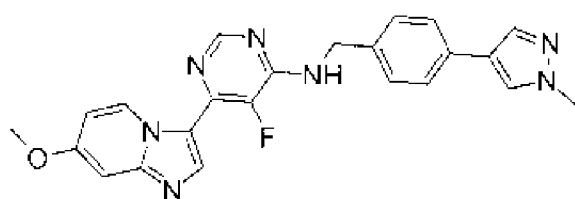
N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(「A96」)



自**G3**及**E27**；淺黃色固體；UPLC/MS 0.367 min，[M+H]⁺ 539。

【0308】

5-氟-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A97」)



自**G5**；灰白色粉末；UPLC/MS 0.519 min，[M+H]⁺ 430。

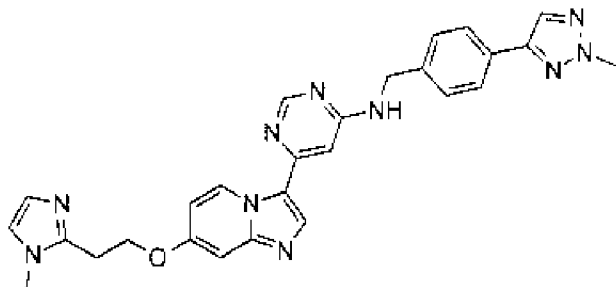
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H),

第 173 頁(發明說明書)

4.65 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H)。

【0309】

(6-{7-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-
嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A98」)

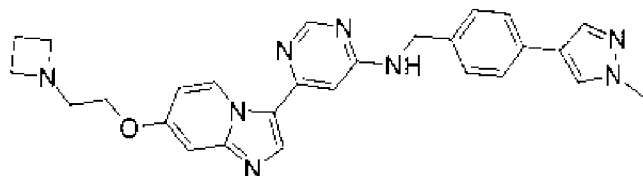


自 **G3** 及 **E30**；白色固體；熔點 240 至 241°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 507。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 19.4$ Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.63 (dd, $J = 17.3, 1.9$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.66 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (s, 2H)。

【0310】

6-{7-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{{4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基}甲基}嘧啶-4-胺(「A99」)



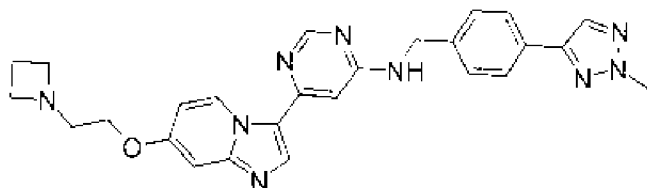
自 **G1** 及 **E31**；白色粉末；UPLC/MS 0.362 min， $[M+H]^+$ 481。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J =$

2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 2.74 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.98 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H)。

【0311】

6-{7-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A100」)

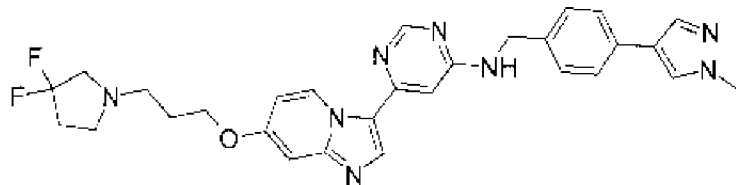


自**G3**及**E31**；灰白色粉末；UPLC/MS 0.364 min， $[M+H]^+$ 482。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 2.75 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.98 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H)。

【0312】

6-{7-[3-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A101」)三氟乙酸鹽



自**G1**及**E32**；灰白色粉末；UPLC/MS 0.408 min， $[M+H]^+$ 545。

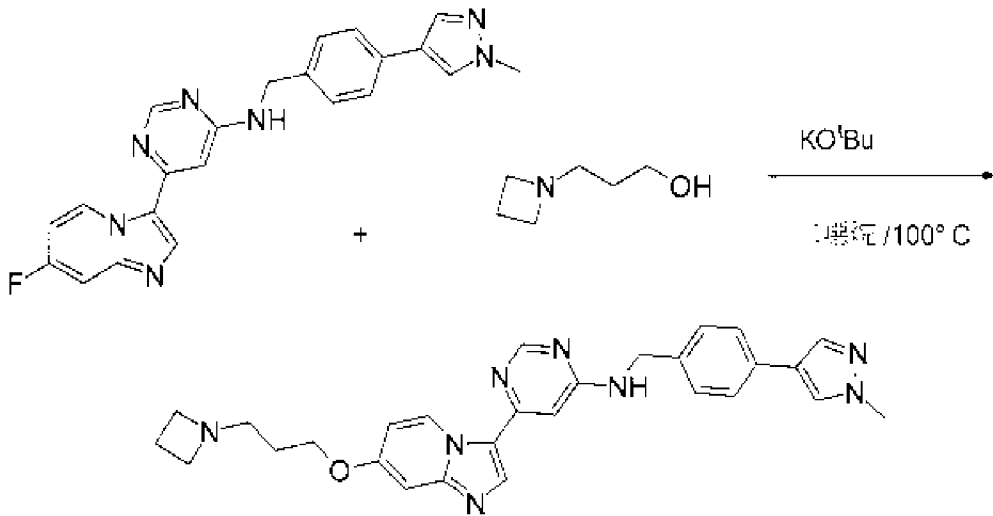
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51

(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.15 (p, J = 5.9 Hz, 3H), 4.0 - 3.0 (寬訊號)。

【0313】

實例3

合成6-{7-[3-(氮雜環丁烷-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-[[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基]嘧啶-4-胺(「A102」)



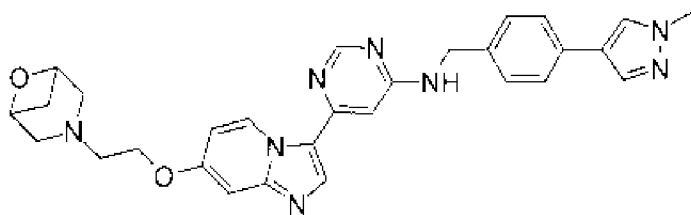
向含於二噁烷(48 ml)中之6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-[[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基]嘧啶-4-胺(H1)之懸浮液中添加3-(氮雜環丁烷-1-基)丙-1-醇(415 mg, 3.60 mmol)及將混合物用氫氣沖洗。分部分添加第三丁醇鉀(1.01 g, 9.01 mmol)。將混合物加熱至100°C及在此溫度下攪拌18小時。允許反應混合物達到室溫，用甲醇處理及蒸發。將殘餘物溶於水中。過濾掉固體，用水洗滌及乾燥。將殘餘物在矽膠管柱上利用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑層析，以得到呈灰白色固體之6-{7-[3-(氮雜環丁烷-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-[[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基]嘧啶-4-胺；HPLC/MS(B) 0.639 min, [M+H]⁺ 495。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07

(d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 3.09 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 2.46 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.94 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.73 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H)。

【0314】 類似地製備下列化合物：

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(6-氧雜-3-氮雜-雙環[3.1.1]庚-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺 (「A103」)



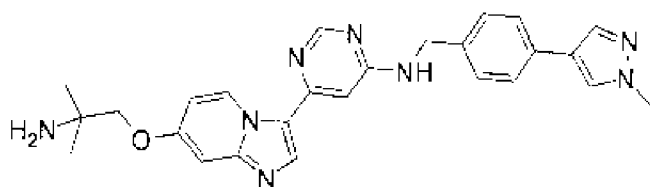
自H1；白色固體；熔點185至187°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 523。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.44 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 1H)。

【0315】

{6-[7-(2-胺基-2-甲基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺 (「A104」)

第 177 頁(發明說明書)

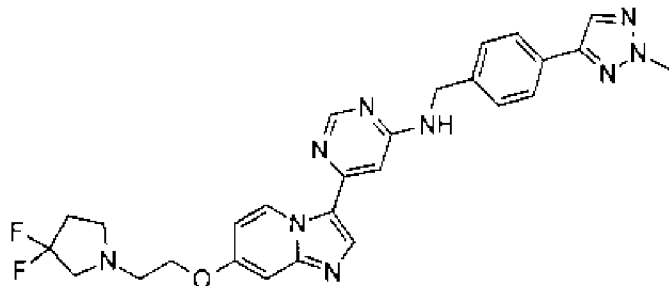


自**H1**；白色固體；熔點224至225°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 469。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.12 (s, 6H)。

【0316】

(6-{7-[2-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-
嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A105」)

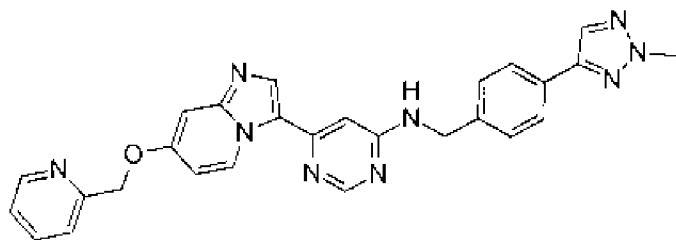


自**H2**；白色固體；熔點257至258°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 532。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.7, 2.3$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.28 - 3.98 (m, 5H), 2.99 (t, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.23 (tt, $J = 15.2, 6.9$ Hz, 2H)。

【0317】

[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(吡啶-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A106」)

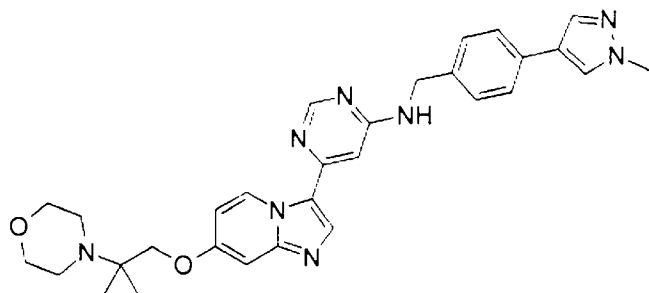


自**H2**；白色固體；熔點240至241°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 490。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.59 (dt, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.85 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.36 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.58 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.16 (s, 3H)。

【0318】

{6-[7-(2-甲基-2-嗎啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A107」)



自**H1**；白色固體；熔點233至234°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 539。

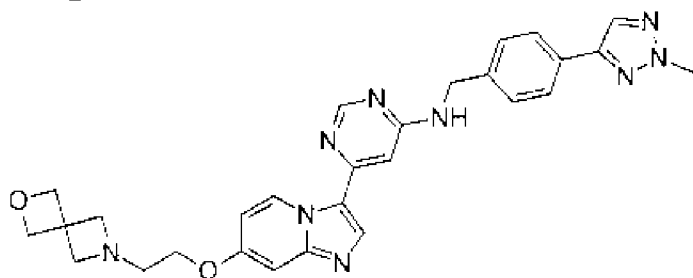
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H),

第 179 頁(發明說明書)

4.53 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.61 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 1.12 (s, 6H)。

【0319】

[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(「A108」)

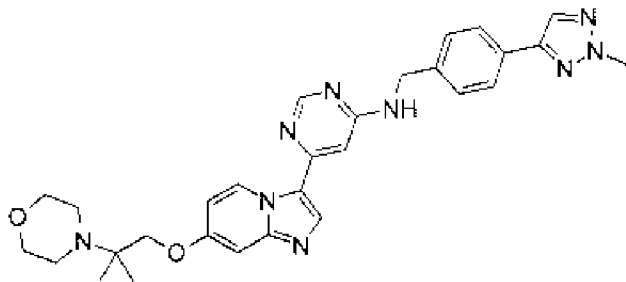


自**H2**；白色固體；熔點245至246°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 524。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 6H), 4.16 (s, 3H), 4.00 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.30 (s, 4H), 2.70 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H)。

【0320】

{6-[7-(2-甲基-2-嗎啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基]-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A109」)

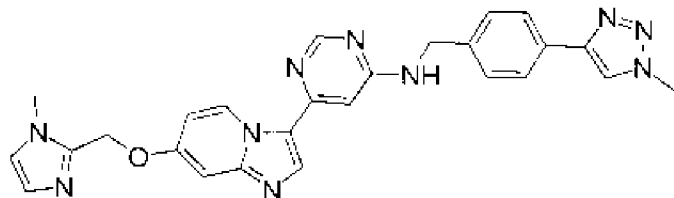


自**H2**；白色固體；熔點220至221°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 540。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.91 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.60 (d, $J = 4.9$ Hz, 4H), 1.11 (s, 6H)。

【0321】

{6-[7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A110」)

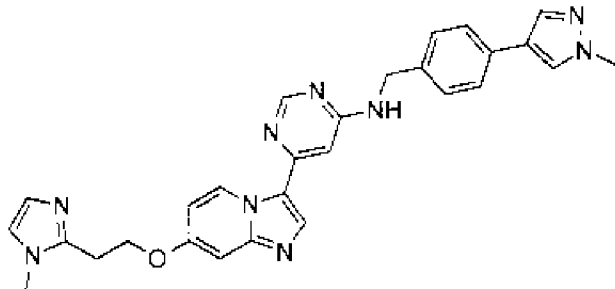


自**H3**；白色固體；熔點255至256°C；HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 21.4$ Hz, 3H), 5.25 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。

【0322】

(6-{7-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A111」)

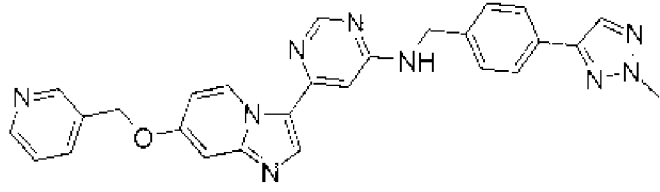


自**H1**；白色固體；熔點215至216°C；HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 12.6, 1.9 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.42 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H)。

【0323】

[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(吡啶-3-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A112」)

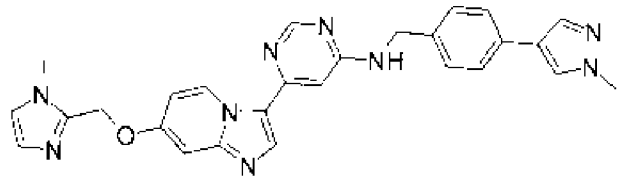


自**H2**；白色固體；熔點280至281℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 490。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 - 8.47 (m, 2H), 8.16 (s, 2H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 3H), 7.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.16 (s, 3H)。

【0324】

{6-[7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A113」)



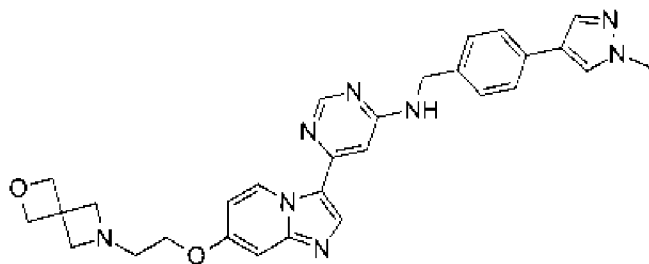
自**H1**；白色固體；熔點271至272℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 492。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s,

1H), 8.23 - 8.12 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.92 - 6.75 (m, 3H), 5.25 (s, 2H), 4.55 - 4.49 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。

【0325】

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(「A114」)

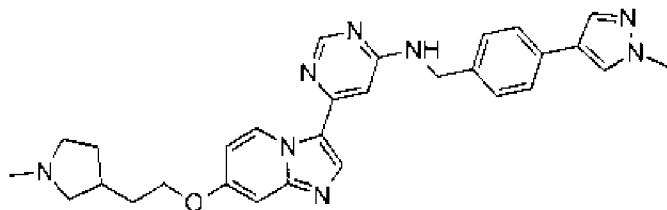


自H1；黃色固體；熔點234至235°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 523。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 4H), 4.55 - 4.45 (m, 2H), 4.00 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 4H), 2.70 (t, J = 5.3 Hz, 2H)。

【0326】

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-甲基-吡咯啶-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(「A115」)

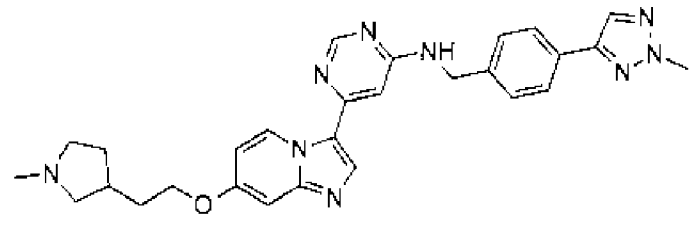


自H1；白色固體；熔點219至220°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 509。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 - 8.05 (m, 2H), 7.88 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.45 (m, 2H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 - 3.31 (m, 1H), 2.68 (t, J = 8.9, 7.3 Hz, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 4H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.44 (ddt, J = 12.3, 8.3, 6.1 Hz)。

【0327】

(6-{7-[2-(1-甲基-吡咯啶-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A116」)

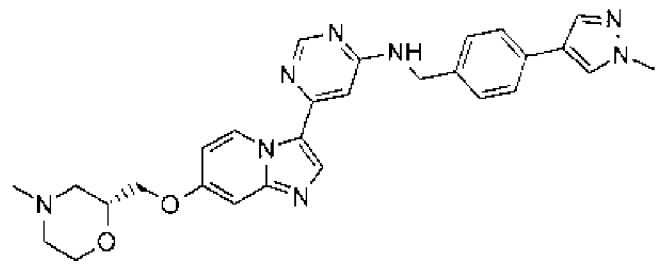


自**H2**；白色固體；熔點220至221℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 510。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.06 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.64 (dd, J = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 2H), 2.20 (s, 4H), 2.09 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.46 - 1.34 (m, 1H)。

【0328】

{6-[7-((R)-4-甲基-嗎啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A117」)

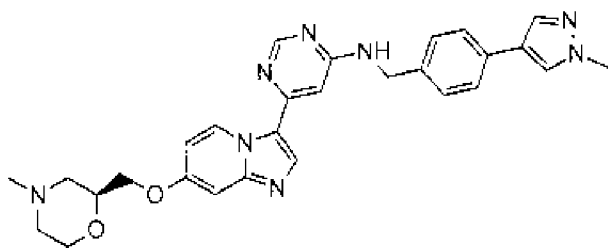


自**H1**；白色固體；熔點221至222℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 511。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 2H), 4.09 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 4H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 2.82 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 3H), 2.09 - 1.89 (m, 2H)。

【0329】

{6-[7-((S)-4-甲基-嗎啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A118」)



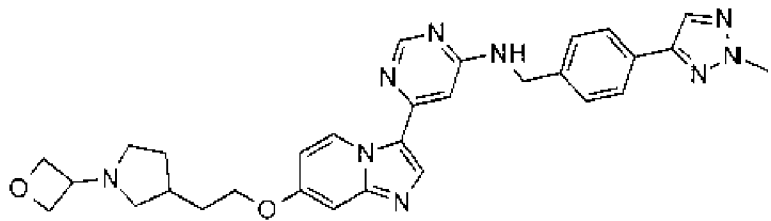
自**H1**；白色固體；熔點224至225℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 511。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 2H), 4.09 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 4H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.62 -

3.49 (m, 1H), 2.81 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 3H), 2.06 - 1.87 (m, 2H)。

【0330】

[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-氧雜環丁烷-3-基)-吡咯啉-3-基]-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺 (「A119」)

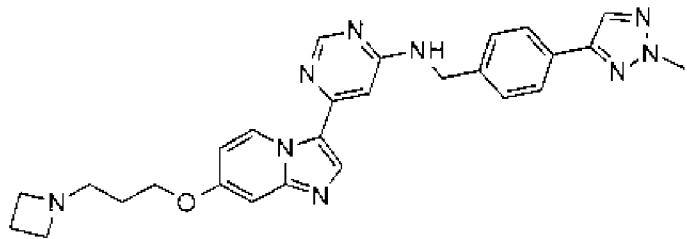


自**H2**；白色固體；熔點224至225℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 552。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.91 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.53 (td, J = 6.5, 1.8 Hz, 4H), 4.42 (td, J = 6.0, 1.5 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.07 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.39 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.25 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.08 (m, 1H), 1.81 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.51 - 1.36 (m, 1H)。

【0331】

{6-[7-(3-氮雜環丁烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺 (「A120」)

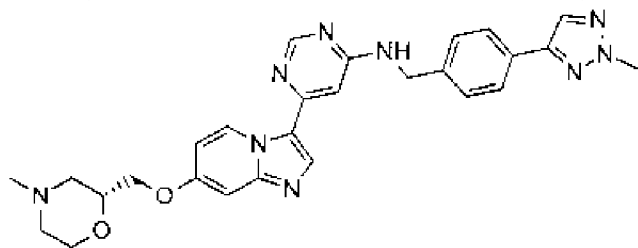


自**H2**；白色固體；UPLC/MS 0.372 min， $[M+H]^+$ 496。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.10 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 2.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.95 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.74 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H)。

【0332】

{6-[7-((R)-4-甲基-嗎啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A121」)



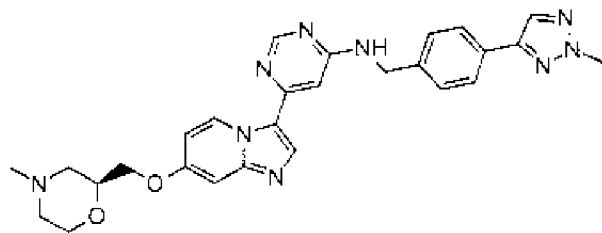
自**H2**；白色固體；熔點225至226°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 512。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.91 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.53 (td, $J = 11.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.04 - 1.81 (m, 2H)。

【0333】

{6-[7-((S)-4-甲基-嗎啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-

4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A122」)

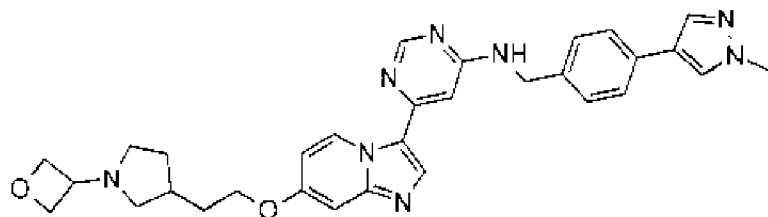


自**H2**；白色固體；熔點200至201°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 512。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.91 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.07 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.99 (td, J = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 1.88 (t, J = 10.6 Hz, 1H)。

【0334】

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-氧雜環丁烷-3-基)-吡咯啶-3-基]-乙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基)-胺(「A123」)



自**H1**；白色固體；熔點231至232°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 551。

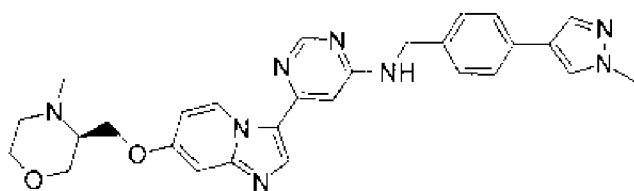
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.56 (td, J = 6.4, 2.4 Hz, 4H), 4.45 (td, J = 5.9, 1.9 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.6 Hz,

第 188 頁(發明說明書)

2H), 3.85 (s, 3H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.41 (td, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.12 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.84 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.45 (ddt, $J = 12.6, 8.3, 6.3$ Hz, 1H)。

【0335】

N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[(3R)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(「A124」)

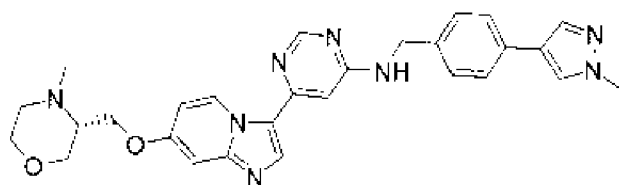


自**H1**；灰白色粉末；HPLC/MS(A) 1.034 min， $[M+H]^+$ 511。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.22 (dd, $J = 10.4, 4.2$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 10.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.70 (dt, $J = 11.0, 3.1$ Hz, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.38 (dd, $J = 11.2, 9.3$ Hz, 1H), 2.69 (dt, $J = 11.8, 2.7$ Hz, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.25 (ddd, $J = 11.8, 10.3, 3.3$ Hz, 1H)。

【0336】

N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[(3S)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(「A125」)

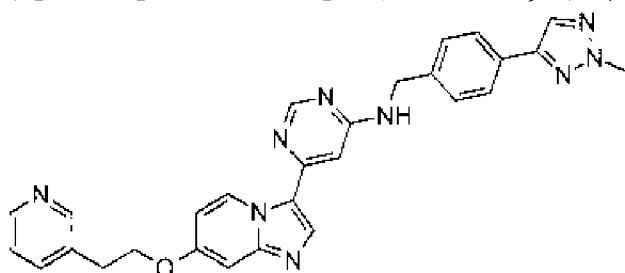


(自**H1**)；灰白色粉末；HPLC/MS(A) 1.034 min， $[M+H]^+$ 511。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.22 (dd, $J = 10.4, 4.2$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 10.4, 6.0$ Hz, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.70 (dt, $J = 11.0, 3.1$ Hz, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.38 (dd, $J = 11.2, 9.3$ Hz, 1H), 2.69 (dt, $J = 11.8, 2.7$ Hz, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.25 (ddd, $J = 11.8, 10.3, 3.3$ Hz, 1H)。

【0337】

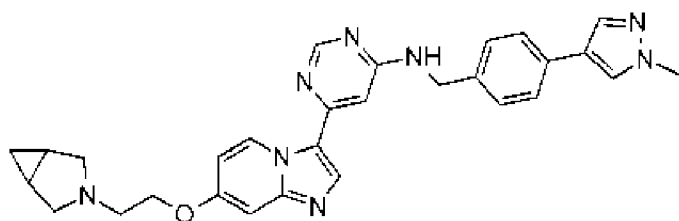
[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡啶-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A126」)



自**H2**，HPLC/MS $[M+H]^+$ 504。

【0338】

(6-{7-[2-(3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A127」)

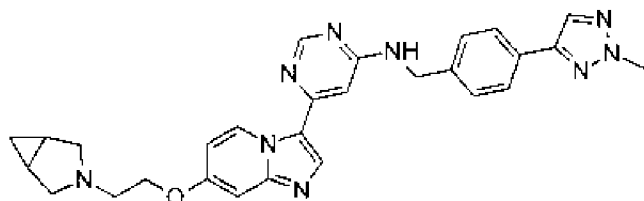


自**H1**；白色固體；熔點219至220℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 507。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.21 - 4.07 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.91 - 2.76 (m, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 1.42 - 1.31 (m, 2H), 0.58 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 0.37 - 0.24 (m, 1H)。

【0339】

(6-{7-[2-(3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A128」)

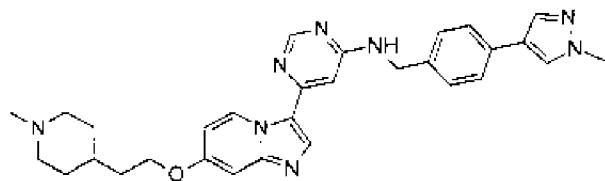


自**H2**；白色固體；熔點220至221℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 508。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.94 - 7.75 (m, 3H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.90 - 6.75 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.13 (d, J = 16.6 Hz, 5H), 3.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.34 (s, 2H), 0.57 (s, 1H), 0.28 (s, 1H)。

【0340】

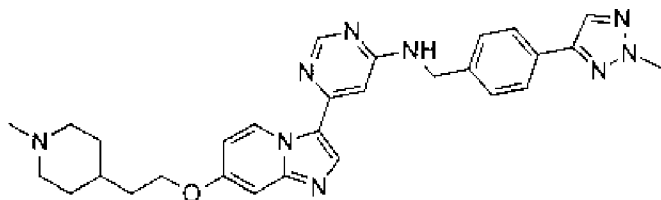
(6-{7-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A129」)



自**H1**；白色固體；熔點261至262°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 523。

【0341】

(6-{7-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A130」)

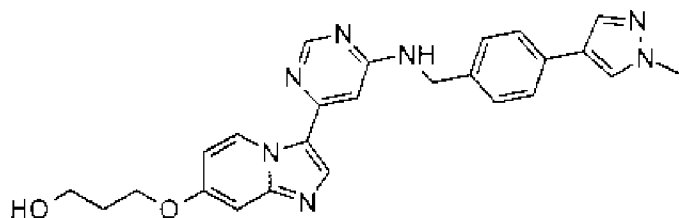


自**H2**；白色固體；熔點230至231°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 524。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.91 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.10 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.71 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.80 (t, $J = 11.3$ Hz, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 4H), 1.40 (s, 1H), 1.22 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H)

【0342】

3-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙-1-醇(「A131」)

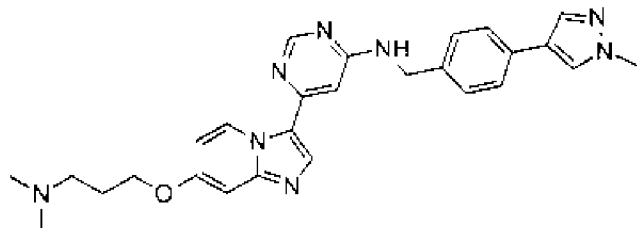


自**H1**；黃色固體；熔點216至217°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 456。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.56 – 4.45 (m, 2H), 4.15 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.91 (p, $J = 6.3$ Hz, 2H)。

【0343】

{6-[7-(3-二甲胺基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A132」)

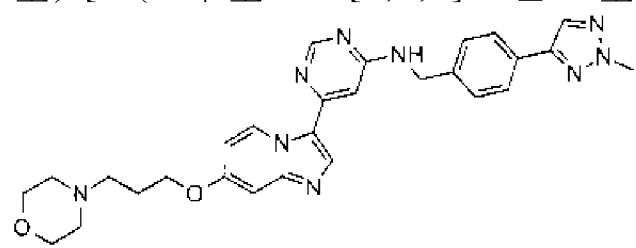


自**H1**；白色固體；熔點232至233°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 483。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 4.11 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.89 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H)。

【0344】

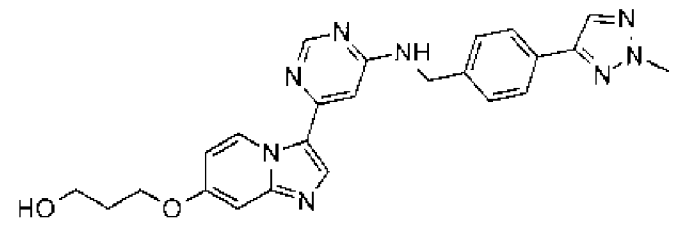
(6-{7-[2-(1-甲基-吡咯啉-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A133」)



自**H2**；白色固體；HPLC/MS [M+H]⁺ 526。

【0345】

3-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙-1-醇(「A134」)

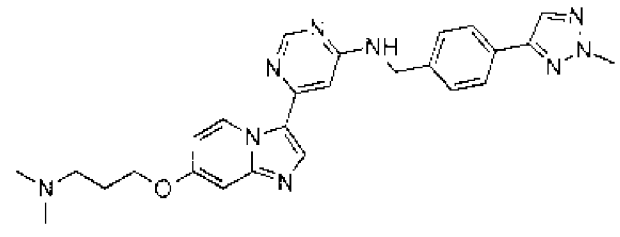


自**H2**；白色固體；熔點240至241℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 457。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.90 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 4.15 (d, J = 7.7 Hz, 5H), 3.56 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 1.89 (p, J = 6.1 Hz, 2H)。

【0346】

{6-[7-(3-二甲胺基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A135」)

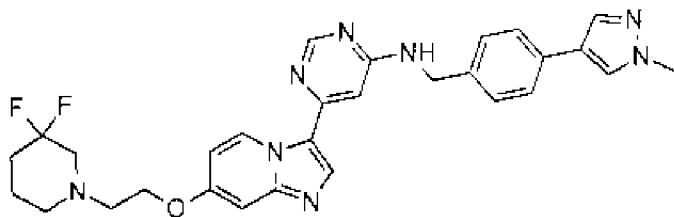


自**H2**；淺黃色固體；熔點250至251°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 484。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.90 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.09 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.87 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H)。

【0347】

6-{7-[2-(3,3-二氟哌啶-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-[[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基]嘧啶-4-胺(「A136」)



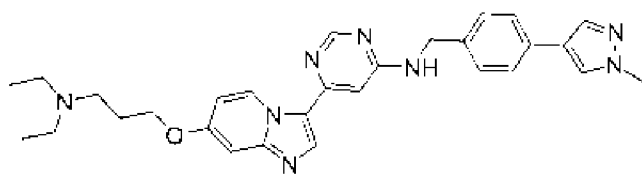
自**H1**；灰白色固體；HPLC/MS(B) 0.695 min, $[M+H]^+$ 545。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.87 (tt, $J = 13.9, 6.4$ Hz, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 2H)。

【0348】

6-{7-[3-(二乙胺基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-[[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基]嘧啶-4-胺(「A137」)

第 195 頁(發明說明書)

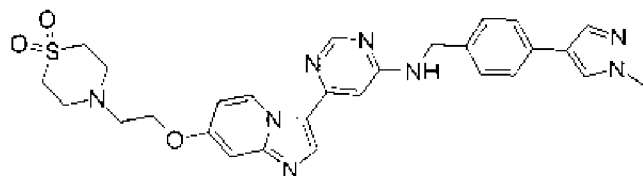


自**H1**；灰白色固體；UPLC/MS 0.395 min， $[M+H]^+$ 511。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 - 8.46 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.53 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.85 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H)。

【0349】

4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-1 λ 6-硫代嗎啉-1,1-二酮(「A138」)



自**H1**；灰白色固體；UPLC/MS 0.467 min， $[M+H]^+$ 559。

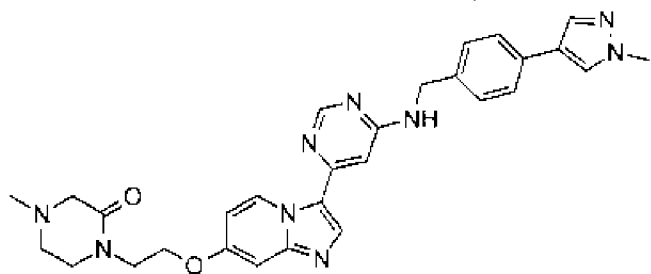
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.16 - 3.02 (m, 8H), 2.97 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H)。

【0350】

2H), 4.07 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (dddd, $J = 15.3, 7.6, 5.6, 2.0$ Hz, 2H), 3.21 (dddd, $J = 23.9, 7.5, 4.6, 2.1$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H)。

【0352】

4-甲基-1-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]哌啶-2-酮(「A141」)

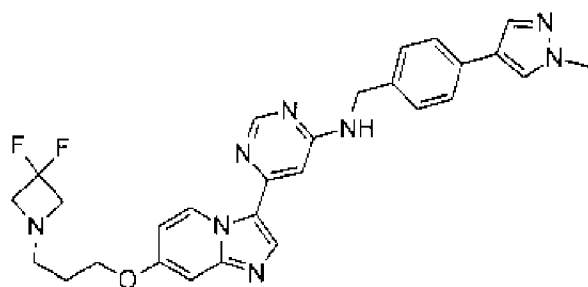


自H1；灰白色固體；UPLC/MS 0.380 min， $[M+H]^+$ 538。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.44 (dd, $J = 6.1, 4.9$ Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.68 - 2.54 (m, 2H), 2.20 (s, 3H)。

【0353】

6-{7-[3-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A142」)

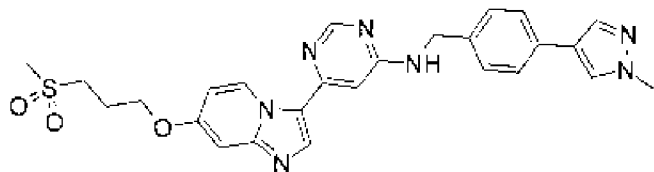


自**H1**；灰白色固體；UPLC/MS 0.413 min， $[M+2H]/2$ 266。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (t, $J = 12.5$ Hz, 4H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 1.81 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H)。

【0354】

{6-[7-(3-甲磺醯基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A143」)

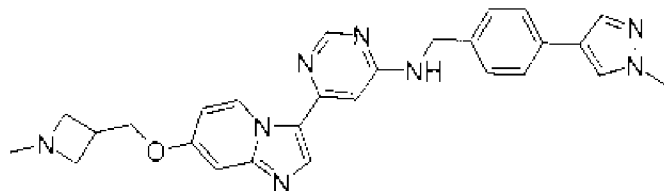


自**H1**；白色固體；熔點 300°C ；HPLC/MS $[M+H]^+$ 518。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 23.3$ Hz, 2H), 7.91 - 7.75 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 2H)。

【0355】

N-{{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(「A144」)

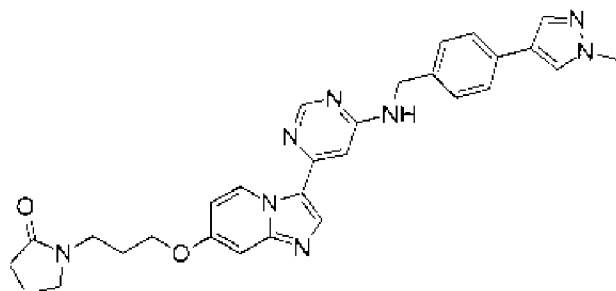


自**H1**；灰白色固體；UPLC/MS 0.365 min，[M+2H]/2 241。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 2.98 (dd, $J = 7.0, 5.6$ Hz, 2H), 2.79 (tt, $J = 7.4, 5.8$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H)。

【0356】

1-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基]吡咯啉-2-酮(「A145」)



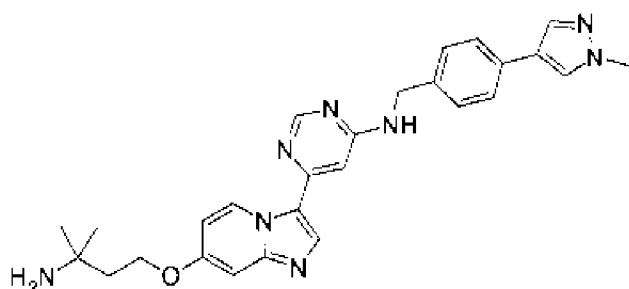
自**H1**；灰白色固體；HPLC/MS(B) 0.734 min，[M+H] $^+$ 518。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$

Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (dt, $J = 9.2, 7.0$ Hz, 4H), 2.21 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.04 - 1.77 (m, 4H)。

【0357】

{6-[7-(3-胺基-3-甲基-丁氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A223」)

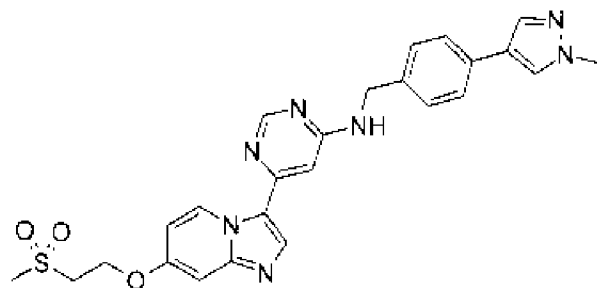


自H1；白色固體；熔點252至253°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 483。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.09 (s, 6H)。

【0358】

{6-[7-(2-甲磺醯基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A224」)

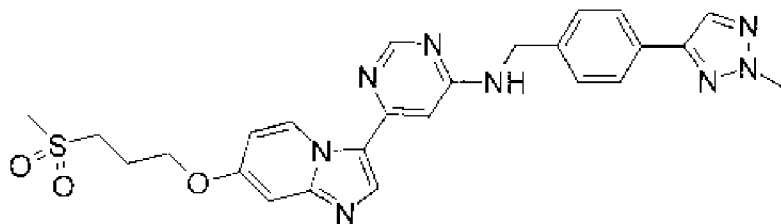


自**H1**；白色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 504。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.49 (dt, $J = 11.4, 5.6$ Hz, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.08 (s, 3H)。

【0359】

{6-[7-(3-甲磺醯基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A231」)

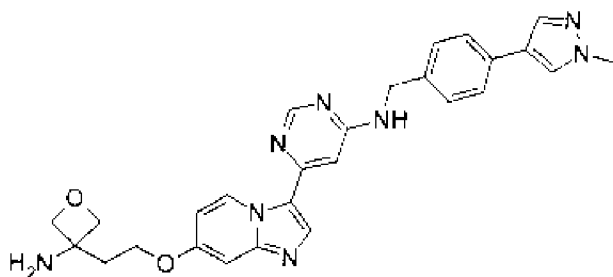


自**H2**；白色固體；熔點300℃；HPLC/MS $[M+H]^+$ 519。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.91 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.21 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.18 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H)。

【0360】

(6-{7-[2-(3-胺基-氧雜環丁烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A233」)

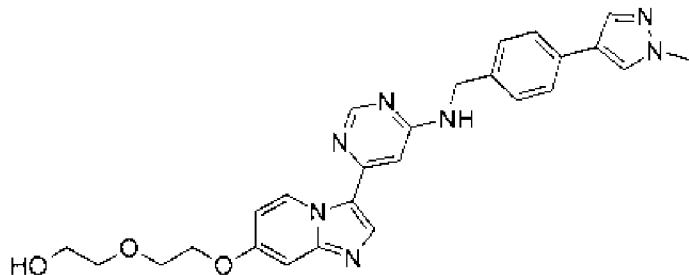


自**H1**；白色固體；熔點240至241℃；HPLC/MS $[M+H]^+$ 497。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.73 - 9.63 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.91 - 6.74 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.55 (dd, J = 79.3, 8.5 Hz, 1H), 2.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.72 (dt, J = 11.7, 5.7 Hz, 1H)。

【0361】

2-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙氧基]-乙醇(「A234」)



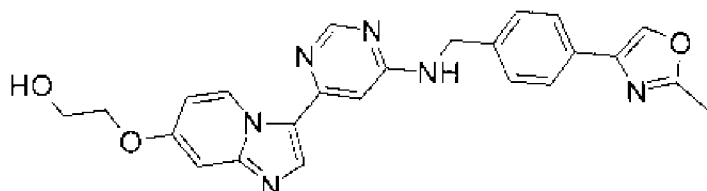
自**H1**；白色固體；熔點240至241℃；HPLC/MS $[M+H]^+$ 486。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.60

(m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.19 (dd, $J = 5.9, 3.2$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (dd, $J = 5.5, 3.4$ Hz, 2H), 3.50 (dt, $J = 8.1, 3.9$ Hz, 4H)。

【0362】

2-(3-{6-[4-(2-甲基-噁唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙醇(「A236」)

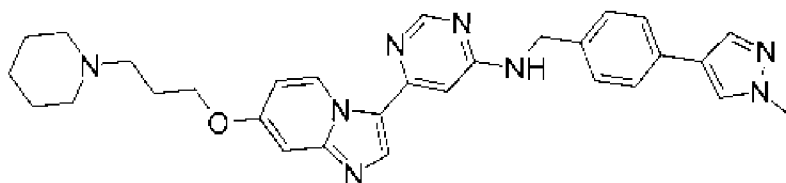


自H4；白色固體；熔點266至267°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 443。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.95 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 2H), 4.10 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)。

【0363】

N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(「A237」)



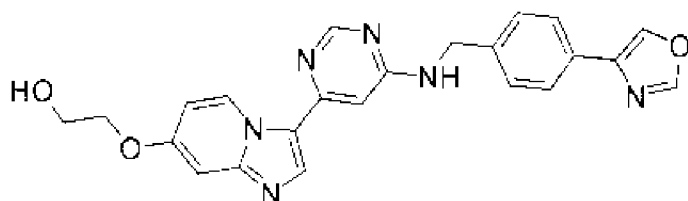
自H1；白色固體；UPLC/MS 0.396 min， $[M+H]^+$ 523。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H),

7.05 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 4H), 1.90 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.50 (p, $J = 5.5$ Hz, 4H), 1.42 - 1.33 (m, 2H)。

【0364】

2-{3-[6-(4-噁唑-4-基-苄胺基)-嘧啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基}-乙醇(「A251」)

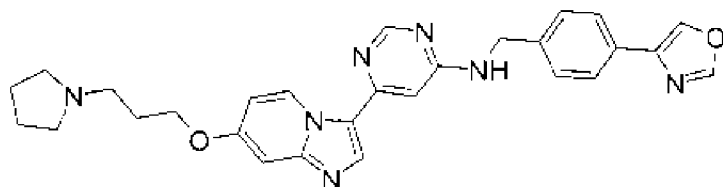


自**H6**；灰白色固體；熔點244至245℃；HPLC/MS $[M+H]^+$ 429。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.8, 2.6$ Hz, 1H), 4.94 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 2H)。

【0365】

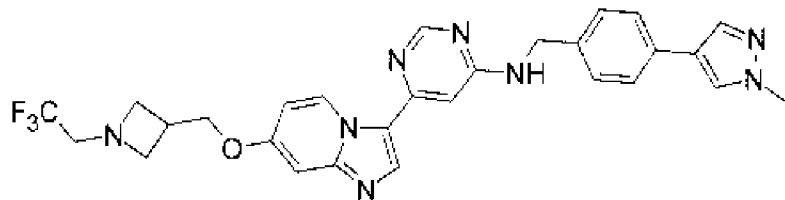
(4-噁唑-4-基-苄基)-{6-[7-(3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A252」)



白色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 496。

【0366】

N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(「A254」)

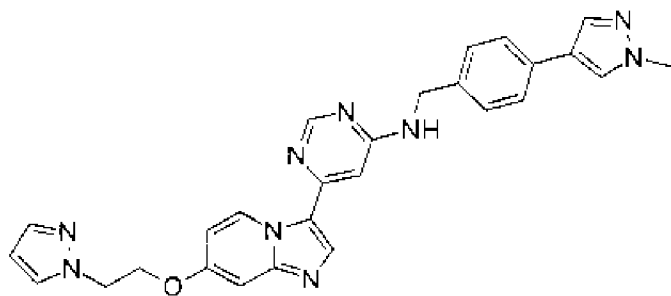


(自H1)；白色結晶固體；HPLC/MS(B) 0.717 min， $[M+H]^+$ 549。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.26 - 3.17 (m, 4H), 2.93 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H)。

【0367】

N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(「A255」)



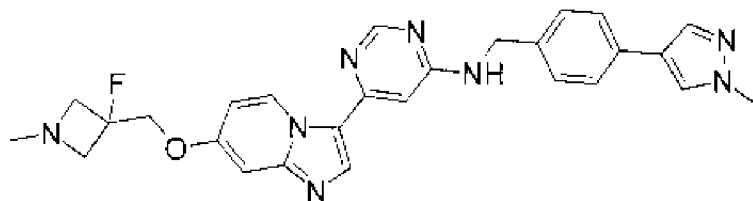
(自H1)；白色結晶固體；HPLC/MS(B) 1.345 min， $[M+H]^+$ 492。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 3.0, 0.8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 1.9, 0.7$

Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 7.8, 2.7$ Hz, 1H), 6.25 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 4H), 4.47 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H)。

【0368】

6-{7-[(3-氟-1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A256」)

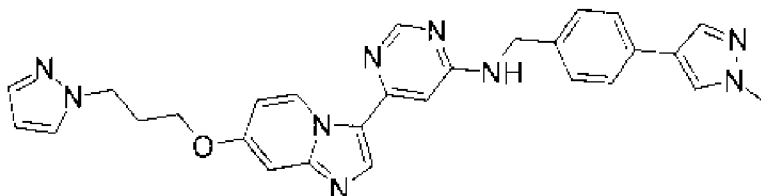


(自H1)；灰白色粉末；UPLC/MS 0.379 min， $[M+H]^+$ 499。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.42 (d, $J = 24.4$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.17 (dd, $J = 21.7, 9.5$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)。

【0369】

N-{[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(1H-吡啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(「A257」)



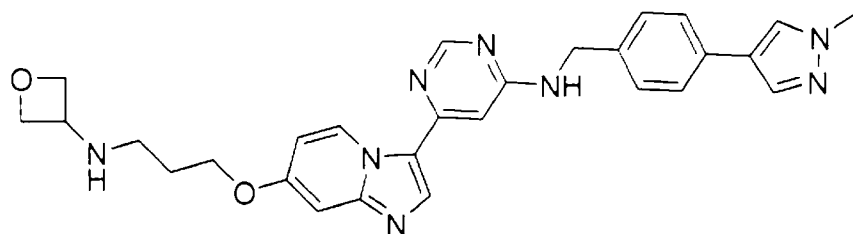
自H1；灰白色粉末；UPLC/MS 0.511 min， $[M+H]^+$ 506。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s,

1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.23 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.26 (p, $J = 6.5$ Hz, 2H)。

【0370】

N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{3-[(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(「A258」)



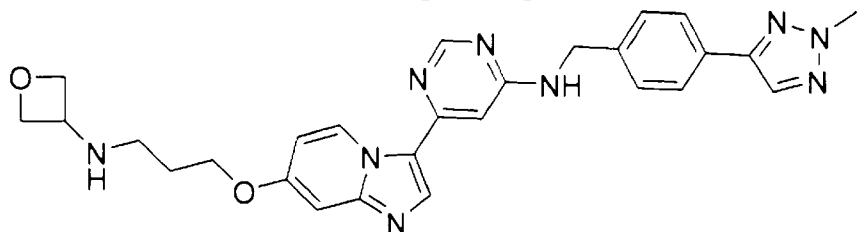
自H1；白色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 511。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.33 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.14 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.60 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.85 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H)。

【0371】該化合物亦可被稱作[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(氧雜環丁烷-3-基胺基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺。

【0372】

N-{{4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基}甲基}-6-(7-{3-[(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(「A259」)

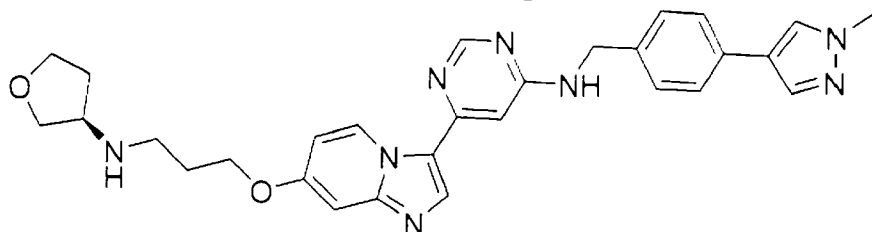


自**H2**；白色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 512。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.33 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.14 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.86 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.60 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.85 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H)。

【0373】

N-{{4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基}甲基}-6-[7-(3-{[(3R)-氧雜環戊烷-3-基]胺基}丙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺(「A260」)



自**H1**；白色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 524。

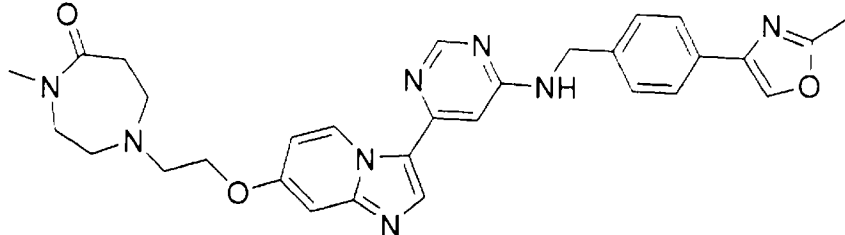
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.11

(d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.96 - 3.81 (m, 5H), 3.78 (dd, $J = 9.6, 5.8$ Hz, 1H), 3.67 (td, $J = 8.2, 6.3$ Hz, 1H), 3.07 (q, $J = 8.6, 6.9$ Hz, 2H), 2.21 (dtd, $J = 13.9, 8.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.14 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H)。

【0374】該化合物亦可被稱作[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-{3-[(R)-(四氫-呋喃-3-基)胺基]-丙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺。

【0375】

4-甲基-1-[2-({3-[6-({4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮 (「A261」)

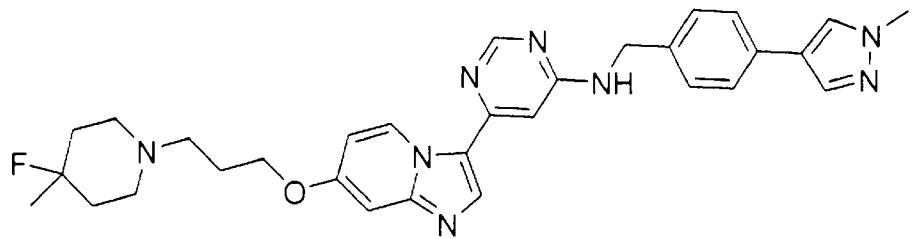


自H4；白色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 553。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.20 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 2.86 (d, $J = 13.7$ Hz, 5H), 2.71 - 2.61 (m, 4H), 2.56 - 2.50 (m, 2H), 2.44 (s, 3H)。

【0376】

6-{7-[3-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-
{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A262」)



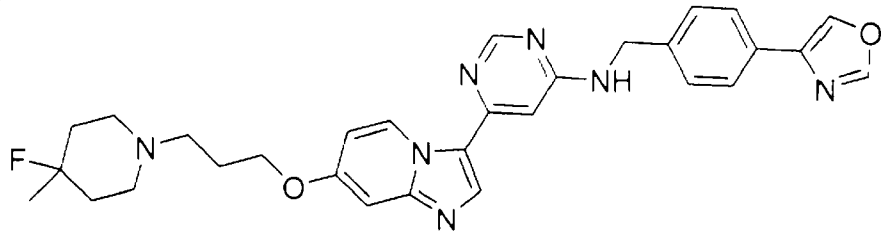
自**H1**；白色固體；HPLC/MS [M+H]⁺ 555。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.23 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.32 (d, *J* = 21.5 Hz, 3H)。

【0377】 該化合物亦可被稱作(6-{7-[3-(4-氟-4-甲基-哌啶-1-基)-丙
氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄
基]-胺。

【0378】

6-{7-[3-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-
{[4-(1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A263」)



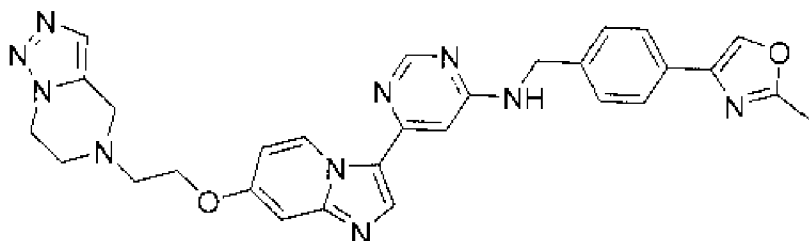
自**H6**；白色固體；HPLC/MS [M+H]⁺ 543。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.58 (d,

$J = 1.0$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.12 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.22 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.92 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.71 (dd, $J = 13.5, 9.3$ Hz, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 21.5$ Hz, 3H)。

【0379】

N-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺 (「A264」)



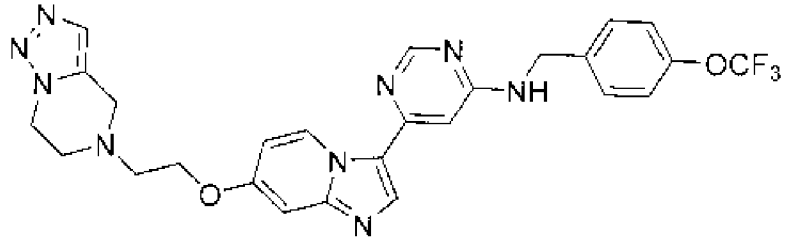
自**H4**；白色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 543。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 4.37 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.30 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.09 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H)。

【0380】

6-[7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}乙氧基)咪唑

并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A265」)



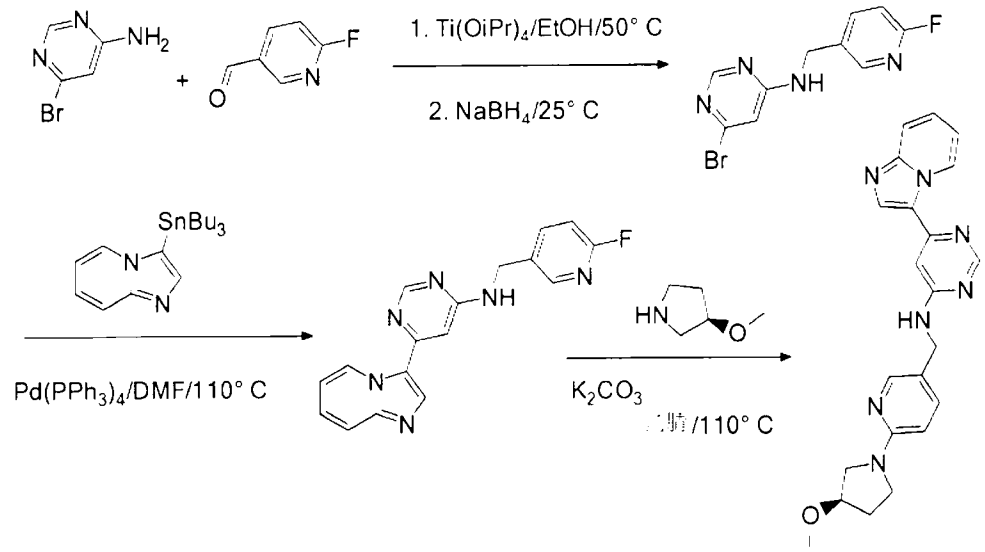
自H7；白色固體；HPLC/MS [M+H]⁺ 552。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.52 - 8.51 (m, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.91 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.53 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 2H), 4.39 - 4.35 (m, 2H), 4.30 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.89 - 3.88 (m, 2H), 3.11 - 3.08 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H)。

【0381】

實例4

合成6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-({6-[(3R)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]吡啶-3-基}甲基)嘧啶-4-胺(「A146」)



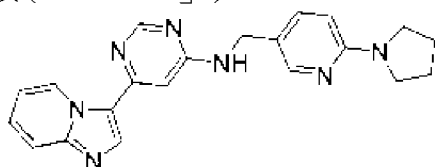
灰白色固體；熔點161至163℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 402。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 8.9, 1.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.41 (ddd, J = 9.2, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.44 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.03 (td, J = 8.1, 4.4 Hz, 2H)。

【0382】

類似地合成下列化合物：

(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-胺(「A147」)

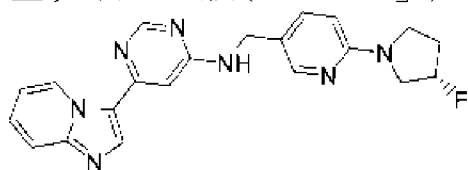


黃色固體；熔點176至177°C；HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.41 (m, J = 9.0, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.35-3.32 (m, 4H), 1.94-1.90 (m, 4H)。

【0383】

N-({6-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]吡啶-3-基}甲基)-6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(「A148」)

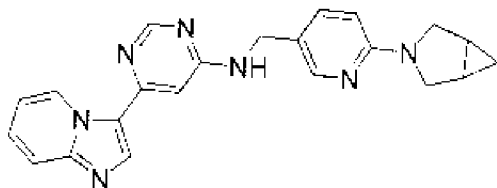


灰白色固體；熔點190至192°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 390。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.71 (dt, $J = 9.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.42 (ddd, $J = 9.0, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.10 (td, $J = 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.49 (dd, $J = 8.6, 0.8$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 53.6$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.74 - 3.48 (m, 3H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 2.28 - 2.07 (m, 2H)。

【0384】

[6-(3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基)-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺(「A149」)

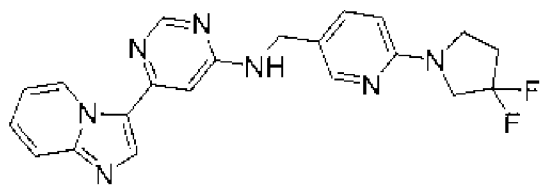


白色固體；熔點185至187°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 384。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.71 (dt, $J = 9.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 9.1, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.10 (td, $J = 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.60 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 3.29 (dt, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 0.70 (td, $J = 7.8, 4.4$ Hz, 1H), 0.15 (q, $J = 4.1$ Hz, 1H)。

【0385】

[6-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺(「A150」)

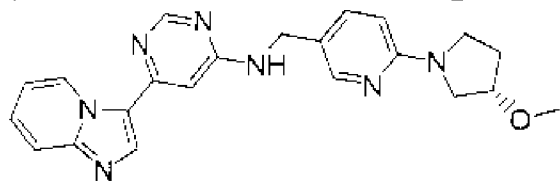


白色固體；熔點192至194℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 408。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.80 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H)。

【0386】

6-{{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}}-N-({6-[(3S)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]吡啶-3-基}甲基)嘧啶-4-胺(「A151」)



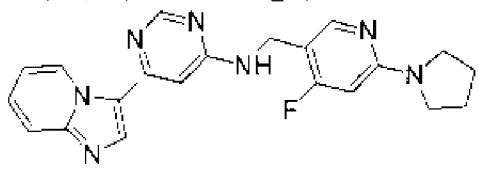
白色固體；熔點159至161℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 402。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.41 (ddd, J = 9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.47 - 6.38 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (p, J = 3.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.31 (td, J = 9.9, 9.4, 7.6 Hz, 1H), 2.02 (td, J = 8.6, 8.2, 4.5 Hz, 2H)。

【0387】

(4-氟-6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧

啉-4-基)-胺(「A152」)

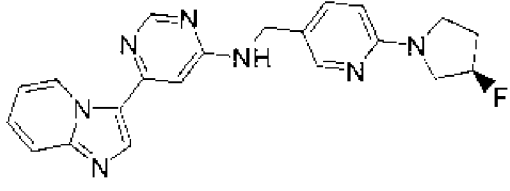


灰白色；熔點239至241°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 390。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (dt, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.27 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 2.7 Hz, 4H), 1.98 - 1.88 (m, 4H)。

【0388】

N-({6-[(3R)-3-氟吡咯啉-1-基]吡啉-3-基}甲基)-6-{咪唑并[1,2-a]吡啉-3-基}嘧啉-4-胺(「A153」)



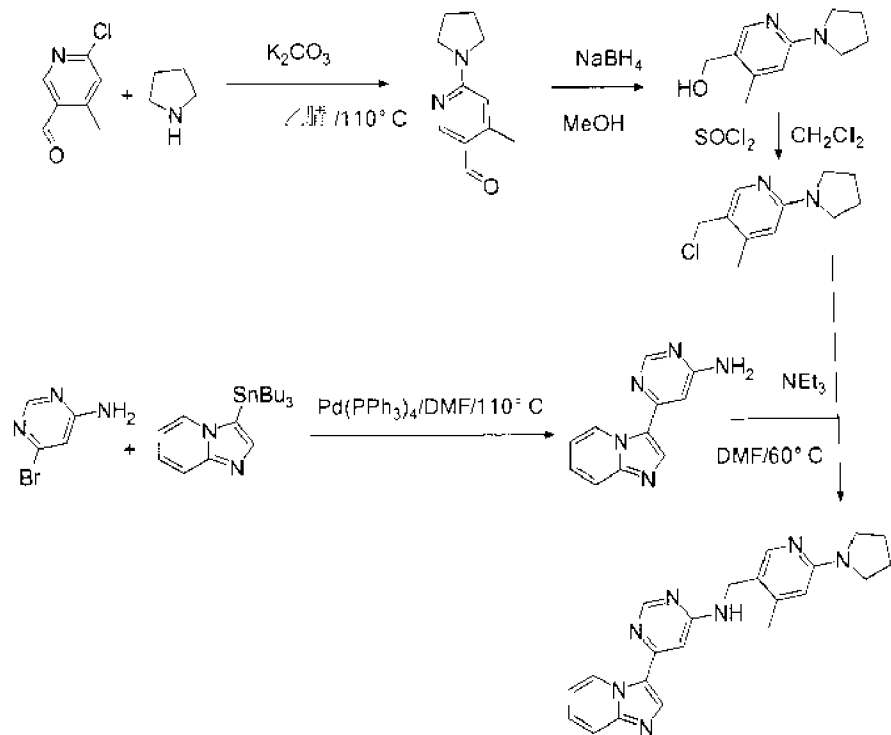
白色固體；熔點188至190°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 390。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.41 (ddd, J = 9.0, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.52 - 5.31 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.75 - 3.46 (m, 3H), 3.39 (dd, J = 10.4, 6.9 Hz, 1H), 2.28 - 2.05 (m, 2H)。

【0389】

實例5

合成(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-甲基-6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-胺(「A154」)

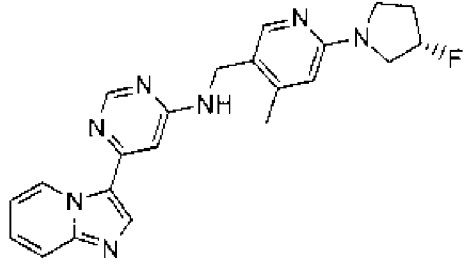


灰白色固體；熔點195至197°C。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 9.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.10 (td, $J = 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.38 - 3.35 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 4H)。

【0390】 類似地製備下列化合物：

[6-((S)-3-氟-吡咯啶-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺(「A155」)



白色固體；熔點187至190°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 404。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.65 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.42 (d, J = 53.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 2H), 3.75 - 3.47 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.24 - 2.04 (m, 2H)。

【0391】

[6-((R)-3-氟-吡咯啉-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺(「A156」)

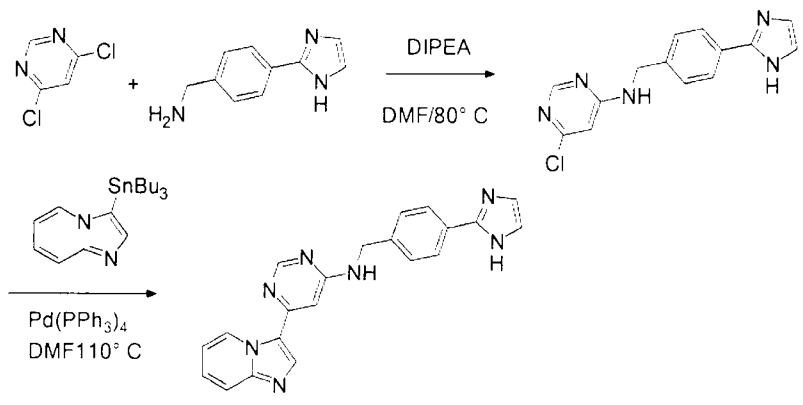
白色固體；熔點184至197°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 404。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 - 8.13 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.52 - 5.32 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.75 - 3.40 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.25 - 2.06 (m, 2H)。

【0392】

實例6

合成(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-[4-(1H-咪唑-2-基)-苄基]-胺(「A157」)



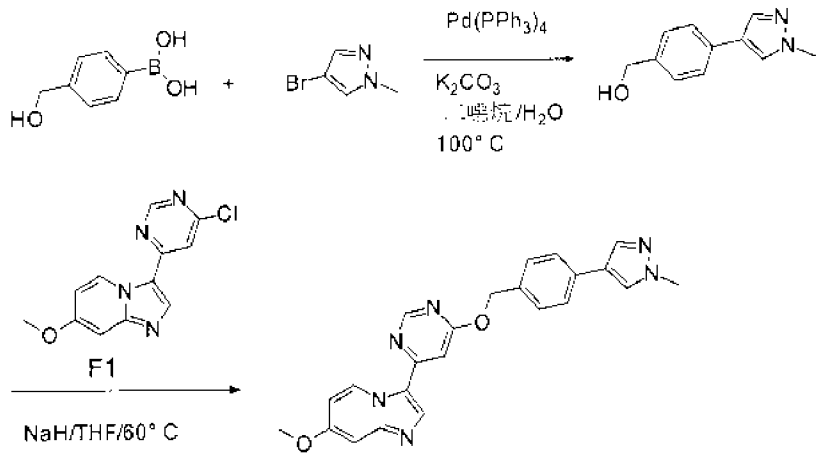
白色固體；熔點300°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 368。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (s, 1H), 9.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.99 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H)。

【0393】

實例7

合成7-甲氧基-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶(「A158」)



白色固體；熔點216至218°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 413。

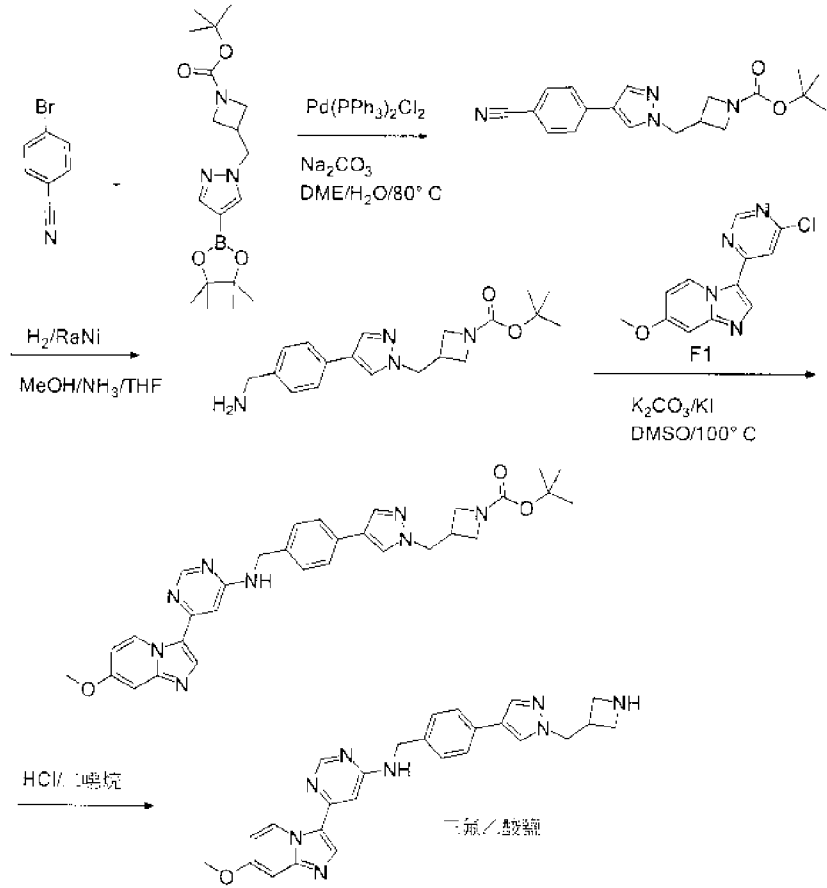
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J =

7.7, 2.7 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 6H)。

【0394】

實例8

合成N-[4-{1-[(氮雜環丁烷-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯基)甲基]-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(「A159」)三氟乙酸鹽

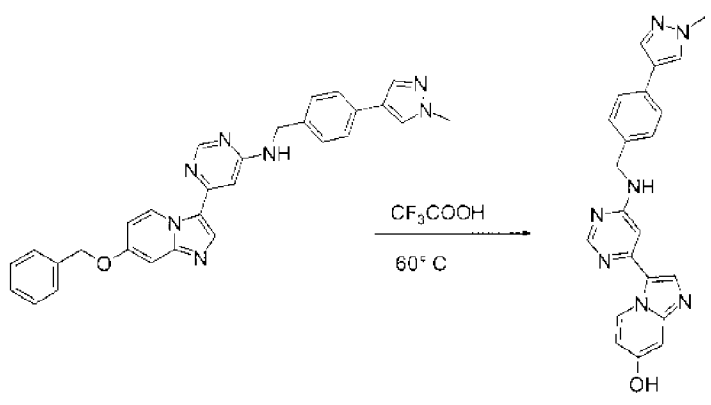


黃色樹脂；HPLC/MS(B) 1.017 min，[M+H]⁺ 467。

【0395】

實例9

合成3-[6-([4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基)胺基]嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇(「A160」)



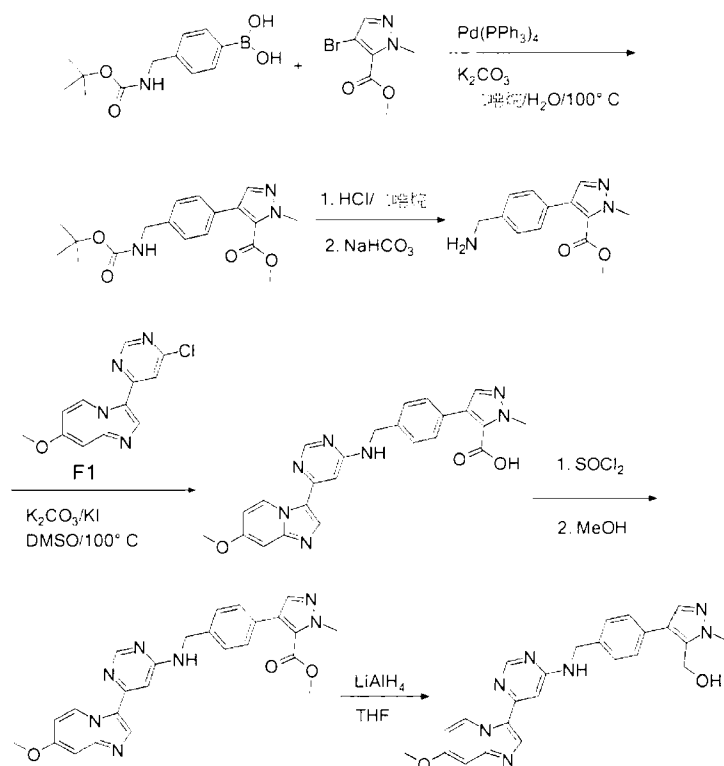
自「A72」；淺棕色粉末；UPLC/MS 0.450 min， $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.52 (s, 1H), 9.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25 - 8.02 (m, 3H), 7.84 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 7.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

【0396】

實例10

合成[4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-咪唑-4-基胺基]-甲基}-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇(「A161」)



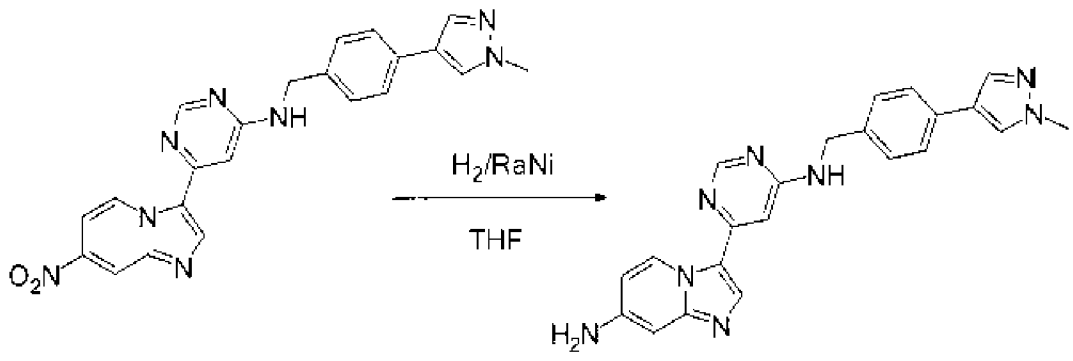
灰白色固體；熔點263至264°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 442。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 5H), 7.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 7.9$, 2.6 Hz, 1H), 5.36 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

【0397】

實例11

合成6-{7-氨基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A162」)



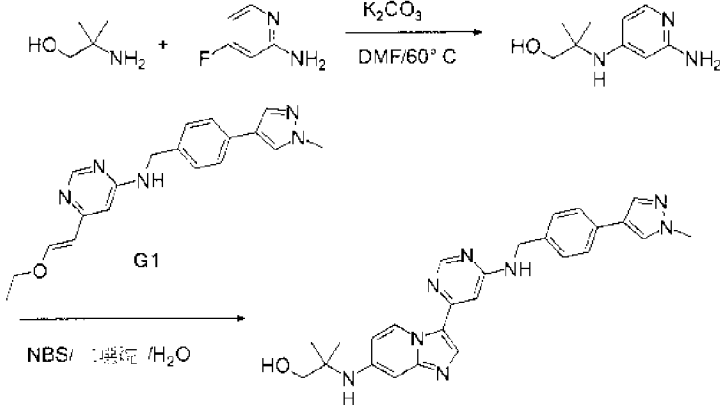
自「A81」；淺棕色粉末；UPLC/MS 0.446 min，[M+H]⁺ 397。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.55 - 4.48 (m, 2H), 3.84 (s, 3H)。

【0398】

實例12

合成2-甲基-2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基胺基)-丙-1-醇(「A163」)



白色固體；熔點228至229°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 469。

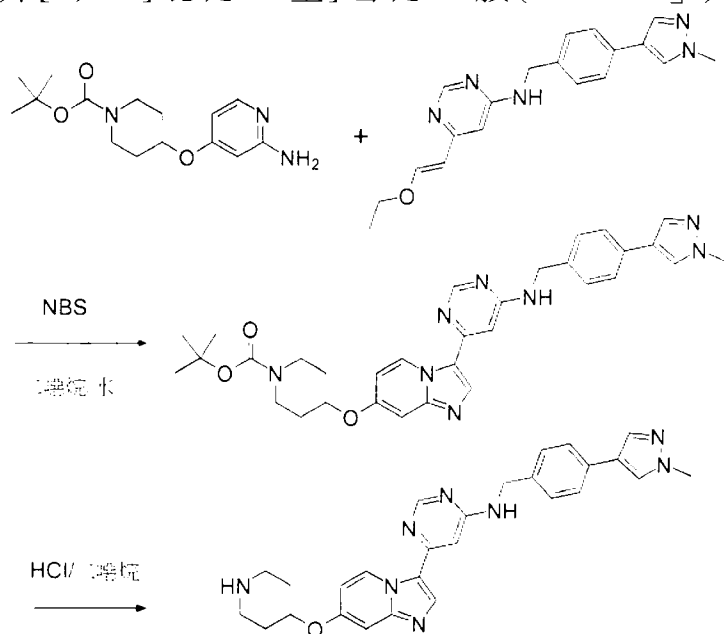
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.63 (dd,

$J = 7.8, 2.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$), $6.51 \text{ (d, } J = 2.3 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $5.94 \text{ (s, } 1\text{H})$, $4.91 \text{ (t, } J = 5.7 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $4.51 \text{ (d, } J = 5.7 \text{ Hz, } 2\text{H})$, $3.84 \text{ (s, } 2\text{H})$, $3.45 \text{ (d, } J = 5.7 \text{ Hz, } 2\text{H})$, $1.29 \text{ (s, } 6\text{H})$ 。

【0399】

實例13

合成N-{[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺(「A164」)



將含於1,4-二噁烷(1.5 ml)及水(0.5 ml)之混合物中之6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(**G1**) (168 mg, 0.50 mmol)之懸浮液冷卻至0℃及添加N-溴琥珀醯亞胺(98 mg, 0.55 mmol)及將反應混合物在0℃下攪拌20分鐘。添加4-[(2-胺基吡啶-4-基)氧基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(**E23**) (147 mg, 0.50 mmol)。將反應溶液加熱至60℃及在此溫度下攪拌5小時。允許反應混合物達到溫度及倒入1N NaOH水溶液(13 ml)中。過濾掉所得沉澱，用水洗滌，乾燥及在矽膠管柱上利用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑層析，以得到呈淺米色固體之4-({3-[6-({[4-

(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯；HPLC/MS(A) 1.50 min，[M+H]⁺ 581。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.75 (tt, J = 8.0, 3.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (dt, J = 13.1, 4.8 Hz, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.57 (dtd, J = 12.9, 8.8, 3.7 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。

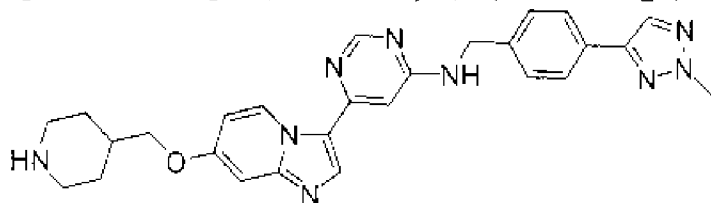
【0400】將含於4N鹽酸二噁烷溶液中之4-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)哌啶-1-甲酸第三丁酯之懸浮液在室溫下攪拌1.5小時。將反應混合物在減壓下蒸發及將殘餘物用第三丁基甲基醚研磨，以得到呈米色固體之N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺鹽酸鹽；HPLC/MS(A) 1.06 min，[M+H]⁺ 481。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 7.7, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.03 (p, J = 3.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.40 - 3.22 (m, 2H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 2.32 - 2.08 (m, 2H), 2.04 - 1.85 (m, 2H)。

【0401】類似地製備下列化合物：

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并

[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A165」)

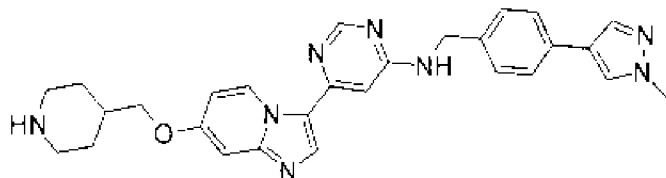


黃色固體；熔點224至225°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 496。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.99 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.01 - 1.82 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.32 - 1.11 (m, 2H)。

【0402】

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A166」)



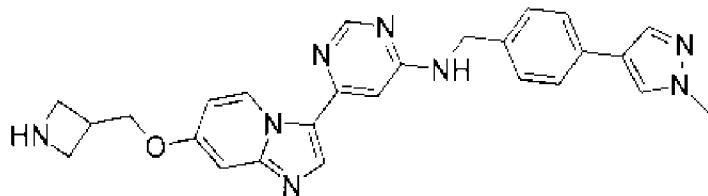
(自 **G1** 及 **E16**)；白色固體；熔點211至212°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 495。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.00 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H),

1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.73 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.33 - 1.17 (m, 2H)。

【0403】

6-{7-[(氮雜環丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A167」)



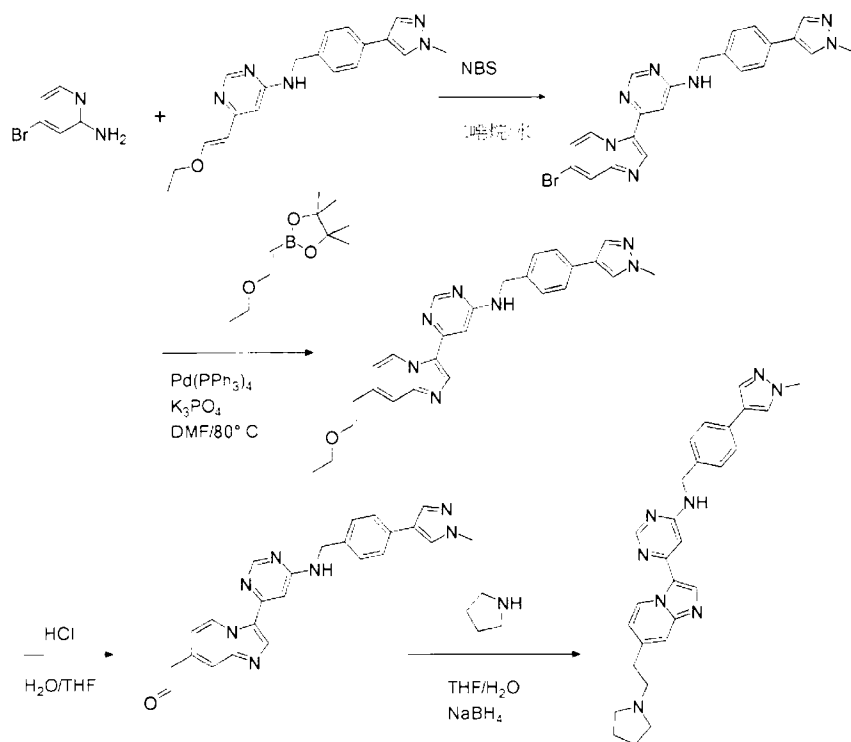
(自**G1**及**E29**)；灰白色粉末；UPLC/MS 0.358 min， $[M+H]^+$ 467。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.32 - 4.12 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 1H), 3.46 - 3.30 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H)。

【0404】

實例14

合成[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A168」)

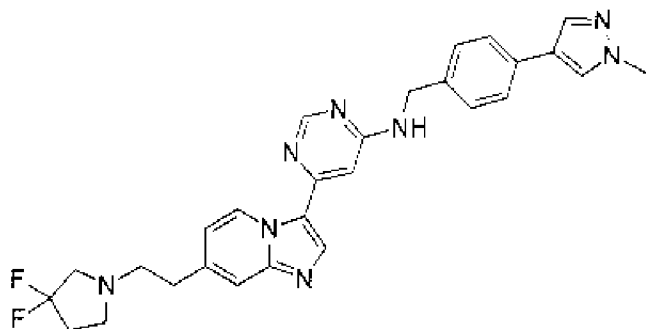


白色固體；熔點214至215℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 479。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 4H), 1.94 - 1.80 (m, 4H)。

【0405】 類似地製備下列化合物：

(6-{7-[2-(3,3-二氟-吡咯啉-1-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A169」)

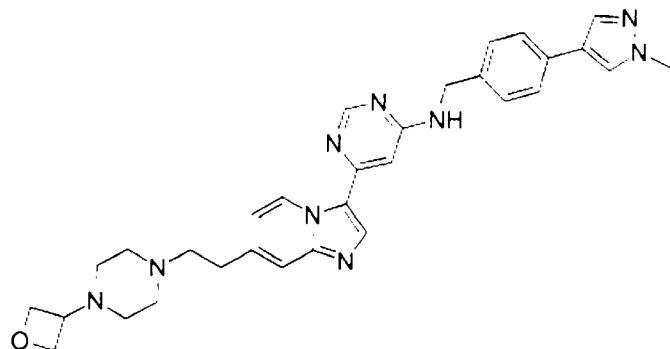


黃色固體；熔點205至206℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 515。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.96 (t, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 4H), 2.23 (tt, $J = 14.9, 6.9$ Hz, 2H)。

【0406】

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-1-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(「A170」)



白色固體；熔點220至221°C；HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 550。

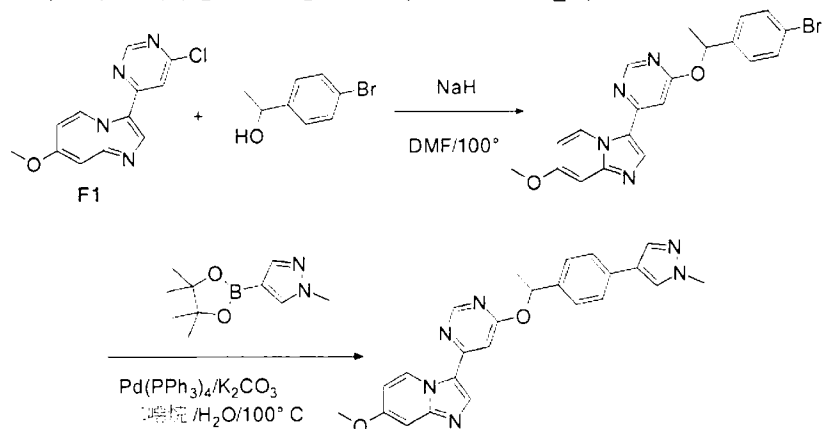
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.02 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 4H), 4.42 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.26 (bs, 4H)。

【0407】

實例15

合成7-甲氧基-3-(6-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-乙氧基}-嘧

啖-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(「A171」)



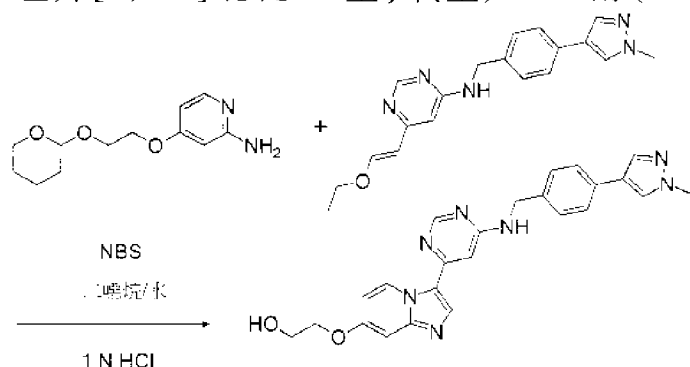
白色固體；熔點195至196°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 427。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.73 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.27 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.63 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

【0408】

實例16

合成2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基]甲基}胺基)啖啖-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙-1-醇(「A172」)



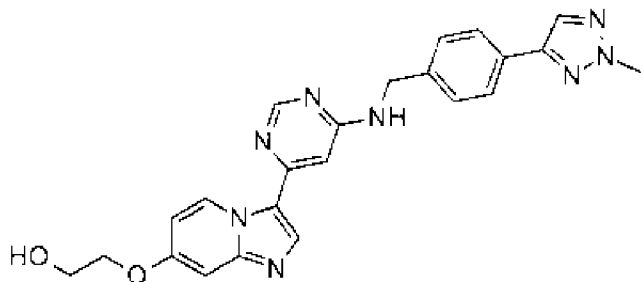
自G1及E25。類似於實例2進行合成。在處理之前，將反應混合物用1N鹽酸水溶液處理及在室溫下攪拌3小時；白色固體；HPLC/MS(B)

0.686 min , $[M+H]^+$ 442 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 2H), 4.11 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (q, $J = 5.1$ Hz, 2H) 。

【0409】 類似地製備下列化合物：

2-({3-[6-({[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}胺基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙-1-醇(「A173」)



自G3及E25；灰白色粉末；UPLC/MS 0.443 min , $[M+H]^+$ 443 。

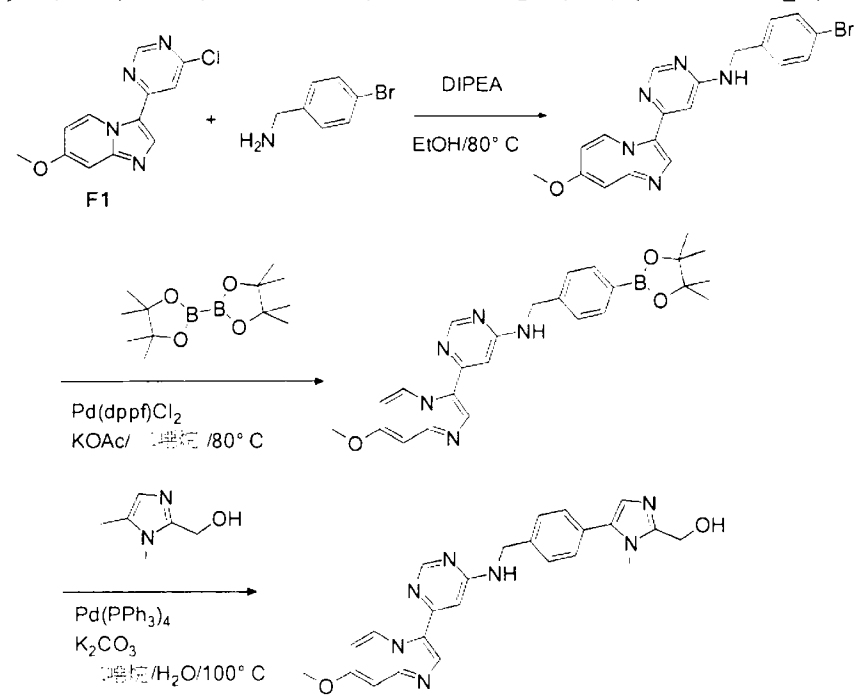
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.64 - 4.38 (m, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.11 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.76 (q, $J = 5.0$ Hz, 2H) 。

【0410】

實例17

合成[5-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-咪唑-4-基胺基]-

甲基}-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-甲醇(「A174」)



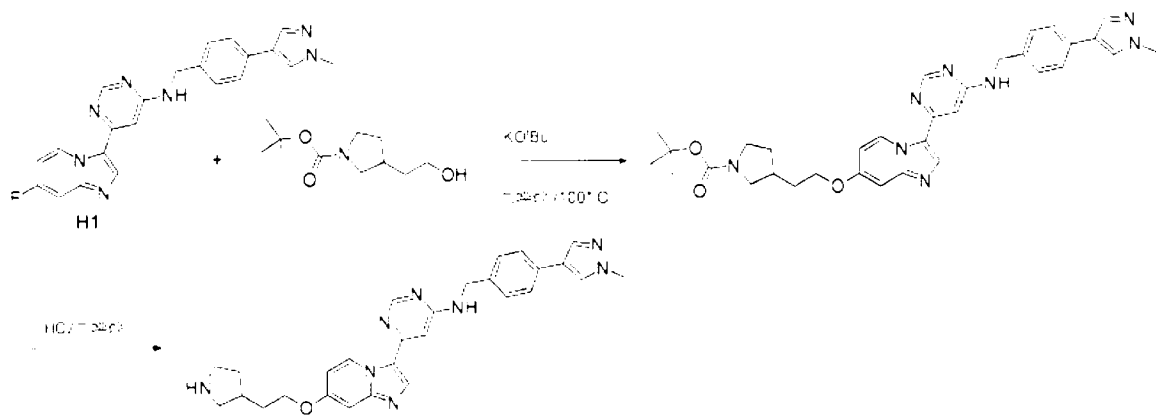
黃色固體；熔點255至256°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 442。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 4H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.53 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (s, 3H)。

【0411】

實例18

合成[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯啉-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A175」)

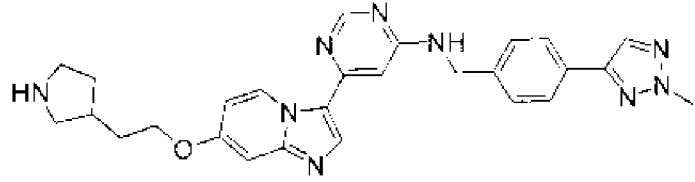


白色固體；熔點278至279℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 495。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 4.67 - 4.48 (m, 2H), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 3.08 - 2.93 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.87 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.62 - 1.43 (m, 1H)。

【0412】 類似地製備下列化合物：

[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯啶-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A176」)



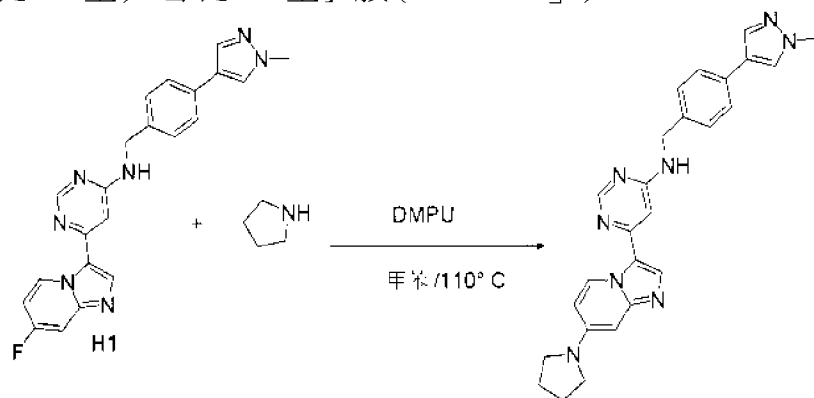
自H2；白色固體；HPLC/MS [M+H]⁺ 496。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.06 - 6.75 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.14 (d, J = 14.5 Hz, 5H), 2.71 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 1.95 (d, J = 55.5 Hz, 3H), 1.52 (s, 1H)。

【0413】

實例19

合成[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-吡咯啉-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(「A177」)

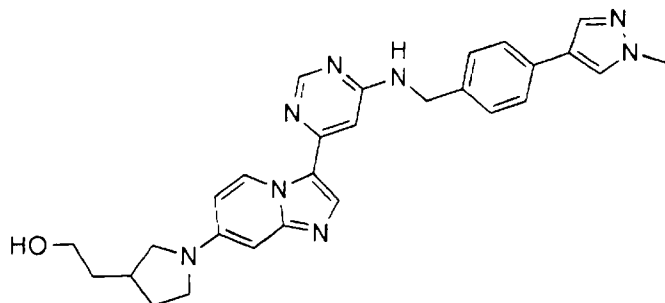


向含於甲苯(3 ml)中之6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]甲基}嘧啶-4-胺(**H1**) (79.9 mg, 0.20 mmol)之懸浮液中添加吡咯啉(21.3 mg, 0.30 mmol)及1,3-二甲基-1,3-二氮雜環己烷-2-酮(二甲基丙烯脲, DMPU, 77 mg, 0.60 mmol)及將反應混合物在110°C下攪拌16小時。允許反應混合物達到室溫及在真空下蒸發。將殘餘物在矽膠管柱上利用二氯甲烷/甲醇作為溶離劑層析,以得到呈黃色固體之N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]甲基}-6-[7-(吡咯啉-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺; 熔點241至242°C; HPLC/MS $[M+H]^+$ 451。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 7.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 4H), 2.06 - 1.91 (m, 4H)。

【0414】 類似地製備下列化合物：

2-[1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(「A178」)

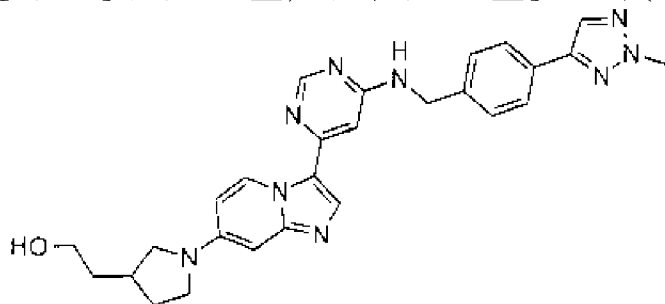


自H1；白色固體；熔點251至252°C；HPLC/MS(B) 0.720 min，
[M+H]⁺ 495。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 - 3.47 (m, 3H), 3.43 (td, J = 9.2, 8.3, 3.0 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 9.6, 7.4 Hz, 1H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 1.72 - 1.53 (m, 3H)。

【0415】

2-[1-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯啉-3-基]-乙醇(「A179」)

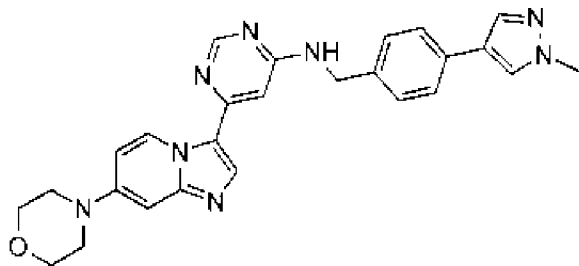


自H2；淺棕色固體；熔點200至201℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 496。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.48 (q, J = 6.7 Hz, 4H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0416】

[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-苄基]-[6-(7-嗎啉-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(「A180」)

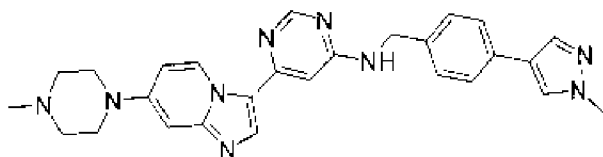


自H1；黃色固體；熔點241至242℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 467。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 3H), 7.83 - 7.75 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.26 (t, J = 5.0 Hz, 4H)。

【0417】

{6-[7-(4-甲基-哌啶-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-苄基]-胺(「A181」)

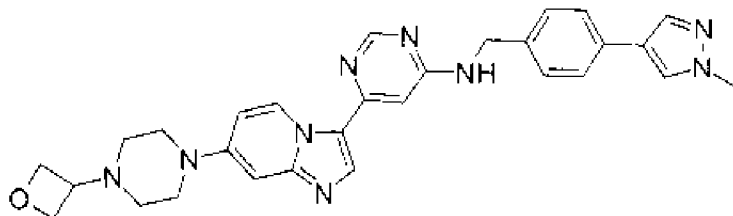


自H1；白色固體；熔點252至253℃；HPLC/MS $[M+H]^+$ 480。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.00 (dd, $J = 8.0, 2.6$ Hz, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 2H), 4.57 - 4.48 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 4H), 2.48 - 2.45 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)。

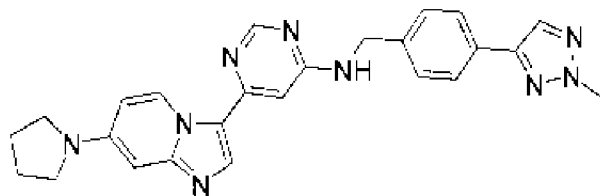
【0418】

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A230」)



【0419】

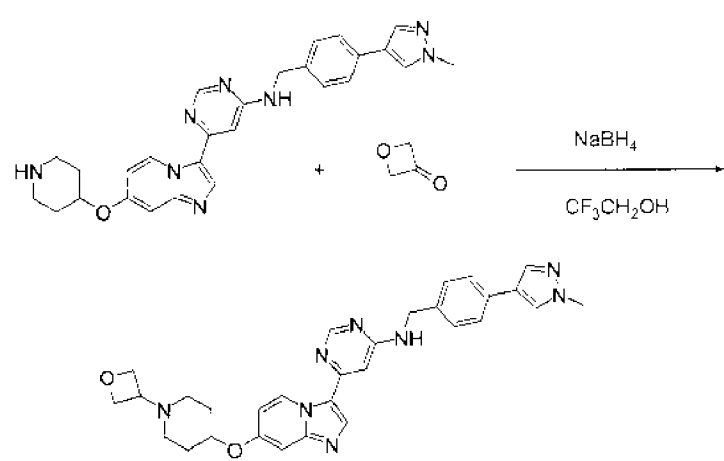
[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-[6-(7-吡咯啶-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(「A232」)



【0420】

實例20

合成N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]甲基}-6-(7-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(「A182」)

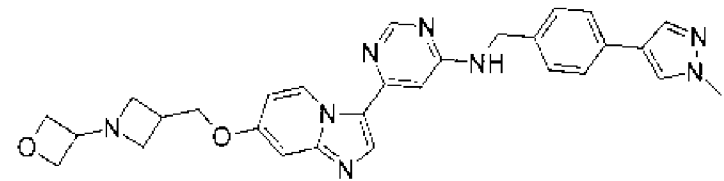


自「A164」；灰白色固體；HPLC/MS(B) 0.635 min，[M+H]⁺ 537。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.60 (tt, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.43 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.70 (dt, J = 12.3, 8.6, 3.5 Hz, 2H)。

【0421】 類似地製備下列化合物：

N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)氮雜環丁烷-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺 (「A183」)



自「A167」；灰白色粉末；UPLC/MS 0.367 min，[M+H]⁺ 523。

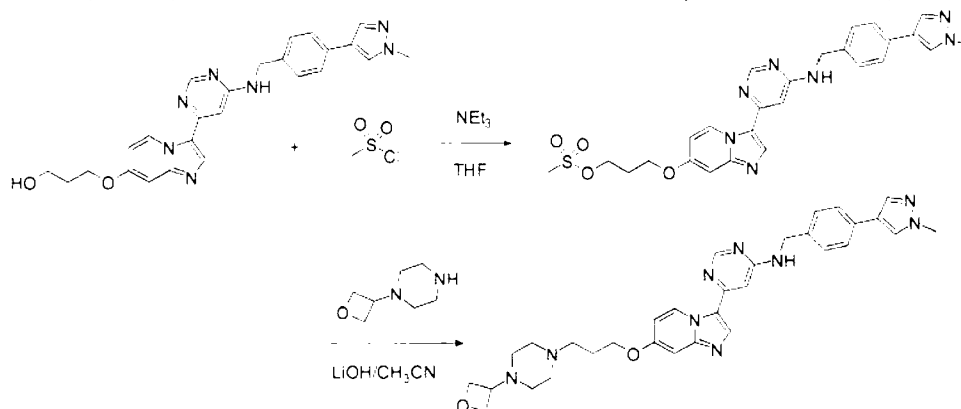
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.60 (tt, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.43 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.70 (dt, J = 12.3, 8.6, 3.5 Hz, 2H)。

1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 5H), 4.39 (dd, J = 6.4, 5.3 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (tt, J = 6.8, 5.2 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.10 (dd, J = 7.1, 5.8 Hz, 2H), 2.89 (tt, J = 7.6, 6.0 Hz, 1H)。

【0422】

實例21

合成[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(「A184」)



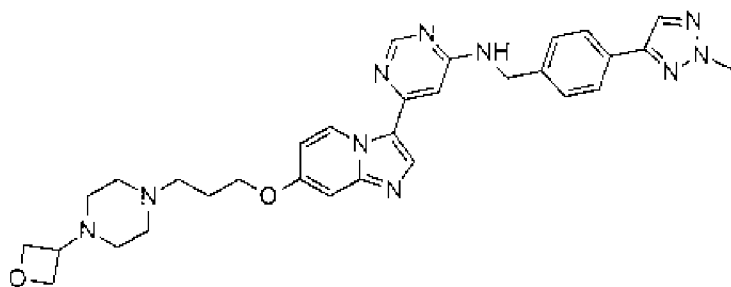
自「A131」；黃色固體；熔點300至301℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 580。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 4H), 4.41 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.38 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 6H), 2.27 (bs, 4H),

1.91 (p, $J = 6.6$ Hz, 2H)。

【0423】 類似地製備下列化合物：

[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺 (「A185」)



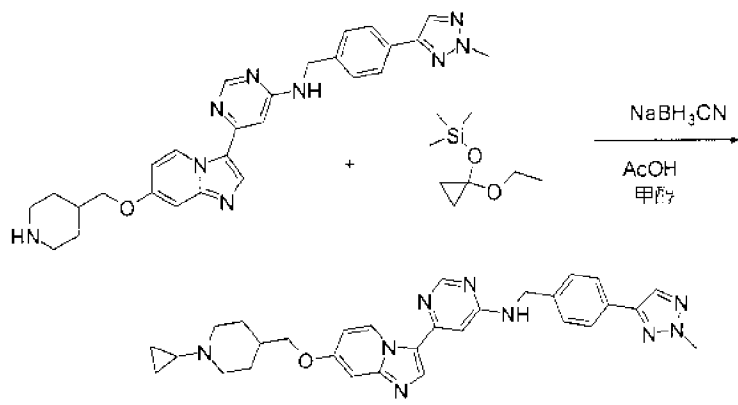
自「A134」；白色固體；熔點225至226°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 581。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.89 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.50 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.10 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.37 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 6H), 2.25 (s, 4H), 1.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H)。

【0424】

實例22

合成{6-[7-(1-環丙基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A186」)

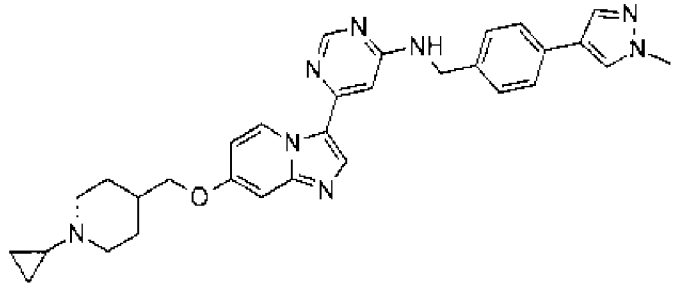


自「A165」；白色固體；熔點238至240℃；HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 536。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ppm) 9.73 - 9.63 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 2H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.84 - 1.69 (m, 3H), 1.61 - 1.55 (m, 1H), 1.26 (s, 1H), 1.24 - 1.17 (m, 2H), 0.43 - 0.36 (m, 2H), 0.31 - 0.24 (m, 2H)。

【0425】 類似地製備下列化合物：

{6-[7-(1-環丙基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A187」)



自「A166」；白色固體；熔點236至238℃；HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 535。

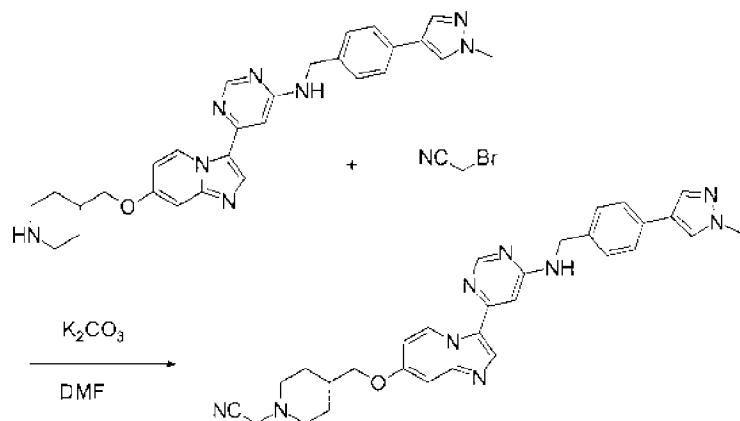
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.70 - 9.66 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 2H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.38 - 7.29

(m, 2H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 4.59 - 4.44 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 3H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 1.27 - 1.18 (m, 2H), 0.44 - 0.36 (m, 2H), 0.29 - 0.23 (m, 2H)。

【0426】

實例23

合成[4-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基)-哌啶-1-基]-乙腈(「A188」)

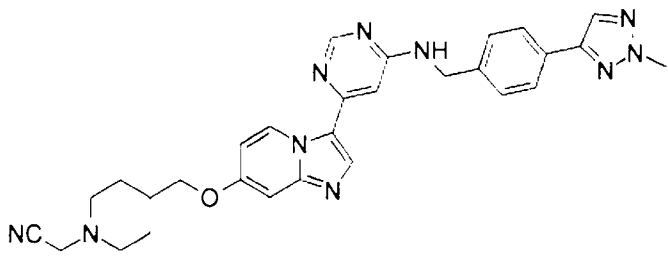


自「A166」；白色固體；熔點211至212°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 534。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.8, 2.6$ Hz, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.83 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.19 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.82 (d, $J = 12.7$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H)。

【0427】 類似地製備下列化合物：

[4-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基)-哌啶-1-基]-乙腈(「A189」)

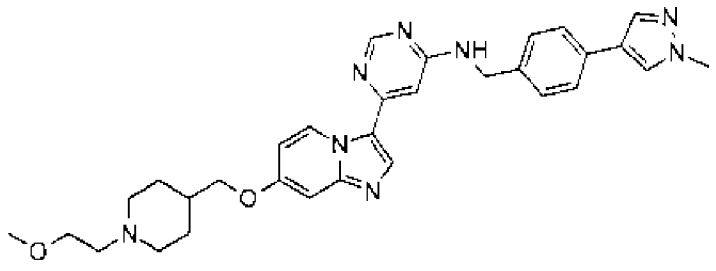


自「A165」；白色固體；熔點265至266℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 535。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.94 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.82 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 12.9 Hz, 2H)。

【0428】

[4-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基)-哌啶-1-基]-乙腈(「A190」)



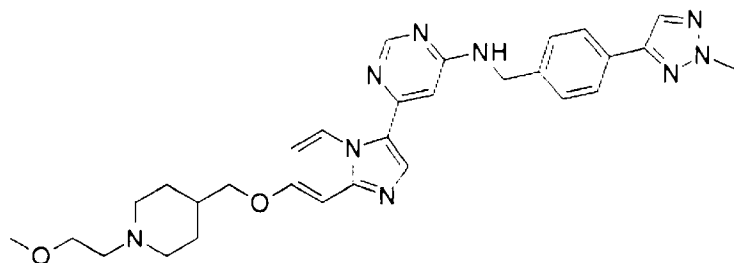
自「A166」及1-溴-2-甲氧基乙烷；白色固體；熔點255至256℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 553。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 - 8.11 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (s,

1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.48 (m, 2H), 3.94 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.42 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.96 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.41 - 1.25 (m, 2H)。

【0429】

(6-{7-[1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A191」)

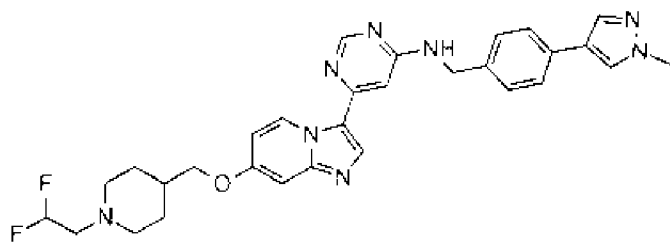


自「A165」及1-溴-2-甲氧基乙烷；白色固體；熔點270至271℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 554。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.89 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.97 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 11.9 Hz, 2H)。

【0430】

(6-{7-[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A192」)

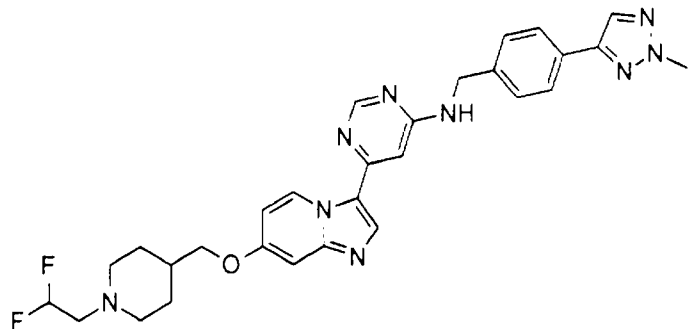


自「A166」及1,1-二氟-2-碘乙烷；白色固體；熔點215至216°C；
HPLC/MS $[M+H]^+$ 559。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 18.3$ Hz, 2H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.11 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.93 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.91 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.15 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J = 12.3$ Hz, 3H), 1.32 (q, $J = 11.3$ Hz, 2H)。

【0431】

(6-{7-[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A193」)



自「A165」及1,1-二氟-2-碘乙烷；白色固體；熔點255至256°C；
HPLC/MS $[M+H]^+$ 560。

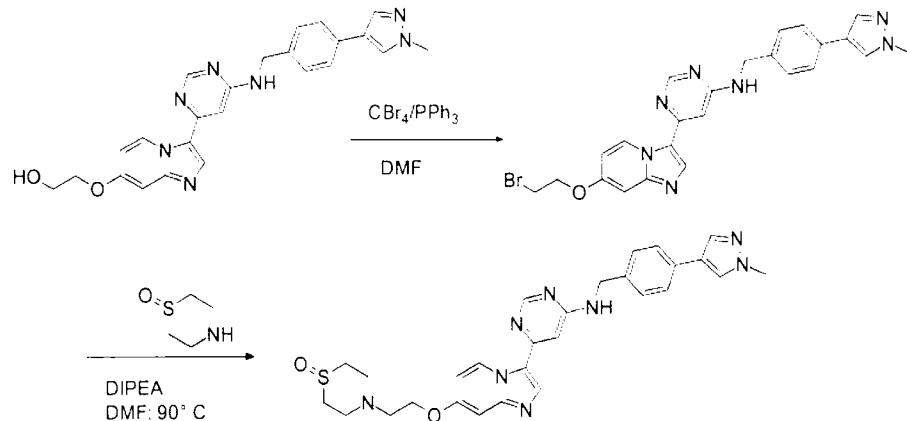
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.90 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.1$

Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.14 - 5.88 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.93 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.91 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.69 (td, $J = 15.6, 4.3$ Hz, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.73 (d, $J = 11.4$ Hz, 3H), 1.40 - 1.27 (m, 2H)

【0432】

實例24

合成[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-側氧基-1H-噻吩-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(「A194」)

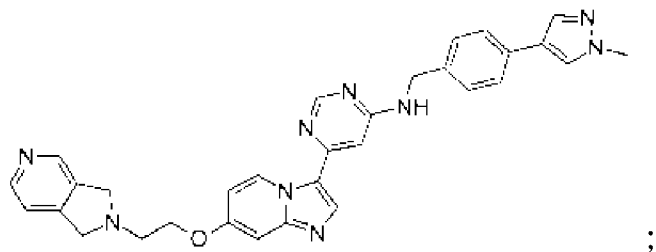


自「A172」；向含於DMF (150 ml)中之2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙-1-醇(10.0 g, 22.6 mmol)之懸浮液中添加三苯基膦(8.91 g, 34.0 mmol)。然後在攪拌下，在20分鐘期間逐份添加四溴化碳(11.27 g, 34.0 mmol)，同時將混合物於冷水浴中冷卻。將反應混合物在室溫下攪拌18小時。在減壓下移除溶劑。將殘餘物用乙醚及乙酸乙酯研磨。將所得固體在矽膠管柱上利用甲醇/氯仿作為溶離劑層析，以得到呈白色固體之6-[7-(2-溴乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]甲基}嘧啶-4-胺。

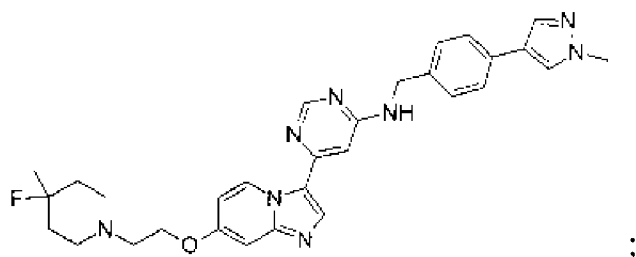
【0433】 將反應小瓶中放入6-[7-(2-溴乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苄基]甲基}嘧啶-4-胺(50.0 mg, 0.1 mmol), 對應胺(0.2 mmol)及DMF (0.3 ml)及將混合物在90°C下加熱18小時。允許反應混合物達到室溫及蒸發。將殘餘物藉由製備型HPLC利用甲醇/氨水溶液作為溶離劑純化。

【0434】 類似地製備下列化合物：

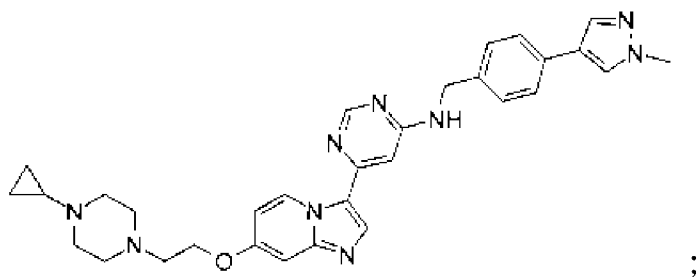
(6-{7-[2-(1,3-二氫-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-苄基]-胺(「A195」)



(6-{7-[2-(4-氟-4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-苄基]-胺(「A196」)

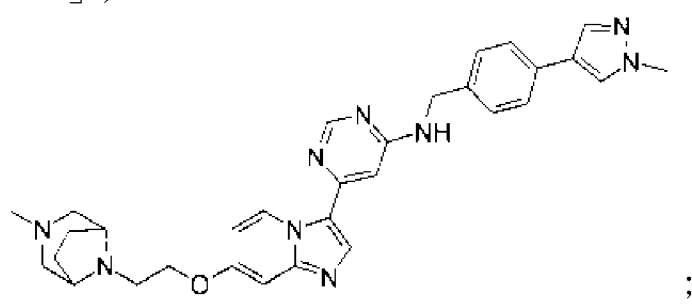


(6-{7-[2-(4-環丙基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-苄基]-胺(「A197」)

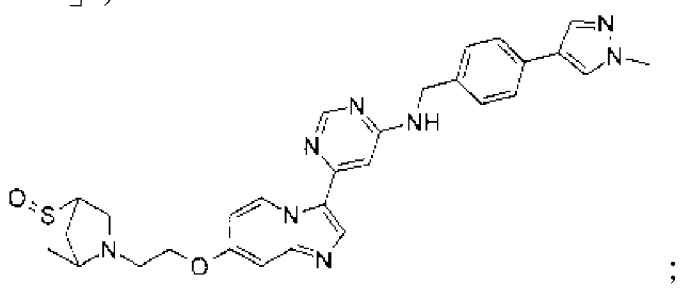


(6-{7-[2-(3-甲基-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基)-乙氧基]-咪唑并

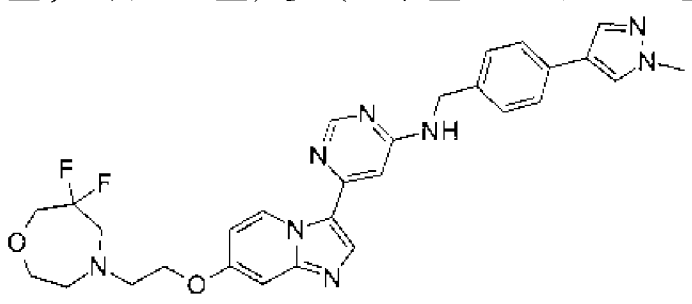
[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
(「A198」)



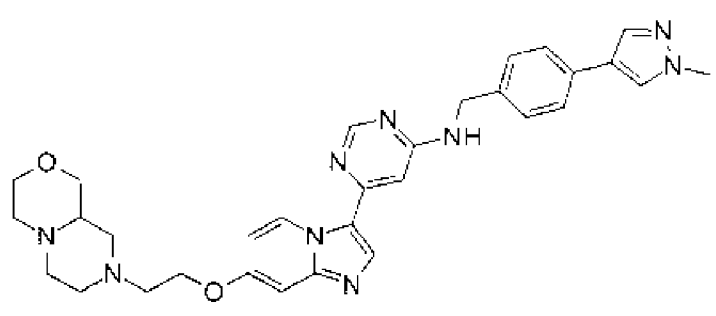
[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-側氧基-2,1,4-硫雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
(「A199」)



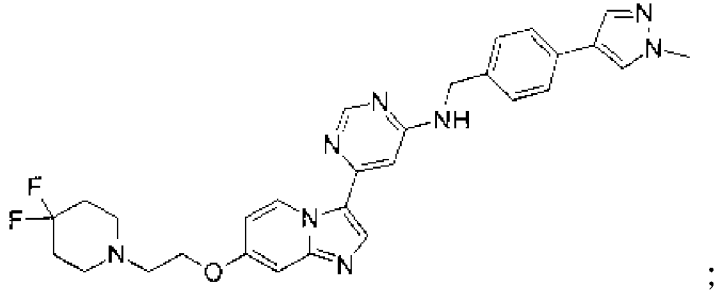
(6-{7-[2-(6,6-二氟-[1,4]氧雜環庚烷-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A200」)



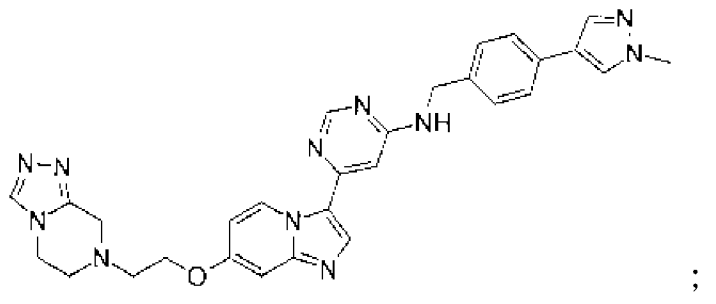
(6-{7-[2-(六氫-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A201」)



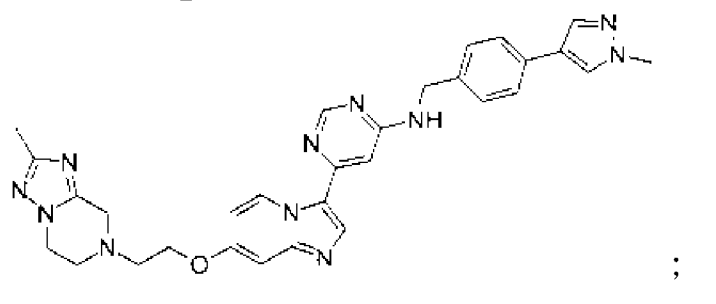
(6-{7-[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A202」)



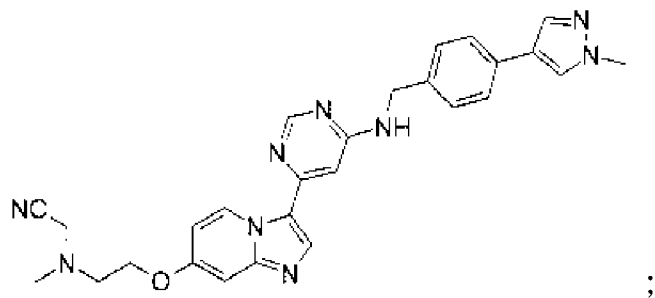
(6-{7-[2-(5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A203」)



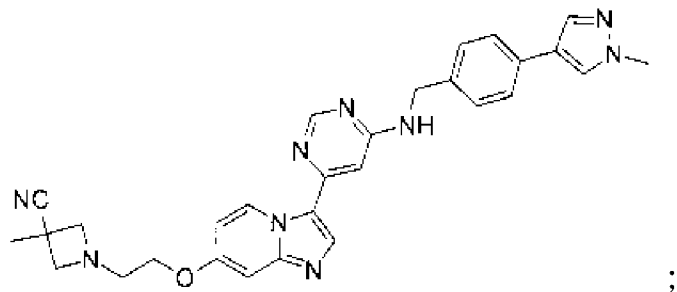
(6-{7-[2-(2-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A204」)



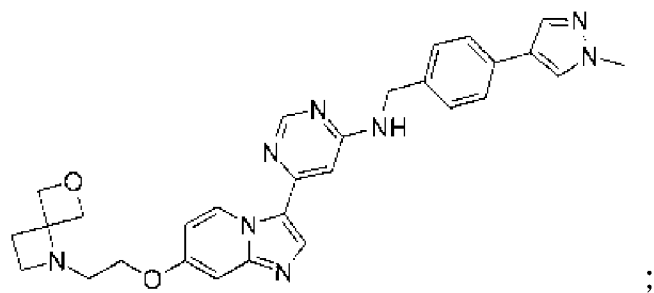
{ 甲基-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-胺基}-乙腈(「A205」)



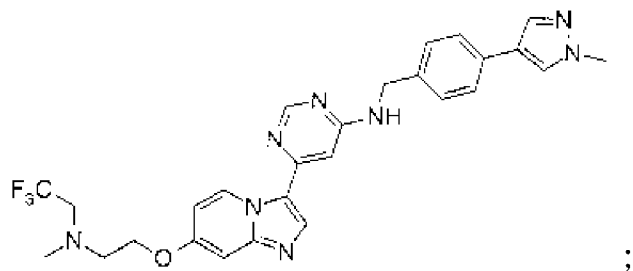
[3-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-氮雜環丁烷-3-甲腈(「A206」)



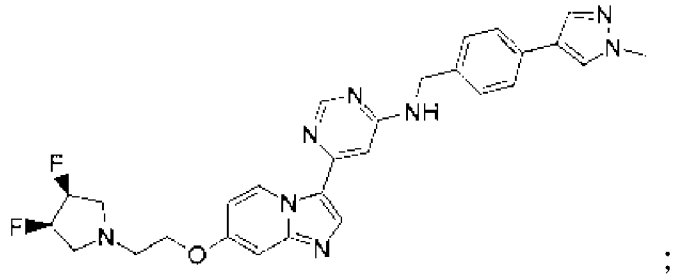
[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(6-氧雜-1-氮雜-螺[3.3]庚-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(「A207」)



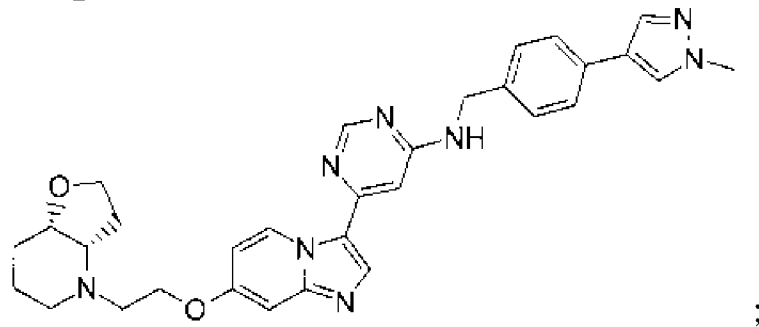
[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-{2-[甲基-(2,2,2-三氟-乙基)-
胺基]-乙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(「A208」)



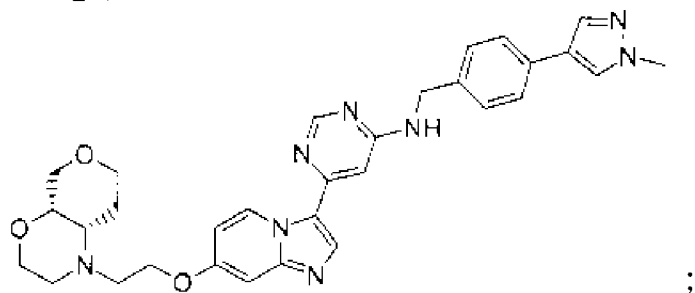
(6-{7-[2-((3S,4R)-3,4-二氟-吡咯啉-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A209」)



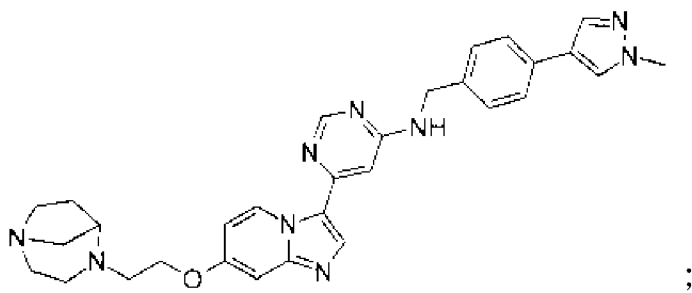
(6-{7-[(3aS,7aS)-2-(六氫-呋喃并[3,2-b]吡啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A210」)



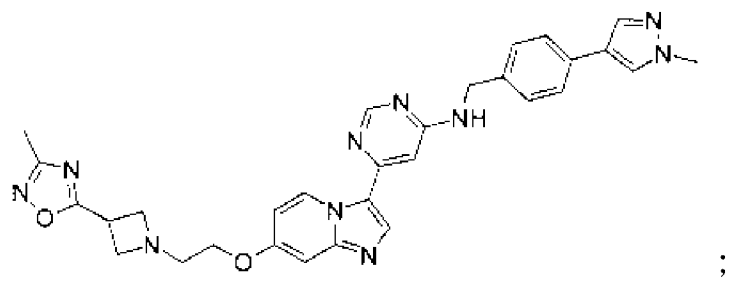
(6-{7-[(4aS,8aS)-2-(六氫-哌喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A211」)



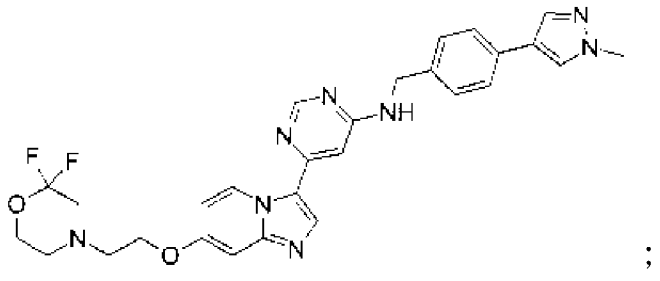
(6-{7-[2-(1,4-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A212」)



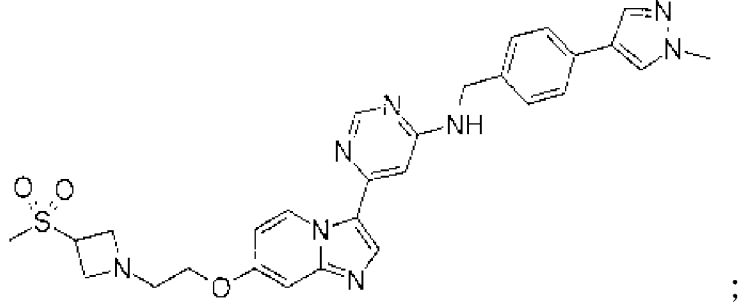
[6-(7-{2-[3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-氮雜環丁烷-1-基]-乙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A213」)



(6-{7-[2-(2,2-二氟-嗎啉-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A214」)

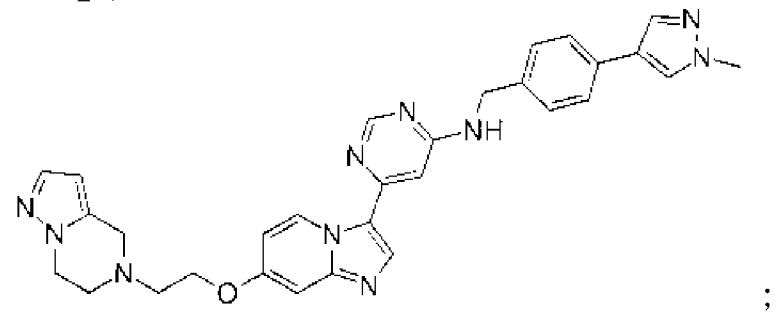


(6-{7-[2-(3-甲磺醯基-氮雜環丁烷-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A215」)

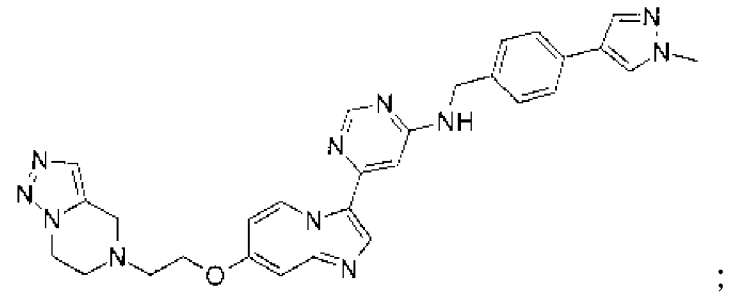


(6-{7-[2-(6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺

(「A216」)



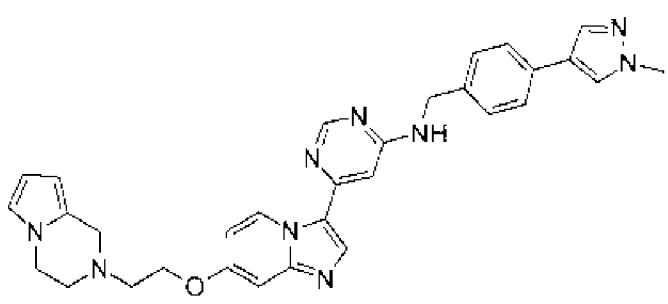
(6-{7-[2-(6,7-二氫-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
(「A217」)



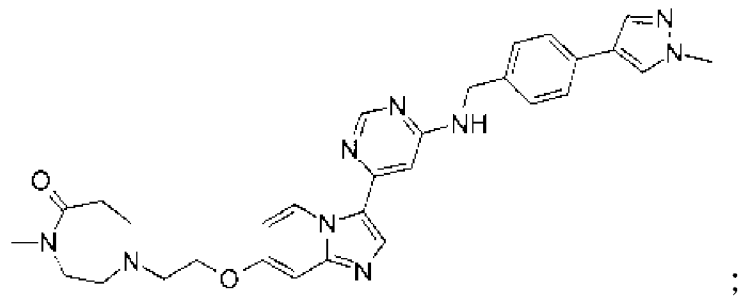
淺棕色固體；HPLC/MS(B)：1.18 min，[M+H]⁺ = 548。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 - 9.65 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.37 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.09 (dd, J = 6.2, 5.0 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 5.5 Hz, 2H)。

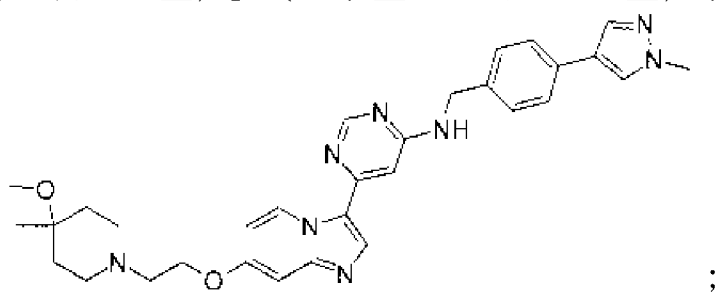
(6-{7-[2-(3,4-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
(「A218」)



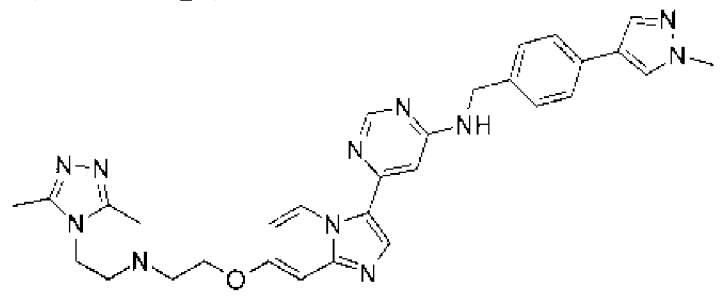
4-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-[1,4]二氮雜環庚烷-5-酮(「A219」)



(6-{7-[2-(4-甲氧基-4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A220」)

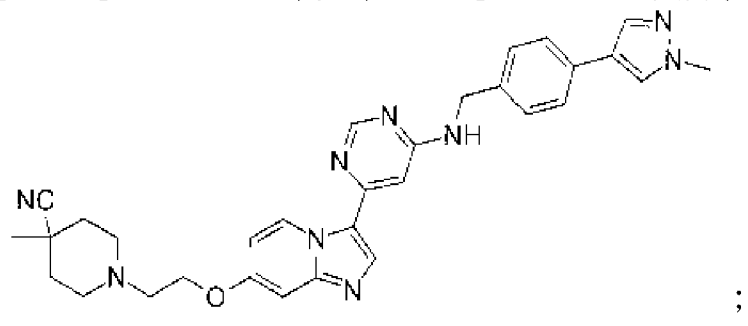


(6-{7-[2-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A221」)

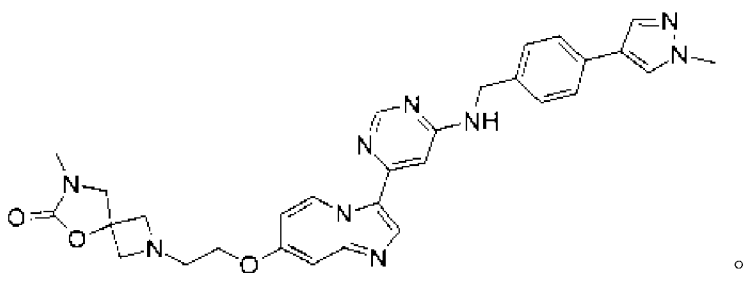


4-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪

唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-哌啶-4-甲腈(「A222」)



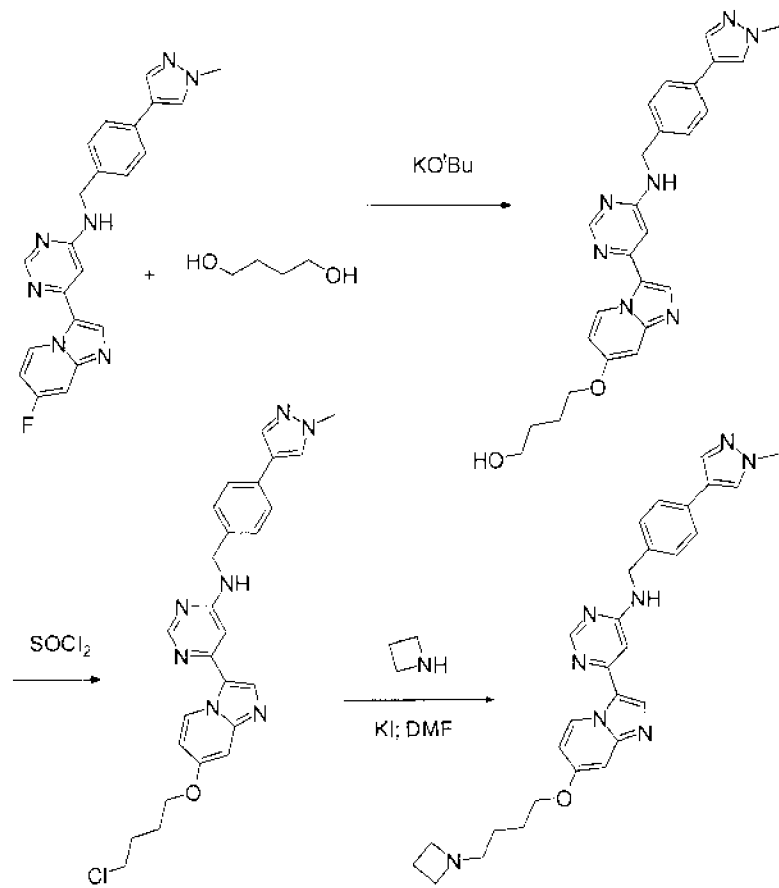
7-甲基-2-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-5-氧雜-2,7-二氮雜-螺[3.4]辛-6-酮(「A248」)



【0435】

實例25

合成{6-[7-(4-氮雜環丁烷-1-基-丁氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A225」)



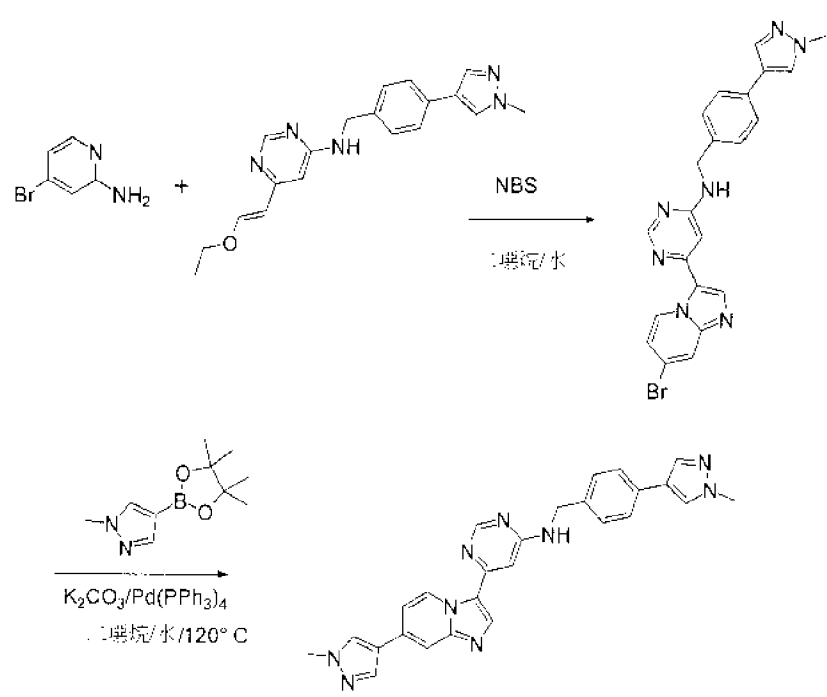
白色固體；熔點187至195℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 509。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 19.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.05 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.06 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.36 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.92 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.73 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.40 (q, J = 7.3 Hz, 2H)。

【0436】

實例26

合成6-[7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{{4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基}甲基}嘧啶-4-胺(「A226」)



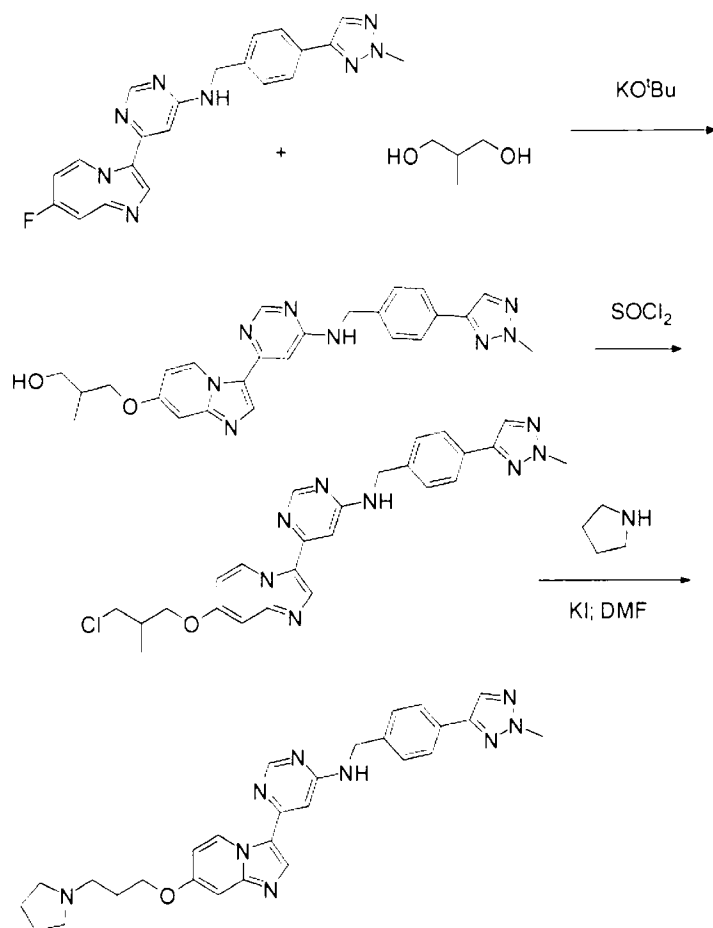
黃色固體；HPLC/MS(B) 0.741 min，[M+H]⁺ 462。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.80 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 3H), 7.38 - 7.30 (m, 4H), 6.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

【0437】

實例27

合成{6-[7-(2-甲基-3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-
嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A227」)

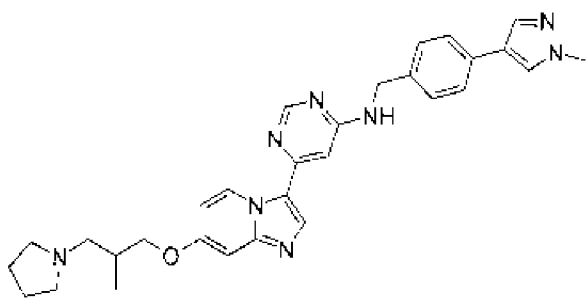


白色固體；熔點230至231℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 524。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.04 (dd, J = 9.7, 4.7 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.69 (s, 4H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0438】 類似地製備下列化合物：

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-甲基-3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A235」)



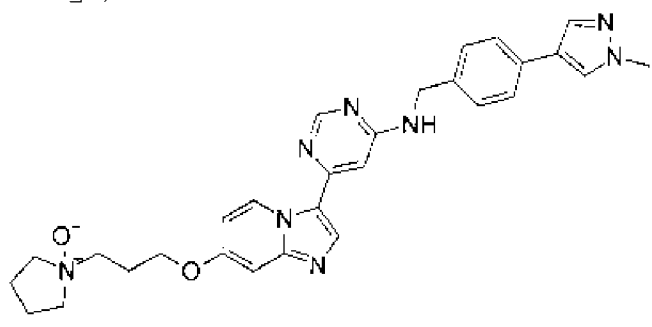
白色固體；熔點217至220℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 523。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 9.6, 4.7 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 9.6, 6.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.43 (s, 4H), 2.29 (dd, J = 11.9, 7.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

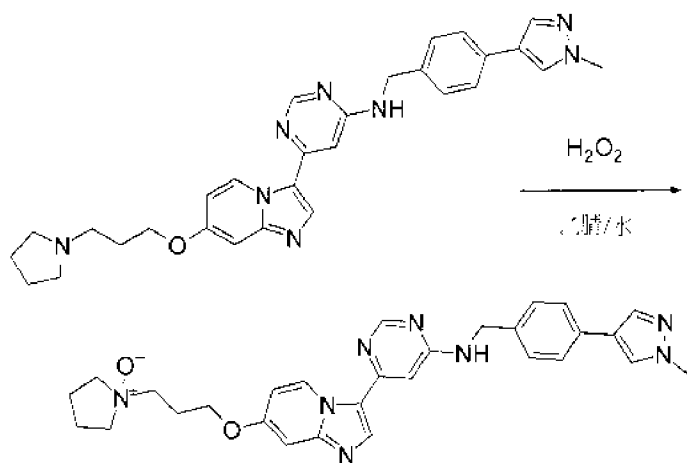
【0439】

實例28

合成1-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基]吡咯啉-1-鎂-1-醇酸鹽 (「A228」)



自「A75」

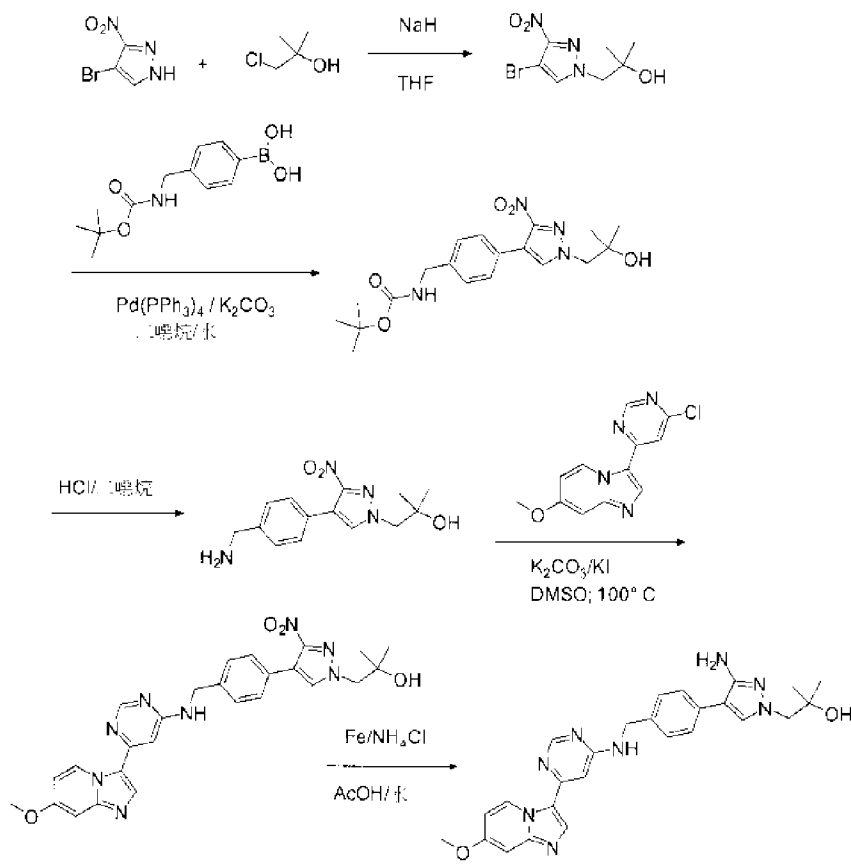
灰白色固體；HPLC/MS(B) 0.651 min， $[M+2H]^{2+}/2263$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 3.34 - 3.29 (m, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H) °

【0440】

實例29

合成1-[3-氨基-4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙-2-醇(「A229」)



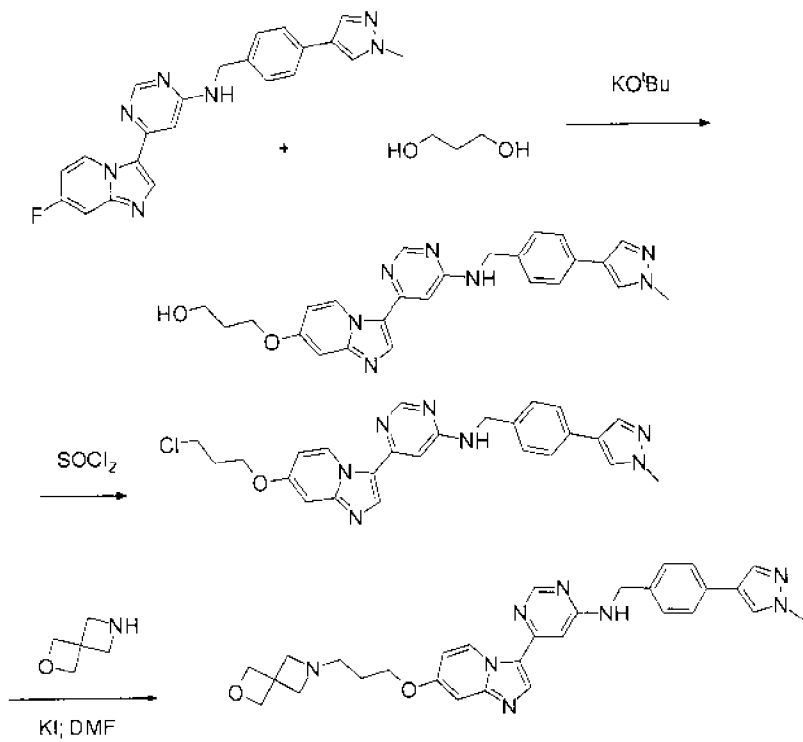
白色固體；熔點298至299℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 485。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 1.14 (s, 1H), 1.06 (s, 6H)。

【0441】

實例30

合成[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺 (「A238」)

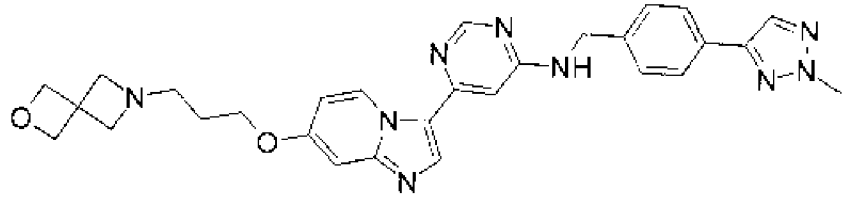


白色固體；熔點175至180℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 537。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 6H), 4.05 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H)。

【0442】 類似地製備下列化合物：

[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘓啶-4-基)-胺 (「A239」)



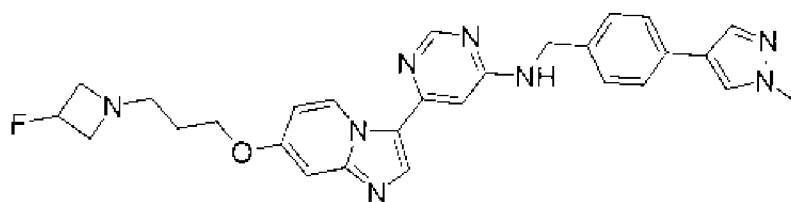
白色固體；熔點230至231℃；HPLC/MS [M+H]⁺ 538。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s,

1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 6H), 4.16 (s, 3H), 4.05 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H)。

【0443】

(6-{7-[3-(3-氟-氮雜環丁烷-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A240」)

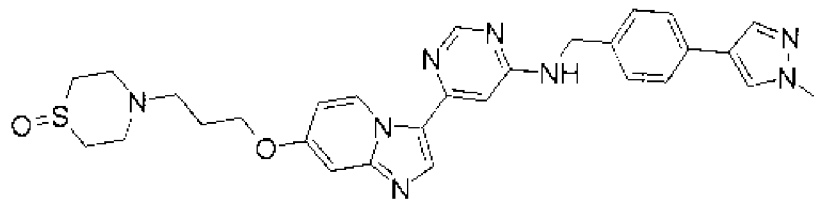


白色固體；熔點190至195°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 513。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, J = 18.3 Hz, 2H), 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 5.22 - 5.00 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.07 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.14 - 2.95 (m, 2H), 2.57 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H)。

【0444】

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(1-側氧基-1,4-硫代嗎啉-4-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(「A241」)

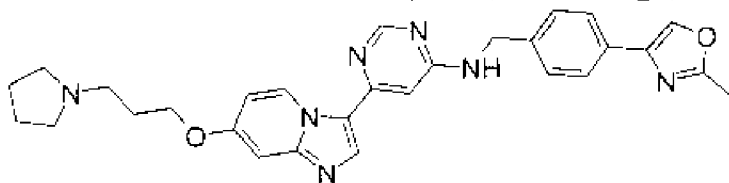


白色固體；熔點211至215°C；HPLC/MS [M+H]⁺ 557。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 19.6$ Hz, 2H), 7.87 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.8, 2.6$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.11 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 2.76 - 2.58 (m, 4H), 2.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.21 (s, 1H)。

【0445】

[4-(2-甲基-噁唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A242」)

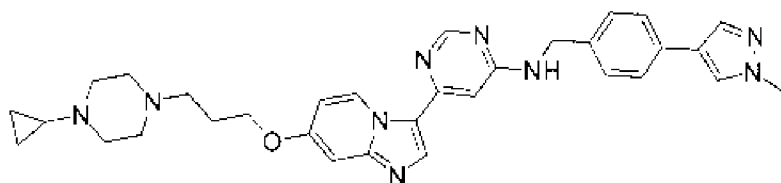


自中間體 **H4**；白色固體；熔點288至289°C；HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 7.90 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.12 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 7H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 4H)。

【0446】

(6-{7-[3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(「A243」)

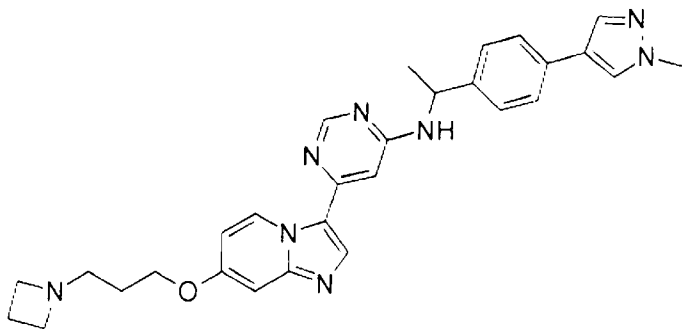


淺黃色固體；熔點215至219°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 564。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 19.4$ Hz, 2H), 7.86 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.38 (dd, $J = 17.6, 10.4$ Hz, 6H), 1.89 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.55 (dq, $J = 6.7, 3.3$ Hz, 1H), 0.36 (dt, $J = 6.0, 2.9$ Hz, 2H), 0.28 - 0.19 (m, 2H)。

【0447】

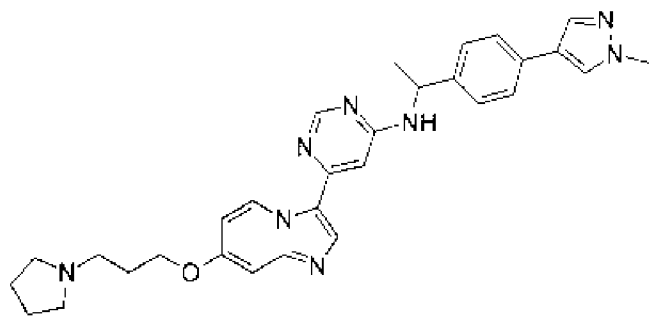
{6-[7-(3-氮雜環丁烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-乙基}-胺(「A249」)



自**H5**；白色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 509。

【0448】

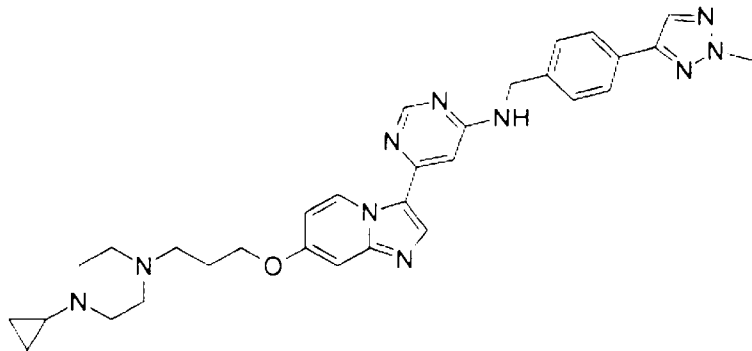
{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-乙基}-{6-[7-(3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A250」)



自**H5**；白色固體；HPLC/MS $[M+H]^+$ 523。

【0449】

(6-{7-[3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(「A253」)



自**H2**；淺黃色固體；熔點225至226°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 565。

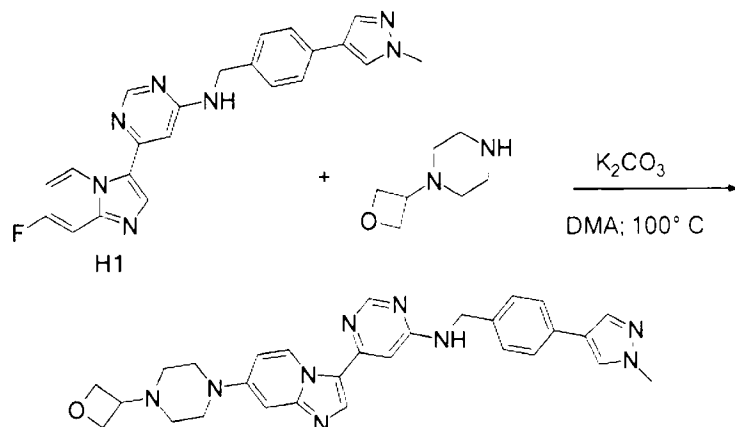
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.91 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.09 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.38 (dd, $J = 17.3, 10.2$ Hz, 6H), 1.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.55 (tt, $J = 6.5, 3.5$ Hz, 1H), 0.36 (dt, $J = 6.1, 2.8$ Hz, 2H), 0.33 - 0.19 (m, 2H)。

【0450】

實例31

合成[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(4-氧雜環丁烷-3-

基-哌啶-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A244」)

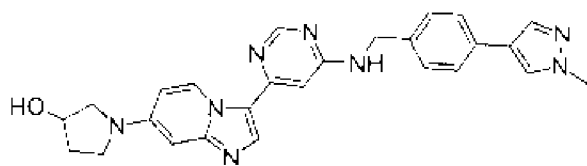


白色固體；熔點300°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 523。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.00 (dd, $J = 7.9, 2.5$ Hz, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 2H), 4.56 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H), 4.46 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.44 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 5.4$ Hz, 4H)。

【0451】 類似地製備下列化合物：

1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯啶-3-醇(「A245」)



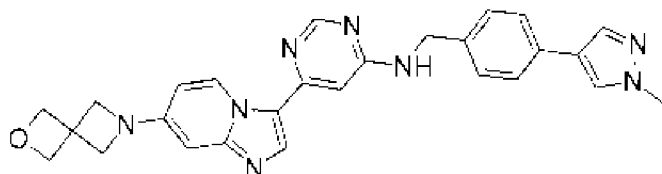
白色固體；熔點282至283°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 467。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (dd, $J = 7.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 2H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (dd,

$J = 10.6, 4.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.20 (d, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.91 (m, 1H)。

【0452】

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A246」)

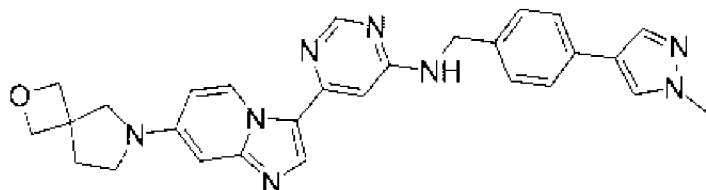


白色固體；熔點292至293°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 479。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.47 (dd, $J = 7.6, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.35 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.73 (s, 4H), 4.56 - 4.47 (m, 2H), 4.12 (s, 4H), 3.84 (s, 3H)。

【0453】

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛-6-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(「A247」)



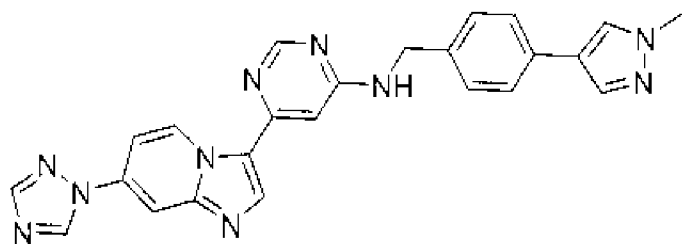
白色固體；熔點284至285°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 493。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.61 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (t, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 7.9, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.40 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.61 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$,

2H), 4.58 - 4.43 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 2.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H)。

【0454】

N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(1H-1,2,4-三唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺(「A266」)



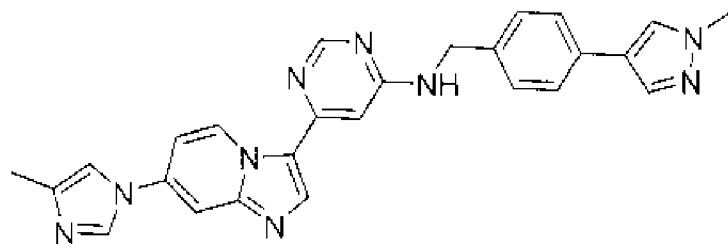
自H1；白色固體；熔點272至273°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 449。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 - 8.28 (m, 2H), 8.20 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 7.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。

【0455】該化合物亦可被称作[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-[1,2,4]三唑-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺。

【0456】

6-[7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(「A267」)



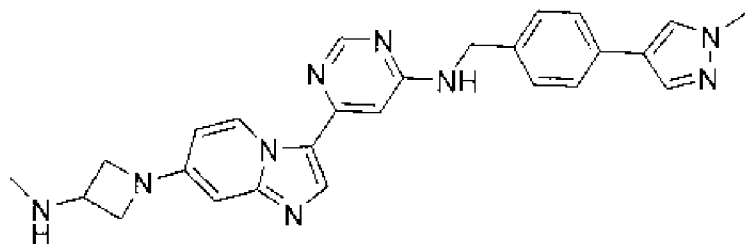
自H1；白色固體；熔點268至269°C；HPLC/MS $[M+H]^+$ 462。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.5 - 8.30 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.95 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.5 - 7.48 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

【0457】該化合物亦可被称作{6-[7-(4-甲基-咪唑-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺。

【0458】

N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]甲基}-6-{7-[3-(甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(「A268」)



自H1；白色固體；熔點243至244°C；HPLC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.45 (dd, $J = 7.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 3H), 2.25 (s, 3H)。

【0459】該化合物亦可被称作{6-[7-(3-甲胺基-氮雜環丁烷-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺。

【0460】

實例32

「A75」之鹽：

[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺馬來酸鹽

將2-丙醇(2.5 ml)添加至[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(25 mg, 49 μ mol)中及將懸浮液加熱至50°C。將馬來酸(6.0 mg, 52 μ mol)添加至該懸浮液中及將混合物在50°C下攪拌30分鐘。將混合物緩慢冷卻至5°C。藉由離心(5 min, 14000 rpm)進行固體/液體分離及將所得鹽在室溫下乾燥1天，以得到呈白色粉末之[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺馬來酸鹽。

【0461】

[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺鹽酸鹽

將THF (2 ml)添加至[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(25 mg, 49 μ mol)中及將懸浮液加熱至50°C。將鹽酸水溶液(53 μ l之1M溶液, 53 μ mol)添加至該懸浮液中及將混合物在50°C下攪拌30分鐘。將混合物緩慢冷卻至5°C。藉由離心(5 min, 14000 rpm)進行固體/液體分離及將所得鹽在室溫下乾燥1天，以得到呈白色粉末之[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺鹽酸鹽。

【0462】

[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺磷酸鹽

將THF (2 ml)添加至[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(25 mg, 49 μmol)中及將懸浮液加熱至50°C。將磷酸水溶液(37 μl 之1.4M溶液, 53 μmol)添加至該懸浮液中及將混合物在50°C下攪拌30分鐘。將混合物緩慢冷卻至5°C。藉由離心(5 min, 14000 rpm)進行固體/液體分離及將所得鹽在室溫下乾燥1天, 以得到呈白色粉末之[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺磷酸鹽。

【0463】

A75鹽酸鹽：

IC50 [M] c-Kit (V654A) = 5.8E-09

IC50 [M] GIST = 2.1E-09。

【0464】 下列實例係關於藥劑：

實例A：注射小瓶

將含於3 l再蒸餾水中之100 g式I之活性成分及5 g磷酸氫二鈉之溶液使用2N鹽酸調整至pH 6.5, 無菌過濾, 轉移至注射小瓶中, 在無菌條件下凍乾及在無菌條件下密封。各注射小瓶含有5 mg活性成分。

【0465】**實例B：栓劑**

將20 g式I之活性成分與100 g大豆卵磷脂及1400 g可哥脂之混合物熔

化，倒入模具中及允許冷卻。各栓劑含有20 mg活性成分。

【0466】

實例C：溶液

於940 ml再蒸餾水中自1 g式I之活性成分、9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ 及0.1 g氯化苄二甲脣鉍(benzalkonium chloride)製備溶液。將pH調整至6.8，及將溶液補充至1 l及藉由照射殺菌。此溶液可呈眼藥水形式使用。

【0467】

實例D：軟膏

將500 mg式I之活性成分與99.5 g凡士林在無菌條件下混合。

【0468】

實例E：錠劑

將1 kg式I之活性成分、4 kg乳糖、1.2 kg馬鈴薯澱粉、0.2 kg滑石及0.1 kg硬脂酸鎂之混合物以習知方式壓製，以得到錠劑，以此方式使得各錠劑含有10 mg活性成分。

【0469】

實例F：糖衣丸

將錠劑類似於實例E壓製及隨後以習知方式利用蔗糖、馬鈴薯澱粉、滑石、黃蓍膠及染料之包衣塗覆。

【0470】

實例G：膠囊

將2 kg式I之活性成分以已知方式引入硬明膠膠囊，以此方式使得各膠囊含有20 mg活性成分。

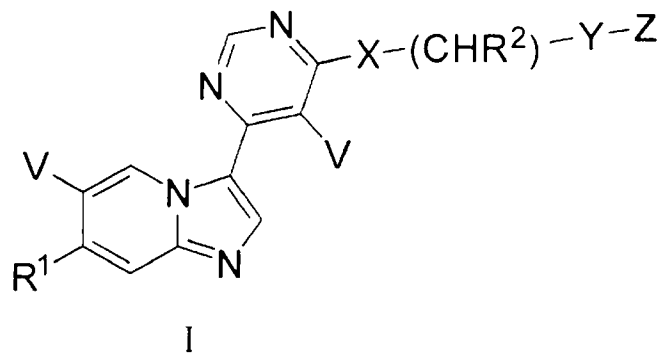
【0471】**實例H：安瓿**

將含於60 l再蒸餾水中之1 kg式I之活性成分之溶液無菌過濾，轉移至安瓿中，在無菌條件下凍乾及在無菌條件下密封。各安瓿含有10 mg活性成分。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，



其中

R¹表示H、F、OCH₂CH₂OCH₃、OCH₃、CF₃、O[C(R³)₂]_nN(R³)₂、O[C(R³)₂]_nHet¹、O[C(R³)₂]_nN(R³)Het¹、OCH(CH₂OCH₃)₂、O[C(R³)₂]_nCyc、OCH₂C(CH₃)₂OH、CH₃、O[C(R³)₂]_nPh、NO₂、Cl、OH、OCH₂C(CH₃)₂NH₂、NHCH₂C(CH₃)₂OH、[C(R³)₂]_nHet¹、OCH₂CH₂OH、OCH₂CH₂CH₂OH、O[C(R³)₂]_nS(O)_mR³或OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH，

R²表示H或CH₃，

R³表示H或A，

V表示H或Hal，

X表示O或N(R³)，

Y表示伸苯基、吡啶-二基、噻吩-二基、1,3-噻唑-二基或吡唑-二基，其各未經取代或經Hal及/或A單取代、二取代或三取代，

Z表示CON(R³)₂、苯基、Het⁴或-O-A，

Het¹表示嗎啉基、四氫-哌喃-4-基、四氫-呋喃-3-基、吡咯啉基、哌啶基、6-氧雜-3-氮雜-雙環[3.1.1]庚-3-基、吡啶基、噁嗪基、2-

氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基、咪唑基、氮雜環丁烷基、3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基、1λ6-硫代嗎啉基、114-硫代嗎啉基、1,3-二氫-吡咯并[3,4-c]吡啶基、3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基、214-硫雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基、[1,4]氧雜氮雜環庚烷基、六氫-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基、5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基、5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-基、6-氧雜-1-氮雜-螺[3.3]庚-1-基、六氫-呋喃并[3,2-b]吡啶-4-基、六氫-哌喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-基、吡唑基、1,4-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-4-基、1,2,4-噁二唑基、6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、6,7-二氫-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、3,4-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基、1,4-二氮雜環庚烷基、三唑基或氧雜環丁烷基，其可未經取代或經A、Hal、CN、OR³、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、[C(R³)₂]_nSO₂R³、Het²、氧雜環丁烷基、=NR³及/或=O單取代、二取代或三取代，且其中N原子可經氧化，

Het²表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、嗒嗪基、吡嗪基、1,3-苯并二唑基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、吲哚基、異吲哚基或吲唑基，其可未經取代或經A及/或Hal單取代或二取代，

Het³表示嗎啉基、吡咯啶基、哌啶基、氧雜環丁烷基或氮雜環丁烷基，其可未經取代或經A、Hal、OR³及/或=O單取代或二取代，

Het⁴表示吡咯啶基、3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基、吡唑基、吡啶基、咪唑基、4,5-二氫-1H-咪唑基、三唑基、4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基、噁二唑基、1,3-苯并二唑基、嘧啶基、四唑基、8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基、嗒嗪基、噁唑基、異噁唑基，其可未經取代或經A、

Hal、 OR^3 、 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^3$ 及/或 $=\text{O}$ 單取代、二取代或三取代，

A表示具有1至10個C原子之未分支鏈或分支鏈烷基，其中1至3個不相鄰CH基團及/或 CH_2 基團可經O原子或NH置換且其中1至7個H原子可經 R^5 置換，

或表示 $(\text{CH}_2)_n\text{Cyc}$ ，

Cyc表示具有3至7個C原子之環烷基，

R^5 表示F、Cl、CN或OH，

Ph表示苯基，其可未經取代或經A、 OR^3 及/或Hal單取代、二取代或三取代，

Hal表示F、Cl、Br或I，

m表示0、1或2，

n表示0、1、2、3或4。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，其中

R^1 表示 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ 、 $\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{N}(\text{R}^3)\text{Het}^1$ 或 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{Het}^1$ ，

R^2 表示H，

R^3 表示H或A，

V表示H，

X表示NH，

Y表示伸苯基，其未經取代或經Hal及/或A單取代、二取代或三取代，

Z表示 Het^4 或 $-\text{O}-\text{A}$ ，

Het¹表示四氫-呋喃-3-基、吡咯啉基、哌啶基、氮雜環丁烷基、咪唑基、6,7-二氫-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、1,4-二氮雜環庚烷基、三唑基或氧雜環丁烷基，其各可未經取代或經A、Hal、氧雜環丁烷基及/或=O單取代、二取代或三取代，且其中N原子可經氧化，

Het⁴表示吡唑基、三唑基或噁唑基，其各可未經取代或經A單取代、二取代或三取代，

A表示具有1至10個C原子之未分支鏈或分支鏈烷基，其中1至3個不相鄰CH基團及/或CH₂基團可經O原子或NH置換且其中1至7個H原子可經R⁵置換，

或表示(CH₂)_nCyc，

Cyc表示具有3至7個C原子之環烷基，

R⁵表示F、Cl或OH，

Hal表示F或Cl，

n表示0、1、2、3或4。

【請求項3】

一種化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，其係選自以下之群

編號	名稱
「H1」	6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「H2」	6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「H4」	6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺

「H6」	6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A1」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A2」	N-([1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺
「A3」	N-([1,1'-聯苯]-4-基)甲基)-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A4」	6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A5」	6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(吡啶-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A6」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(吡啶-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A7」	6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A8」	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-咪唑-1-基-苄基)-胺
「A9」	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-胺
「A10」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺
「A11」	6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-4-胺
「A12」	1-(4-{[(6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)胺基]甲基}苯基)哌啶-2-酮
「A13」	4-{[(6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)胺基]甲基}-N,N-二甲基苯甲醯胺
「A14」	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苄基]-胺

「A15」	[4-(4,5-二氫-1H-咪唑-2-基)-苄基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
「A16」	6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A17」	6-[7-(2-甲氧乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-[(4-{4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基}苯基)甲基]嘧啶-4-胺
「A18」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A19」	{4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「A20」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-苄基]-胺
「A21」	[4-(1-環丙基甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「A22」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-{4-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-胺
「A23」	[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「A24」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-{4-[1-(2-吡咯啉-1-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-胺
「A25」	[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「A26」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A27」	N-{[4-(1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A28」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A29」	N-{[3-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺

「A30」	2-[4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-吡唑-1-基]-乙醇
「A31」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A32」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A33」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-({4-[1-(氧雜環丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}甲基)嘧啶-4-胺
「A34」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{{4-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基}甲基}嘧啶-4-胺
「A35」	[4-(3-胺基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「A36」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{{5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-基}甲基}嘧啶-4-胺
「A37」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{{4-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基}甲基}嘧啶-4-胺
「A38」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-苄基]-胺
「A39」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{{4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基}甲基}嘧啶-4-胺
「A40」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{{4-(6-甲基嗒嗪-3-基)苯基}甲基}嘧啶-4-胺
「A41」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{{4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基}甲基}嘧啶-4-胺
「A42」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{{4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基}甲基}嘧啶-4-胺
「A43」	5-(4-{{(6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)胺基}甲基}苯基)-2-甲基嘧啶-4-胺
「A44」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[5-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶-2-基甲基]-胺

「A45」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[6-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶-3-基甲基]-胺
「A46」	N-({4-[2-(2-甲氧基乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]苯基}甲基)-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A47」	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A48」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苄基]-胺
「A49」	[4-(1-環丙基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「A50」	N-{[4-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A51」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-(4-噁唑-4-基-苄基)-胺
「A52」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(3-甲基-異噁唑-5-基)-苄基]-胺
「A53」	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(5-甲基-噁唑-2-基)-苄基]-胺
「A54」	{6-[7-(2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A55」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(四氫-哌喃-4-基氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A56」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A57」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(四氫-呋喃-3-基氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A58」	6-[7-(環丙基甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A59」	6-{7-[2-(二甲胺基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺

「A60」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A61」	(6-{7-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A62」	{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A63」	{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A64」	2-甲基-1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙-2-醇
「A65」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-胺
「A66」	[6-(7-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A67」	(6-{7-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
「A68」	{6-[7-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
「A69」	[6-(6-氟-7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A70」	{6-[7-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
「A71」	{6-[7-(2-甲氧基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A72」	6-[7-(苄氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A73」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A74」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺

「 A75 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「 A76 」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(1-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「 A77 」	6-{7-[2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「 A78 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(1-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「 A79 」	{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「 A80 」	{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
「 A81 」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-硝基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「 A82 」	6-{7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「 A83 」	{6-[7-(1-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
「 A84 」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「 A85 」	2-甲基-1-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙-2-醇
「 A86 」	7-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶
「 A87 」	3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-7-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶
「 A88 」	4-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基]嗎啉-3-酮
「 A89 」	6-{7-[2-(3-氟吡咯啉-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺

「A90」	7-[2-(3,3-二氟-吡咯啉-1-基)-乙氧基]-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶
「A91」	{6-[7-(2,2-二甲基-3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A92」	4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]嗎啉-3-酮
「A93」	1-甲基-4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]哌啶-2-酮
「A94」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A95」	1-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-4-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-2-酮
「A96」	N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A97」	5-氟-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A98」	(6-{7-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A99」	6-{7-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A100」	6-{7-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A101」	6-{7-[3-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A102」	6-{7-[3-(氮雜環丁烷-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A103」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(6-氧雜-3-氮雜-雙環[3.1.1]庚-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺

「A104」	{6-[7-(2-胺基-2-甲基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A105」	(6-{7-[2-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A106」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(吡啶-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A107」	{6-[7-(2-甲基-2-嗎啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A108」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「A109」	{6-[7-(2-甲基-2-嗎啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A110」	{6-[7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A111」	(6-{7-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A112」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(吡啶-3-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A113」	{6-[7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A114」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「A115」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-甲基-吡咯啶-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「A116」	(6-{7-[2-(1-甲基-吡咯啶-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A117」	{6-[7-((R)-4-甲基-嗎啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A118」	{6-[7-((S)-4-甲基-嗎啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺

「A119」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-氧雜環丁烷-3-基-吡咯啉-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「A120」	{6-[7-(3-氮雜環丁烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A121」	{6-[7-((R)-4-甲基-嗎啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A122」	{6-[7-((S)-4-甲基-嗎啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A123」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-氧雜環丁烷-3-基-吡咯啉-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「A124」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[(3R)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
「A125」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[(3S)-4-甲基嗎啉-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
「A126」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡啶-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A127」	(6-{7-[2-(3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A128」	(6-{7-[2-(3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A129」	(6-{7-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A130」	(6-{7-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A131」	3-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙-1-醇
「A132」	{6-[7-(3-二甲胺基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A133」	(6-{7-[2-(1-甲基-吡咯啉-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺

「A134」	3-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙-1-醇
「A135」	{6-[7-(3-二甲胺基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「A136」	6-{7-[2-(3,3-二氟吡啶-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A137」	6-{7-[3-(二乙胺基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A138」	4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-1λ6-硫代嗎啉-1,1-二酮
「A139」	6-{7-[2-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A140」	6-{7-[2-(3-氟氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A141」	4-甲基-1-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]哌啶-2-酮
「A142」	6-{7-[3-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A143」	{6-[7-(3-甲磺醯基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A144」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[(1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A145」	1-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基]吡咯啶-2-酮
「A146」	6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-({6-[(3R)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]吡啶-3-基}甲基)嘧啶-4-胺
「A147」	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-胺
「A148」	N-({6-[(3S)-3-氟吡咯啶-1-基]吡啶-3-基}甲基)-6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺

「A149」	[6-(3-氮雜-雙環[3.1.0]己-3-基)-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
「A150」	[6-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
「A151」	6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-({6-[(3S)-3-甲氧基吡咯啶-1-基]吡啶-3-基}甲基)嘧啶-4-胺
「A152」	(4-氟-6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
「A153」	N-({6-[(3R)-3-氟吡咯啶-1-基]吡啶-3-基}甲基)-6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A154」	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-甲基-6-吡咯啶-1-基-吡啶-3-基甲基)-胺
「A155」	[6-((S)-3-氟-吡咯啶-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
「A156」	[6-((R)-3-氟-吡咯啶-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
「A157」	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-[4-(1H-咪唑-2-基)-苄基]-胺
「A158」	7-甲氧基-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶
「A159」	N-[(4-{1-[(氮雜環丁烷-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯基)甲基]-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「A160」	3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇
「A161」	[4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇
「A162」	6-{7-胺基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A163」	2-甲基-2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基胺基)-丙-1-醇

「A164」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺
「A165」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A166」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A167」	6-{7-[(氮雜環丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A168」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯啶-1-基-乙基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A169」	(6-{7-[2-(3,3-二氟-吡咯啶-1-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A170」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌咭-1-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「A171」	7-甲氧基-3-(6-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-乙氧基}-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶
「A172」	2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙-1-醇
「A173」	2-({3-[6-({[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙-1-醇
「A174」	[5-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-甲醇
「A175」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯啶-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A176」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯啶-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「A177」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-吡咯啶-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「A178」	2-[1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯啶-3-基]-乙醇

「 A179 」	2-[1-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯啶-3-基]-乙醇
「 A180 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-嗎啉-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「 A181 」	{6-[7-(4-甲基-哌啶-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A182 」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
「 A183 」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)氮雜環丁烷-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
「 A184 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「 A185 」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「 A186 」	{6-[7-(1-環丙基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「 A187 」	{6-[7-(1-環丙基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A188 」	[4-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基)-哌啶-1-基]-乙腈
「 A189 」	[4-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基)-哌啶-1-基]-乙腈
「 A190 」	[4-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基)-哌啶-1-基]-乙腈
「 A191 」	(6-{7-[1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「 A192 」	(6-{7-[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A193 」	(6-{7-[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺

「 A194 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-側氧基-114-硫代嗎啉-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「 A195 」	(6-{7-[2-(1,3-二氫-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A196 」	(6-{7-[2-(4-氟-4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A197 」	(6-{7-[2-(4-環丙基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A198 」	(6-{7-[2-(3-甲基-3,8-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-8-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A199 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-側氧基-214-硫雜-5-氮雜-雙環[2.2.1]庚-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「 A200 」	(6-{7-[2-(6,6-二氟-[1,4]氧雜氮雜環庚烷-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A201 」	(6-{7-[2-(六氫-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A202 」	(6-{7-[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A203 」	(6-{7-[2-(5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A204 」	(6-{7-[2-(2-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A205 」	{甲基-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-胺基}-乙腈
「 A206 」	[3-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-氮雜環丁烷-3-甲腈

「A207」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(6-氧雜-1-氮雜-螺[3.3]庚-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「A208」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-{2-[甲基-(2,2,2-三氟-乙基)-胺基]-乙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「A209」	(6-{7-[2-((3S,4R)-3,4-二氟-吡咯啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A210」	(6-{7-[(3aS,7aS)-2-(六氫-呋喃并[3,2-b]吡啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A211」	(6-{7-[(4aS,8aS)-2-(六氫-哌喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A212」	(6-{7-[2-(1,4-二氮雜-雙環[3.2.1]辛-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A213」	[6-(7-{2-[3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-氮雜環丁烷-1-基]-乙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A214」	(6-{7-[2-(2,2-二氟-嗎啉-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A215」	(6-{7-[2-(3-甲磺醯基-氮雜環丁烷-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A216」	(6-{7-[2-(6,7-二氫-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A217」	(6-{7-[2-(6,7-二氫-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A218」	(6-{7-[2-(3,4-二氫-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A219」	4-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-[1,4]二氮雜環庚烷-5-酮

「 A220 」	(6-{7-[2-(4-甲氧基-4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A221 」	(6-{7-[2-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A222 」	4-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-哌啶-4-甲腈
「 A223 」	{6-[7-(3-胺基-3-甲基-丁氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A224 」	{6-[7-(2-甲磺醯基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A225 」	{6-[7-(4-氮雜環丁烷-1-基-丁氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A226 」	6-[7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「 A227 」	{6-[7-(2-甲基-3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「 A228 」	1-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基)吡咯啶-1-鎦-1-醇酸鹽 (olate)
「 A229 」	1-[3-胺基-4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基胺基]-甲基}-苯基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙-2-醇
「 A230 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌吡-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「 A231 」	{6-[7-(3-甲磺醯基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「 A232 」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-[6-(7-吡咯啶-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「 A233 」	(6-{7-[2-(3-胺基-氧雜環丁烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺

「 A234 」	2-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙氧基]-乙醇
「 A235 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-甲基-3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「 A236 」	2-(3-{6-[4-(2-甲基-噁唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙醇
「 A237 」	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「 A238 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「 A239 」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「 A240 」	(6-{7-[3-(3-氟-氮雜環丁烷-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A241 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(1-側氧基-114-硫代嗎啉-4-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「 A242 」	[4-(2-甲基-噁唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「 A243 」	(6-{7-[3-(4-環丙基-哌啶-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「 A244 」	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(4-氧雜環丁烷-3-基-哌啶-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「 A245 」	1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯啉-3-醇
「 A246 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「 A247 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-氧雜-6-氮雜-螺[3.4]辛-6-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺

「 A248 」	7-甲基-2-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基胺基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-5-氧雜-2,7-二氮雜-螺[3.4]辛-6-酮
「 A249 」	{6-[7-(3-氮雜環丁烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-乙基}-胺
「 A250 」	{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-乙基}-{6-[7-(3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「 A251 」	2-{3-[6-(4-噁唑-4-基-苄基胺基)-嘧啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基}-乙醇
「 A252 」	(4-噁唑-4-基-苄基)-{6-[7-(3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
「 A253 」	(6-{7-[3-(4-環丙基-哌咻-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
「 A254 」	N-{{4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基}甲基}-6-(7-{[1-(2,2,2-三氟乙基)氮雜環丁烷-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
「 A255 」	N-{{4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基}甲基}-6-{7-[2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「 A256 」	6-{7-[(3-氟-1-甲基氮雜環丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{{4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基}甲基}嘧啶-4-胺
「 A257 」	N-{{4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基}甲基}-6-{7-[3-(1H-吡唑-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
「 A258 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(氧雜環丁烷-3-基胺基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
「 A259 」	N-{{4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基}甲基}-6-(7-{3-[(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
「 A260 」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-{3-[(R)-(四氫-呋喃-3-基)胺基]-丙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「 A261 」	4-甲基-1-[2-({3-[6-({[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}胺基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-1,4-二氮雜環庚烷-5-酮

「A262」	(6-{7-[3-(4-氟-4-甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A263」	6-{7-[3-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A264」	N-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺
「A265」	6-[7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
「A266」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-[1,2,4]三唑-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
「A267」	{6-[7-(4-甲基-咪唑-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
「A268」	{6-[7-(3-甲基胺基-氮雜環丁烷-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺

及其醫藥上可接受之鹽、互變異構體及立體異構體。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，其係：

「A75」	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
-------	---

或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

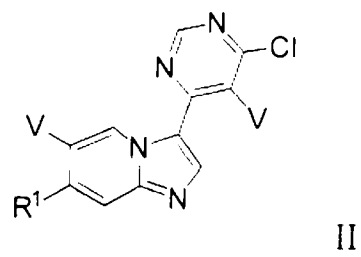
【請求項5】

一種製備如請求項1至2中任一項之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體之方法，其特徵在於

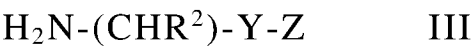
a)針對製備式I化合物，其中

X表示N(R³)，

使式II化合物



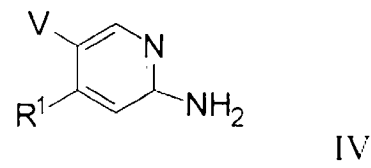
其中R¹及V具有如請求項1或2中所指示之含義，
與式III化合物反應



其中R²、Y及Z具有如請求項1或2中所指示之含義，
或

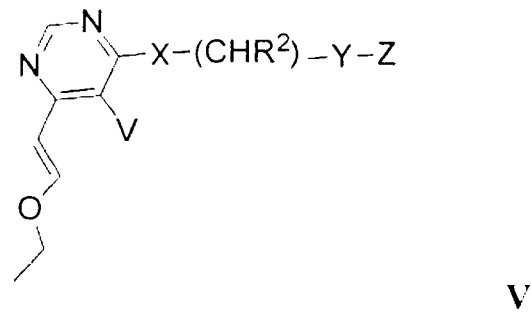
b)針對製備式I化合物，

使式IV化合物



其中

R¹及V具有如請求項1或2中所指示之含義，
與式V化合物反應



其中R²、V、X、Y及Z具有如請求項1或2中所指示之含義，
或

c)針對製備式I化合物，

藉由將式I化合物(其中R¹表示F)轉化成另一種式I化合物，其中R¹表示O[C(R³)₂]_nN(R³)₂、O[C(R³)₂]_nN(R³)Het¹或O[C(R³)₂]_nHet¹，

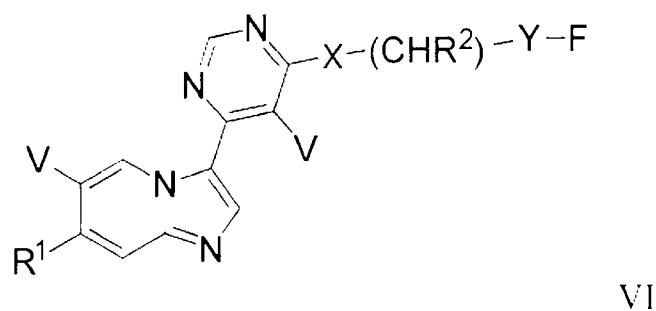
或

d)針對製備式I化合物，

其中

Z表示Het⁴，

使式VI化合物



其中R¹、R²、V、X及Y具有如請求項1或2中所指示之含義，
與式VII化合物反應



其中Z表示Het⁴，

及/或

將該式I之鹼或酸轉化成其鹽中之一者。

【請求項6】

一種藥劑，其包含至少一種如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，及視情況醫藥上可接受之載劑、賦形劑或媒劑。

【請求項7】

一種如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體之用途，其係用於製造治療及/或預防癌症之藥劑。

【請求項8】

如請求項7之用途，其中該癌症為胃腸道基質瘤。

【請求項9】

一種藥劑，其包含至少一種如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，及至少一種其他醫藥活性成分。

【請求項10】

一種套組，其由以下之分開包裝組成：

a)有效量之如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，

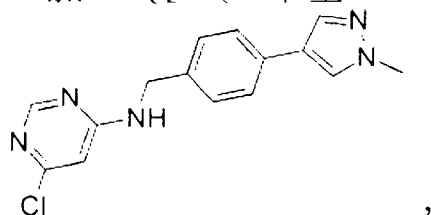
及

b)有效量之其他醫藥活性成分。

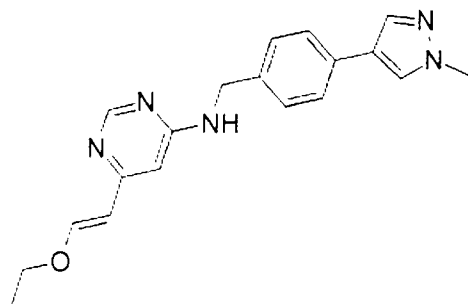
【請求項11】

一種中間體，其係選自以下之群：

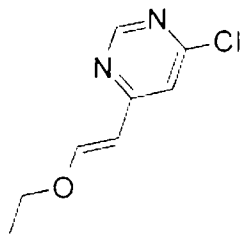
6-氯-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-甲基}-嘧啶-4-胺



6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺

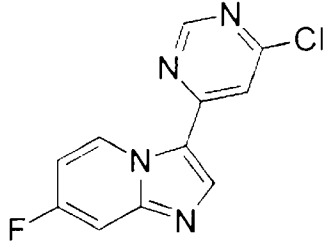


4-氯-6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]嘧啶



，以及

4-氯-6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶



。