

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，

※ 申請案號：97131067

※ 申請日期：97.8.14

※IPC 分類

A61K	31/437	2006.01
A61K	31/519	2006.01
A61K	31/53	2006.01
C07D	487/04	2006.01
C07D	498/04	2006.01
C07D	513/04	2006.01
A61P	35/00	2006.01

## 一、發明名稱：(中文/英文)

稠合雙環咪唑

FUSED BICYCLIC IMIDAZOLES

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商拜耳先靈製藥公司

BAYER SCHERING PHARMA AG

代表人：(中文/英文)

1. 克羅斯

KLOSE

2. 諾艾斯克-約翰布魯特

NOESKE-JUNGBLUT

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國柏林市木勒街178號

178 MULLERSTRASSE D-13353 BERLIN GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 14 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 厚德 史汪  
HOELDER, SWEN
2. 阿米 路奇  
ZUELCH, ARMIN
3. 湯瑪士 貝爾  
BAER, THOMAS
4. 湯瑪士 邁爾  
MAIER, THOMAS
5. 阿斯翠 齊摩曼  
ZIMMERMANN, ASTRID
6. 湯瑪士 貝克斯  
BECKERS, THOMAS
7. 沃克 其克勒  
GEKELER, VOLKER
8. 哈曼特 喬席  
JOSHI, HEMANT
9. 瑜價斯 妙諾特  
MUNOT, YOGESH
10. 尤曼席 必瑟  
BHISE, UMESH
11. 桑尼爾 奇凡  
CHAVAN, SUNIL
12. 薩奇 席瓦塔  
SHIVATARE, SACHIN
13. 沙維席 帕堤爾  
PATEL, SARVESH
14. 維卡斯 果爾  
GORE, VIKAS

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY
4. 德國 GERMANY
5. 德國 GERMANY
6. 荷蘭 THE NETHERLANDS
7. 德國 GERMANY
8. 印度 INDIA
9. 印度 INDIA
10. 印度 INDIA
11. 印度 INDIA
12. 印度 INDIA
13. 印度 INDIA
14. 印度 INDIA

#### 四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 印度；2007年08月14日；1573/MUM/2007

2. 歐洲專利機構；2007年10月18日；07118733.0

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於稠合咪唑化合物，其係用於製造醫藥組合物之醫藥工業。

### 【先前技術】

在美國，癌症為死亡之第二大普遍原因，其每年導致450,000人死亡。儘管在鑑別癌症之一些可能之環境及遺傳原因上已取得相當大的進展，但仍需要靶向癌症及相關疾病之額外治療方式。詳言之，需要用於治療與失調性生長/增殖相關之疾病的治療方法。

癌症為在對具有後天功能性能力(如增強之存活力/對細胞凋亡的抗性及無限增生性潛能)之細胞的選擇過程之後出現的複雜疾病。因此，較佳開發用於針對確定腫瘤之特殊特徵之癌症療法的藥物。

已顯示介導哺乳動物細胞之重要存活信號之一種路徑包含受體酪胺酸激酶，如血小板衍生之生長因子受體(PDGF-R)、人類表皮生長因子2/3受體(HER2/3)或胰島素樣生長因子1受體(IGF-1R)。各別經配位體激活之後，該等受體激活磷脂醯肌醇3-激酶(Pi3K)/Akt路徑。磷脂醯肌醇3-激酶(Pi3K)/Akt蛋白激酶路徑為控制細胞生長、增殖及存活、推動腫瘤發展之關鍵。因此，在絲胺酸-蘇胺酸特定信號轉導激酶之類別中，具有同功酶Akt1(PKB $\alpha$ )、Akt2(PKB $\beta$ )及Akt3(PKB $\gamma$ )之Akt(蛋白激酶B；PKB)對於治療性介入備受關注。Akt主要以Pi3-激酶依賴性方式激活且

激活係經由腫瘤抑制劑PTEN(磷酸酶及張力蛋白(tensin)同源物)調節，其實質上充當Pi3K之功能性拮抗劑。

Pi3K/Akt路徑調節基本細胞功能(例如轉錄、轉譯、生長及存活)且與包括糖尿病及癌症之人類疾病有關。在如乳房及前列腺癌之諸多腫瘤實體內該路徑通常被過度激活。上調可歸因於受體酪胺酸激酶(例如EGFR、HER2/3)之過度表現或原構性激活(該等激酶處於上游且涉及於其直接激活)或一些組份之功能獲得或功能喪失突變體，如PTEN喪失。該路徑係藉由與人類癌症中之任何其他路徑(可能除p53及視網膜胚細胞瘤路徑外)相比更頻繁之基因組變異(包括突變、擴增及重排)而靶向。Pi3K/Akt路徑之變異觸發生物事件之級聯，其推動腫瘤發展、存活、血管生成及轉移。

Akt激酶之激活促進養分吸收增強，使細胞轉化為葡萄糖依賴性代謝，其將脂質前驅體及胺基酸重定向至支持細胞生長及增殖之合成代謝過程。該等具有過度激活Akt之代謝表型導致顯示代謝向需氧糖解轉化(瓦伯效應(Warburg effect))之惡性疾病。在彼方面，將Pi3K/Akt路徑論述為即便在諸如葡萄糖耗盡或低氧之不利生長條件仍存活之關鍵。

激活PI3K/Akt路徑之另一態樣將保護細胞以避免程式化細胞死亡("細胞凋亡")且因此認為其轉導存活信號。由於充當腫瘤細胞中抗細胞凋亡信號轉導之調節劑，Pi3K/Akt路徑，特定言之Akt本身為癌症療法之標靶。激活之Akt磷酸化並調節若干標靶(例如BAD、GSK3或FKHRL1)，其影

響不同信號轉導路徑，如細胞存活、蛋白質合成或細胞運動。此Pi3K/Akt路徑在腫瘤細胞對習知抗癌治療之抗性方面亦具有主要作用。因此，阻斷Pi3K/Akt路徑可同時抑制腫瘤細胞增殖(例如經由抑制代謝作用)且引發對促調亡劑之敏感性。

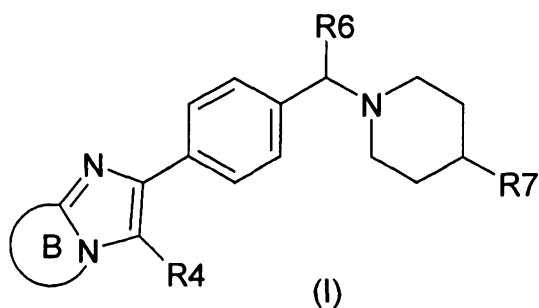
Akt抑制作用選擇性地使腫瘤細胞對如曲洛(Trail)、喜樹鹼(Camptothecin)及阿黴素(Doxorubicin)之細胞凋亡刺激敏感。視腫瘤之遺傳背景/分子評價而定，Akt抑制劑亦可在單一療法中誘導細胞凋亡性細胞死亡。

在歐洲專利EP1268478中，揭示經苯基取代之咪唑并吡啶作為H3-拮抗劑用於治療中樞神經系統疾病。在國際專利申請案WO2005014598中，揭示經取代之咪唑并嘧啶用於治療癌症。在國際專利申請案WO2007025090中，揭示經取代之咪唑并噻嗪用於治療癌症。在國際專利申請案WO2004096131、WO2005100344、WO2006036395、WO2006065601、WO2006091395及WO2006135627中描述Akt抑制劑。

### 【發明內容】

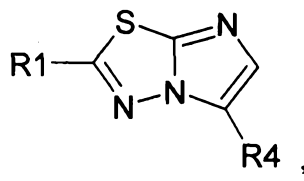
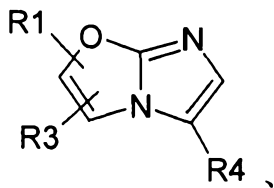
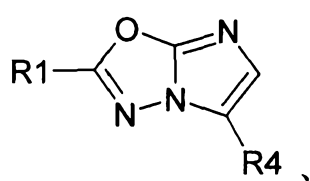
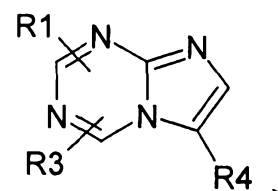
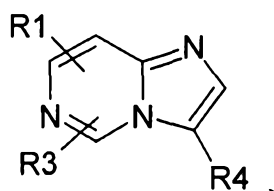
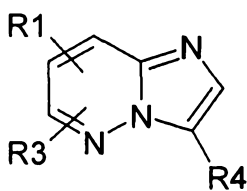
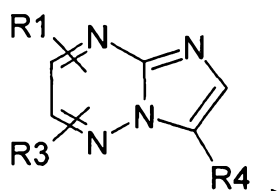
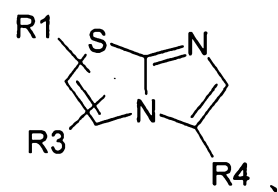
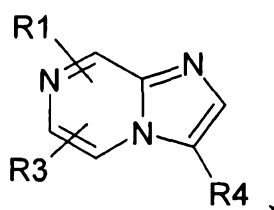
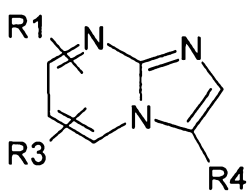
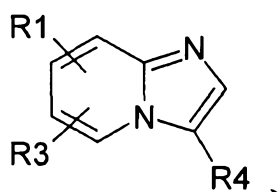
目前已發現以下詳述之稠合咪唑化合物具有令人驚奇且有益之特性。

根據第一態樣，本發明係關於式(I)化合物：



其中：

環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R1 為氫、1-4C烷基、鹵素、胺基、-SR<sub>2</sub>、三氟甲基、氰基、3-7C環烷基、2-4C烯基、2-4C炔基、1-4C烷氧基、3-7C環烷氧基、單1-4C烷基胺基或二1-4C烷基胺基、單1-4C烷基胺基羰基或二1-4C烷基胺基羰基、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>或-C(O)OR<sub>10</sub>，

R2 為氫、1-4C烷基或3-7C環烷基，

R3 為氫、1-4C烷基或鹵素，

R4 為經R5取代之苯基、未經取代之苯基、噻吩基、吡啶基、噻唑基或噁唑基，

R5 為1-4C烷基、鹵素或1-4C烷氧基，

R6 為氫或1-4C烷基，

R7 為-W-Y，

W 為單環5員伸雜芳基，其包含1個氮原子及視情況再包含1或2個獨立地選自氧、氮及硫之其他雜原子，

且其中伸雜芳基視情況經R8取代，

R8 為1-4C烷基或3-7C環烷基，

Y 為苯基或單環5或6員雜芳基，該雜芳基包含1個氮原子及視情況再包含1或2個獨立地選自氧、氮、硫之其他雜原子，

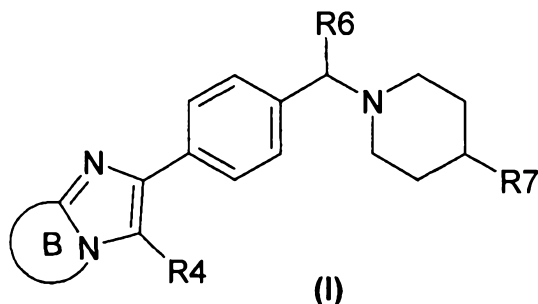
且其中雜芳基視情況經R9取代，

R9 為1-4C烷基、1-4C烷氧基或鹵素，

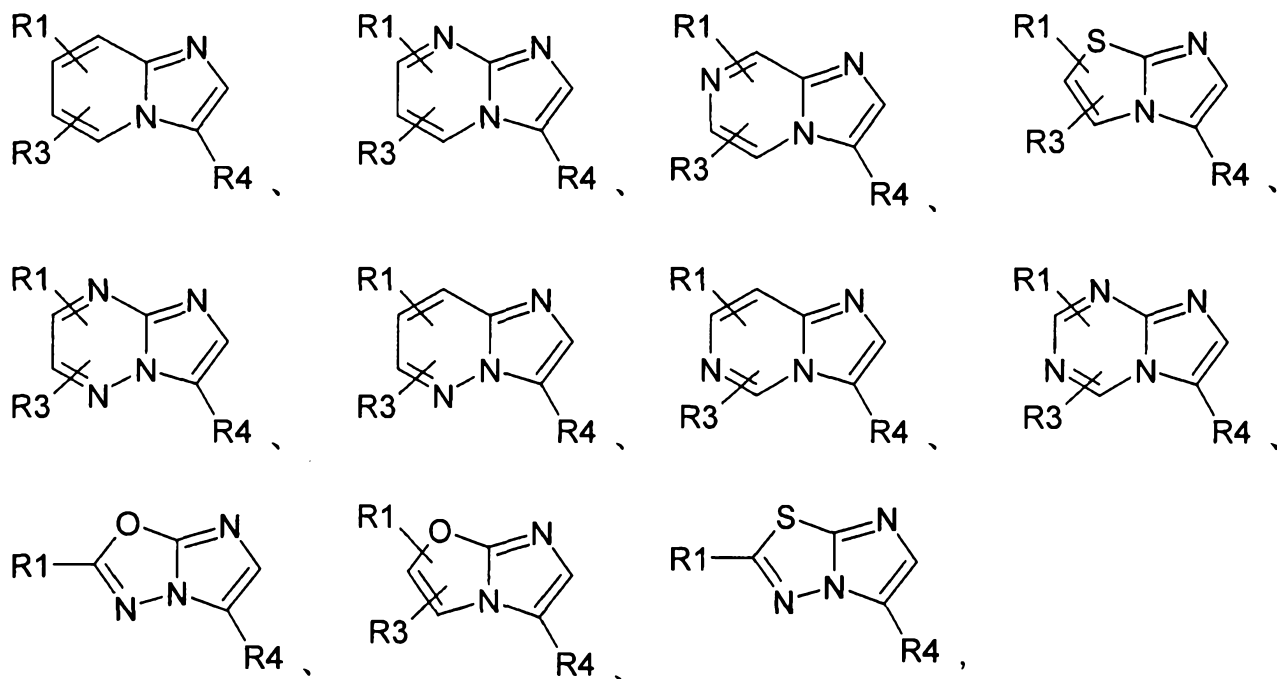
R10為氫或1-4C烷基，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

根據第二態樣，本發明係關於式(I)化合物：



其中環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R1 為氫、1-4C烷基、鹵素、胺基、 $-SR_2$ 、三氟甲基、  
 氰基、3-7C環烷基、2-4C烯基、2-4C炔基、1-4C  
 烷氧基、3-7C環烷氧基、單1-4C烷基胺基或二1-  
 4C烷基胺基、單1-4C烷基胺基羰基或二1-4C烷基  
 胺基羰基、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 或 $-C(O)OR_{10}$ ，

R2 為氫、1-4C烷基或3-7C環烷基，

R3 為氫、1-4C烷基或鹵素，

R4 為經R5取代之苯基、未經取代之苯基、噻吩基、吡啶  
 基、噻唑基或噁唑基，

R5 為1-4C烷基、鹵素或1-4C烷氧基，

R6 為氫或1-4C烷基，

R7 為 $-W-Y$ ，

W 為單環5員伸雜芳基，其包含1個氮原子及視情況再包含1或2個獨立地選自氧、氮及硫之其他雜原子，且其中伸雜芳基視情況經R8取代，

R8 為1-4C烷基或3-7C環烷基，

Y 為單環5或6員雜芳基，其包含1個氮原子及視情況再包含1或2個獨立地選自氧、氮、硫之其他雜原子，且其中雜芳基視情況經R9取代，

R9 為1-4C烷基、1-4C烷氧基或鹵素，

R10 為氫或1-4C烷基，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

1-4C烷基為具有1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。實例為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。

單1-4C烷基胺基或二1-4C烷基胺基除氮原子外亦含有以上所提及之一或兩個1-4C烷基。實例為甲胺基、乙胺基、異丙胺基、二甲胺基、二乙胺基及二異丙胺基。

單1-4C烷基胺基羰基或二1-4C烷基胺基羰基除羰基外亦含有以上所提及之單1-4C烷基胺基或二1-4C烷基胺基中之一者。實例為N-甲基胺基羰基、N,N-二甲基胺基羰基、N-乙基胺基羰基、N-丙基胺基羰基、N,N-二乙基胺基羰基及N-異丙基胺基羰基。

本發明之含義內之鹵素為碘或尤其為溴、氯及氟。

1-4C烷氧基表示除氧原子外亦含有具有1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烷基的基團。可能提及之實例為丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、丙氧基、異丙氧基、乙氧基及甲氧基。

3-7C環烷基表示環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

3-7C環烷氧基表示環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基或環庚氧基。

2-4C烯基為具有2至4個碳原子之直鏈或分支鏈烯基。實例為丁-2-烯基、丁-3-烯基(高烯丙基)、丙-1-烯基、丙-2-烯基(烯丙基)及乙烯基(ethenyl/vinyl)。

2-4C炔基為具有2至4個碳原子之直鏈或分支鏈炔基。實例為丁-2-炔基、丁-3-炔基(高炔丙基)、丙-1-炔基、1-甲基丙-2-炔基(1-甲基炔丙基)、丙-2-炔基(炔丙基)及乙炔基。

術語"單環5或6員雜芳基"包含(但不限於)5員雜芳基呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基(1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基或1,2,3-三唑基)、噻二唑基(1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基或1,2,4-噻二唑基)及噁二唑基(1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基或1,2,4-噁二唑基)以及6員雜芳基吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及噻嗪基。較佳5或6員雜芳基為呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、嘧

啖基、吡嗪基或噻嗪基。更佳5或6員雜芳基為呋喃-2-基、噻吩-2-基、吡咯-2-基、噻唑基、噁唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基或噻嗪-3-基。

術語"單環5員伸雜芳基"為自上述"雜芳基"中除去任一氫原子之二價基團且可包括(但不限於)5員雜芳基伸呋喃基、伸噻吩基、伸吡咯基、伸噁唑基、伸異噁唑基、伸噻唑基、伸異噻唑基、伸咪唑基、伸吡唑基、伸三唑基(1,2,4-伸三唑基、1,3,4-伸三唑基或1,2,3-伸三唑基)、伸噻二唑基(1,3,4-伸噻二唑基、1,2,5-伸噻二唑基、1,2,3-伸噻二唑基或1,2,4-伸噻二唑基)及伸噁二唑基(1,3,4-伸噁二唑基、1,2,5-伸噁二唑基、1,2,3-伸噁二唑基或1,2,4-伸噁二唑基)。較佳5員雜芳基為伸三唑基、伸吡唑基、伸噁二唑基或伸咪唑基。更佳5員雜芳基為1,2,4-伸三唑基、伸吡唑基、1,2,4-伸噁二唑基或伸咪唑基。

一般而言且除非另外說明，否則雜芳基或伸雜芳基包括其所有可能異構形式，例如其位置異構體。因此，對於一些說明性非限制性實例而言，術語吡啶基或伸吡啶基包括吡啶-2-基、伸吡啶-2-基、吡啶-3-基、伸吡啶-3-基、吡啶-4-基及伸吡啶-4-基；或術語噻吩基或伸噻吩基包括噻吩-2-基、伸噻吩-2-基、噻吩-3-基及伸噻吩-3-基。

除非另外說明，否則視情況如本文所說明經取代之組份可在任何可能位置經取代。類似地應瞭解，對於任何雜芳基而言(若化學上適當)該雜芳基經由任何合適原子與分子

之其餘部分連接係可能的。

除非另外說明，否則本文所提及之雜芳基或伸雜芳基可在任何可能位置，諸如在任何可取代環碳或環氮原子處經其給定取代基或母分子基團取代。

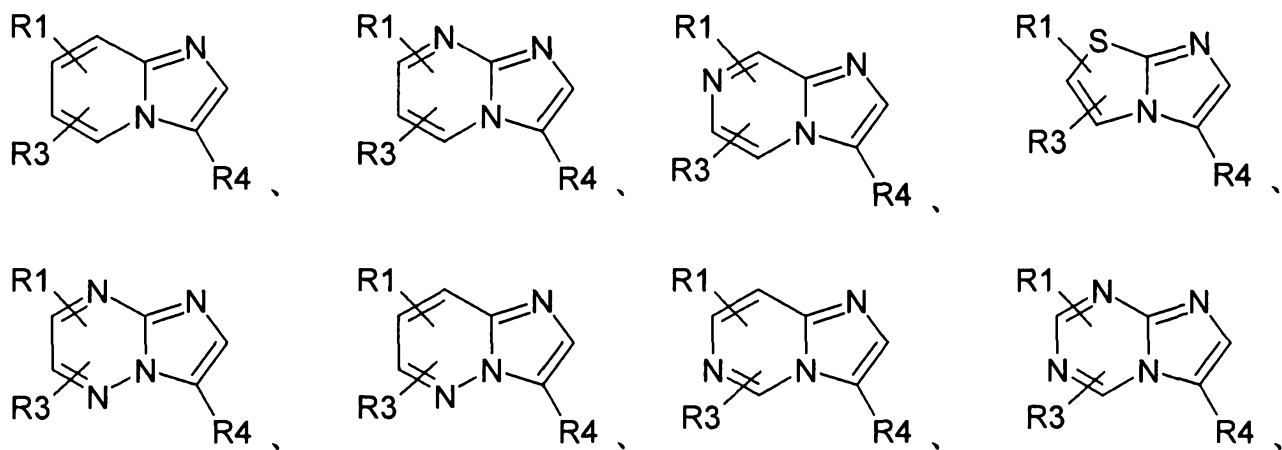
除非另外說明，否則含有可季銨化胺基或亞胺基型環氮原子(-N=)之環可能較佳不在該等胺基或亞胺基型環氮原子上經所提及之取代基或母分子基團季銨化。

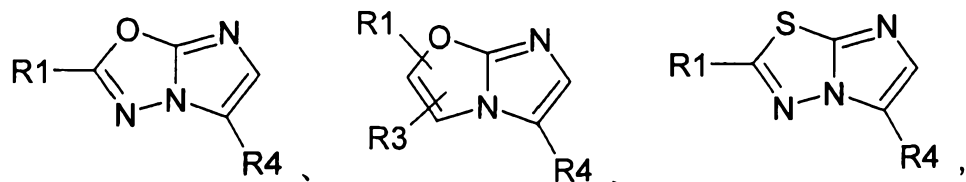
除非另外說明，否則認為本文所提及之具有不飽和原子價的雜芳環或伸雜芳環之任何雜原子具有氫原子以使原子價飽和。

當在任何組份中任何變數出現一次以上時，每一定義係獨立的。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：





其中：

R1 為氫、1-4C烷基、鹵素、胺基、 $-SR_2$ 、三氟甲基、氰基、3-7C環烷基、2-4C烯基、2-4C炔基、1-4C烷氧基、3-7C環烷氧基、單1-4C烷基胺基或二1-4C烷基胺基、單1-4C烷基胺基羰基或二1-4C烷基胺基羰基、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 或

R2 為氫、1-4C烷基或3-7C環烷基，

R3 為氫、1-4C烷基或鹵素，

R4 為經R5取代之苯基、未經取代之苯基、噻吩基、吡啶基、噻唑基或噁唑基，

R5 為1-4C烷基、鹵素或1-4C烷氧基，

R6 為氫或1-4C烷基，

R7 為 $-W-Y$ ，

W 為單環5員伸雜芳基，其包含1個氮原子及視情況再包含1或2個獨立地選自氧、氮及硫之其他雜原子，且其中伸雜芳基視情況經R8取代，

R8 為1-4C烷基或3-7C環烷基，

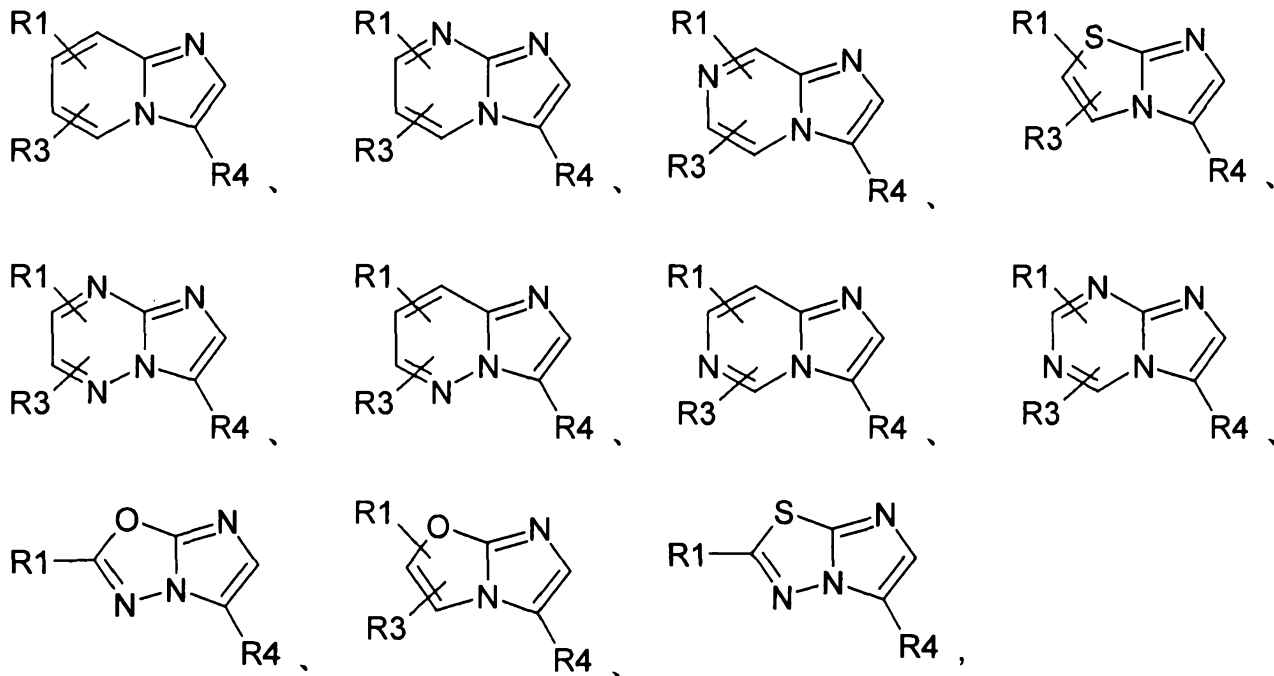
Y 為單環5或6員雜芳基，其包含1個氮原子及視情況再包含1或2個獨立地選自氧、氮、硫之其他雜原子，且其中雜芳基視情況經R9取代，

R<sub>9</sub> 為 1-4C 烷基或鹵素，

或其鹽，以及其立體異構體及其立體異構體之鹽。

在另一實施例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中：

環 B 及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R<sub>1</sub> 為氫、1-4C 烷基、鹵素、胺基、-SR<sub>2</sub>、三氟甲基、氰基、3-7C 環烷基、2-4C 烯基、2-4C 炔基、1-4C 烷氧基、3-7C 環烷氧基、單 1-4C 烷基胺基或二 1-4C 烷基胺基、單 1-4C 烷基胺基羰基或二 1-4C 烷基胺基羰基、-C(NH)NH<sub>2</sub> 或 -C(O)NH<sub>2</sub>，

R<sub>2</sub> 為氫、1-4C 烷基或 3-7C 環烷基，

R<sub>3</sub> 為氫，

R<sub>4</sub> 為經 R<sub>5</sub> 取代之苯基、未經取代之苯基、噻吩基、吡啶基或噻唑基，

R5 為 1-4C 烷基、鹵素或 1-4C 烷氧基，

R6 為 氫或 甲基，

R7 為 -W-Y，

W 為 伸三唑基、伸吡唑基、伸噁二唑基或伸咪唑基，

其中之每一者均視情況經 R8 取代，

R8 為 1-4C 烷基或 3-7C 環烷基，

Y 為 噻唑基、噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、

嘍啶基、吡嗪基或喹嗪基，其中之每一者均視情況經

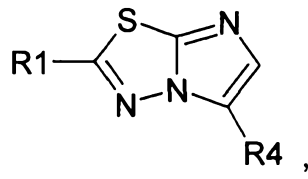
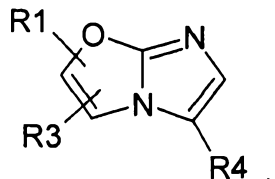
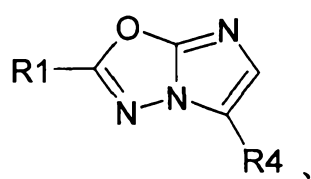
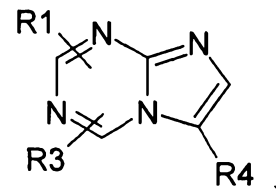
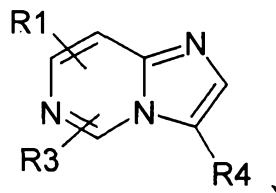
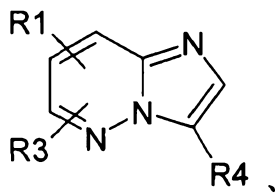
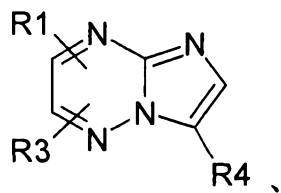
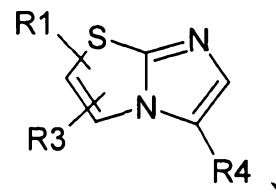
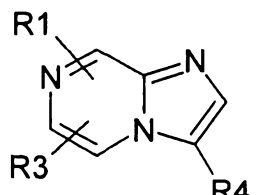
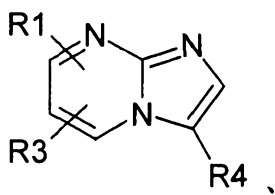
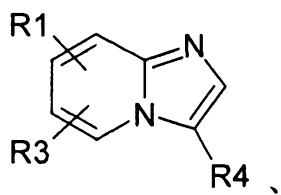
R9 取代，

R9 為 1-4C 烷基或 鹵素，

或其鹽，以及其立體異構體及其立體異構體之鹽。

在另一實施例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中：

環 B 及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R1 為氫、1-4C烷基、鹵素、胺基、 $-SR_2$ 、三氟甲基、氟基、3-7C環烷基、2-4C烯基、2-4C炔基、1-4C烷氧基、3-7C環烷氧基、單1-4C烷基胺基或二1-4C烷基胺基、單1-4C烷基胺基羰基或二1-4C烷基胺基羰基、 $-C(NH)NH_2$ 或 $-C(O)NH_2$ ，

R2 為氫、1-4C烷基或3-7C環烷基，

R3 為氫，

R4 為經R5取代之苯基、未經取代之苯基、噻吩基、吡啶基或噻唑基，

R5 為1-4C烷基、鹵素或1-4C烷氧基，

R6 為氫或甲基，

R7 為 $-W-Y$ ，

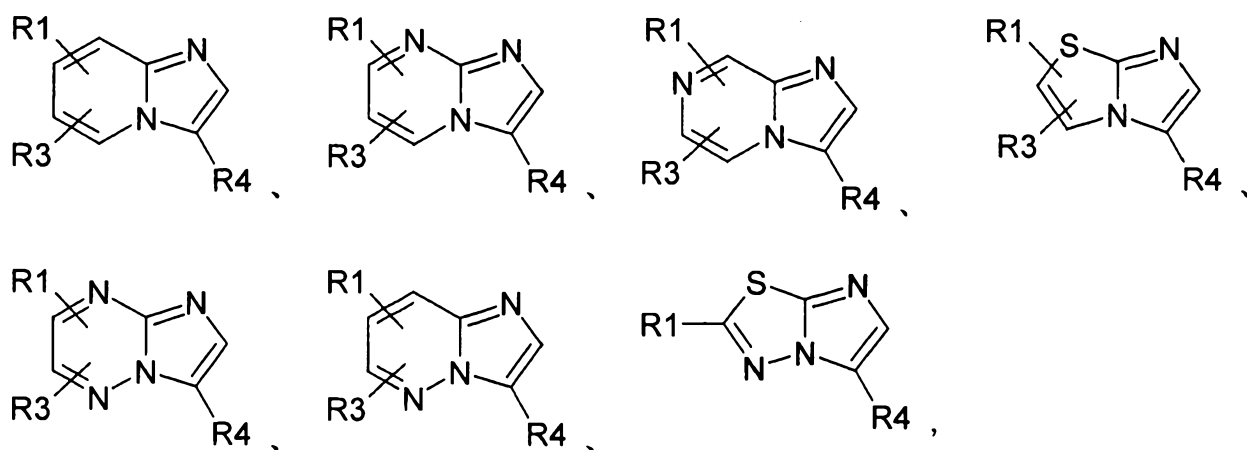
W 為1,2,4-伸三唑基、伸吡唑基、1,2,4-伸噁二唑基或伸咪唑基，

Y 為噻唑-2-基、噻唑-4-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、1,3,4-噻二唑-2-基、1,3,4-噁二唑-2-基、吡啶-2-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基或噻嗪-3-基，

或其鹽，以及其立體異構體及其立體異構體之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R1 為氫、1-4C烷基、鹵素、胺基、三氟甲基、氰基、2-4C烯基、2-4C炔基、1-4C烷氧基、單1-4C烷基胺基或二1-4C烷基胺基、單1-4C烷基胺基羰基或二1-4C烷基胺基羰基、 $-C(NH)NH_2$ 或 $-C(O)NH_2$ ，

R3 為氫，

R4 為未經取代之苯基或噻吩基，

R6 為氫，

R7 為  $-W-Y$ ，

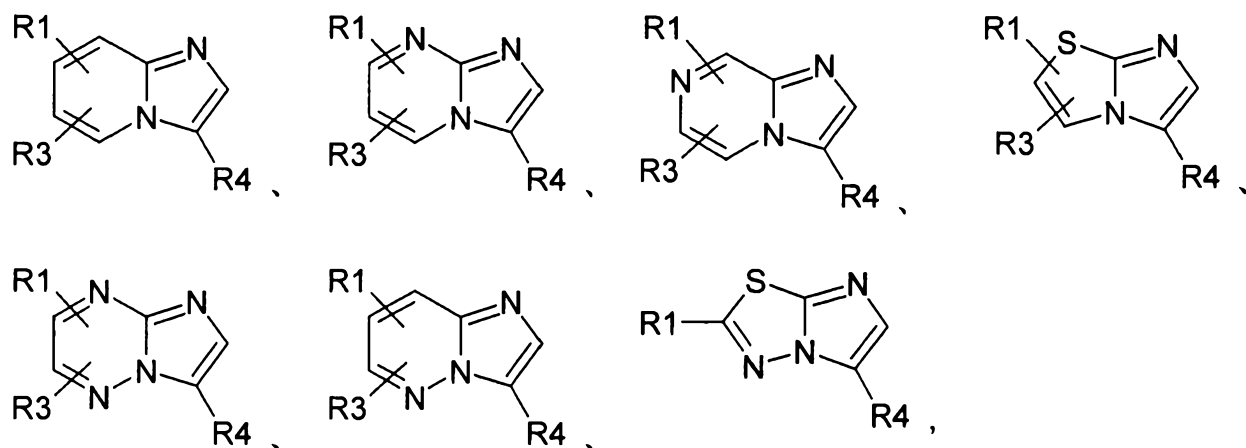
W 為 1,2,4-伸三唑基、伸吡唑基、1,2,4-伸噁二唑基或伸咪唑基，

Y 為吡啶-2-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基或噻嗪-3-基，

或其鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R1 為氫、1-4C烷基、鹵素、胺基、三氟甲基、氰基、1-4C烷氧基、 $-C(NH)NH_2$ 或 $-C(O)NH_2$ ，

R3 為氫，

R4 為經R5取代之苯基、未經取代之苯基、噻吩基、吡啶基或噻唑基，

R5 為1-4C烷基、鹵素或1-4C烷氧基，

R6 為氫，

R7 為 $-W-Y$ ，

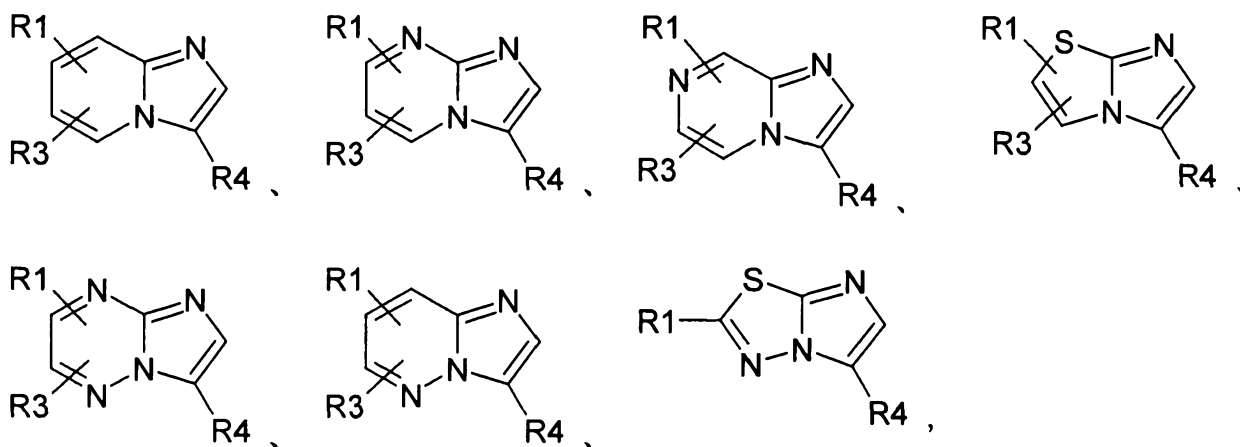
W 為1,2,4-伸三唑基、1,2,4-伸噁二唑基或伸吡唑基，

Y 為吡啶-2-基或吡嗪-2-基，

及其鹽，以及其立體異構體及其立體異構體之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R1 為氫、1-4C烷基、鹵素、胺基、三氟甲基、氰基、1-4C烷氧基、 $-C(NH)NH_2$ 或 $-C(O)NH_2$ ，

R3 為氫，

R4 為經R5取代之苯基、未經取代之苯基、噻吩基、吡啶基或噻唑基，

R5 為1-4C烷基、鹵素或1-4C烷氧基，

R6 為氫，

R7 為 $-W-Y$ ，

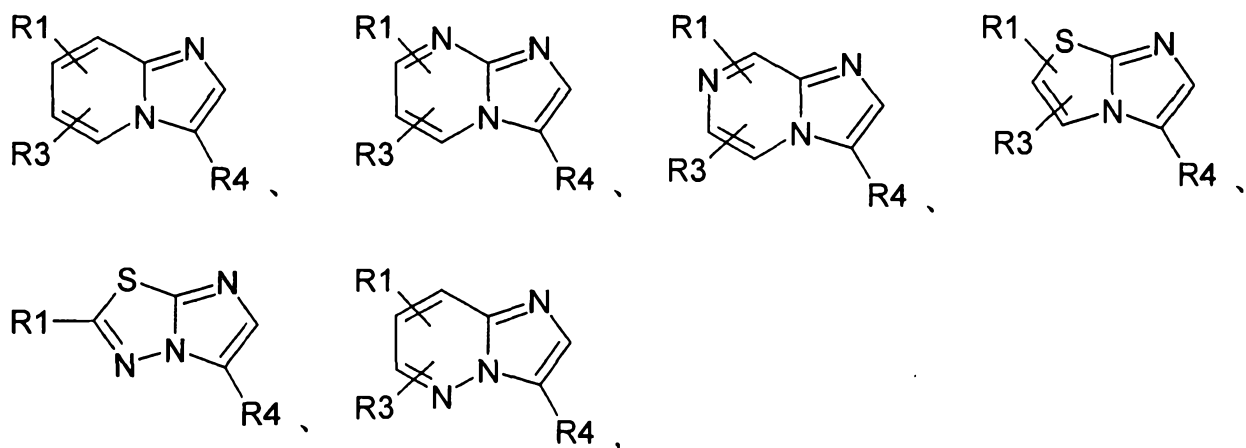
W 為1,2,4-伸三唑基、1,2,4-伸噁二唑基或伸吡唑基，

Y 為吡啶-2-基或吡嗪-2-基，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R1 為氫、甲基、鹵素、三氟甲基、氰基、甲氧基、 $-C(NH)NH_2$  或  $-C(O)NH_2$ ，

R3 為氫，

R4 為未經取代之苯基，

R6 為氫，

R7 為  $-W-Y$ ，

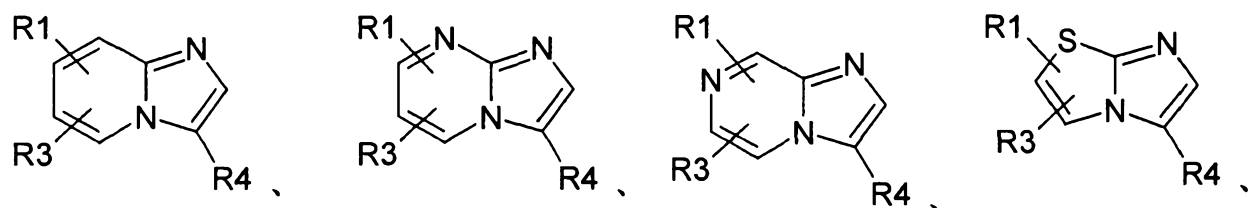
W 為 1,2,4-伸三唑基，

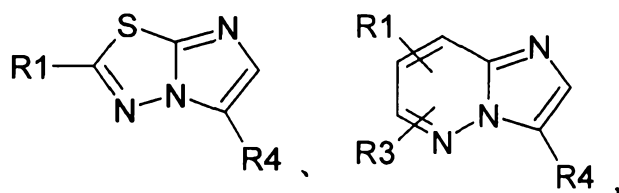
Y 為吡啶-2-基，

及其鹽，以及其立體異構體及其立體異構體之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：





其中：

R1 為氫、甲基、鹵素、三氟甲基、氰基、甲氧基、 $-C(NH)NH_2$  或  $-C(O)NH_2$ ，

R3 為氫，

R4 為未經取代之苯基，

R6 為氫，

R7 為  $-W-Y$ ，

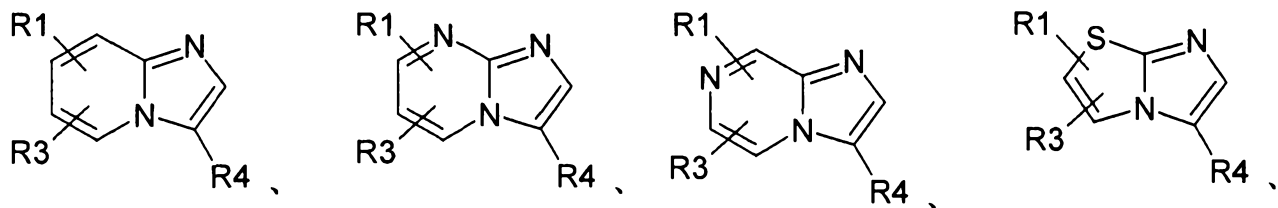
W 為 1,2,4-伸三唑基，

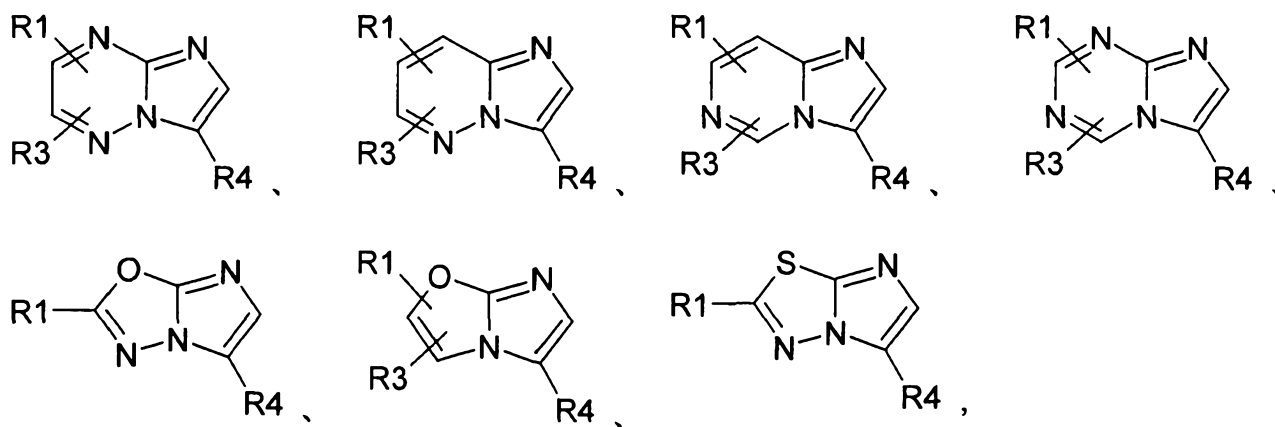
Y 為吡啶-2-基，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：





其中：

R1 為氫、1-4C烷基、鹵素、胺基、-SR<sub>2</sub>、三氟甲基、氰基、3-7C環烷基、2-4C烯基、2-4C炔基、1-4C烷氧基、3-7C環烷氧基、單1-4C烷基胺基或二1-4C烷基胺基、單1-4C烷基胺基羰基或二1-4C烷基胺基羰基、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>或-C(O)OR<sub>10</sub>，

R2 為氫、1-4C烷基或3-7C環烷基，

R3 為氫、1-4C烷基或鹵素，

R4 為經R5取代之苯基、未經取代之苯基、噻吩基、吡啶基、噁唑基或噻唑基，

R5 為1-4C烷基、鹵素或1-4C烷氧基，

R6 為氫或甲基，

R7 為-W-Y，

W 為伸三唑基、伸吡唑基、伸噁二唑基或伸咪唑基，

其中之每一者均視情況經R8取代，

R8 為1-4C烷基或3-7C環烷基，

Y 為苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、噁唑

基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基  
或噻嗪基，其中之每一者均視情況經R9取代，

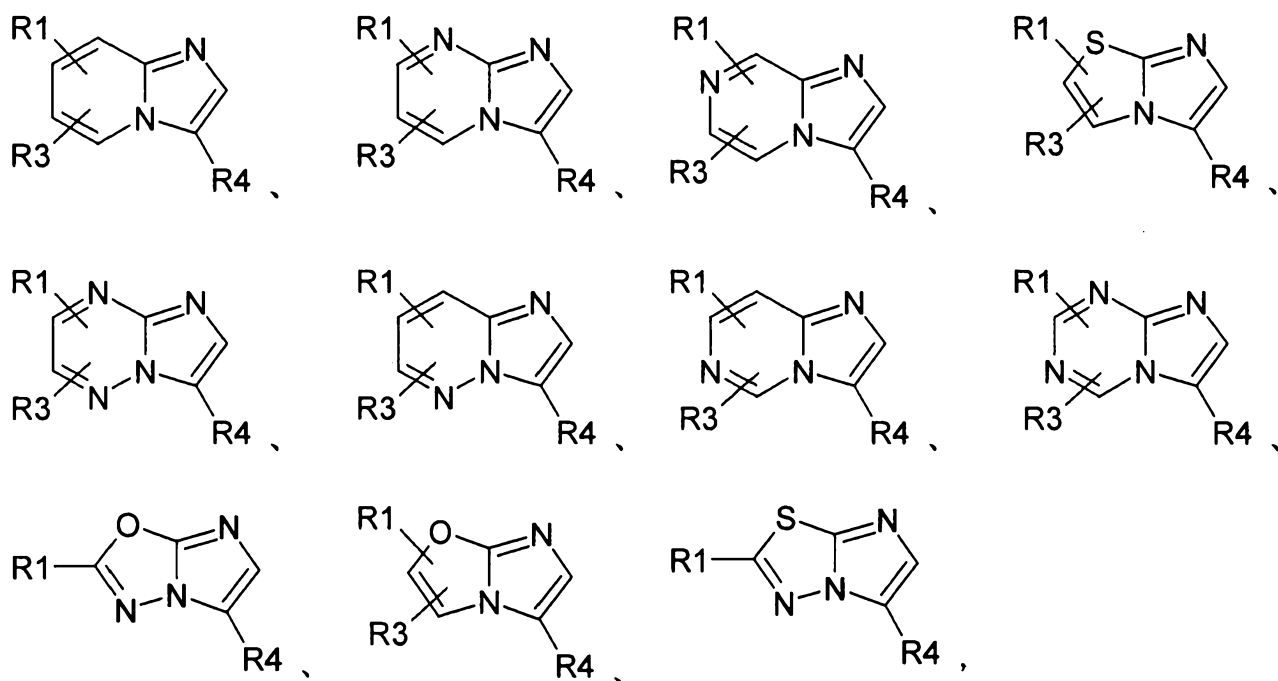
R9 為1-4C烷基、1-4C烷氧基或鹵素，

R10 為氫或1-4C烷基，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異  
構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之  
鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R1 為氫、1-4C烷基、鹵素、胺基、-SR<sub>2</sub>、三氟甲基、  
氰基、3-7C環烷基、2-4C烯基、2-4C炔基、1-4C  
烷氧基、3-7C環烷氧基、單1-4C烷基胺基或二1-

4C烷基胺基、單1-4C烷基胺基羰基或二1-4C烷基胺基羰基、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 或 $-C(O)OR_{10}$ ，

R<sub>2</sub> 為氫、1-4C烷基或3-7C環烷基，

R<sub>3</sub> 為氫、1-4C烷基或鹵素，

R<sub>4</sub> 為經R<sub>5</sub>取代之苯基、未經取代之苯基、噻吩基、吡啶基、噁唑基或噻唑基，

R<sub>5</sub> 為1-4C烷基、鹵素或1-4C烷氧基，

R<sub>6</sub> 為氫或甲基，

R<sub>7</sub> 為-W-Y，

W 為1,2,4-伸三唑基、伸吡唑基、1,2,4-伸噁二唑基或伸咪唑基，

Y 為苯基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、吡咯-2-基、吡啶-4-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、1,3,4-噻二唑-2-基、1,3,4-噁二唑-2-基、吡啶-2-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基或噻嗪-3-基，其中之每一者均視情況經R<sub>9</sub>取代，

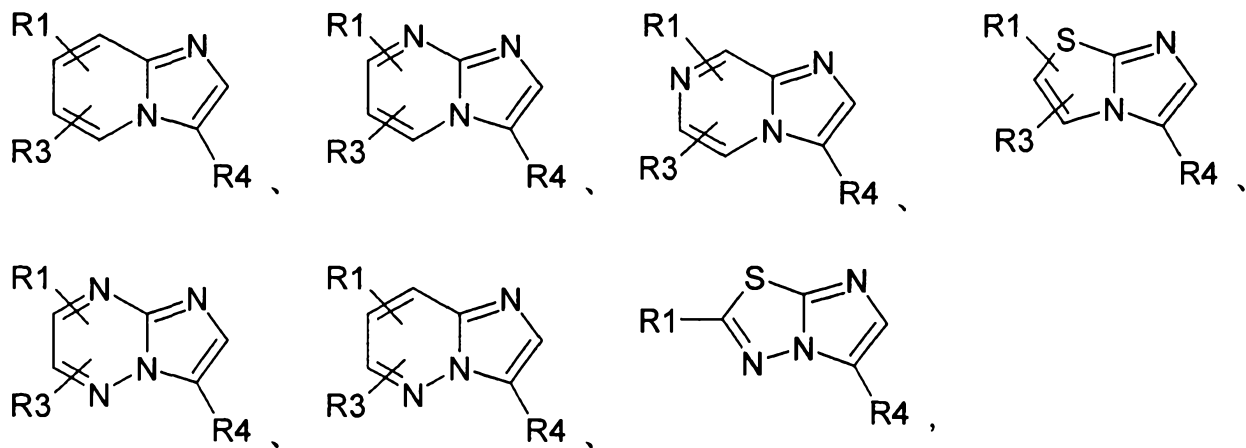
R<sub>9</sub> 為1-4C烷基、1-4C烷氧基或鹵素，

R<sub>10</sub> 為氫或1-4C烷基，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R1 為氫、1-4C烷基、鹵素、-SR<sub>2</sub>、胺基、三氟甲基、氰基、2-4C烯基、2-4C炔基、1-4C烷氧基、單1-4C烷基胺基或二1-4C烷基胺基、單1-4C烷基胺基羰基或二1-4C烷基胺基羰基、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>或-C(O)OR<sub>10</sub>，

R2 為1-4C烷基，

R3 為氫或鹵素，

R4 為經R5取代之苯基、未經取代之苯基、噻吩基、吡啶基、噁唑基或噻唑基，

R6 為氫，

R7 為-W-Y，

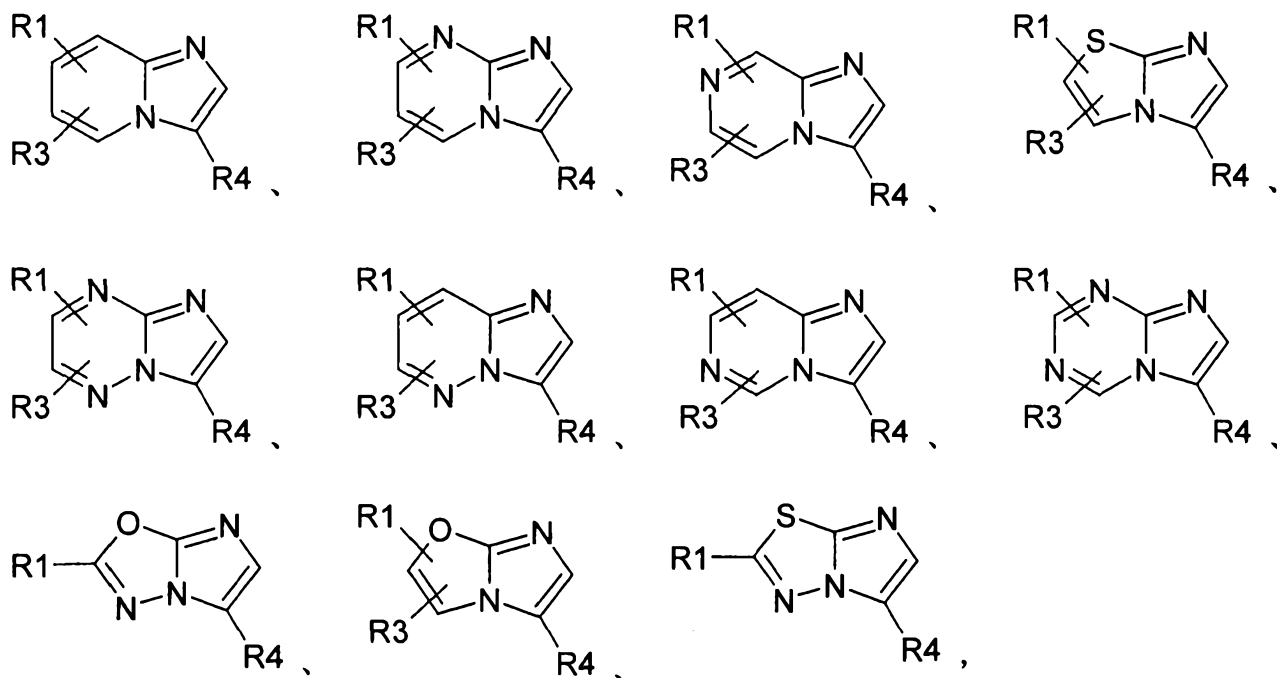
W 為1,2,4-伸三唑基、伸吡唑基或1,2,4-伸噁二唑基，

Y 為苯基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、吡咯-2-基、吡啶-4-基、噻唑-2-基、吡啶-2-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基或噻嗪-3-基，其中之每一者均視情況經R9取代，

R10為氫或1-4C烷基，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R1 為氫、1-4C烷基、鹵素、胺基、-SR<sub>2</sub>、三氟甲基、氰基、3-7C環烷基、2-4C烯基、2-4C炔基、1-4C烷氧基、3-7C環烷氧基、單1-4C烷基胺基或二1-4C烷基胺基、單1-4C烷基胺基羰基或二1-4C烷基胺基羰基、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>或-C(O)OR<sub>10</sub>，

R2 為氫、1-4C烷基或3-7C環烷基，

R3 為氫、1-4C烷基或鹵素，

R4 為經 R5 取代之苯基、未經取代之苯基、噻吩基、吡啶基、噁唑基或噻唑基，

R5 為 1-4C 烷基、鹵素或 1-4C 烷氧基，

R6 為氫或甲基，

R7 為 -W-Y，

W 為伸三唑基、伸吡唑基、伸噁二唑基或伸咪唑基，

其中之每一者均視情況經 R8 取代，

R8 為 1-4C 烷基或 3-7C 環烷基，

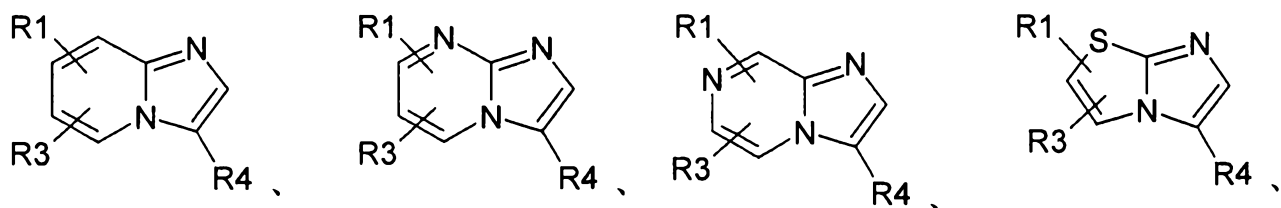
Y 為呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻嗪基，其中之每一者均視情況經 R9 取代，

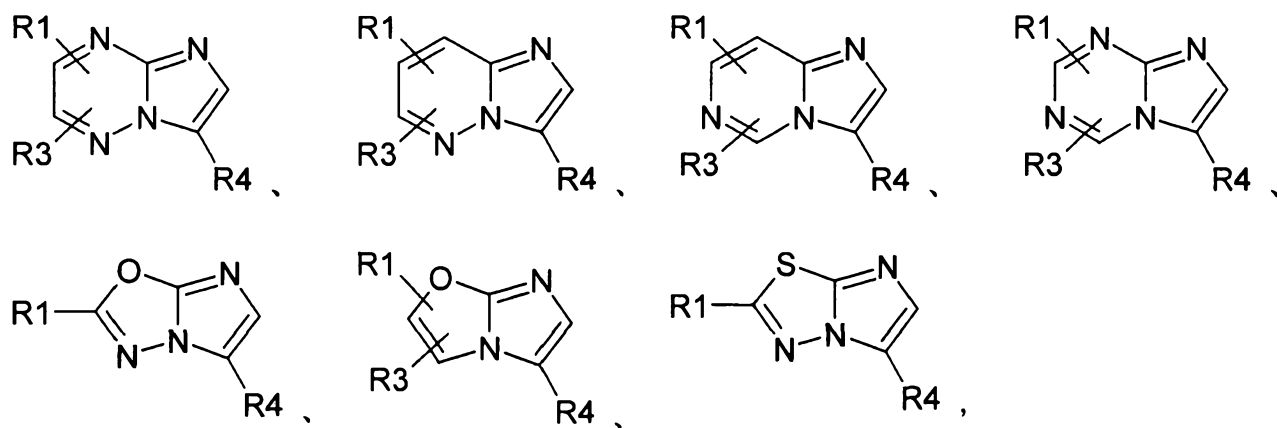
R9 為 1-4C 烷基、1-4C 烷氧基或鹵素，

R10 為氫或 1-4C 烷基，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式 (I) 化合物，其中環 B 及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：





其中：

R1 為氫、1-4C烷基、鹵素、胺基、-SR<sub>2</sub>、三氟甲基、  
 氰基、3-7C環烷基、2-4C烯基、2-4C炔基、1-4C  
 烷氧基、3-7C環烷氧基、單1-4C烷基胺基或二1-  
 4C烷基胺基、單1-4C烷基胺基羰基或二1-4C烷基  
 胺基羰基、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>或-C(O)OR<sub>10</sub>，

R2 為氫、1-4C烷基或3-7C環烷基，

R3 為氫、1-4C烷基或鹵素，

R4 為經R5取代之苯基、未經取代之苯基、噻吩基、吡啶  
 基、噁唑基或噻唑基，

R5 為1-4C烷基、鹵素或1-4C烷氧基，

R6 為氫或甲基，

R7 為-W-Y，

W 為1,2,4-伸三唑基、伸吡唑基、1,2,4-伸噁二唑基或伸  
 咪唑基，

Y 為咪喃-2-基、噻吩-2-基、吡咯-2-基、吡啶-4-基、噻  
 唑-2-基、噻唑-4-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、1,3,4-噻

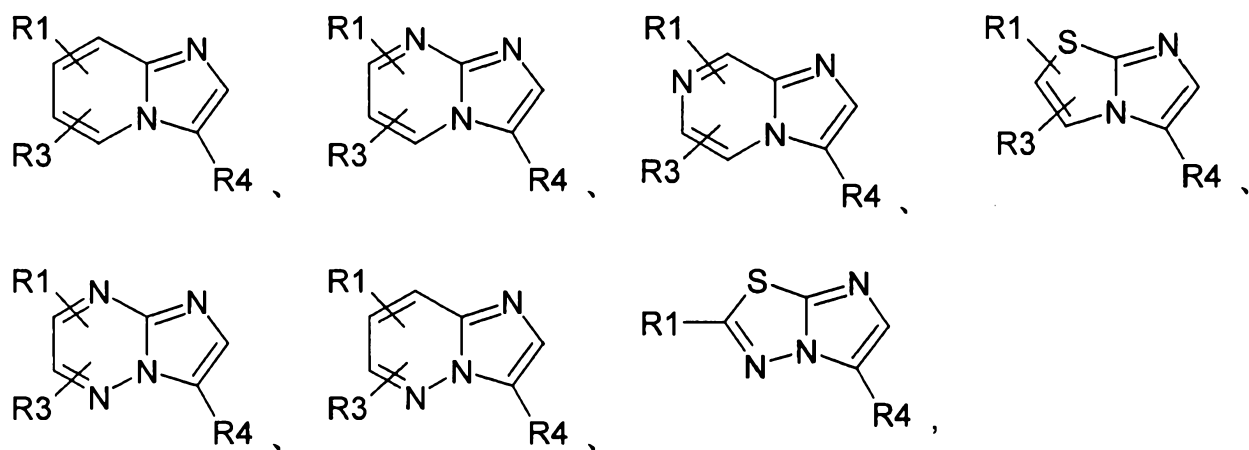
二唑-2-基、1,3,4-噁二唑-2-基、吡啶-2-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基或噻嗪-3-基，其中之每一者均視情況經R<sub>9</sub>取代，

R<sub>9</sub> 為1-4C烷基、1-4C烷氧基或鹵素，

R<sub>10</sub>為氫或1-4C烷基，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R<sub>1</sub> 為氫、1-4C烷基、鹵素、-SR<sub>2</sub>、胺基、三氟甲基、氰基、2-4C烯基、2-4C炔基、1-4C烷氧基、單1-4C烷基胺基或二1-4C烷基胺基、單1-4C烷基胺基羰基或二1-4C烷基胺基羰基、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>

或  $-C(O)OR_{10}$  ,

$R_2$  為 1-4C 烷基 ,

$R_3$  為 氫 或 鹵 素 ,

$R_4$  為 經  $R_5$  取 代 之 苯 基 、 未 經 取 代 之 苯 基 、 噻 吩 基 、  
吡 啶 基 、 噁 唑 基 或 噻 唑 基 ,

$R_6$  為 氫 ,

$R_7$  為  $-W-Y$  ,

$W$  為 1,2,4-伸 三 唑 基 、 伸 吡 唑 基 或 1,2,4-伸 噁 二 唑 基 ,

$Y$  為 呋 喃 -2-基 、 噻 吩 -2-基 、 吡 咯 -2-基 、 吡 啶 -4-基 、  
噻 唑 -2-基 、 吡 啶 -2-基 、 嘧 啶 -2-基 、 嘧 啶 -4-基 、 吡  
嗪 -2-基 或 噻 嗪 -3-基 , 其 中 之 每 一 者 均 視 情 況 經  $R_9$   
取 代 ,

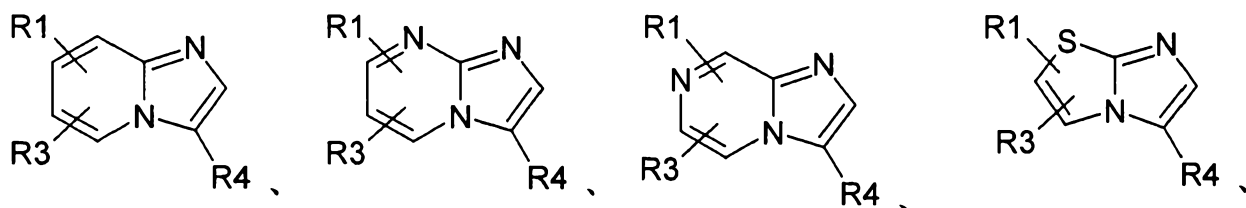
$R_9$  為 1-4C 烷 基 、 1-4C 烷 氧 基 或 鹵 素 ,

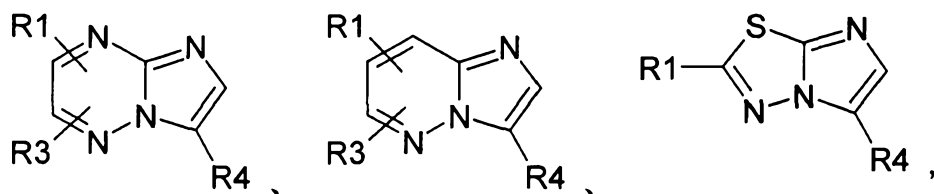
$R_{10}$  為 氫 或 1-4C 烷 基 ,

或 該 化 合 物 之 鹽 , 特 定 言 之 醫 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 、 互 變 異  
構 體 或 立 體 異 構 體 , 或 該 互 變 異 構 體 或 該 立 體 異 構 體 之  
鹽 , 特 定 言 之 醫 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 。

在 另 一 較 佳 實 施 例 中 , 本 發 明 係 關 於 式 (I) 化 合 物 , 其  
中 :

環 B 及 與 其 稠 合 之 咪 唑 形 成 選 自 以 下 各 環 系 之 環 系 :





其中：

R1 為氫、1-4C烷基、鹵素、 $-SR_2$ 、胺基、三氟甲基、  
氰基、1-4C烷氧基、

$-C(NH)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 或 $-C(O)OR_{10}$ ，

R2 為1-4C烷基，

R3 為氫或鹵素，

R4 為經R5取代之苯基、未經取代之苯基、噻吩基、吡啶  
基或噻唑基，

R5 為1-4C烷基、鹵素或1-4C烷氧基，

R6 為氫，

R7 為 $-W-Y$ ，

W 為1,2,4-伸三唑基、1,2,4-伸噁二唑基或伸吡唑基，

Y 為吡啶-2-基或吡嗪-2-基，其中之每一者均視情況經R9  
取代，

R9 為1-4C烷基、1-4C烷氧基或鹵素，

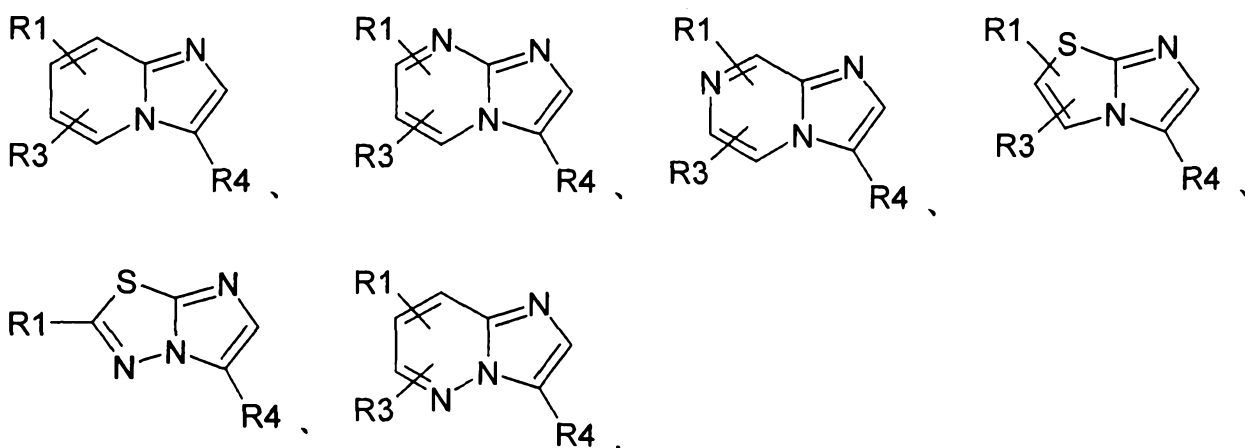
R10為氫或1-4C烷基，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異  
構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之  
鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其

中：

環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R1 為氫、甲基、鹵素、 $-SR_2$ 、三氟甲基、氰基、甲氧基、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 或 $-C(O)OR_{10}$ ，

R2 為1-4C烷基，

R3 為氫或鹵素，

R4 為未經取代之苯基，

R6 為氫，

R7 為 $-W-Y$ ，

W 為1,2,4-伸三唑基，

Y 為視情況經R9取代之吡啶-2-基，

R9 為1-4C烷基、1-4C烷氧基或鹵素，

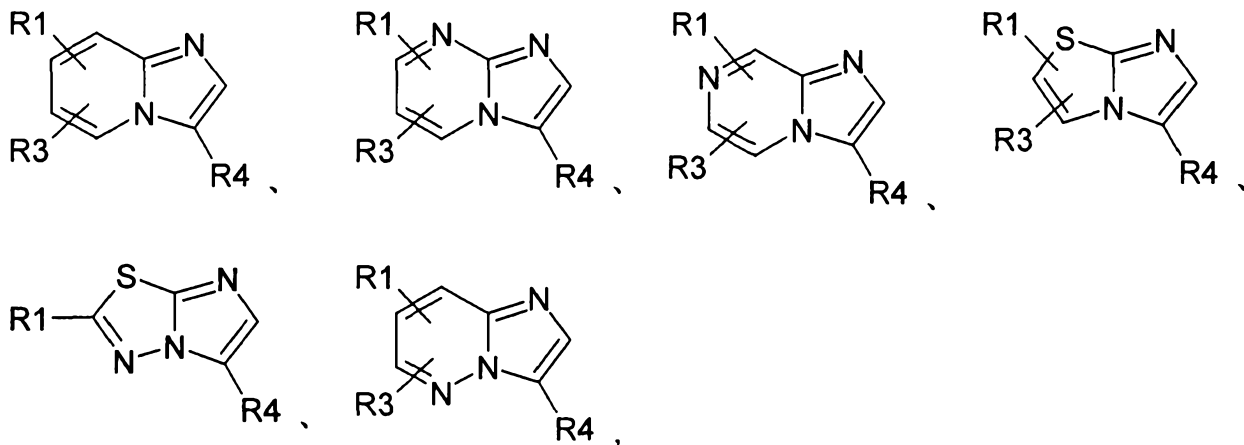
R10為氫或1-4C烷基，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之

鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中：

環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R1 為氫、甲基、鹵素、 $-SR_2$ 、三氟甲基、氰基、甲氧基、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 或 $-C(O)OR_{10}$ ，

R2 為1-4C烷基，

R3 為氫，

R4 為未經取代之苯基，

R6 為氫，

R7 為 $-W-Y$ ，

W 為1,2,4-伸三唑基，

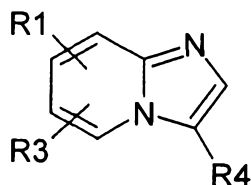
Y 為吡啶-2-基，

R10為氫或1-4C烷基，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之

鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑形成以下環系：

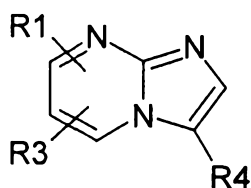


，R3為氫，R6為氫且R1、R2、R4、R5、

R7、R8、R9、W及Y係如上所述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑形成以下環系：

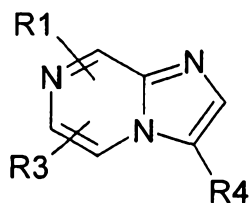


，R3為氫、R6為氫且R1、R2、R4、R5、

R7、R8、R9、W及Y係如上所述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑形成以下環系：

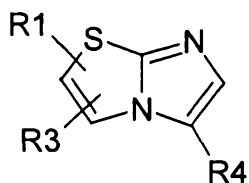


， R3 為氫， R6 為氫且 R1、R2、R4、R5、

R7、R8、R9、W及Y係如上所述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑形成以下環系：

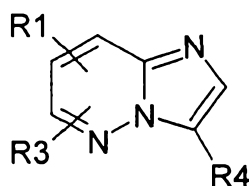


， R3 為氫， R6 為氫且 R1、R2、R4、R5、

R7、R8、R9、W及Y係如上所述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑形成以下環系：



， R3 為氫， R6 為氫且 R1、R2、R4、R5、

R7、R8、R9、W及Y係如上所述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

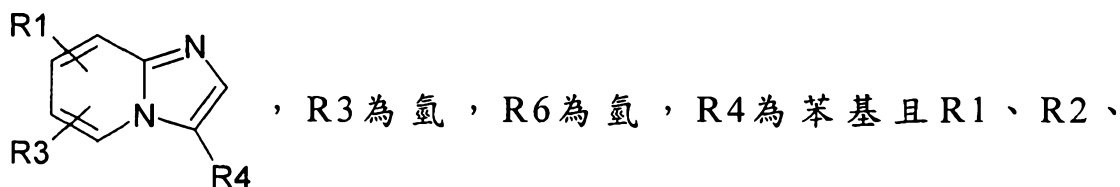
在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑形成以下環系：



R9、W及Y係如上所述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑形成以下環系：

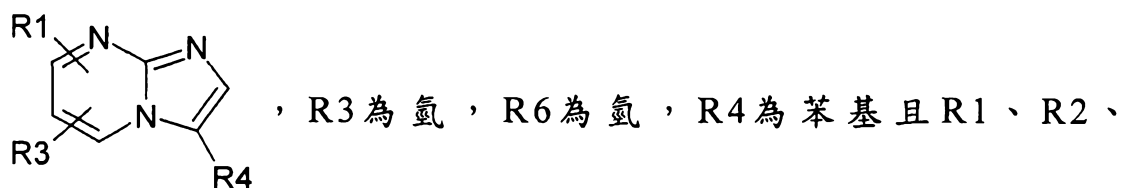


R7、R8、R9、W及Y係如上所述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，

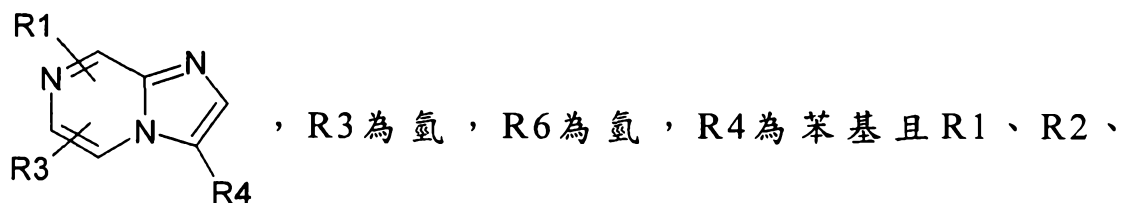
本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑形成以下環系：



R7、R8、R9、W及Y係如上所述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

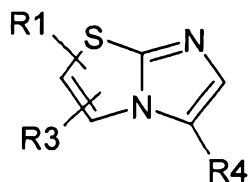
在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑形成以下環系：



R7、R8、R9、W且Y係如上所述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑形成以下環系：

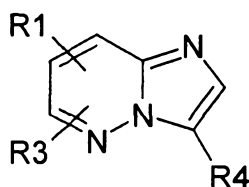


， R3 為氫， R6 為氫， R4 為苯基且 R1、R2、

R7、R8、R9、W及Y係如上所述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑形成以下環系：

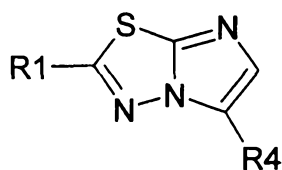


， R3 為氫， R6 為氫， R4 為苯基且 R1、R2、

R7、R8、R9、W及Y係如上所述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑形成以下環系：



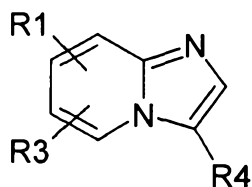
， R6 為氫， R4 為苯基且 R1、R2、R7、

R8、R9、W及Y係如上所述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異

構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑為

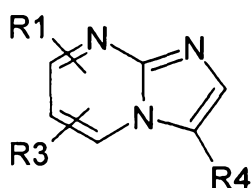


，R3為氫，R6為氫，R4為苯基，R7為-W-

Y，W為1,2,4-伸三唑基，Y為吡啶-2-基且R1及R2係如上所述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑為

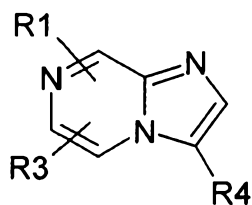


，R3為氫，R6為氫，R4為苯基，R7為-W-

Y，W為1,2,4-伸三唑基，Y為吡啶-2-基且R1及R2係如上所述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑為

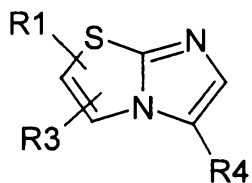


，R3為氫，R6為氫，R4為苯基，R7為-W-

Y，W為1,2,4-伸三唑基，Y為吡啶-2-基且R1及R2係如上所述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑為

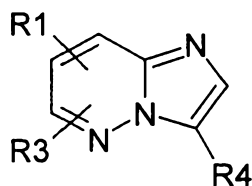


，R3為氫，R6為氫，R4為苯基，R7為-W-

Y，W為1,2,4-伸三唑基，Y為吡啶-2-基且R1及R2係如上所述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑為



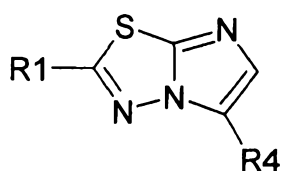
，R3為氫，R6為氫，R4為苯基，R7為-W-

Y，W為1,2,4-伸三唑基，Y為吡啶-2-基且R1及R2係如上所

述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

在以上所提及之第一或第二態樣之另一較佳實施例中，本發明係關於式(I)化合物，其中環B及與其稠合之咪唑為：



，R6為氫，R4為苯基，R7為-W-Y，W為

1,2,4-伸三唑基，Y為吡啶-2-基且R1及R2係如上所述，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

本發明之化合物的鹽包括所有無機及有機酸加成鹽及與鹼形成之鹽，尤其所有醫藥學上可接受之無機及有機酸加成鹽及與鹼形成之鹽，尤其藥劑學中通常使用之所有醫藥學上可接受之無機及有機酸加成鹽及與鹼形成之鹽。

酸加成鹽之實例包括(但不限於)鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、胺磺酸鹽、甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、檸檬酸鹽、D-葡萄糖酸鹽、苯甲酸鹽、2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸鹽、丁酸鹽、水楊酸鹽、磺基水楊酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、丙酮酸鹽、乙醯乙酸

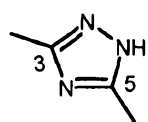
鹽、酒石酸鹽、硬脂酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、甲磺酸酯、三氟甲磺酸鹽、3-羥基-2-萘甲酸鹽、苯磺酸鹽、萘二磺酸鹽及三氟乙酸鹽。

與鹼形成之鹽的實例包括(但不限於)視情況來源於 $\text{NH}_3$ 或具有1至16個C原子之有機胺(例如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二異丙胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二環己胺、二甲胺基乙醇、普魯卡因(procaine)、二苄基胺、N-甲基嗎啉、精胺酸、離胺酸、乙二胺、N-甲基哌啶)的鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鋁鹽、鎂鹽、鈦鹽、葡甲胺鹽、銨鹽，及胍鹽。

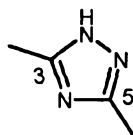
該等鹽包括不溶於水之鹽及尤其溶於水之鹽。

根據熟習此項技術者，本發明之式(I)化合物以及其鹽(例如)當以結晶形態分離時可含有不同量之溶劑。因此，在本發明之範疇內包括本發明之式(I)化合物之所有溶劑合物且尤其所有水合物以及本發明之式(I)化合物之鹽的所有溶劑合物且尤其所有水合物。

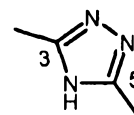
本發明之化合物及其鹽可以互變異構體形式存在。詳言之，含有吡啶部分之本發明之彼等化合物(例如)可以1H互變異構體或2H互變異構體，或甚至兩種互變異構體呈任意量之混合物形式存在，或含有三唑部分之本發明之彼等化合物(例如)可以1H互變異構體、2H互變異構體或4H互變異構體或甚至該等1H、2H及4H互變異構體呈任意量之混合物形式存在。



1H-互變異構體

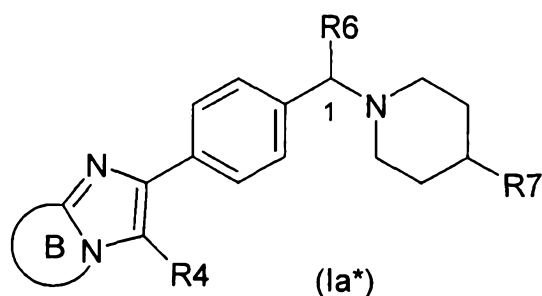


2H-互變異構體



4H-互變異構體

本發明之化合物及其鹽包括立體異構體。該等立體異構體中存在之每一立體對稱中心可能具有絕對構型R或絕對構型S(依據Cahn、Ingold及Prelog規則)。因此，在式(Ia\*)化合物



之情況下立體異構體(1S)及(1R)及其鹽為本發明之部分。

本發明進一步包括以上所提及之立體異構體呈任意比率之所有混合物，包括外消旋體。

本發明之一些化合物及鹽可以在本發明之範疇內的不同結晶形式(多晶型物)存在。

此外，本發明涵蓋在生物系統中轉化為式(I)化合物或其鹽的式(I)化合物之衍生物及其鹽(生物前驅體或前藥)。該生物系統為(例如)哺乳動物生物體，特定言之人類個體。生物前驅體(例如)藉由代謝過程轉化為式(I)之化合物或其鹽。

用於合成如下所述之請求項1-5之化合物的中間體以及其用於合成如請求項1-5之化合物的用途為本發明之一另

一態樣。

可如下製備本發明之化合物：

如反應流程1所示，式(I)化合物(其中環B及與其稠合之咪唑、R4及R7具有以上所提及之含義且R6為氫或1-4C烷基)可藉由使式(III)之相應化合物(其中R意謂-C(O)R6)與式(II)之哌啶衍生物(其中R7具有以上所提及之含義)還原胺化反應而獲得。還原胺化可根據標準程序，例如藉由使用NaBH(OAc)<sub>3</sub>或NaBH<sub>3</sub>CN在例如二甲基甲醯胺(DMF)或甲醇或甲醇與DMF之混合物之適當溶劑中進行。

式(II)之哌啶衍生物(其中R7具有以上所提及之含義)為已知的或可根據已知程序來製備(在某些情況下其可含有保護基以保護其他官能基，諸如(但不限於)NH官能基)。

式(II)化合物用以合成如請求項1-5之化合物的用途為本發明之一態樣。

式(III)化合物(其中R意謂-C(O)H)可自式(III)之相應化合物(其中R意謂-C(O)O(1-4C烷基))以一步或兩步程序獲得。藉由熟習此項技術者所已知之方法，例如藉由使用DIBALH在低溫(例如-80°C至-60°C)下以一步程序將酯基選擇性還原為醛基。或者，以兩步程序，根據已知程序，例如藉由使用LiAlH<sub>4</sub>或NaBH<sub>4</sub>將酯基還原為醇基(-CH<sub>2</sub>OH)，且隨後藉由熟習此項技術者所已知之方法，例如用SO<sub>3</sub>-吡啶複合物或戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin Periodinane)將所得醇選擇性氧化為-C(O)H基團。

替代以上所述反應順序，式(I)化合物(其中環B及與其稠

合之咪唑、R4及R7具有以上所提及之含義且R6為氫或1-4C烷基)可藉由使式(IIIa)之相應化合物(其中X為合適離去基, 諸如鹵素原子或磺酸酯基)與式(II)之吡啶衍生物(其中R7具有以上所提及之含義)反應而獲得。該反應較佳在諸如DMF之惰性溶劑中, 在60°C至100°C之溫度下, 在鹼(諸如三乙胺)存在下進行。

式(IIIa)化合物(其中X為合適離去基(例如鹵素原子))可自式(III)之相應化合物(其中R為-CH(R6)OH且R6為氫或1-4C烷基)藉由鹵化反應而獲得。該鹵化反應可(例如)藉由使用PBr<sub>3</sub>在二氯甲烷中完成。

或者, 式(IIIa)化合物(其中X為合適離去基(例如鹵素原子))可自式(III)之相應化合物(其中R為-CH<sub>2</sub>R6且R6為氫或1-4C烷基)藉助於苄基鹵化獲得。苄基鹵化可(例如)藉由使用N-溴代丁二醯亞胺(NBS)達成。

式(III)化合物(其中R為-CH(R6)OH且R6為氫或1-4C烷基)可(例如)自式(III)之相應化合物(其中R為-C(O)R6)藉由熟習此項技術者所已知之方法, 例如藉由用NaBH<sub>4</sub>或LiAlH<sub>4</sub>還原而獲得。

或者, 式(III)化合物(其中R為-CH(R6)OH且R6為氫或1-4C烷基)可自式(III)之相應化合物(其中R為-CH<sub>2</sub>R6)藉助於苄基氧化獲得, 苄基氧化可(例如)藉由使用催化量或等莫耳量之SeO<sub>2</sub>達成。

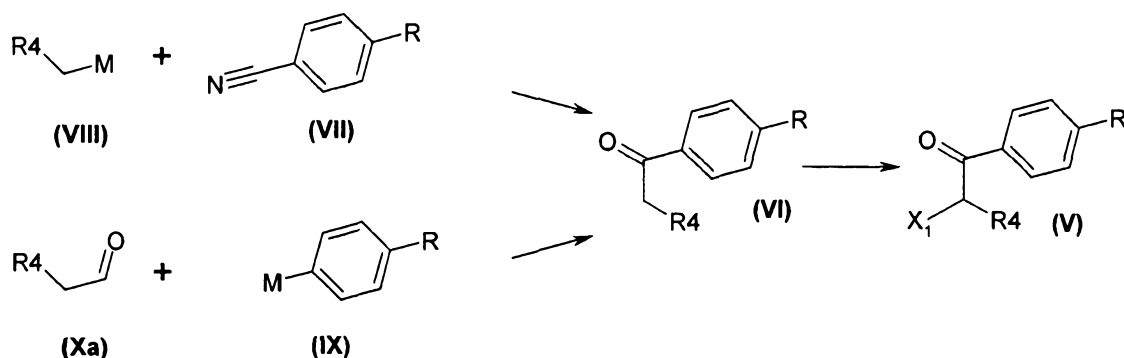
在另一替代方法中, 式(III)化合物(其中R為-CH(1-4C烷基)OH)可自式(III)之相應化合物(其中R為-C(O)H)藉由添

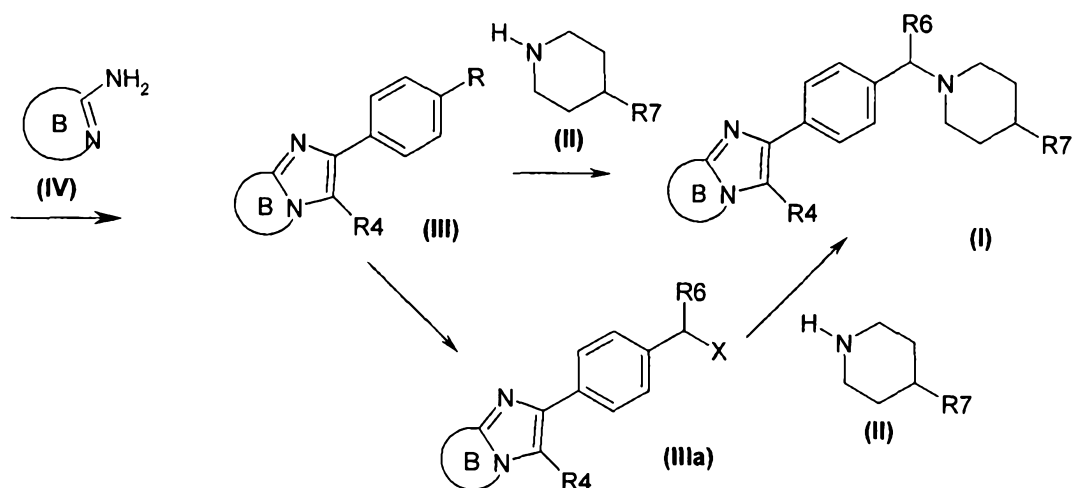
加諸如(但不限於)格林納試劑(Grignard reagent)或鋰試劑之合適有機金屬試劑而獲得。

若為反應流程1中之反應所必需，則對於式(III)化合物(其中環B及與其稠合之咪唑及R<sub>4</sub>具有以上所提及之含義且R為-C(O)R<sub>6</sub>或-CH(R<sub>6</sub>)OH)之合成而言，在一些或所有前驅體中該等基團可由熟習此項技術者所已知之合適保護基保護。式(III)化合物(其中環B及與其稠合之咪唑及R<sub>4</sub>具有以上所提及之含義且R為經保護之酮、醛或醇基)可藉由此項技術已知之移除保護基以產生相應去保護化合物而去保護。

式(III)化合物(其中R意謂-C(O)O(1-4C烷基)、-C(O)R<sub>6</sub>、-CH(R<sub>6</sub>)OH或-CH<sub>2</sub>R<sub>6</sub>且R<sub>6</sub>為氫或1-4C烷基)可如反應流程1所示藉由式(IV)化合物與式(V)化合物(其中R<sub>4</sub>具有以上給定之含義，R意謂-C(O)O(1-4C烷基)、-C(O)R<sub>6</sub>、-CH(R<sub>6</sub>)OH或-CH<sub>2</sub>R<sub>6</sub>且R<sub>6</sub>為氫或1-4C烷基且X<sub>1</sub>為合適離去基，諸如鹵素或磺酸酯基)之環化縮合而獲得。此反應可(例如)在DMF中在80°C至140°C之溫度下進行。

反應流程1：





在環B及與其稠合之咪唑的取代基(以上以R1或R3所述)為鹵素、較佳Cl、Br或I之情況下，該等鹵素可在總體合成之此階段或隨後階段轉化為其他官能基。此轉化可(例如)藉助於以例如(但不限於)酮酸、錫試劑、格林納試劑、氰化物鹽、醇或胺之某些試劑催化或未催化置換鹵素而達成。某些Cu或Pd錯合物為可用於該等轉化之催化劑之實例。

如反應流程1中所進一步顯示，式(V)化合物(其中R<sub>4</sub>具有以上給定之含義，R意謂-C(O)O(1-4C烷基)、-C(O)R<sub>6</sub>、-CH(R<sub>6</sub>)OH或-CH<sub>2</sub>R<sub>6</sub>且R<sub>6</sub>為氫或1-4C烷基且X<sub>1</sub>為合適離去基(諸如鹵素或磺酸酯基))可自式(VI)之相應化合物藉由熟習此項技術者已知之程序，例如藉由(例如)使用CuBr在合適溶劑(諸如氯仿與乙酸乙酯之混合物)中之酮的α-鹵化反應而獲得。此亦可使得作為R之部分的某些保護基(例如縮醛保護基)伴隨性裂解。

式(VI)化合物(其中R<sub>4</sub>具有以上給出之含義且R意謂-C(O)O(1-4C烷基)、-C(O)R<sub>6</sub>、-CH(R<sub>6</sub>)OH或-CH<sub>2</sub>R<sub>6</sub>且

R6 為 氫 或 1-4C 烷 基 ) 可 ( 例 如 ) 由 式 (VII) 之 腓 ( 其 中 R 意 謂  $-C(O)O(1-4C \text{ 烷 基})$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-CH(R_6)OH$  或  $-CH_2R_6$  且 R6 為 氫 或 1-4C 烷 基 ) 起 始 藉 助 於 添 加 式 (VIII) 之 有 機 金 屬 試 劑 ( 其 中 R4 具 有 以 上 所 提 及 之 含 義 ) 而 合 成 。

或 者 ， 式 (VI) 化 合 物 ( 其 中 R4 具 有 以 上 所 給 出 之 含 義 且 R 意 謂  $-C(O)O(1-4C \text{ 烷 基})$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-CH(R_6)OH$  或  $-CH_2R_6$  且 R6 為 氫 或 1-4C 烷 基 ) 可 由 式 (Xa) 化 合 物 ( 其 中 R4 具 有 以 上 所 提 及 之 含 義 ) 起 始 藉 助 於 添 加 式 (IX) 之 有 機 金 屬 試 劑 ( 其 中 R 意 謂  $-C(O)O(1-4C \text{ 烷 基})$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-CH(R_6)OH$  或  $-CH_2R_6$  且 R6 為 氫 或 1-4C 烷 基 ) 而 合 成 。 式 (IX) 之 有 機 金 屬 試 劑 可 為 格 林 納 試 劑 或 鋰 試 劑 ； 必 要 時 在 添 加 有 機 金 屬 試 劑 之 後 進 行 氧 化 反 應 。

氧 化 反 應 可 藉 由 使 用 熟 習 此 項 技 術 者 已 知 之 試 劑 ， 例 如 吡 啶- $SO_3$  複 合 物 或 戴 斯-馬 丁 高 碘 烷 進 行 。

式 (VII)、(VIII)、(IX) 及 (Xa) 之 化 合 物 可 購 得 或 可 藉 由 熟 習 此 項 技 術 者 已 知 之 方 法 自 可 購 得 之 化 合 物 製 備 。

反 應 流 程 2 中 描 述 式 (III) 化 合 物 的 替 代 合 成 途 徑 。

式 (III) 化 合 物 ( 其 中 環 B 及 與 其 稠 合 之 咪 唑 及 R4 具 有 以 上 所 提 及 之 含 義 且 R 為  $-C(O)O(1-4C \text{ 烷 基})$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-CH(R_6)OH$  或  $-CH_2R_6$  且 R6 為 氫 或 1-4C 烷 基 ) 可 藉 由 使 式 (XI) 之 相 應 化 合 物 與 式 (XIII) 化 合 物 ( 其 中  $X_3$  意 謂 Cl、Br、I 或  $-OS(O_2)CF_3$  ) 反 應 而 獲 得 。 此 反 應 可 ( 例 如 ) 在 二 噁 烷 中 用 乙 酸 鈮 、 三 苯 膦 及 三 乙 胺 進 行 。

式 (XIII) 化 合 物 可 購 得 或 可 藉 由 熟 習 此 項 技 術 者 已 知 之

方法自可購得之化合物製備。

或者，式(III)化合物(其中環B及與其稠合之咪唑及R<sub>4</sub>具有以上所提及之含義且R為-C(O)O(1-4C烷基)、-C(O)R<sub>6</sub>、-CH(R<sub>6</sub>)OH或-CH<sub>2</sub>R<sub>6</sub>且R<sub>6</sub>為氫或1-4C烷基)可藉由式(XII)之相應化合物(其中X<sub>2</sub>為Cl、Br或I)與式(XIV)之相應化合物(其中R<sub>4</sub>-A為R<sub>4</sub>-B(OH)<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>-B(O-1-4C-烷基)<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>-BOCH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)O、R<sub>4</sub>ZnCl, R<sub>4</sub>ZnBr, R<sub>4</sub>ZnI或(1-4C-烷基)<sub>3</sub>SnR<sub>4</sub>且R<sub>4</sub>具有以上所提及之含義)之過渡金屬催化之C-C鍵形成而獲得。此反應可(例如)藉由使用肆三苯基膦鈣在例如二噁烷或乙醇於水中之混合物之合適溶劑中在60°C至100°C之溫度下進行。

式(XIV)化合物可購得或可藉由熟習此項技術者已知之方法自可購得之化合物製備。

式(XII)化合物(其中環B及與其稠合之咪唑具有以上所提及之含義且R為-C(O)O(1-4C烷基)、-C(O)R<sub>6</sub>、-CH(R<sub>6</sub>)OH或-CH<sub>2</sub>R<sub>6</sub>且R<sub>6</sub>為氫或1-4C烷基且X<sub>2</sub>為Cl、Br或I)可藉由式(XI)之相應化合物與(例如)N-溴代丁二醯亞胺(NBS)或N-碘代丁二醯亞胺(NIS)之鹵化反應而獲得。

式(XI)化合物(其中環B及與其稠合之咪唑具有以上所提及之含義及R為-C(O)O(1-4C烷基)、-C(O)R<sub>6</sub>、-CH(R<sub>6</sub>)OH或-CH<sub>2</sub>R<sub>6</sub>且R<sub>6</sub>為氫或1-4C烷基)可藉由使式(IV)之相應化合物與式(XV)之相應化合物(其中X<sub>4</sub>意謂鹵素或甲苯磺酸酯基)環化縮合而獲得。此反應可(例如)在DMF中在80°C-140°C之溫度下進行。

式(XV)化合物(其中R為 $-C(O)O(1-4C$ 烷基)、 $-C(O)R_6$ 、 $-CH(R_6)OH$ 或 $-CH_2R_6$ 且 $R_6$ 為氫或1-4C烷基且 $X_4$ 為甲磺酸酯基或甲苯磺酸酯基)可由式(XVII)之相應化合物用合適試劑(諸如(但不限於)磺醯氯)處理來製備。

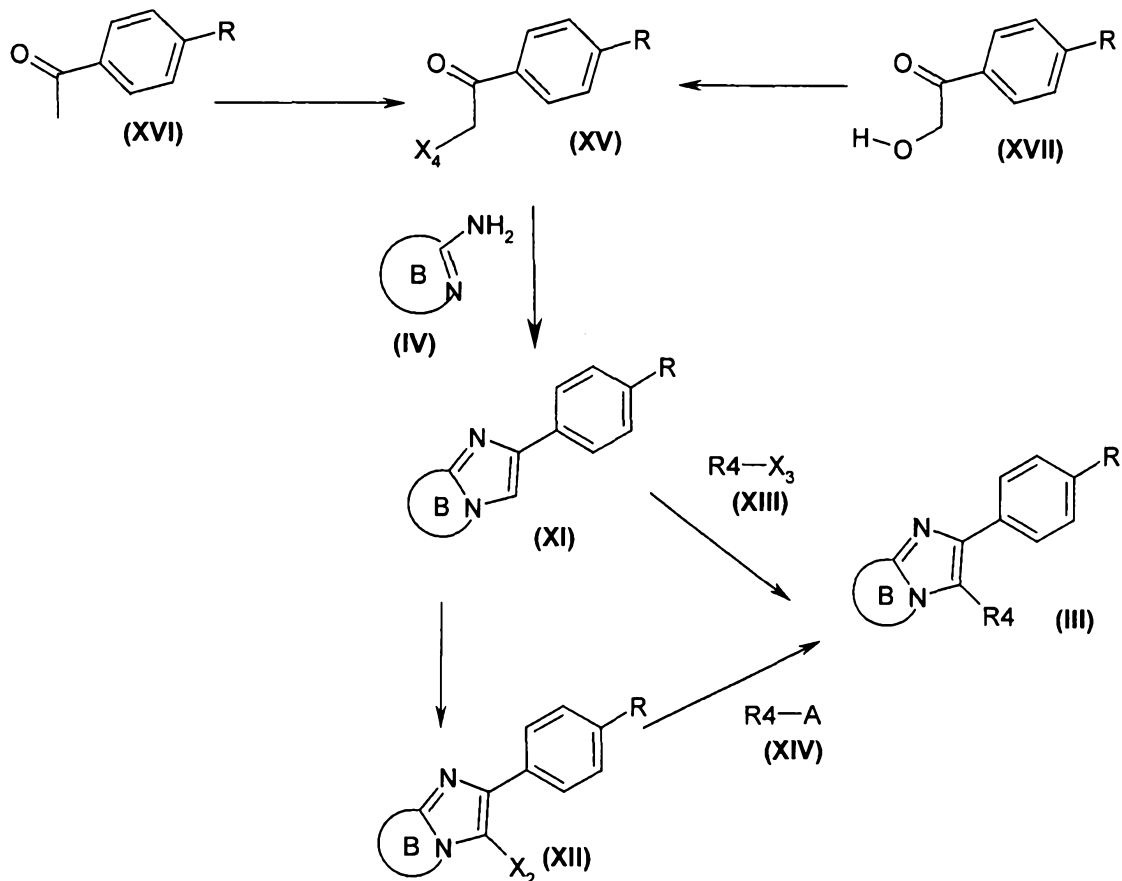
式(XV)化合物(其中R為 $-C(O)O(1-4C$ 烷基)、 $-C(O)R_6$ 、 $-CH(R_6)OH$ 或 $-CH_2R_6$ 且 $R_6$ 為氫或1-4C烷基且 $X_4$ 為鹵素)可由式(XVI)之相應化合物與(例如) $Br_2$ 或NBS(在鹵素為Br之情況下)之鹵化反應來製備。

式(XVI)或(XVII)之化合物可購得或可藉由熟習此項技術者已知之方法自可購得之化合物製備。

如上反應流程1中所述，可將反應流程2中之式(III)化合物(其中環B及與其稠合之咪唑及 $R_4$ 具有以上所提及之含義且R為 $-C(O)O(1-4C$ 烷基)、 $-C(O)R_6$ 、 $-CH(R_6)OH$ 或 $-CH_2R_6$ 且 $R_6$ 為氫或1-4C烷基)轉化為式(I)化合物，或轉化為式(IIIa)化合物且隨後轉化為式(I)化合物。

若為反應流程2中之反應所必需，則對於式(III)化合物(其中環B及與其稠合之咪唑具有以上所提及之含義且R為 $-C(O)R_6$ 或 $-CH(R_6)OH$ 且 $R_6$ 為氫或1-4C烷基)之合成而言，在一些或所有前驅體中該等基團可由熟習此項技術者所已知之合適保護基保護。式(III)化合物(其中R為經保護之酮、醛或醇基)可藉由此項技術已知之移除保護基以產生相應去保護化合物而去保護。

反應流程 2：



本發明之一較佳態樣為根據實例製備如請求項 1-5 之化合物的方法。

視情況，可將式 (I) 化合物轉化為其鹽，或視情況可將式 (I) 化合物的鹽轉化為游離化合物。相應方法為熟習此項技術者慣用之方法。

熟習此項技術者已知，若在起始或中間化合物上存在許多反應中心，則可能需要暫時由保護基阻斷一或多個反應中心，以便在所要之反應中心上進行特定反應。許多已驗證保護基之使用的詳細說明見於(例如)T. W. Greene"有機合成法之保護基團(Protective Groups in Organic Synthesis)",

John Wiley & Sons, 1999, 第3版或P. Kocienski之"保護基(Protecting Groups)", Thieme Medical Publishers, 2000中。

本發明之化合物係以本身已知之方式分離並純化，例如藉由在真空中餾出溶劑且使獲得之殘餘物自合適溶劑中再結晶或使其經歷一種慣用純化方法，諸如於合適載體材料上進行管柱層析法。

根據本發明之式(I)化合物的鹽可藉由將游離化合物溶解於含有所要酸或鹼或隨後添加所要酸或鹼之合適溶劑(例如酮，諸如丙酮、甲基乙基酮或甲基異丁基酮；醚，諸如乙醚、四氫呋喃或二噁烷；氯化烴，諸如二氯甲烷或氯仿；或低分子量脂肪醇，諸如甲醇、乙醇或異丙醇)中而獲得。酸或鹼可視所涉及為一元或多元酸或鹼而定且視需要何種鹽而定，以等莫耳定量比或與其不同之比率用於製備鹽。鹽係藉由過濾、再沈澱、用鹽之非溶劑沈澱或藉由蒸發溶劑而獲得。可將所獲得之鹽轉化為游離化合物，又可將游離化合物轉化為鹽。以此方式，可將(例如)依工業規模製造之加工產物所得的醫藥學上不可接受之鹽藉由熟習此項技術者已知之方法轉化為醫藥學上可接受之鹽。

本發明之化合物及鹽的純非對映異構體及純對映異構體可(例如)藉由不對稱合成、藉由在合成中使用對掌性起始化合物及藉由分離合成中所獲得之對映異構及非對映異構混合物而獲得。

對映異構及非對映異構混合物可藉由熟習此項技術者已知之方法分離成純對映異構體及純非對映異構體。較佳

地，非對映異構混合物係藉由結晶，特定言之分步結晶或層析來分離。對映異構混合物可(例如)藉由與對掌性助劑形成非對映異構體、拆分所獲得之非對映異構體且移除對掌性助劑而分離。作為對掌性助劑，例如對掌性酸(諸如扁桃酸)可用以分離對映異構鹼，且對掌性鹼可用以經由形成非對映異構鹽來分離對映異構酸。此外，諸如非對映異構酯之非對映異構衍生物可分別由醇之對映異構混合物或酸之對映異構混合物分別使用對掌性酸或對掌性醇作為對掌性助劑形成。另外，非對映異構複合物或非對映異構籠形物可用於分離對映異構混合物。或者，對映異構混合物可使用對掌性分離管柱以層析分離。分離對映異構體之另一合適方法為酶促分離。

如熟習此項技術者所瞭解，本發明不限於本文所述之特定實施例，而涵蓋在如隨附申請專利範圍所界定之本發明之精神及範疇內之該等實施例的所有變化。

### 【實施方式】

以下實例更詳細說明本發明，而不限制本發明。製備未明確描述之本發明之其他化合物可以類似方法製備。

實例中所提及之化合物及其鹽表示本發明以及涵蓋特定實例所揭示之式(I)化合物之殘基的所有子組合之請求項的較佳實施例。

在實驗部分中術語"根據"係以所提及之程序將"類似於"使用之意義使用。

### 實例

使用以下縮寫：在實例中，m.p.表示熔點，h或hrs表示小時，min表示分鐘，conc.表示濃縮，calc.表示計算值，fnd.表示實驗值，EF表示分子式(elemental formula)，MS表示質譜分析，M表示質譜分析中之分子離子，TLC：薄層層析法，HPLC表示高效液相層析法，<sup>1</sup>H-NMR表示<sup>1</sup>H核磁共振光譜法(相對於內標四甲基矽烷之化學位移以ppm報導，偶合常數J以Hz報導)，w/w表示重量/重量，RT表示室溫(20°C-25°C)，DCM表示二氯甲烷，THF表示四氫呋喃，DMSO表示二甲亞砜，DBU表示1,8-二氮二環[5.4.0]十一-7-烯，EtOAc表示乙酸乙酯，DIBAL表示氫化二異丁基鋁，ACN表示乙腈且其他縮寫具有熟習此項技術者本身慣用之含義。

中間體 A：2-[3-(哌啶-4-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基]吡啶二鹽酸鹽(US4011218或WO2005100344中所述之程序)

#### 步驟-I：吡啶-2-甲醯亞胼醯胺

在室溫下將 20 g(192 mM)吡啶-2-腈、水合胼(3當量)於乙醇(50 ml)中之溶液攪拌18小時。隨後將反應物質用水稀釋、用乙酸乙酯萃取、經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮以得到所要之化合物。

MS (M+1): 137.28

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.53 (d, 1H, J=8 & 2.3 Hz), 8.02 (d, 1H, J=7.8 & 2.1 Hz), 7.72 (t, 1H, J=8.2 & 2 Hz), 7.29 (t, 1H, J=8.4 & 2.1 Hz), 5.42 (bs, 2H), 4.60 (bs, 2H)。

步驟-II：4-((2*Z*)-2-[胺基(吡啶-2-基)次甲基]胼基}羰基)

**哌啶-1-甲酸第三丁酯**

經 30 min 之時間將羰基二咪唑 (1 當量) 以小份添加至 37 g (167 mM) 1-(第三丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸於二氯甲烷 (300 ml) 中之溶液中。隨後將吡啶-2-甲醯亞肼醯胺添加至反應混合物中且在室溫下攪拌 3 小時。將二氯甲烷蒸發且隨後將反應物質在水中攪拌 30 min。將所沈澱之固體過濾且乾燥以提供所要化合物。

MS (M+1): 348.07

**1** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.75 (s, 1H), 8.56 (d, 1H, J=4.5 Hz), 8.10 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.75 (dt, 1H, J=8.2 & 1.3 Hz), 7.34 (dt, 1H, J=7.9 & 1.5 Hz), 4.18 (bs, 2H), 3.46 (s, 1H), 2.88 (t, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

**步驟-III: 4-[5-(吡啶-2-基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯**

在 220°C 下在氮氣氛中將 45 g (129 mM) 步驟 II 中所獲得之 4-({(2*Z*)-2-[胺基(吡啶-2-基)次甲基]胍基}羰基)哌啶-1-甲酸第三丁酯熔融 1 小時。隨後使反應物冷卻至 150°C 且添加乙醇直至固體溶解。隨後蒸發乙醇以得到所要化合物。

MS (M+1): 330.5

**1** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.11 (s, 1H), 8.74 (dd, 1H, J=4.8 & 1.3 Hz), 8.17 (dt, 2H, J=8.2 & 2.1 Hz), 7.66 (dt, 1H, J=8.0 & 1.3 Hz), 3.34 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.28 (s, 9H)。

**步驟-IV：2-[3-(哌啶-4-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基]吡啶二鹽酸鹽**

將HCl於中二噁烷之100 ml溶液添加至39 g(111 mM)4-[5-(吡啶-2-基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯於甲醇(50 ml)中之溶液中且在室溫下攪拌3小時。隨後將所沈澱之固體過濾且用冷乙腈洗滌以獲得呈白色固體狀之2-[3-(哌啶-4-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基]吡啶二鹽酸鹽。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ 9.11 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.74 (dd, 1H, J=4.8 & 1.3 Hz), 8.17 (dt, 2H, J=8.2 & 2.1 Hz), 7.66 (dt, 1H, J=8.0 & 1.3 Hz), 3.34 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.99 (m, 2H)。

**中間體B：4-[3-(哌啶-4-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基]吡啶**

根據中間體A製備。

**中間體C：2-甲基-6-[3-(哌啶-4-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基]吡啶**

根據中間體A製備。

**中間體D：5-甲基-2-[3-(哌啶-4-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基]吡啶**

根據中間體A製備。

**中間體E：5-氯-2-[3-(哌啶-4-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基]吡啶**

根據中間體A製備。

**中間體F：2-[3-(哌啶-4-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基]嘧啶**

根據中間體A製備。

**中間體G：4-[5-(1,3-噻唑-2-基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]哌啶**

根據中間體A製備。

**中間體H：4-[5-(咪喃-2-基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]哌啶**

根據中間體A製備。

**中間體I**：4-[5-(噻吩-2-基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]哌啶

根據中間體A製備。

**中間體J**：4-[5-(1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]哌啶

**步驟-I**：1*H*-吡咯-2-甲醯亞胼醯胺

將 10 g (108 mM) 1*H*-吡咯-2-脛及甲醇鈉 (1 當量) 於乙醇 (20 ml) 中之溶液攪拌 10 min。隨後添加水合胼 (3 當量) 且將所得反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。隨後將反應物質用水稀釋、用乙酸乙酯萃取、經無水硫酸鈉乾燥且在真空下濃縮以得到所要之化合物。

步驟 II、步驟 III、步驟 IV 類似於中間體 A。

**中間體K**：2-[3-(哌啶-4-基)-1*H*-吡唑-5-基]吡啶

根據中間體A製備。

**中間體L**：2-[3-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]吡啶

中間體L係根據中間體A製備。

**中間體M**：4-(5-苯基-1*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶

中間體M係根據中間體J製備。

**實例 1**：3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶

**步驟 1**：1-[4-(二甲氧基甲基)苯基]-2-苯乙醇

將 2.4 g (0.1 mol) Mg 屑與 2 ml 1-溴-4-(二甲氧基甲基)苯 (0.012 mol) 於 THF (10 ml) 中之混合物在氮氣氛下加熱直至反應起始。之後再緩慢添加溶解於 30 ml THF 中之 14.71 ml (0.088 mol) 1-溴-4-(二甲氧基甲基)苯且使反應混合物回

流 1 h 以完成格林納試劑之形成。在 0°C 下添加 11.70 ml 苯乙醛 (0.1 mol) 於 100 ml THF 中之溶液且添加完成後將反應物回流 2 h。藉由傾倒至 NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液中且用乙酸乙酯萃取來處理混合物。將合併之有機層用鹽水洗滌、經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且在減壓下蒸發溶劑。將黑棕色油狀產物在不進一步純化之情況下用於下一步驟。

### 步驟 2：1-[4-(二甲氧基甲基)苯基]-2-苯乙酮

在 10°C 下將 29.16 g (0.183 mol) 三氧化硫吡啶複合物逐份添加至 33 g 1-[4-(二甲氧基甲基)苯基]-2-苯乙醇於二氯甲烷 (540 ml)、DMSO (140 ml) 及三乙胺 (25.5 ml) 中之溶液中。將混合物緩慢溫至室溫且攪拌 2 h。添加水且將有機相分離、用 1 mol/l HCl 洗滌、用 5% w/w 硫代硫酸鈉溶液及飽和 NaCl 洗滌 3 次。將合併之有機相經硫酸鈉乾燥且使溶劑蒸發。經矽膠管柱層析 (正己烷/EtOAc) 純化殘餘物。

MS (M+1): 271

特徵 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, dDMSO) 信號：8.1 ppm (d, 2H); 7.6 ppm (d, 2H); 5.4 ppm (s, 1H), 4.3 (s, 2H)。

### 步驟 3：4-[溴(苯基)乙醯基]苯甲醛

將 3.0 g 1-[4-(二甲氧基甲基)苯基]-2-苯乙酮 (0.011 mol) 於 60 ml 乙酸乙酯及 60 ml 氯仿中之溶液加熱至回流。經 2 h 時間在氮氣氛下以小份添加 4.96 g (0.022 mol) 粉末溴化銅。繼續回流 1 h 直至綠色及黑色溴化銅消失，隨後將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土過濾。使溶劑蒸發且經矽膠 (正己烷/EtOAc) 純化殘餘物。

MS (M+ -Br) : 223

特徵  $^1\text{H}$  NMR(300 MHz, dDMSO)信號 : 10.0 ppm (s, 1H); 8.3 ppm (d, 2H); 8.0 ppm (d, 2H); 7.2 ppm (s, 1H)。

**步驟4 : 4-(3-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯甲醛**

在 90°C 下將 4.6 g 4-[溴(苯基)乙醯基]苯甲醛及 1.64 g 嘧啶-2-胺於 140 ml DMF 中攪拌 4 h。使 DMF 蒸發且將殘餘物懸浮於乙酸乙酯中隔夜，藉由過濾收集。

MS (M+1): 300

特徵  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, dDMSO)信號 : 10 ppm (s, 1H), 7.0 ppm (1H)。

**步驟5 : 3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶**

將 0.14 ml 三乙胺添加至 156 mg 4-(3-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯甲醛於 10 ml 甲醇中之溶液中。向此溶液中添加 140 mg 2-(5-哌啶-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶二鹽酸鹽(根據 US4011218 或 WO2005100344 中所述之程序由 4-(肼基羰基)哌啶-1-甲酸第三丁酯及吡啶-2-腈製備之中間體 A)之溶液，之後添加 0.07 ml 冰醋酸及 198 mg  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。在室溫下攪拌所得混合物。在 2、4 及 20 小時之後添加額外三份 198 mg  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。24 h 之後藉由蒸發移除溶劑且藉由矽膠層析(二氯甲烷/甲醇)純化殘餘物。

MS (M+1): 513

特徵  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, dDMSO)信號 : 8.6 ppm (1H); 7 ppm (1H); 3.5 ppm (s, 2H)。

**實例 2 : 3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶**

實例 2 係以根據實例 1 之方式藉由在步驟 4 中使用吡啶-2-胺來製備。

MS (M+1): 512

特徵  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, dDMSO)信號 : 8.7 ppm (1H); 6.9 ppm (1H); 3.5 ppm (s, 2H)。

**實例 3 : 7-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪**

實例 3 係以根據實例 1 之方式藉由在步驟 4 中使用 1,2,4-三嗪-3-胺來製備。

MS (M+1): 514

特徵  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz, dDMSO)信號 : 8.0 ppm (1H); 7.9 ppm (1H); 3.5 ppm (s, 2H)。

**實例 4 : 3-苯基-2-(4-{[4-(3-吡嗪-2-基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶**

此實例係以類似於 1 之方式藉由在最後步驟中使用市售 2-(5-哌啶-4-基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡嗪來製備。

分析數據

MS (M+1): 515

特徵  $^1\text{H}$  NMR(400 Hz, dDMSO)信號 : 9.2 ppm (s, 1H); 7.1 ppm (dd, 1H); 3.5 ppm (s, 2H)。

**實例 5 : 3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-脞**

此實例係以根據實例1之方式藉由在第一步驟中使用2-胺基菸鹼腈來製備。

MS (M+1): 537.23

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.675 (dd, *J*=7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.073 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.945-7.87 (m, 2H), 7.65 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 3H), 7.444-7.419 (m, 3H), 7.345 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 7.010 (t, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.16-3.12 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 2H), 2.15-1.96 (m, 3H)。

**實例6：6-溴-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶**

**步驟1：4-(6-溴-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲醛**

將3.3 mMol (2-溴-2-苯基-乙醯基)-苯甲醛及1.2當量之5-溴-吡啶-2-基胺溶解於10 ml DMF中。將反應混合物在100°C下加熱18小時。使反應混合物冷卻且添加水。隨後將其用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥且濃縮。藉由管柱層析純化粗產物以得到所要化合物。

MS (M+1): 377.27, 379.27。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.950 (s, 1H), 8.1 (dd, *J*=1.8 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.86-7.76 (m, 4H), 7.72(dd, *J*=9.3 Hz, 0.6 Hz, 1H), 7.6-7.54 (m, 5H), 7.5 (dd, *J*=9.3 Hz, 1.8 Hz, 1H)。

**步驟2：[4-(6-溴-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]甲醇**

在0°C下將NaBH<sub>4</sub>(1.5當量)添加至4-(6-溴-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲醛(0.795 mM)於15 mL甲醇中之經攪

拌溶液中且使反應物在室溫下攪拌1小時。使反應物濃縮且用水中止反應。將沈澱之固體過濾且乾燥以得到所要產物。

MS (M+1): 379.27, 381.27。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.1 (dd, *J*=1.8 Hz, 0.6 Hz, 1H), 7.7-7.525 (m, 8H), 7.5 (dd, *J*=8.4 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.2 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.4 (bs, 1H), 4.5 (s, 2H)。

步驟3：6-溴-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶

在0°C下向0.52 mM [4-(6-溴-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]甲醇於15 mL二氯甲烷中之經攪拌溶液中添加甲烷磺醯氯(1.1當量)，之後添加三乙胺(1.5當量)。可使反應混合物在室溫下攪拌3 h。將反應物用水中止反應且用DCM萃取。將有機層乾燥且濃縮。隨後將其在不進一步純化之情況下用於接下來之反應中。將粗產物溶解於5 mL DMF中。向此溶液中添加2-(5-哌啶-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶二鹽酸鹽(1當量)、三乙胺(4當量)。將反應混合物在80°C下加熱3 h。將反應混合物用水中止反應且用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥且濃縮。用戊烷濕磨所獲得之粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1): 590.13, 592.07。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14.2-14.0 (bs, 1H), 8.7(d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.1-7.9 (m, 3H), 7.7-7.5 (m, 8H), 7.4 (dd, *J*=9.3 Hz, 1.8 Hz, 2H), 7.2 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.5 (s, 2H), 2.8 (d, 2H)

2.8-2.7 (m, 1H), 2.1 (t, 2H), 2.0 (t, 2H), 1.8 (t, 2H)。

**實例 7：6-氯-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶**

此化合物係根據實例 6 藉由在步驟 1 中使用 5-氯吡啶-2-胺來製備。

MS (M+1): 546.20, 548.20。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.7 (s, 1H), 8.2 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 8.0 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.8 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.6-7.5 (m, 6H), 7.5 (dd, *J*=7.8 Hz, 2.1 Hz, 2H), 7.2 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.2 (dd, *J*=9.3 Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.5 (s, 2H), 3.0-2.8 (m, 3H), 2.1-1.9 (m, 6H)。

**實例 8：8-甲基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶**

此化合物係根據實例 6 藉由在步驟 1 中使用 3-甲基吡啶-2-胺來製備。

MS (M+1): 526.27。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.7 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 8.2 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.9-7.7 (m, 2H), 2.2-1.9 (m, 7H), 7.6 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.5-7.5 (m, 5H), 7.3 (t, *J*=5.7 Hz, 1H), 7.2 (d, *J*=8.1 Hz, 3H), 7.0 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 6.7 (t, *J*=6.9 Hz, 1H), 3.5 (s, 2H), 3.0-2.8 (m, 2H), 2.7 (s, 3H)。

**實例 9：3-(4-氯苯基)-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶**

**步驟 1：4-[3-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯甲醛**

將 0.46 g (1.5 mM) 4-(3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲醛 (如 Sundberg 等人; J. Heterocyclic Chem., 25, 129, 1988 所述製備) 溶解於 5 mL 甲苯中。向此混合物中添加 4-氟苯基酮酸 (1.5 當量)，之後添加 10 重量% 之肆三苯基磷鈣(0)、 $K_2CO_3$  (3 當量) 及乙醇水混合物 (4 mL)。在 90°C 下將反應混合物加熱 4-6 h。將反應物冷卻至室溫且添加 20 mL 水且將反應混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1): 317.33。

$^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.9 (s, 1H), 8.0 (d,  $J=6.9$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J=6.6$  Hz, 2H), 7.8 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 6.9 (dt,  $J=6.9$  Hz, 1.2 Hz, 1H)。

步驟 2: 3-(4-氟苯基)-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶

將三乙胺 (2 當量) 添加至 0.1 g (0.31 mM) 4-[3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯甲醛於 5 mL THF 中之溶液中。將反應混合物攪拌 5 分鐘。向此溶液中添加 2-(5-哌啶-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶二鹽酸鹽 (1.5 當量)、之後添加乙酸 (2.5 當量)。將反應混合物攪拌 10 分鐘。經 40 分鐘之時間向此混合物中添加  $NaBH(OAc)_3$  (6 當量)。將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇中止反應且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於氯仿中且用水洗滌、乾燥且濃縮。經急驟管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1): 530.27。

$^1\text{H}$  NMR(CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.7 (d, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.9 (dt,  $J=1.8$  Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.6-7.7 (m, 3H), 7.2-7.5 (m, 8H), 6.9 (dt,  $J=6.9$  Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.9 (s, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.7 (t, 2H), 2.1 (m, 4H), 2.0 (m, 2H)。

**實例 10：5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑**

**步驟 1：4-(苯乙醯基)苯甲酸甲酯：**

將 33 g 4-(1-羥基-2-苯基乙基)苯甲酸甲酯(如 Berk 等人；J. Org. Chem. 1988, 53, 5791 所述製備)溶解於 200 mL 二氯甲烷中。使溶液冷卻至 0°C-10°C。向此溶液中添加 DMSO(10 當量)及三乙胺(1.5 當量)，之後添加 1.5 當量吡啶-三氧化硫複合物。將反應物在室溫下攪拌隔夜，添加 200 ml 水。隨後添加乙酸乙酯且將有機層分離、乾燥且濃縮以獲得粗化合物。藉由管柱層析純化該粗化合物以獲得所要化合物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.15 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.06 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.40-7.19 (m, 5H), 4.44 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

**步驟 2：4-[溴(苯基)乙醯基]苯甲酸甲酯：**

將 4-(苯乙醯基)苯甲酸甲酯(3.8 g, 14.9 mM)溶解於 300 mL 乙酸乙酯/氯仿混合物中。使反應混合物回流且經 2 h 之時間逐份添加溴化銅(2 當量)，同時不斷用氮氣淨化。使反應混合物再回流 4 h。將反應混合物冷卻、過濾且蒸發。

藉由管柱層析純化粗產物。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.6-7.3 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 3.87 (s, 3H)。

**步驟 3：4-(5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)苯甲酸甲酯**

在  $90^\circ\text{C}$  下將 0.7 g (2.1 mM) 4-[溴(苯基)乙醯基]苯甲酸甲酯及 2-胺基噻唑 (2.5 當量) 於 20 ml DMF 中攪拌 6 h。將 DMF 蒸發且藉由管柱層析純化粗產物。

MS (M+1): 335.27。

●  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.9 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.7 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 7.6 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.4-7.6 (m, 5H), 7.3 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 3.8 (s, 3H)。

**步驟 4：[4-(5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)苯基]甲醇：**

將 0.12 g (0.36 mM) 4-(5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)苯甲酸甲酯溶解於 8 mL 無水 THF 中。在  $0^\circ\text{C}$  下向此溶液中添加氫化鋁 (5 當量)。使反應混合物達到室溫且攪拌 2 h。隨後將其用硫酸鈉飽和溶液中止反應且過濾。蒸發濾液且於乙酸乙酯中萃取。將有機層乾燥且濃縮以獲得所要化合物。

MS (M+1): 307.27。

●  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.7 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 7.5-7.4 (m, 7H), 7.3 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 7.2 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 5.2 (t,  $J=5.7$  Hz, 1H), 4.5 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H)。

**步驟 5：5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌**

**啖-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑**

在 0°C 下將甲磺醯氯 (1.5 當量) 添加至 0.12 g (0.39 mM) [4-(5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-6-基)苯基]甲醇於 5 mL 二氯甲烷中之經攪拌溶液中，之後添加三乙胺 (2.5 當量)。使反應混合物在室溫下攪拌 3 h。將反應物用水中止反應且用 DCM 萃取。將有機層乾燥且濃縮。隨後將其在不進一步純化之情況下用於接下來之反應中。將粗產物溶解於 4 mL DMF 中。向此溶液中添加 2-(5-啖啖-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啖二鹽酸鹽 (1.2 當量)、NaHCO<sub>3</sub> (4 當量)。將反應混合物在室溫下攪拌 12 h 且隨後在 80°C 下加熱 3 h。將反應混合物用水中止反應且用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥且濃縮。藉由添加醚 HCl 使所獲得之粗產物轉化為其 HCl 鹽。將所獲得之固體用丙酮/甲醇洗滌以獲得所要化合物。

MS (M+1): 518.2。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O): δ 8.7 (d, *J*=5.7 Hz, 1H), 8.5 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.4 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.0-7.9 (m, 1H), 7.8 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.3 (s, 2H), 3.6 (br d, *J*=12 Hz, 2H), 7.6-7.40 (m, 10H), 3.4-3.2 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 2H), 2.1-1.9 (m, 2H), 2.3 (br d, *J*=12.6, 2H)。

**實例 11：5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啖啖-2-基-1,2,4-三唑-3-基)啖啖-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑**

**步驟 1：4-(5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯甲酸甲酯**

在 90°C 下將 0.7 g (2.1 mM) 4-[溴(苯基)乙醯基]苯甲酸甲酯

(如根據實例10所述製備)及2-胺基噻二唑(2當量)於15 ml DMF中攪拌6 h。蒸發DMF且將殘餘物懸浮於乙酸乙酯中隔夜。藉由過濾收集所要之產物。

MS (M+1): 336.20。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.2 (s, 1H), 7.91 (d, 2H,  $J=7.2$  Hz), 7.7 (d, 2H,  $J=6.9$  Hz), 7.5-7.4 (m, 5H), 3.8 (s, 3H)。

**步驟2：[4-(5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯基]甲醇：**

將4-(5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯甲酸甲酯(0.25 g, 0.77 mM)溶解於25 mL DCM中。在室溫下向此溶液中添加DIBAL(5當量)。將反應混合物攪拌20 min。將反應混合物用DCM稀釋且將有機層用水洗滌。將有機層乾燥且濃縮以獲得呈白色固體狀之所要化合物。

MS (M+1): 308.20。

$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9.02 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 4H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.32 (d, 2H,  $J=9$  Hz), 4.6 (s, 2H)。

**步驟3：5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑：**

在0°C下將甲磺醯氯(1.5當量)添加至0.21 g(0.684 mM)[4-(5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯基]甲醇於15 mL 二氯甲烷中之經攪拌溶液中，之後添加三乙胺(2.0當量)。可使反應混合物在室溫下攪拌3 h。濃縮反應物。隨後將其在不進一步純化之情況下用於接下來之反應中。將粗產物溶解於10 mL DMF中。向此溶液中添加2-(5-哌啶-[1,2,4])

三唑-3-基)-吡啶二鹽酸鹽(2.5當量)、三乙胺(3當量)。將反應混合物在80°C下加熱8 h。將反應混合物用水中止反應且用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥且濃縮。藉由管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1): 519.27。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 8.67 (d, 1H, *J*=4.2 Hz), 8.5 (s, 1H), 8.1 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 7.8 (dt, 1H, *J*=7.8, 8.1 Hz), 7.66-7.62 (m, 4H), 7.4-7.2 (m, 6H), 3.59 (s, 2H), 3.0 (d, 2H), 2.9 (t, 1H), 2.1-1.9 (m, 6H)。

**實例 12：6-溴-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶**

步驟 1：4-(6-溴-3-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯甲醛

將 0.15 g(0.5 mM)4-[溴(苯基)乙醯基]苯甲醛及 2.0 當量 5-溴嘧啶-2-胺溶解於 6 ml DMF 中。將反應混合物在 90°C 下加熱隔夜。將反應混合物冷卻且添加水。隨後將其用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥且濃縮。藉由管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1): 378.27, 380.27。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.0 (s, 1H), 8.7 (d, 1H, *J*=2.4 Hz), 8.6 (d, 1H, *J*=2.4 Hz), 7.9 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 7.8 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.5-7.6 (m, 5H)。

**步驟 2：6-溴-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶**

將三乙胺(2當量)添加至 0.044 g(0.116 mM)4-(6-溴-3-苯

基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯甲醛於3 mL THF中之溶液中。將反應混合物攪拌5分鐘。向此溶液中添加2-(5-哌啶-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶二鹽酸鹽(1.5當量)、之後添加乙酸(2.5當量)。將反應混合物攪拌10分鐘。經40分鐘之時間向此混合物中添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6當量)。將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇中止反應且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於氯仿中且用水洗滌、乾燥且濃縮。經急驟管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1): 591.27, 593.13。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.63 (d, 1H,  $J=4.8$  Hz), 8.61 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz), 8.57 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz), 8.1 (d, 1H,  $J=7.8$  Hz), 7.9 (t, 1H,  $J=7.5$  Hz, 1.9 Hz), 7.59-7.61 (m, 5H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.3 (d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 3.7 (s, 2H), 3.1 (d, 2H), 2.9 (t, 1H), 2.4 (t, 2H), 2.1 (d, 2H), 2.0 (t, 2H)。

**實例 13**：8-甲氧基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶

實例 13 係根據實例 12 來製備。

MS (M+1): 542.20。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.64 (d, 1H,  $J=4.2$  Hz), 8.06 (d, 1H,  $J=8.1$  Hz), 7.91 (dt, 1H,  $J=7.8, 7.5$  Hz), 7.5-7.7 (m, 6H), 7.42-7.44 (m, 3H), 7.33 (d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 6.82 (t, 1H), 6.75 (d, 1H,  $J=7.5$  Hz), 4.06 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.1 (q, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 2.12 (d, 2H), 2.02 (t, 2H)。

**實例 14**：3-(3-氟苯基)-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-

**基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶**

實例 14 係根據實例 9 來製備。

MS (M+1): 530.20。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.7 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=6.9 Hz, 1H), 8.0 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.0 (m, 1H) 7.7-7.6 (m, 2H), 7.5 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.4-7.2 (m, 7H), 6.9 (t, 1H), 3.5 (s, 2H), 2.9 (d, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.1 (t, 2H), 1.9 (d, 2H), 1.8 (t, 2H)。

**實例 15：3-(4-甲氧基苯基)-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶**

實例 15 係根據實例 9 藉由在步驟 1 中使用 4-甲氧基苯基酮酸來製備。

MS (M+1): 542.27。

<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 8.7 (d, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.9 (dt, *J*=1.8 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.6-7.7 (m, 3H), 7.2-7.5 (m, 8H), 6.9 (dt, *J*=6.9 Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.1 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 3 (m, 1H), 2.7 (t, 2H), 2.1 (m, 4H), 2.0 (m, 2H)。

**實例 16：3-吡啶-4-基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶****步驟 1：4-(3-吡啶-4-基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲醛**

將 0.2 g(0.9 mM)4-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基苯甲醛(如 Sundberg 等人；J. Heterocyclic Chem., 25, 129, 1988 所述製備)溶解於 5 mL 二噁烷中。向此溶液中添加 CsCO<sub>3</sub>(1.1 當量)、乙酸鈣(8 mol%)、三苯膦(16 mol%)、三乙胺(2 當量)及 4-溴-吡啶(1.4 當量)。將反應混合物在 100°C 下加熱

(微波)45 min。將反應混合物冷卻至室溫，用DCM稀釋。將有機層用水洗滌、乾燥且濃縮。藉由管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1): 300.33。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10 (s, 1H), 8.8 (d,  $J=4.2$  Hz, 2H), 8.3 (d,  $J=6.9$  Hz, 1H), 7.9 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.7 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.6 (d,  $J=5.7$  Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.4 (m, 1H), 7(dt,  $J=6.9$  Hz, 1.2 Hz, 1H)。

● 步驟2：3-吡啶-4-基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶

將三乙胺(2當量)添加至0.05 g(0.16 mM)4-(3-吡啶-4-基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲醛於5 mL THF中之溶液中。將反應混合物攪拌5分鐘。向此溶液中添加2-(5-哌啶-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶二鹽酸鹽(1.5當量)、之後添加乙酸(2.5當量)。將反應混合物攪拌10分鐘。經40分鐘之時間向此混合物中添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6當量)。將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇中止反應且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於氯仿中且用水洗滌、乾燥且濃縮。經急驟管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1): 513.33。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.7 (d,  $J=1.5$  Hz, 2H), 8.65 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 8.1 (d,  $J=6.9$  Hz, 1H), 8.1 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J=1.8$  Hz,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.7 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 7.3-7.7 (m, 8H), 7.0 (dt,  $J=6.9$  Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.9 (s,

2H), 3 (m, 1H), 2.7 (t, 2H), 2.1 (m, 4H), 2(m, 2H)。

**實例 17：2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-1-基]甲基}苯基)-3-(2-噻吩基)咪唑并[1,2-a]吡啶**

實例 17 係根據實例 9 藉由在步驟中使用 2-噻吩基酮酸而製備。

MS (M+1): 518.20。

<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): δ 8.65 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.1 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 7.9 (m, 1H), 7.8 (dd, *J*=2.1 Hz, 4.5 Hz, 1H), 7.7 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.6 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.3 (m, 2H), 7 (dt, *J*=6.9 Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.9 (s, 2H), 3 (m, 1H), 2.7 (t, 2H), 2.1 (m, 4H), 2 (m, 2H)。

**實例 18：3-(4-氟苯基)-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶**

**步驟 1：1-[4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯基]乙酮**

經 15 min 之時間將於無水乙醚中之 4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯甲腈(15 g, 85.6 mM, 0.2 當量)添加至氯化甲基鎂於乙醚中之經攪拌溶液中。將反應混合物攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至 0°C 且用氯化銨飽和溶液緩慢中止反應。添加乙醚且將經分離之有機層乾燥且濃縮。藉由管柱層析純化粗產物以獲得呈白色固體狀之所要化合物。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.622 (s, 3H), 4.165-4.04 (m, 4H), 5.875 (s, 1H), 7.588 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.987 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。

**步驟 2：4-(溴乙醯基)苯甲醛**

將 5.5 g (28.6 mM) 1-[4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯基]乙酮溶解於丙酮水混合物 (200 mL) 中。添加催化量之 4-甲基苯磺酸且使反應混合物回流 4 h。蒸發有機溶劑且將粗產物於乙酸乙酯中萃取。將有機層乾燥、濃縮以獲得粗產物，將其溶解於乙酸乙酯與氯仿之混合物 (100 mL) 中。使反應混合物回流。向此溶液中逐份添加溴化銅 (2 當量)，同時用 N<sub>2</sub> 氣體淨化。使反應混合物回流 8 h。隨後將其過濾、濃縮且藉由管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

**1** <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.12 (s, 1H), 8.18 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 8.06 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H)。

### 步驟 3：4-咪唑并 [1,2-a] 嘧啶-2-基苯甲醛

將 4-(溴乙醯基) 苯甲醛溶解於丙酮中。向其中添加嘧啶-2-胺 (1 當量)。將反應混合物攪拌隔夜。將沈澱固體濾出且乾燥以獲得呈白色固體狀之所要化合物。

MS (M+1): 224.13。

**1** <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10 (s, 1H), 9 (dd, *J*=6.6 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J*=2.1 Hz, 4.2 Hz, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.3 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 8.0 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.1 (dd, *J*=6.6 Hz, 3.9 Hz, 1H)。

### 步驟 4：4-(3-溴咪唑并 [1,2-a] 嘧啶-2-基) 苯甲醛：

此化合物 13 係根據 Sundberg 等人 (J. Heterocyclic Chem., 25, 129, 1988) 報導之程序來製備。

### 步驟 5：4-[3-(4-氟苯基)咪唑并 [1,2-a] 嘧啶-2-基] 苯甲醛

將 0.225 g (0.74 mM) 4-(3-溴咪唑并 [1,2-a] 嘧啶-2-基) 苯甲

醛溶解於 5 mL 甲苯中。向此混合物中添加 4-氟苯基酮酸 (1.5 當量)，之後添加 10 重量%之肆三苯基磷鈣 (0)、 $K_2CO_3$  (3 當量) 及乙醇水混合物 (4 mL)。將反應混合物在  $90^\circ C$  下加熱 4-6h。將反應物冷卻至室溫且添加 20 mL 水且將反應混合物用乙酸乙酯萃取。將有機層乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析純化粗產物以得到所要化合物。

MS (M+1): 318.33。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.07 (s, 1H), 8.89 (dd,  $J=2.1$  Hz, 6.9 Hz, 1H), 8.68 (dd,  $J=1.8$  Hz, 4.2 Hz, 1H), 8.36 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 8.08 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.26 (dd,  $J=4.2$  Hz, 6.9 Hz, 1H)。

步驟 6: 3-(4-氟苯基)-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

將三乙胺 (2 當量) 添加至 0.23 g (0.72 mM) 4-[3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]苯甲醛於 5 mL THF 中之溶液中。將反應混合物攪拌 5 分鐘。向此溶液中添加 2-(5-哌啶-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶二鹽酸鹽 (1.5 當量)、之後添加乙酸 (2.5 當量)。將反應混合物攪拌 10 分鐘。經 40 分鐘之時間向此混合物中添加  $NaBH(OAc)_3$  (6 當量)。將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇中止反應且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於氯仿中且用水洗滌、乾燥且濃縮。經急驟管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1): 531.27。

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ):  $\delta$  8.7 (m, 2H), 8.5 (d, 1H), 8.1 (d, 1H),

7.9 (dt,  $J=1.8$  Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.7-7.6 (m, 3H), 7.2-7.5 (m, 8H), 6.9 (dt,  $J=6.9$  Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.9 (s, 2H), 3 (m, 1H), 2.7 (t, 2H), 2.1 (m, 4H), 2.0 (m, 2H)。

**實例 19：** 7-甲基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

此實例係根據實例 12 藉由在步驟 1 中使用 4-甲基嘧啶-2-胺來製備。

MS (M+1): 527.13。

①  $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  8.7 (s, 1H), 8.35 (d,  $J=6.9$  Hz, 1H), 8.1 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.6-7.5 (m, 6H), 7.5-7.4 (m, 3H), 7.3 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H), 6.9 (d,  $J=6.9$  Hz, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 2.3 (m, 2H), 2.1-1.9 (m, 4H)。

**實例 20：** 3-(4-甲氧基苯基)-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

此實例係以根據實例 18 之方式藉由在步驟 5 中使用 4-甲

① 氧苯基酰胺來製備。

MS (M+1): 543.27。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  8.65 (d,  $J=4.2$  Hz, 1H), 8.61 (dd,  $J=2.1$  Hz, 4.2 Hz, 1H), 8.4 (dd,  $J=1.9$  Hz, 6.9 Hz, 1H), 8.05 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.73 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H)。

**實例 21：** 6-氯-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

此實例係以根據實例 12 之方式藉由在步驟 1 中使用 5-氯

嘧啶-2-胺來製備。

MS (M+1): 547.20, 549.20。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.65 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 8.60 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.54 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=7.8 Hz 1H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 2H) 7.65-7.57 (m, 3H), 7.55-7.42 (m, 5H), 4.20 (s, 2H), 3.46 (brd, *J*=10.2 Hz, 2H), 3.4-3.35 (m, 1H), 3.1-2.95 (m, 2H), 2.28 (brd, 2H), 2.2-2.0 (m, 2H)。

● **實例 22：6-氟-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶**

此實例係以根據實例 12 之方式藉由在第一步驟中使用 5-氟吡啶-2-胺來製備。

MS (M+1): 530.27。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.65 (brd, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.71-7.55 (m, 5H), 7.49-7.40 (m, 5H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.24-7.12 (m, 1H) 4.08 (s, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 3.00-2.8 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.19-2.00 (m, 2H)。

● **實例 23：6-碘-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶**

此實例係以根據實例 12 之方式藉由在第一步驟中使用 5-碘嘧啶-2-胺來製備。

MS (M+1): 639.13。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.67 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.64 (d, *J*=4.5

Hz, 1H), 8.58 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.91 (dt,  $J=1.8, 7.5$  Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 5H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.34 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 3.8 (s, 2H), 3.11 (d, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.42 (t, 2H), 2.15 (d, 2H), 1.96 (t, 2H)。

**實例 24：**7-甲氧基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

此實例係以根據實例12之方式藉由在第一步驟中使用4-甲氧基-2-胺來製備。

MS (M+1): 543.13。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.64 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.89 (dt,  $J=2.1, 7.8$  Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 5H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.28 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.54 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.12 (d, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.44 (t, 2H), 2.14 (d, 2H), 2.0 (t, 2H)。

**實例 25：**8-溴-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶

此實例係以根據實例12之方式藉由在第一步驟中使用3-溴吡啶-2-胺來製備。

MS (M+1): 590.07, 592.07。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.64 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J=6.6$  Hz, 2H), 7.92 (dt,  $J=1.8$  Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, 6H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.34 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 6.81 (t,

1H), 3.84 (s, 2H), 3.20 (d, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 2.14 (d, 2H), 2.06 (t, 2H)。

**實例 26：8-氯-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪**

此實例係以根據實例 12 之方式藉由在第一步驟中使用 3-氯吡嗪-2-胺來製備。

MS (M+1): 547.20, 549.20。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.64 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.08 (t, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (dt, *J*=1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.68 (t, 3H), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.44-7.57 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.18 (d, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.58 (t, 2H), 2.16 (d, 2H), 2.01 (t, 2H)。

**實例 27：8-甲氧基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪**

此實例係以根據實例 12 之方式藉由在第一步驟中使用 3-甲氧基吡嗪-2-胺來製備。

MS (M+1): 543.07。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.26 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.65 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 5H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.29 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.0 (s, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.28 (t, 2H), 2.08 (d, 2H), 1.90(d, 2H)。

**實例 28：3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶**

此實例係以根據實例12之方式藉由在第一步驟中使用4-(三氟甲基)嘧啶-2-胺來製備。

MS (M+1): 581.13。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.73 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.65 (br d, *J*=3.6 Hz, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.73-7.53 (m, 5H), 7.49-7.38 (m, 4H), 7.37-7.30 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.2-2.9 (m, 3H), 2.7-2.5 (m, 2H), 2.2-1.95 (m, 4H)。

**實例29：3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)嘧啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈**

此實例係以根據實例12之方式藉由在第一步驟中使用2-胺基異菸鹼腈來製備。

MS (M+1): 537.23

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.675 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 8.177 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.019 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.858 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.664 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.608-7.457 (m, 5H), 7.36 (d, 8.1 Hz, 2H), 7.285 (m, 3H), 6.907 (dd, *J*=7.2 Hz, 1.5 Hz, 1H), 3.714 (s, 2H), 3.185-2.155 (m, 9H)。

**3-苯基-2-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]嘧啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈(2E)-丁-2-烯二酸鹽**

將0.714 g反丁烯二酸之溶液添加至於50 ml丙酮中之3.0 g 3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)嘧啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈(如根據實例29所述製備)中。將反應混合物在周圍溫度下攪拌3天。藉由過濾收集所要化合物且將其乾燥。

特徵  $^1\text{H}$  NMR(dDMSO, 300 MHz)信號：8.66 (d, 1H); 8.43 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.61 (m, 5H), 7.41 (t, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.6 (2H)。

**實例 30：3-苯基-2-(4-{[4-(3-吡啶-2-基-吡唑-5-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶**

此實例係以類似於1之方式藉由在最後步驟中使用如 Bioorg. Med. Chem. Lett.; EN; 12; 3; 2002; 383-386 中所述製備之2-(5-哌啶-4-基-吡唑-3-基)吡啶來製備。

分析數據

MS (M+1): 510。

特徵  $^1\text{H}$  NMR(400 Hz, dDMSO)信號：8.4 ppm (d, 1H); 7.1ppm (dd, 1H)。

**實例 31：6-氯-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪**

此實例係以根據實例12之方式藉由在第一步驟中使用6-氯噻嗪-2-胺來製備。

MS (M+1): 547.13。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.65 (d, 1H), 8.278 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 8.014 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59-7.51(m, 7H), 7.41(d,  $J=9.3$  Hz, 3H), 7.3 (d,  $J=7.5$  Hz, 2H), 3.49 (s, 1H), 2.86-2.73 (m, 3H), 2.07 (s, 2H) 1.97-1.76 (m, 5H)。

**實例 32：6-甲氧基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪**

將 NaOCH<sub>3</sub>(10當量)添加至實例 31(0.2 g, 0.366 mM)於 15 mL 甲醇中之懸浮液中且使反應混合物回流 6 h。將反應混合物濃縮且用水中止反應。將所得固體過濾且乾燥以獲得所要化合物。

MS (M+1): 543.13。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.65 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 8.1 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.94-7.9 (m, 2H), 7.6-7.5 (m, 4H), 7.5-7.4 (m, 4H), 7.32 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.9 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.6(s, 2H), 3.04-3.0 (m, 2H), 2.88-2.87 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.07-1.88 (m, 4H)。

**實例 33：3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧醯亞胺醯胺**

在 5°C 下將 KtBuO(10當量)逐份添加至鹽酸羥胺(10當量)於 5 mL 無水 DMSO 中之溶液中。向此溶液中添加實例 5(0.15 g, 0.28 mM)。將反應物攪拌隔夜。將反應混合物用水中止反應且將所得沈澱過濾以獲得 170 mg 粗羥基脘。將此溶解於 3 mL 乙酸中且添加乙酸酐(0.1 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應混合物且將其用乙醚濕磨以獲得乙醯化羥基脘。將此粗產物溶解於甲醇中且向此溶液中添加 10% 之 Pd/C，且將反應混合物在氫氣氛下攪拌 2 h。處理之後，藉由製備型 HPLC 純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1): 554.2。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.75 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 8.50

(s, 1H), 8.37 (d,  $J=6.9$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 8.076 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.71-7.50 (m, 5H), 7.44 (t, 1H), 7.35 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H), 7.14 (t, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.24-3.23 (d, 2H), 3.13-3.1 (d, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 2H)。

**實例 34：2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)-3-(3-噻吩基)咪唑并[1,2-a]嘧啶**

此實例係以根據實例 18 之方式藉由在步驟 5 中使用 3-噻吩基酰胺來製備。

MS (M+1): 519.13。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  8.7 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 8.6 (m, 1H), 8.5 (dd,  $J=1.8, 6.9$  Hz, 1H), 8.1 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.7 (m, 4H), 7.5 (m, 1H), 7.4 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.2 (dd,  $J=1.5, 5.1$  Hz, 1H), 7 (m, 1H), 3.8 (s, 2H), 3.2 (m, 2H), 3 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 2 (m, 2H)。

**實例 35：2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)-3-(2-噻吩基)咪唑并[1,2-a]嘧啶**

此實例係以根據實例 18 之方式藉由在步驟 5 中使用 2-噻吩基酰胺來製備。

MS (M+1): 519.13。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  8.7 (dd,  $J=4.2, 2.1$  Hz, 2H), 8.5 (dd,  $J=1.8, 6.6$  Hz, 1H), 8.1 (d,  $J=8.1$ , 1H), 7.95 (m, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.5 (m, 3H), 7.4 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 4.1 (s, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.1 (m,

2H)。

**實例 36：3-吡啶-4-基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶**

此實例係以根據實例 18 之方式來製備(前 3 個步驟)。後 2 個步驟以根據實例 16 之步驟 1 及 2 之方式進行。

MS (M+1): 514.2。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.8-8.6 (m, 5H), 8.1 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.7 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.6 (m, 4H), 7.4 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 2.2 (m, 2H)。

**實例 37：3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪**

將 40 mg Pd/C(10%)添加至實例 26(0.1 g, 0.18 mM)於 10 mL 甲醇中之溶液中。將反應混合物在室溫下在氫氣氛下攪拌隔夜。將反應混合物經由矽藻土過濾且濃縮。隨後使其藉由管柱層析而純化且用水洗滌以獲得所要化合物。

MS (M+1): 513.20。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 9.05 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.64 (d, *J*=3.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J*=4.8 Hz, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.38 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.19 (d, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.51 (t, 2H), 2.21-1.92 (m, 4H)。

**實例 38：3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌**

**啉-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲醯胺**

將實例 29(0.1 g, 0.018 mM)溶解於 3 mL 濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 中。將其攪拌隔夜且用水中止反應且用 20% w/w NaOH 溶液鹼化。將沈澱固體過濾且乾燥。隨後使其藉由管柱層析而純化以獲得所要化合物。

MS (M+1): 555.13。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.64 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J*=7.8 Hz, 1H) 7.94 (dd, *J*=7.8 Hz, 1.8 Hz, 2H), 7.64-7.54 (m, 5H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.38-7.36 (m, 3 H), 7.33 (s, 2H), 3.30 (bs, 2H), 3.18 (d, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.15-1.93 (m, 4H)。

**實例 39：2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)-3-(1,3-噻唑-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶**

此實例係以根據實例 18(除步驟 5 外)之方式來製備，其中替代鈴木偶合(Suzuki coupling)使用 2-(三丁基錫烷基)-1,3-噻唑進行史帝爾偶合(Stille coupling)。步驟 6 係根據實例 18。

**步驟 5：4-[3-(1,3-噻唑-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]苯甲醛**

將 0.5 g(1.65 mM)4-(3-溴咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯甲醛溶解於 15 mL 1,4-二噁烷中。向此溶液中添加 40%(200 mg)之肆三苯基膦鈣。將反應混合物在 100°C 下加熱 10 min 且添加 2-(三丁基錫烷基)-1,3-噻唑(681 mg, 1.81 mM)。將反應物在同一溫度下加熱(油浴或微波)5 h。使反應物冷卻至室溫且添加 50 mL 水且將反應混合物用乙酸乙酯萃取。將有

機層乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析純化粗產物以得到所要產物。

MS (M+1): 307.20。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.16 (s, 1H), 9.72 (dd, J=1.8, 6.9 Hz, 1H), 8.7 (dd, J=1.8, 4.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J=3.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.81 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H)。

步驟6：2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)-3-(1,3-噻唑-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

MS (M+1): 520.13。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 9.93 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.72 (dd, J=4.2, 2.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J=4.2, 1H), 8.092 (d, J=8.1, 1H), 7.98 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.71 (d, J=8.1, 2H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J=3.3, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.26 (dd, J=4.5, 7.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.14 (m, 2H)。

實例40：3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺

此實例係以根據實例38之方式自實例5製備。

MS (M+1): 555.13。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.63 (d, J=5 Hz, 1H), 8.19-8.13 (m, 2H), 8.07 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.44-

7.40 (m, 1H), 7.29 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.01 (t, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.05-2.98 (br d, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 2H), 2.070-1.950 (m, 3H), 1.950-1.911 (m, 2H)。

**實例 41：3-(2-氟苯基)-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶**

此實例係根據實例 9 在步驟 1 中使用 2-氟苯基酮酸來製備。

MS (M+1): 531.13。

**1**  $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ :  $\delta$  8.64 (dd,  $J=4.2, 1.2$  Hz, 2H), 8.39 (dd,  $J=6.9, 2.1$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.93 (dt,  $J=7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.6-7.7 (m, 3H), 7.2-7.5 (m, 6H), 7.02 (dd,  $J=6.9, 1.2$  Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.18 (d, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.06 (t, 2H), 1.9 (d, 2H), 1.8 (d, 2H)。

**實例 42：6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)-5-(1,3-噻唑-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑**

**步驟 1：4-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基-苯甲醛**

**2** 在  $90^\circ\text{C}$  下將 0.7 g (2.1 mM) 4-(2-溴-乙酰基)-苯甲醛及 2-氨基噻唑 (2 當量) 於 15 ml DMF 中攪拌 6 h。蒸發 DMF 且將殘餘物懸浮於乙酸乙酯中隔夜。藉由過濾收集所要產物。

MS (M+1): 229.13

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  10.0 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 8.04 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 7.9 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H)。

**步驟 2：4-(5-溴-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基)-苯甲醛**

將4-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基-苯甲醛(3.8 g, 14.9 mM)溶解於30 mL乙酸中。將溴(1.1當量)於乙酸(15 mL)中之溶液添加至反應混合物中。在室溫下將反應混合物攪拌3 h。藉由過濾收集所獲得之固體且將其再溶解於水(100 ml)中且藉由氫水中和該溶液。藉由過濾收集所獲得之固體且將其乾燥。

MS (M+1): 307.13, 309.1

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.03(s, 1H), 8.2 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 8.0 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H)。

**步驟3**：(5-噻唑-2-基-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基)-苯甲醛

將0.09 g(0.37 mM)4-(5-溴-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基)-苯甲醛溶解於5 mL 1,4-二噁烷中且添加0.5當量 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ，之後添加2-(三丁基錫烷基)-1,3-噻唑(1.1當量)且將反應混合物加熱至回流24 h。使反應混合物冷卻降至室溫且用10 mL二氯甲烷及15 mL水稀釋。將經分離之有機層用水洗滌且經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥。將粗反應混合物用於下一步驟。

MS (M+1): 312.1

**步驟4**：6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)-5-(1,3-噻唑-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑

將三乙胺(2當量)添加至0.1 g(0.31 mM)4-(5-噻唑-2-基-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基)-苯甲醛於5 mL THF中之溶液中。將反應混合物攪拌5分鐘。向此溶液中添加2-(5-哌啶-[1,2,4]三唑-3-基)-吡啶二鹽酸鹽(1.5當量)、之後添加乙酸

(2.5 當量)。將反應混合物攪拌 10 分鐘。經 40 分鐘之時間向此混合物中添加  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (6 當量)。將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇中止反應且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於氯仿中且用水洗滌、乾燥且濃縮。經急驟管柱純化粗產物以獲得所要化合物。

Mass (M+1): 525.13

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.64 (s, 1H), 8.55 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H), 9.92 (t,  $J=9.3, 9.2$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J=6.6$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H), 7.4 (d,  $J=3.3$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 3.8 (s, 2H), 3.2 (d, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.5 (t, 2H), 2.14 (d, 2H), 2.00 (d, 2H)。

**實例 43**：5-(1,3-噁唑-2-基)-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑

此實例係根據實例 42 藉由在步驟 3 中使用 2-(三丁基錫烷基)-1,3-噁唑來製備。

MS (M+1): 509.13。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.62 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 8.41 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.81 (d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.34 (d,  $J=4.2$  Hz, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.19 (d, 2H), 3.0 (m, 1H), 2.4 (t, 2H), 2.1 (d, 2H), 2.0 (d, 2H)。

**實例 44**：6,8-二氟-3-苯基-2-{4-[4-(5-吡啶-2-基-4H-[1,2,4]

**三唑-3-基)-哌啶-1-基甲基]-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶**

實例 44 係根據實例 12 來製備。

MS (M+1) : 548.20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.64 (dd, J=4.2, 1.2 Hz, 2H), 8.39 (dd, J=6.9, 2.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.93 (dt, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.6-7.7 (m, 3H), 7.2-7.5 (m, 6H), 7.02 (dd, J=6.9, 1.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.18 (d, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.06 (t, 2H), 1.9 (d, 2H), 1.8 (d, 2H)。

**實例 45 : 2-甲基-5-苯基-6-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑**

實例 45 係根據實例 12 來製備。

MS (M+1): 533.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (d, J=3 Hz, 1H), 8.17 (d, J=6 Hz, 1H), 7.9-7.2 (m, 12H), 3.6 (s, 2H), 3.1-2.8 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.4-1.9 (m, 6H)。

**實例 46 : 2-甲基-5-苯基-6-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑**

實例 46 係根據實例 12 來製備。

MS (M+1) : 532.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.651 (d, 1H), 8.089 (d, J=7.8, Hz 1H), 7.954 (t, J=1.5 Hz 1H), 7.523-7.456 (m, 7H), 7.377-7.217 (m, 4H), 3.760 (s, 2H), 3.082 (d, J=7.8 Hz, 2H), 2.981-2.943 (m, 1H), 2.457 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)

2.243-2.125 (m, 4H)。

**實例 47：**2-(甲基硫基)-5-苯基-6-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

實例 47 係根據實例 12 來製備。

MS (M+1): 565.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.672 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.163 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.828 (t, J=1.2 Hz 1H), 7.637-7.561 (m, 4H), 7.448-7.338 (m, 4H), 7.288 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.552 (s, 2H), 3.012 (d, J=11.1 Hz, 2H), 2.873 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.195-1.970 (m, 6H)。

**實例 48：**5-苯基-6-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-2-(三氟甲基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

實例 48 係根據實例 12 來製備。

MS (M+1): 587.05

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.683 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.177 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.852 (t, J=1.5 Hz 1H), 7.643 (s, 2H), 7.616 (s, 2H), 7.511-7.439 (m, 3H), 7.402-7.32 (m, 3H), 3.637 (s, 2H), 3.065 (d, J=11.1 Hz, 1H), 2.928 (bs, 1H), 2.243-2.067 (m, 6H)。

**實例 49：**3-苯基-2-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈(2Z)-丁-2-烯二酸鹽

將 0.714 g 丙二酸於 10 ml 丙酮中之溶液逐滴添加至於 50 ml 丙酮中之 3.0 g 3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈(如根據實例 29 所述製備)中。將反應混合物在周圍溫度下攪拌 18 h。藉由過濾收集所要化合物且將其乾燥。

特徵  $^1\text{H}$  NMR(dDMSO, 300 MHz)信號：8.68 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.70 (m, 5H), 7.63 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.0 (2H)。

● **實例 50**：7-甲基-3-苯基-2-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶

實例 50 係根據實例 12 來製備。

MS (M+1): 526.13

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):-  $\delta$  8.65 (bs, 1H), 8.02 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.9 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.46-7.60 (m, 7H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.1 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.9 (d, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.71-2.07 (m, 6H)。

● **實例 51**：2-乙基-5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

實例 41 係根據實例 12 來製備。

MS (M+1): 547.07

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):-  $\delta$  8.67 (s, 1H), 8.18 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.9-7.25 (m, 12H), 3.56 (s, 2H), 3.1-2.8 (m, 3H), 2.3-1.9 (m, 6H), 1.43 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.9 (m, 2H)。

**實例 52**：'6-溴-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-4H-1,2,4-三

啞-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-脒

實例 52 係根據實例 12 來製備。

MS (M+1): 417.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.7 (s, 1H), 8.0-8.2 (m, 4H), 7.8 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 4H), 7.2-7.4 (m, 5H), 3.9 (s, 2H), 3 - 3.3 (m, 3H), 2-2.6 (m, 6H)。

實例 53: '6-甲基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-4H-1,2,4-三啞-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪

實例 53 係根據實例 12 來製備。

MS (M+1) : 527.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.6 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.3-7.5 (m, 6H), 6.9 (d, 1H), 3.9 (s, 2H), 3.0-3.3 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.0-2.3 (m, 6H)。

實例 54: '7-氯-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-4H-1,2,4-三啞-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶

實例 54 係根據實例 12 來製備。

MS (M+1) : 546.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.7 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.1 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 3H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.3-7.5 (m, 5H), 6.7 (d, 1H), 3.9 (s, 2H), 3.0-3.3 (m, 3H), 2.1-2.8 (m, 6H)。

實例 55: '3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-4-基-1H-1,2,4-三啞-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

將三乙胺(2當量)添加至 0.094 g(0.314 mM)4-(3-苯基咪

唑并[1,2-*a*]嘧啶-2-基)苯甲醛於3 mL THF中之溶液中。將反應混合物攪拌5分鐘。向此溶液中添加4-[3-(哌啶-4-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基]吡啶二鹽酸鹽(1.5當量)(中間體B)、之後添加乙酸(2.5當量)。將反應混合物攪拌10分鐘。經40分鐘之時間向此混合物中添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(6當量)。將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇中止反應且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於氯仿中且用水洗滌、乾燥且濃縮。經急驟管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1) : 513.2

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.66 (d, J=5.7 Hz, 2H), 8.576 (s, 1H), 8.28 (dd, J=6.6, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J=6 Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J=6.3 Hz, 3H), 7.457-7.431 (m, 2H), 7.265-7.216 (m, 2H), 6.880-6.843 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.97 (d, J=10.8 Hz, 3H), 2.182-2.094 (m, 2H), 1.992-1.910 (m, 4H)。

實例 56 : '5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-4-基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-*b*][1,3]噻唑

實例 56 係根據實例 55 來製備。

MS (M+1) : 518.0

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.63 (d, J=6 Hz, 2H), 7.88 (d, J=4.5 Hz, 2H), 7.70 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.55-7.15 (m, 11H), 3.46 (s, 2H), 3.0-2.7 (m, 3H), 2.2-1.7 (m, 6H)。

實例 57 : '3-苯基-2-(4-{[4-(3-吡啶-4-基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-7-脞

實例 57 係根據實例 55 來製備。

MS (M+1) : 537.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.69 (dd, J=4.5 Hz, 1.2 Hz, 2H), 8.123 (s, 1H), 8.011 (dd, J=7.2 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=4.5 Hz, 1.5 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.46-7.4 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.90 (dd, J=6.9 Hz, 1.5 Hz, 1H), 3.60 (m, 3H), 2.44-1.91 (m, 7H)。

● 實例 58 : '3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶

實例 58 係根據實例 55 來製備。

MS (M+1) : 512.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.7 (d, 2H), 8 (m, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.4-7.6 (m, 7H), 7.1-7.3 (m, 3H), 6.8 (t, 1H), 3.6 (s, 2H), 2.7-2.9 (m, 3H), 1.7-2.2 (m, 6H)。

● 實例 59 : '3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-脞

實例 59 係根據實例 55 來製備。

MS (M+1) : 537.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.7 (d, 2H), 8.2 (d, 1H), 8 (d, 1H), 7.2-7.7 (m, 10H), 6.8 (t, 1H), 3.5 (s, 2H), 2.8-3.1 (m, 3H), 1.8-2.3 (m, 6H)。

實例 60 : '5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

實例 60 係根據實例 55 來製備。

MS (M+1) : 519.0

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.22 (s, 1H), 8.65 (d, J=4.5 Hz, 2H), 7.87 (d, J=4.5 Hz, 2H), 7.6-7.3 (m, 7H), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.15-1.7 (m, 6H)。

**實例 61 : 2-[4-({4-[5-(6-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈**

將三乙胺(2當量)添加至 0.150 g(0.464 mM)2-(4-甲醯基苯基)-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈於 3 mL THF 中之溶液中。將反應混合物攪拌 5 分鐘。向此溶液中添加 2-甲基-4-[3-(哌啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]吡啶二鹽酸鹽(中間體 C)(1.5 當量)、之後添加乙酸(2.5 當量)。將反應混合物攪拌 10 分鐘。經 40 分鐘之時間向此混合物中添加 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(6 當量)。將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇中止反應且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於氯仿中且用水洗滌、乾燥且濃縮。經急驟管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1) : 551.2

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.15 (s, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.7 (m, 3H), 7.55 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.3 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.2 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.9 (d, 1H), 3.6 (s, 2H), 3 (d, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2-2.6 (m, 6H)。

**實例 62 : 2-[4-({4-[5-(6-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-**

**基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-脒**

實例62係根據實例61來製備。

MS (M+1) : 551.2

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.15 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.9 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.7 (m, 4H), 7.55 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.3 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.2 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.8 (t, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.6 (s, 3H), 2-2.6 (m, 6H)。

● **實例63：2-[4-({4-[5-(6-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶**

實例63係根據實例61來製備。

MS (M+1) : 527.2

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.237 (dd, J=6.6, 1.8 Hz, 1H), 7.938 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.751-7.668 (m, 3H), 7.598-7.525 (m, 3H), 7.47-7.439 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.193 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.835-6.799 (m, 1H), 3.665 (s, 2H), 3.088-2.938 (m, 3H), 2.583 (s, 3H), 2.351 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.121-2.025 (m, 4H)。

● **實例64：2-[4-({4-[5-(6-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶**

實例64係根據實例61來製備。

MS (M+1) : 526.1

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 4H), 7.4-7.6 (m, 5H), 7.1-7.4 (m, 4H), 6.7(t, 1H), 3.6 (s, 2H),

2.8-3.1 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 1.8-2.4 (m, 6H)。

**實例 65：**'8-甲氧基-2-[4-({4-[5-(6-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡嗪

實例 65 係根據實例 61 來製備。

MS (M+1) : 557.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.65-7.75 (m, 3H), 7.49-7.57 (m, 4H), 7.4-7.48 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.2 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.2 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 2.8-3.2 (m, 3H), 2.6 (s, 3H), 2-2.3 (m, 4H)。

**實例 66：**'6-[4-({4-[5-(6-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑

實例 66 係根據實例 61 來製備。

MS (M+1) : 532.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 7.94 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.75-7.15 (m, 13H), 6.81 (d, J=4.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.05-2.75 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.2-1.8 (m, 6H)。

**實例 67：**'6-[4-({4-[5-(6-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

實例 67 係根據實例 61 來製備。

MS (M+1) : 533.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.54 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.75-7.55 (m, 4H), 7.5-7.15 (m, 8H), 3.58 (s, 2H), 3.1-2.8 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.4-1.9 (m, 6H)。

**實例 68 :** '7-甲氧基-2-[4-({4-[5-(6-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶

實例 68 係根據實例 61 來製備。

MS (M+1) : 557.3

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8 (m, 2H), 7.65-7.75 (m, 3H), 7.4-7.6 (m, 5H), 7.1-7.3 (m, 3H), 6.4 (d, 1H), 4.1 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 2.8-3.1 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 1.9-2.4 (m, 6H)。

**實例 69 :** 6-甲基-2-[4-({4-[5-(6-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪 (467395)

實例 69 係根據實例 61 來製備。

MS (M+1) : 541.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 7.85-7.95 (m, 2H), 7.55-7.75 (m, 5H), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 3.7 (s, 2H), 2.9-3.1 (m, 3H), 2.6 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2-2.3 (m, 6H)。

**實例 70 :** '2-[4-({4-[5-(5-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶

將三乙胺(2當量)添加至 0.110 g(0.367 mM)4-(3-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)苯甲醛於 3 mL THF 中之溶液中。將反應混合物攪拌 5 分鐘。向此溶液中添加 5-甲基-2-[3-(哌啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]吡啶二鹽酸鹽(中間體 D)(1.5

當量)、之後添加乙酸(2.5當量)。將反應混合物攪拌10分鐘。經40分鐘之時間向此混合物中添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6當量)。將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇中止反應且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於氯仿中且用水洗滌、乾燥且濃縮。經急驟管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1): 527.13

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):-  $\delta$  8.57-8.55 (q, 1H), 8.43 (bs, 1H), 8.23 (dd,  $J=6.9, 1.8$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.30 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.83-6.79 (q, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.06 (d, 2H), 2.91 (bs, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.72 (bs, 1H), 2.10-1.87 (m, 4H)。

**實例 71:** '2-[4-({4-[5-(5-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈

實例 71 係根據實例 70 來製備。

MS (M+1) : 551.2

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):-  $\delta$  8.5 (s, 1H), 8.1 (d,  $J=6.9$  Hz, 1H), 8 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.6-7.7 (m, 4H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 3.6 (s, 2H), 2.8-3.1 (m, 3H), 2.4 (s, 3H), 1.9-2.2 (m, 6H)。

**實例 72:** '2-[4-({4-[5-(5-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈

實例 72 係根據實例 70 來製備。

MS (M+1) : 551.27

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.50 (bs, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13 (dd, J=7.2 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.67-7.53 (m, 7H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.17 (dd, J=7.2 Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.87-2.72 (m, 3H), 2.11-1.74 (m, 6H)。

**實例 73** : '6-[4-({4-[5-(5-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑

實例 73 係根據實例 70 來製備。

MS (M+1) : 532.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.47 (s, 1H), 8.04 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.65-7.2 (m, 12H), 6.81 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.1-2.8 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.3-1.9 (m, 6H)。

**實例 74** : '6-[4-({4-[5-(5-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

實例 74 係根據實例 70 來製備。

MS (M+1) : 533.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.04 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.68-7.25 (m, 11H), 3.57 (s, 2H), 3.1-2.8 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.3-1.9 (m, 6H)。

**實例 75** : '2-[4-({4-[5-(5-氯吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-脞

將三乙胺(2當量)添加至 0.230 g(0.712 mM)2-(4-甲醯基苯基)-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-脞於 5 mL THF 中之溶液

中。將反應混合物攪拌5分鐘。向此溶液中添加5-氯-2-[3-(哌啶-4-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]吡啶二鹽酸鹽(中間體E)(1.5當量)、之後添加乙酸(2.5當量)。將反應混合物攪拌10分鐘。經40分鐘之時間向此混合物中添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(6當量)。將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇中止反應且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於氯仿中且用水洗滌、乾燥且濃縮。經急驟管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1): 571.2

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.61 (bs, 1H), 8.11 (t, 2H), 7.78-7.58 (m, 2H), 7.71-7.43 (m, 6H), 7.28-7.17 (m, 4 H), 6.85 (t, 1H), 4.88 (bs, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.97 (, 3H), 2.21-1.7 (m, 5H)。

**實例 76:** '2-[4-({4-[5-(5-氯吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶

實例 76 係根據實例 75 來製備。

MS (M+1): 547.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.612 (bs, 1H), 8.55 (q, 1H), 8.24 (dd, *J*=2.1 Hz, 6.9 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=2.1, 8.4 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.48-7.431 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.82 (q, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.98-2.86 (m, 3H), 2.157-1.95 (m, 6H)。

**實例 77:** 3-苯基-2-[4-({4-[5-(嘧啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈

將三乙胺(2當量)添加至 0.130 g(0.582 mM)2-(4-甲醯基  
 苯基)-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腓於 4 mL THF 中之溶液  
 中。將反應混合物攪拌 5 分鐘。向此溶液中添加 2-[3-(哌  
 啶-4-基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基]嘧啶二鹽酸鹽(中間體 F)(1.5  
 當量)、之後添加乙酸(2.5當量)。將反應混合物攪拌 10 分  
 鐘。經 40 分鐘之時間向此混合物中添加 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(6當  
 量)。將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇中止  
 反應且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於氯仿中且用水洗  
 滌、乾燥且濃縮。經急驟管柱層析純化粗產物以獲得所要  
 化合物。

MS (M+1) : 538.2

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.15 (s, 1H), 7.9 (m, 2H),  
 7.7 (m, 3H), 7.55 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.3 (d, J=8.1 Hz,  
 2H), 7.2 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.9 (d, 1H), 3.6 (s, 2H), 3 (d,  
 2H), 2.9 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2-2.6 (m, 6H)。

**實例 78** : 3-苯基-2-[4-({4-[5-(嘧啶-2-基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-  
 基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腓

實例 78 係根據實例 77 來製備。

MS (M+1) : 538.2

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.92 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.45  
 (s, 1H), 8.13 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.53-7.66 (m, 9H), 7.29 (d,  
 J=7.8 Hz, 2H), 7.15-7.18 (dd, J=1.5 Hz, 6.9 Hz, 2H), 3.49  
 (s, 2H), 2.85 (bs, 2H), 1.755-2.101 (m, 5H)。

**實例 79** : '3-苯基-2-(4-{4-(5-嘧啶-2-基-1*H*-1,2,4-三唑-3-

**基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶**

實例 79 係根據實例 77 來製備。

MS (M+1) : 514.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.88 (d, J=4.2 Hz, 2H), 8.564 (s, 1H), 8.24 (dd, J=7.5, 1.8 Hz 1H), 7.70 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.611-7.516 (m, 3H), 7.467-7.435 (m, 2H), 7.326 (m, 1H), 7.282-7.255 (m, 2H), 6.835-6.799 (m, 1H), 3.604 (s, 2H), 3.01 (d, J=11.1 Hz, 3H), 2.356-2.063 (m, 6H)。

● **實例 80 : '3-苯基-2-(4-{[4-(5-嘧啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶**

實例 80 係根據實例 77 來製備。

MS (M+1) : 513.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.0 (s, 2H), 8 (d, 1H), 7.4-7.7 (m, 9H), 7.1-7.3 (m, 3H), 6.9 (t, 1H), 3.5 (s, 2H), 2.6-3.2 (m, 3H), 1.7-2.3 (m, 6H)。

● **實例 81 : '5-苯基-6-(4-{[4-(5-嘧啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑**

實例 81 係根據實例 77 來製備。

MS (M+1) : 519.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.91 (d, J=4.2 Hz, 2H), 7.7 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.6-7.18 (m, 12H), 3.46 (s, 2H), 2.88-2.63 (m, 3H), 2.22-1.74 (m, 6H)。

**實例 82 : '5-苯基-6-(4-{[4-(5-嘧啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑**

實例 82 係根據實例 77 來製備。

MS (M+1) : 520.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.90 (d, J=4.8 Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.65-7.25 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.1-2.9 (m, 3H), 2.25-1.95 (m, 6H)。

**實例 83 :** '6-甲基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-噻啉-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啉-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪

實例 83 係根據實例 77 來製備。

MS (M+1) : 528.2

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 9.0 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.3-7.6 (m, 8H), 6.9 (d, 1H), 4.1 (s, 2H), 3.1-3.4 (m, 3H), 2.8 (m, 3H), 2.5 (s, 1H), 2.2-2.4 (m, 3H)。

**實例 84 :** '3-苯基-2-[4-({4-[5-(1,3-噻唑-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]哌啉-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]噻啉

將三乙胺(2當量)添加至 0.340 g(1.137 mM)4-(3-苯基咪唑并[1,2-a]噻啉-2-基)苯甲醛於 7 mL THF 中之溶液中。將反應混合物攪拌 5 分鐘。向此溶液中添加 4-[5-(1,3-噻唑-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]哌啉二鹽酸鹽(中間體 G)(1.5 當量)、之後添加乙酸(2.5 當量)。將反應混合物攪拌 10 分鐘。經 60 分鐘之時間向此混合物中添加 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(6 當量)。將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇中止反應且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於氯仿中且用水洗滌、乾燥且濃縮。經急驟管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1) : 519.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.567 (s, 1H), 8.26 (d, J=6 Hz 1H), 7.92 (d, J=3 Hz 1H), 7.67 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.549-7.364 (m, 6H), 7.227 (s, 2H), 6.852-6.816 (m, 1H), 3.585 (s, 2H), 2.99 (d, 3H), 2.211-1.971 (m, 6H)。

**實例 85** : '3- 苯基 -2-[4-({4-[5-(1,3- 噻唑 -2- 基 )-4H-1,2,4- 三 噻 -3- 基 ] 哌 啶 -1- 基 } 甲 基 ) 苯 基 ] 咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶

實例 85 係根據實例 84 來製備。

MS (M+1) : 518.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 7.9-8.1 (m, 2H), 7.7(d, 1H), 7.4-7.7 (m, 8H), 7.1-7.3 (m, 3H), 6.8 (t, 1H), 3.6 (s, 2H), 2.7-3.1 (m,3H), 1.8-2.3 (m,6H)。

**實例 86** : '3- 苯基 -2-[4-({4-[5-(1,3- 噻唑 -2- 基 )-4H-1,2,4- 三 噻 -3- 基 ] 哌 啶 -1- 基 } 甲 基 ) 苯 基 ] 咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶 -8- 脞

實例 86 係根據實例 84 來製備。

MS (M+1) : 543.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.2 (d, 1H), 8 (s, 1H), 7.6-7.7 (m, 3H), 7.4-7.6 (m, 6H), 7.2-7.4 (m, 2H), 6.8 (t, 1H), 3.6 (s, 2H), 2.8-3.1 (m, 3H), 1.9-2.3 (m, 6H)。

**實例 87** : '5- 苯基 -6-[4-({4-[5-(1,3- 噻唑 -2- 基 )-4H-1,2,4- 三 噻 -3- 基 ] 哌 啶 -1- 基 } 甲 基 ) 苯 基 ] 咪 唑 并 [2,1-b][1,3] 噻 唑

實例 87 係根據實例 84 來製備。

MS (M+1) : 524.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 7.95 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.6-

7.2 (m, 12H), 6.84 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.05-2.85 (m, 3H), 2.3-1.9 (m, 6H)。

**實例 88**：'5-苯基-6-[4-({4-[5-(1,3-噻唑-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

實例 88 係根據實例 84 來製備。

MS (M+1): 525.07

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):-  $\delta$  8.55 (s, 1H), 7.94 (d,  $J=3$  Hz, 1H), 7.65-7.25 (m, 11H), 3.58 (s, 2H), 3.1-2.8 (m, 3H), 2.3-1.8 (m, 6H)。

**實例 89**：'3-苯基-2-[4-({4-[5-(1,3-噻唑-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-脞

實例 89 係根據實例 84 來製備。

MS (M+1) : 543.13

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):-  $\delta$  8.101 (s, 1H), 8.023 (dd,  $J=7.2$  Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.966 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.611-7.559 (m, 3H), 7.479-7.448 (m, 3H), 7.31 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 6.908 (dd,  $J=7.2$  Hz,  $J=1.8$  Hz, 1H), 3.615 (s, 2H), 3.053-2.915 (m, 4H), 2.24-1.993 (m, 7H)。

**實例 90**：'2-[4-({4-[5-(2-呋喃基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-脞

將三乙胺(2當量)添加至 0.180 g(0.557 mM)2-(4-甲醯基苯基)-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-脞於 5 mL THF 中之溶液中。將反應混合物攪拌 5 分鐘。向此溶液中添加 4-[5-(呋喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶二鹽酸鹽(中間體 H)(1.5

當量)、之後添加乙酸(2.5當量)。將反應混合物攪拌10分鐘。經60分鐘之時間向此混合物中添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6當量)。將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇中止反應且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於氯仿中且用水洗滌、乾燥且濃縮。經急驟管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1) : 526.13

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):-  $\delta$  8.2 (d, 1H), 7.6-7.7 (m, 3H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.5 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7 (d, 1H), 6.8 (t, 1H), 6.5 (q, 1H), 3.6 (s, 2H), 2.8-3.1 (m, 3H), 1.8-2.3 (m, 6H)。

**實例 91** : '2-[4-({4-[5-(2-呋喃基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶

實例 91 係根據實例 90 來製備。

MS (M+1) : 501.13

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):-  $\delta$  8 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4-7.7 (m, 9H), 7.2-7.3 (m, 3H), 7 (d, 1H), 6.8 (t, 1H), 6.5 (q, 1H), 3.6 (s, 2H), 2.8-3 (m, 3H), 1.8-2.2 (m, 6H)。

**實例 92** : '2-[4-({4-[5-(2-呋喃基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-1-基}甲基)苯基]-6-甲基-3-苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪

實例 92 係根據實例 90 來製備。

MS (M+1) : 516.13

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):-  $\delta$  7.9 (d, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.4-7.5 (m, 4H), 7.2-7.3 (m, 2H), 6.9-7 (m, 2H), 6.5 (q, 1H),

3.6 (s, 2H), 2.8-3.1 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 1.9-2.2 (m, 6H)。

**實例 93**：'6-[4-({4-[5-(2-呋喃基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-1-基}甲基)苯基]-5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑

實例 93 係根據實例 90 來製備。

MS (M+1) : 507.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.55 (s, 1H), 7.65-7.2 (m, 12H), 6.98 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.55-6.45 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.1-2.8 (m, 3H), 2.3-1.8 (m, 6H)。

**實例 94**：'6-[4-({4-[5-(2-呋喃基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-1-基}甲基)苯基]-5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

實例 94 係根據實例 90 來製備。

MS (M+1) : 508.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 7.6-7.15 (m, 1H), 6.97 (d, J=3 Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.5 Hz, 1H), 6.55-6.45 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.0-2.8 (m, 3H), 2.2-1.8 (m, 6H)。

**實例 95**：'2-[4-({4-[5-(2-呋喃基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶

實例 95 係根據實例 90 來製備。

MS (M+1) : 502.2

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.57-8.55 (m, 1H), 8.25 (dd, J=6.6, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.56-7.43 (m, 6H), 7.24 (s, 2H), 6.98 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.50-6.48 (m, 1H), 3.581 (s, 2H), 3.02-2.91 (m, 3H) 2.18 (t, 2H), 2.085-1.93 (m, 4H)。

**實例 96：** '2-[4-({4-[5-(2-咪喃基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-脞

實例 96 係根據實例 90 來製備。

MS (M+1) : 526.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.07 (s, 1H), 7.51 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.58-7.43 (m 6H), 7.29(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.98 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=6.9 Hz, 4.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=3.3 Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.6 (s, 2H), 3.04-2.91 (m, 3H), 2.4-1.94 (m, 8H)。

**實例 97：** '3-苯基-2-[4-({4-[5-(2-噻吩基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶

將三乙胺(2當量)添加至 0.120 g(0.402 mM)4-(3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲醛於 5 mL THF 中之溶液中。將反應混合物攪拌 5 分鐘。向此溶液中添加 4-[5-(噻吩-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶二鹽酸鹽(中間體 I)(1.5 當量)、之後添加乙酸(2.5 當量)。將反應混合物攪拌 10 分鐘。經 40 分鐘之時間向此混合物中添加 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(6 當量)。將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇中止反應且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於氯仿中且用水洗滌、乾燥且濃縮。經急驟管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1) : 517.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8 (d, 1H), 7.4-7.7 (m, 9H), 7.2-7.4 (m, 4H), 7.1 (m, 1H), 6.8 (t, 1H), 3.6 (s, 2H), 2.8-3.1 (m, 3H), 1.8-2.2 (m, 6H)。

**實例 98：**'3-苯基-2-[4-({4-[5-(2-噻吩基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈

實例 98 係根據實例 97 來製備。

MS (M+1) : 542.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.1 (d, 1H), 7.6-7.7 (m, 4H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 3H), 7.1 (m, 1H), 6.8 (t, 1H), 3.6 (s, 2H), 2.8-3.1 (m, 3H), 1.8-2.3 (m, 6H)。

● **實例 99：**'6-甲基-3-苯基-2-[4-({4-[5-(2-噻吩基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-b]噻嗪

實例 99 係根據實例 97 來製備。

MS (M+1) : 532.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 7.9 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.5-7.7 (m, 5H), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.3-7.35 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.2-7.3 (m, 2H), 3.6 (s, 2H), 2.8-3 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 1.8-2.2 (m, 6H)。

● **實例 100：**'5-苯基-6-[4-({4-[5-(2-噻吩基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3]噻嗪

實例 100 係根據實例 97 來製備。

MS (M+1) : 523.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 7.66-7.0 (m, 14H), 6.825 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.15-2.85 (m, 3H), 2.3-1.9 (m, 6H)。

**實例 101：**'5-苯基-6-[4-({4-[5-(2-噻吩基)-4H-1,2,4-三唑-

**3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑**

實例 101 係根據實例 97 來製備。

MS (M+1): 524.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.57 (s, 1H), 7.7-7.05 (m, 13H), 3.61 (s, 2H), 3.14-2.85 (m, 3H), 2.3-1.9 (m, 6H)。

**實例 102 : '3-苯基-2-[4-({4-[5-(2-噻吩基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-脒**

實例 102 係根據實例 97 來製備。

MS (M+1) : 542.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.44 (s, 1H), 8.13 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.64-7.5 (m, 10H), 7.28 (d, J=5.4 Hz, 2H), 7.72-7.12 (m, 2H), 3.51 (bs, 3H), 2.89-2.78 (m 3H), 2.1-1.74 (m, 6H)。

**實例 103 : '7-氯-3-苯基-2-[4-({4-[5-(2-噻吩基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶**

實例 103 係根據實例 97 來製備。

MS (M+1) : 551.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 7.9 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.7 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.5-7.67 (m, 5H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.18-7.35 (m, 3H), 7.09 (q, 1H), 6.7 (q, 1H), 3.5 (s, 2H), 2.8-3 (m, 3H), 1.7-2.2 (m, 6H)。

**實例 104 : '6-甲基-3-苯基-2-[4-({4-[5-(1H-吡咯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-b]噻嗪**

將三乙胺(2當量)添加至 0.150 g(0.479 mM)4-(6-甲基-3-

苯基咪唑并[1,2-*b*]噻嗪-2-基)於6 mL THF中之溶液中。將反應混合物攪拌5分鐘。向此溶液中添加4-[5-(1*H*-吡咯-2-基)-1*H*-1,2,4-三唑-3-基]哌啶二鹽酸鹽(中間體J)(1.5當量)、之後添加乙酸(2.5當量)。將反應混合物攪拌10分鐘。經40分鐘之時間向此混合物中添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(6當量)。將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇中止反應且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於氯仿中且用水洗滌、乾燥且濃縮。經急驟管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1) : 515.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 9.5 (s, 1H), 7.9 (d, J=9 Hz, 1H), 7.55-7.65 (m, 4H), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 2H), 6.8-7 (m, 2H), 6.7 (s, 1H), 6.2-6.3 (s, 1H), 3.5 (s, 2H), 2.8-3 (m, 3H), 2.5 (s, 3H) 1.7-2.2 (m, 6H)。

**實例 105 :** '3-苯基-2-[4-({4-[5-(1*H*-吡咯-2-基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]吡啶-8-腈

實例 105 係根據實例 104 來製備。

MS (M+1) : 525.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 9.5 (s, 1H), 8.1 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.6-7.7 (m, 3H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 2H), 6.5-7 (m, 3H), 6.3 (m, 1H), 3.5 (s, 2H), 2.8-3 (m, 3H), 1.7-2.2 (m, 6H)。

**實例 106 :** '3-苯基-2-[4-({4-[5-(1*H*-吡咯-2-基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-*a*]嘧啶

實例 106 係根據實例 104 來製備。

MS (M+1) : 501.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.56 (q, J=2.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.60-7.51 (m, 3H), 7.45-7.428 (m, 2H), 7.24 (s, 2H), 6.91-6.76 (m, 3H), 6.24 (q, J=3.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.98 (d, J=11.1 Hz, 2H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.18-1.93 (m, 6H)。

**實例 107 :** '7- 氯 -3- 苯基 -2-[4-({4-[5-(1H-吡咯 -2- 基)-4H-1,2,4-三唑 -3-基]哌啶 -1-基}甲基)苯基]咪唑并 [1,2-a]吡啶

實例 107 係根據實例 104 來製備。

MS (M+1) : 534.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.56 (q, J=2.1 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J 9.5 (s, 1H), 7.9 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.4-7.7 (m, 8H), 7.2-7.3 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 6.7-6.8 (m, 2H), 6.3 (q, 1H), 3.5 (s, 2H), 2.8-3 (m, 3H), 1.8-2.2 (m, 6H)。

**實例 108 :** '5- 苯基 -6-[4-({4-[5-(1H-吡咯 -2- 基)-4H-1,2,4-三唑 -3-基]哌啶 -1-基}甲基)苯基]咪唑并 [2,1-b][1,3,4]噻二唑

實例 108 係根據實例 104 來製備。

MS (M+1) : 507.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 9.7 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.66-7.24 (m, 10H), 6.87 (br s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.26 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.1-2.6 (m, 3H), 2.25-1.85 (m, 6H)。

**實例 109 :** '5- 苯基 -6-[4-({4-[5-(1H-吡咯 -2- 基)-4H-1,2,4-三

**唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑**

實例109係根據實例104來製備。

MS (M+1) : 506.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 9.93 (s, 1H), 7.6-7.2 (m, 10H), 6.9-6.7 (m, 3H), 6.3-6.2 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.0-2.8 (m, 3H), 2.3-1.8 (m, 7H)。

**實例110：'3-苯基-2-[4-({4-[5-(1H-吡咯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈**

實例110係根據實例104來製備。

MS (M+1) : 525.2

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.06 (s, 1H), 8.8 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.614 (d, J=4.2 Hz, 2H), 7.59-7.57 (m 3H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.725 (s, 1H), 6.28 (dd, J=6 Hz, 2.7 Hz, 1H), 3.515 (s, 1H), 2.96 (d, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.15-1.71 (m, 7H)。

**實例111：'3-苯基-2-(4-{[4-(3-吡啶-2-基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶**

將三乙胺(2當量)添加至0.250 g(0.838 mM)4-(3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯甲醛於6 mL THF中之溶液中。將反應混合物攪拌5分鐘。向此溶液中添加2-[3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶二鹽酸鹽(中間體K)(1.5當量)、之後添加乙酸(2.5當量)。將反應混合物攪拌10分鐘。經40分鐘之時間向此混合物中添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(6當量)。將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇中止反應且濃縮。將所

獲得之殘餘物溶解於氯仿中且用水洗滌、乾燥且濃縮。經急驟管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1) : 511.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.6 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.6-7.8 (m, 5H), 7.4-7.6 (m, 5H), 7.15-7.4 (m, 4H), 6.8 (t, 1H), 6.6 (s, 1H), 3.7 (s, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 1.8-2.4 (m, 6H)。

**實例 112 :** '5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

實例 112 係根據實例 111 來製備。

MS (M+1) : 518.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 9.22 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.9-7.75 (m, 2H), 7.6-7.2 (m, 10H), 6.61 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.0-2.5 (m, 3H), 2.2-1.6 (m, 6H)。

**實例 113 :** '5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑

實例 113 係根據實例 111 來製備。

MS (M+1) : 517.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 12.75 (s, 1H), 8.53 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.92-7.18 (m, 14H), 6.6 (s, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.95-2.55 (m, 3H), 2.2-1.55 (m, 5H)。

**實例 114 :** '3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-脞

實例 114 係根據實例 111 來製備。

MS (M+1) : 536.2

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):-  $\delta$  8.57 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.73-7.44 (m, 9H), 7.30 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.89 (dd,  $J=7.2$  Hz, 1.8 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.50 (d, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.15-1.82 (m, 14H)。

**實例 115 :** '3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-脞

將三乙胺(2當量)添加至 0.250 g(0.838 mM)2-(4-甲醯基苯基)-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-脞於 6 mL THF中之溶液中。將反應混合物攪拌 5 分鐘。向此溶液中添加 2-[3-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]吡啶二鹽酸鹽(中間體 L)(1.5當量)、之後添加乙酸(2.5當量)。將反應混合物攪拌 10 分鐘。經 40 分鐘之時間向此混合物中添加  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6當量)。將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇中止反應且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於氯仿中且用水洗滌、乾燥且濃縮。經急驟管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1) : 537.6

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.74 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.113 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.061-7.99 (m, 2H), 7.64-7.51 (m, 8H), 7.3 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.15 (dd,  $J=6.9$  Hz 1.5 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 4H), 1.83-1.79 (m, 2H)。

**實例 116 :** '3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

實例 116 係根據實例 115 來製備。

MS (M+1): 514.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.75 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.59 (q, 1H), 8.55-8.44 (m, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.64-7.47 (m, 8H), 7.03 (q, 1H), 7.31 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.19-3.14 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.24-2.06 (m, 4H), 1.89-1.81 (m, 2H)。

**實例 117 :** 3-苯基-2-(4-{[4-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈

將三乙胺(2當量)添加至 0.250 g(0.838 mM)2-(4-甲醯基苯基)-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈於 6 mL THF 中之溶液中。將反應混合物攪拌 5 分鐘。向此溶液中添加 4-(5-苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶(中間體 M)(1.5 當量)、之後添加乙酸(2.5 當量)。將反應混合物攪拌 10 分鐘。經 40 分鐘之時間向此混合物中添加 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(6 當量)。將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物用甲醇中止反應且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於氯仿中且用水洗滌、乾燥且濃縮。經急驟管柱層析純化粗產物以獲得所要化合物。

MS (M+1): 536.2

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.1 (d, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.6-7.7 (m, 3H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 5H), 7.2-7.3 (m, 2H), 6.8 (t, 1H), 3.6 (s, 2H), 2.8-3.1 (m, 3H), 1.9-2.3

(m, 6H)。

**實例 118**：3-苯基-2-(4-{[4-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈

實例 118 係根據實例 117 來製備。

MS (M+1): 536.2

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.1 (s, 1H), 8.03-7.9 (m, 3H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.57-7.54 (m, 3H), 7.46-7.39 (m, 5H), 7.3 (d, J=9.6 Hz, 2H), 6.9 (dd, J=4.2 Hz, 0.6 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.02-2.91 (m, 3H), 2.185-1.87 (m, 6H)。

**實例 119**：6-甲基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪

實例 119 係根據實例 117 來製備。

MS (M+1) : 526.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.1 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.9 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.6 (m, 4H), 7.4-7.5 (m, 6H), 7.2-7.3 (m, 2H), 6.9 (d, J=9 Hz, 1H), 3.6 (s, 2H), 2.8-3.1 (m, 3H), 2.5 (s, 3H), 1.8-2.2 (m, 6H)。

**實例 120**：7-氯-3-苯基-2-(4-{[4-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶

實例 120 係根據實例 117 來製備。

MS (M+1): 445.2

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.1 (d, 2H), 7.9 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.6-7.65 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 7H), 7.2-7.3 (m, 2H), 6.8 (dd, J=7.2 Hz, 1H), 3.6 (s, 2H), 2.8-

3.1 (m, 3H), 1.6-2.2 (m, 6H)。

**實例 121**：3-苯基-2-(4-{[4-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

實例 121 係根據實例 117 來製備。

MS (M+1): 512.27

<sup>1</sup>H NMR (DMSO d<sub>6</sub>):- δ 8.59 (q, J=2.4 Hz, 1H), 8.476 (dd, J=6.9, 1.8 Hz, 1H), 7.975 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.646-7.529 (m, 7H), 7.437-7.411 (m, 3H), 7.281 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.034 (q, 1H), 3.485 (s, 2H), 2.873 (d, J=9.9 Hz, 2H), 2.729 (t, 1H), 2.087 (t, 2H), 1.925 (t, 2H), 1.799 (t, 2H)。

**實例 122**：5-苯基-6-(4-{[4-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑

實例 122 係根據實例 117 來製備。

MS (M+1): 517.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.05-8.00 (m, 2H), 7.6-7.21 (m, 13H), 6.82 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.1-2.85 (m, 3H), 2.3-1.9 (m, 6H)。

**實例 123**：5-苯基-6-(4-{[4-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

實例 123 係根據實例 117 來製備。

MS (M+1): 518.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.54 (s, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.68-7.22 (m, 12H), 3.56 (s, 2H), 3.1-2.8 (m, 3H), 2.25-1.8 (m, 6H)。

**實例 124：** 3-苯基-2-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯

實例 124 係根據實例 12 來製備。

MS (M+1); 570.1

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.67 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.414 (s, 1H), 8.161 (d, J=7.8 Hz 1H), 7.967 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.825 (t, J=1.5 Hz, 1H), 7.621 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.564-7.517 (m, 3H), 7.373-7.319 (m, 2H), 7.295 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.535 (s, 2H), 2.98 (d, J=11.4 Hz, 2H), 2.175-1.948 (m, 6H)。

**實例 125：** 3-苯基-2-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸

將 1 N NaOH 溶液 (1 ml) 添加至實例 124 (0.100 g, 0.175 mM) 於甲醇 (3 ml) 中之溶液中。將所得反應混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後將反應物質濃縮以移除甲醇，用 4 ml 水稀釋且中和 (pH 值約為 7)。將所沈澱之固體過濾且乾燥以提供所要化合物。

MS (M+1) : 556.13

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):- δ 8.653 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.174 (s, 1H), 8.079-8.015 (m, 2H), 7.93 (bs, 1H), 7.65-7.532 (m, 7H), 7.462 (bs, 1H), 7.337-7.263 (m, 3H), 3.5 (s, 3H), 2.877 (d, J=10.8 Hz, 2H), 2.729 (m, 2H), 2.118 (t, J=11.1 Hz, 2H), 1.953 (d, 2H), 1.80 (t, J=10.5 Hz, 2H)。

**實例 126：** 甲氧基[5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基)-1H-1,2,4-

三唑-3-基)吡啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]甲醇

實例126係根據實例12來製備。

MS (M+1): 573.13

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):- δ 8.675 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.175 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.844 (td, J=7.8 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.511-7.46 (m, 5H), 7.395-7.349 (m, 1H), 7.292 (d, J=6.3 Hz, 1H) 3.934 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.011 (d, J=11.4 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.257-1.975 (m, 8H)。

實例127：'5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-甲酸

將碳酸鉀(3當量)添加至實例126(0.125 g, 0.219 mM)於3 ml甲醇及2 ml水中之溶液中。將所得反應混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後將反應物質濃縮以移除甲醇，用4 ml水稀釋且中和(pH值約為7)。將所沈澱之固體過濾且乾燥以提供所要化合物。

MS (M+1) : 562.07

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.44(bs, 1H), 8.67 (d, J=3 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57-7.44 (m, 8H), 7.34 (d, J=7.5 Hz, 2H), 3.83-3.75 (bs, 2H) 3.17-2.89 (m, 4H), 2.18-1.69 (m, 4H)。

商業效用

本發明之式(I)化合物及式(I)化合物之立體異構體在下文

中稱為本發明之化合物。詳言之，本發明之化合物為醫藥學上可接受的。根據本發明之化合物具有有價值的醫藥特性，該等特性使其具有商業效用。詳言之，其抑制Pi3K/Akt路徑且展示細胞活性。其可望在商業上適用於疾病(例如與過度激活之Pi3K/Akt有關的疾病)之療法。

在本發明中細胞活性及類似術語係如熟習此項技術者所已知而使用，例如用於細胞凋亡之誘導或化學致敏。

在本發明中化學致敏及類似術語係如熟習此項技術者所已知而使用。該等刺激包括(例如)死亡受體及存活路徑之效應物，以及細胞毒性劑/化學治療劑及靶向劑及最終放射療法。根據本發明之細胞凋亡之誘導及類似術語係用以鑑別一種化合物，該化合物使與其接觸之細胞發生漸進式細胞死亡，或與通常用於療法之其他化合物組合使細胞發生漸進式細胞死亡。在本發明中，細胞凋亡係如熟習此項技術者所已知而使用。與本發明之化合物接觸的細胞之細胞凋亡之誘導並不一定需與抑制細胞增殖作用結合。較佳地，抑制增殖作用及/或誘導細胞凋亡係特別針對具有異常細胞生長之細胞。

此外，根據本發明化合物抑制細胞及組織中之蛋白激酶活性，從而引起向脫磷酸受質蛋白偏移，且其功能上之結果為(例如)誘導細胞凋亡、遏止細胞週期及/或對化學治療藥物及特定標靶癌症藥物產生敏感性。在較佳實施例中，Pi3K/Akt路徑之抑制作用可單獨或與標準細胞毒性藥物或

靶向癌症藥物組合，誘導如本文所提及之細胞效應。

本發明之化合物展示抗增生及/或促凋亡及/或化學致敏特性。因此，本發明之化合物適用於治療過度增生性病變，特定言之癌症。因此本發明之化合物用於在罹患如癌症之過度增生性病變之哺乳動物(諸如人類)體內產生抗增生及/或促凋亡及/或化學致敏效應。

本發明之化合物由於抑制即便在諸如葡萄糖耗盡、低氧或其他化學壓力之不利生長條件下仍能夠生存之癌細胞之代謝活性而對哺乳動物(諸如人類)展示抗增生及/或促凋亡特性。

因此，本發明之化合物係用於治療、改善或預防如本文所述之具有良性或惡性行為之疾病，諸如用於抑制細胞瘤形成。

在本發明中瘤形成係如熟習此項技術者所已知而使用。良性瘤形成係描述為細胞之過度增殖，不會在活體內形成侵襲性轉移性腫瘤。相反，惡性瘤形成係描述為細胞具有多種細胞及生物化學異常，能夠形成系統疾病，例如在遠端器官中形成腫瘤轉移。

本發明之化合物較佳可用於治療惡性瘤形成。可用本發明之化合物治療之惡性瘤形成的實例包括實體腫瘤及血液學腫瘤。實體腫瘤可由以下腫瘤例示：乳房腫瘤、膀胱腫瘤、骨腫瘤、腦腫瘤、中樞及周邊神經系統腫瘤、結腸腫瘤、內分泌腺(例如甲狀腺及腎上腺皮質)腫瘤、食道腫瘤、子宮內膜腫瘤、生殖細胞腫瘤、頭頸部腫瘤、腎臟腫

瘤、肝臟腫瘤、肺腫瘤、喉及咽下部腫瘤、間皮瘤、卵巢腫瘤、胰腺腫瘤、前列腺腫瘤、直腸腫瘤、腎腫瘤、小腸腫瘤、軟組織腫瘤、睪丸腫瘤、胃腫瘤、皮膚腫瘤、輸尿管腫瘤、陰道腫瘤及陰門腫瘤。惡性瘤形成包括由視網膜胚細胞瘤及威爾姆氏瘤(Wilms tumor)所例示之遺傳癌症。此外，惡性瘤形成包括該等器官中之原發性腫瘤及在遠端器官中之相應繼發性腫瘤("腫瘤轉移")。血液學腫瘤可由以下腫瘤例示：侵襲性及無痛性形式之白血病及淋巴瘤(亦即非霍奇金氏病(non-Hodgkins disease))、慢性及急性骨髓白血病(CML/AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、霍奇金氏病、多發性骨髓瘤及T細胞淋巴瘤。亦包括骨髓發育不良症候群、漿細胞瘤形成、副腫瘤症候群及不明原發部位之癌症以及AIDS相關惡性疾病。

應注意惡性瘤形成並非必需在遠端器官中形成轉移。某些腫瘤經由其侵襲性生長特性對原發器官本身施加毀壞效應。該等效應可導致組織及器官結構破壞，最終導致給定器官功能失效及死亡。

抗藥性對於標準癌症治療劑經常失效而言尤其重要。此抗藥性係由多種細胞及分子機制引起。抗藥性之一態樣係由用PKB/Akt作為關鍵信號轉導激酶原構性激活抗細胞凋亡存活信號所引起。Pi3K/Akt路徑之抑制引起對標準化學治療劑或特定標靶癌症治療劑之複敏。因此，本發明之化合物的商業適用性不限於癌症患者之第一線治療。在一較佳實施例中，對癌症化學治療劑或特定標靶抗癌藥物具有

抗性之癌症患者亦可用該等化合物進行(例如)第二或第三線治療週期之治療。詳言之，本發明之化合物可與標準化學治療劑或靶向藥物組合使用以使腫瘤對該等藥劑複敏。

在本文所提及之本發明之化合物的特性、功能及效用之情況下，本發明之化合物之特徵在於與其有關之出乎意料的有價值且合意之效應，諸如優良治療窗、優良生物可用性(諸如良好經口吸收)、低毒及/或與其治療及醫藥品質有關之其他有益效應。

● 本發明之化合物係用於治療、預防或改善如前所述具有良性及惡性行為之疾病，諸如良性或惡性瘤形成，特定言之癌症，特定言之對Pi3K/Akt路徑抑制敏感之癌症。

本發明進一步包括一種治療、預防或改善罹患以上所提及之病況、病狀、病症或疾病中之一者的哺乳動物(包括人類)之方法。該方法之特徵在於將藥理活性且治療有效且容許量之一或多種本發明之化合物投與需要該治療之個體。

● 本發明進一步包括一種治療、預防或改善哺乳動物(包括人類)之對Pi3K/Akt路徑之抑制有反應之疾病的方法，其包含向該哺乳動物投與藥理活性且治療有效且容許量之一或多種本發明之化合物。

本發明進一步包括一種治療哺乳動物之具有良性或惡性行為之過度增生性疾病及/或對細胞凋亡之誘導有反應之病症，諸如癌症，特定言之以上所述彼等癌症疾病中之任一者的方法，其包含向該哺乳動物投與藥理活性且治療有

效且容許量之一或多種本發明之化合物。

本發明進一步包括一種抑制哺乳動物之細胞過度增殖或使異常細胞生長停滯之方法，其包含向該哺乳動物投與藥理活性且治療有效且容許量之一或多種本發明之化合物。

本發明進一步包括一種在良性或惡性瘤形成，特定言之癌症之療法中誘導細胞凋亡之方法，其包含向需要該療法之個體投與藥理活性且治療有效且容許量之一或多種本發明之化合物。

本發明進一步包括一種抑制細胞中之蛋白激酶活性之方法，其包含向需要該療法之患者投與藥理活性且治療有效且容許量之一或多種本發明之化合物。

本發明進一步包括一種在哺乳動物體內引起對化學治療劑或特定標靶抗癌劑之敏感性之方法，其包含向該哺乳動物投與藥理活性且治療有效且容許量之一或多種本發明之化合物。

本發明進一步包括一種治療哺乳動物(包括人類)之良性及/或惡性瘤形成，特定言之癌症之方法，其包含向該哺乳動物投與藥理活性且治療有效且容許量之一或多種本發明之化合物。

本發明進一步係關於該等化合物用以製備醫藥組合物之用途，該等醫藥組合物係用於治療、預防及/或改善所提及疾病中之一或多者。

本發明進一步係關於該等化合物用以製造醫藥組合物之用途，該等醫藥組合物係用以治療、預防或改善過度增生

性疾病及/或對細胞凋亡之誘導有反應之病症，諸如良性或惡性瘤形成，特定言之癌症。

本發明進一步係關於本發明之化合物用以製備醫藥組合物之用途，該等醫藥組合物係用以治療、預防或改善良性或惡性瘤形成，特定言之癌症，諸如以上所述彼等癌症疾病中之任一者。

本發明進一步係關於本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用以治療及/或預防(過度)增生性疾病及/或對細胞凋亡之誘導有反應之病症，包括良性瘤形成及惡性瘤形成，包括癌症。

本發明進一步係關於一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用以治療及/或預防(過度)增生性疾病及/或對細胞凋亡之誘導有反應之病症，包括良性瘤形成及惡性瘤形成，包括癌症)。

本發明進一步係關於本發明之化合物及醫藥學上可接受之鹽用於製造醫藥組合物之用途，其可用於引起對化學治療劑及/或特定標靶抗癌劑之敏感性。

本發明進一步係關於本發明之化合物用於製造醫藥組合物之用途，其可用於引起對本文所提及之彼等疾病，特定言之癌症的放射療法之敏感性。

本發明進一步係關於本發明之化合物用於製造醫藥組合物之用途，該等醫藥組合物可用於治療對蛋白激酶抑制劑療法敏感且與細胞瘤形成不同之疾病。該等非惡性疾病包括(但不限於)良性前列腺增生、多發性神經纖維瘤、皮膚

病及骨髓發育不良症候群。

本發明進一步係關於包含一或多種本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的醫藥組合物。

本發明進一步係關於包含一或多種本發明之化合物及醫藥學上可接受之助劑及/或賦形劑的醫藥組合物。

本發明之醫藥組合物係藉由本身已知且熟習此項技術者熟知之方法來製備。作為醫藥組合物，將本發明之化合物(即活性化合物)以原樣或較佳與合適醫藥助劑及/或賦形劑組合，例如以錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、藥丸、扁囊劑、顆粒、膠囊、囊片、栓劑、貼片(例如作為TTS)、乳液(諸如微乳液或脂質乳液)、懸浮液(諸如奈米懸浮液)、凝膠、溶解物或溶液(例如無菌溶液)形式使用或囊封於脂質體中或作為 $\beta$ -環糊精(beta-cyclodextrine/beta-cyclodextrin)衍生物包合複合物或其類似物，活性化合物含量有利地在0.1與95%之間且其中藉由適當選擇助劑及/或賦形劑，可達成恰好適合於活性化合物及/或所要作用起始的醫藥投藥形式(例如延緩釋放形式或經腸形式)。

熟習此項技術者由於其專業知識而熟知適合於所要醫藥調配物、製劑或組合物之助劑、媒劑、賦形劑、稀釋劑、載劑或佐劑。除溶劑、成凝膠劑、軟膏基質及其他活性化合物賦形劑外，可使用(例如)抗氧化劑、分散劑、乳化劑、防腐劑、增溶劑(諸如聚氧乙烯甘油三蓖麻油酸酯35、PEG 400、Tween 80、Captisol、Solutol HS15或其類似物)、著色劑、複合劑、滲透促進劑、穩定劑、填充

劑、黏合劑、增稠劑、崩解劑、緩衝劑、pH值調節劑(例如以獲得中性、鹼性或酸性調配物)、聚合物、潤滑劑、包衣劑、推進劑、張力調節劑、界面活性劑、調味劑、甜味劑或染料。

詳言之，使用適合於所要調配物及所要投藥模式之類型的助劑及/或賦形劑。

本發明之化合物、醫藥組合物或組合的投與可以此項技術中可用之任何公認投藥模式進行。合適投藥模式之說明性實例包括靜脈內、經口、經鼻、非經腸、局部、經皮及直腸傳遞。較佳為經口及靜脈內傳遞。

通常，可投與本發明之醫藥組合物以使活性化合物之劑量在Pi3K/Akt路徑抑制劑慣用之範圍內。詳言之，對於具有70 kg體重之一般成年患者而言每天0.01至4000 mg範圍內之活性化合物的劑量較佳。在此方面，應注意劑量依賴於(例如)所用之特定化合物、所治療之物種、所治療之個體的年齡、體重、一般健康狀態、性別及膳食、投藥模式及投藥時間、排泄率、待治療之疾病的嚴重性及藥物組合。

醫藥組合物可以每天單次劑量或多次子劑量，例如每天2至4次劑量投與。醫藥組合物之單次單位劑量可含有(例如)0.01 mg至4000 mg、較佳0.1 mg至2000 mg、更佳0.5 mg至1000 mg、最佳1 mg至500 mg活性化合物。此外，醫藥組合物可適於每週一次、每月一次或甚至更低頻率之投藥，例如藉由使用植入物(例如皮下或肌肉內植入物)、藉

由使用呈微溶鹽形式之活性化合物或藉由使用與聚合物偶合之活性化合物。

藥物治療之最佳給藥方式及持續時間，特定言之在各情況下必需的投與活性化合物之最佳劑量及方式的選擇可由熟習此項技術者確定。

本發明進一步係關於包含選自本發明之化合物的一或多種第一活性成份及選自化學治療抗癌劑及特定標靶抗癌劑的一或多種第二活性成份之組合，其係(例如)用於治療、預防或改善對Pi3K/Akt路徑之抑制有反應或敏感之疾病，諸如具有良性或惡性行為之過度增生性疾病，及/或對細胞凋亡之誘導有反應之病症，特定言之癌症，諸如以上所述彼等癌症疾病中之任一者。

本發明進一步係關於包含作為唯一活性成份之一或多種本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑之醫藥組合物在製造用於治療及/或預防以上所提及之疾病之醫藥產品中的用途。

視待治療或預防之特定疾病而定，通常投與以治療或預防彼疾病之額外治療活性劑可視情況與本發明之化合物共同投與。已知如本文所用之通常投與以治療或預防特定疾病之額外治療劑適於所治療之疾病。

以上所提及之為化學治療抗癌劑之第二活性成份包括(但不限於)：(i)烷基化/胺甲醯基化劑，諸如環磷醯胺(Cyclophosphamid, Endoxan®)、異環磷醯胺(Ifosfamid, Holoxan®)、塞替派(Thiotepa, Thiotepa Lederle®)、美法

倫 (Melphalan, Alkeran®) 或 氮 乙 基 亞 硝 基 脲 (BCNU) ; (ii) 鉑 衍 生 物 , 如 順 鉑 (Platinex® BMS) 、 奧 沙 利 鉑 (oxaliplatin, Eloxatin®) 、 沙 鉑 (satraplatin) 或 卡 鉑 (carboplatin, Cabroplat® BMS) ; (iii) 抗 有 絲 分 裂 劑 / 微 管 蛋 白 抑 制 劑 , 諸 如 長 春 花 屬 生 物 鹼 (長 春 新 鹼 (vincristine) 、 長 春 花 鹼 (vinblastine) 、 長 春 瑞 賓 (vinorelbine)) ; 紫 杉 烷 (taxane) , 諸 如 太 平 洋 紫 杉 醇 (Paclitaxel, Taxol®) 、 多 烯 紫 杉 醇 (Docetaxel, Taxotere®) 及 類 似 物 以 及 新 穎 調 配 物 及 其 結 合 物 (如 與 結 合 至 白 蛋 白 之 紫 杉 醇 的 奈 米 粒 子 調 配 物 Abraxane®) ; 艾 普 塞 隆 (epothilone) , 諸 如 艾 普 塞 隆 B (Patupilone®) 、 氮 雜 艾 普 塞 隆 (Azaepothilone, Ixabepilone®) 或 ZK-EPO (完 全 合 成 之 艾 普 塞 隆 B 類 似 物) ; (iv) 拓 撲 異 構 酶 抑 制 劑 , 諸 如 蔥 環 黴 素 (anthracycline) (例 如 阿 黴 素 / Adriblastin®) 、 表 鬼 白 素 (epipodophyllotoxine) (例 如 依 託 泊 苷 (Etoposide) / Etopophos®) 及 喜 樹 鹼 (camptothecin) 及 喜 樹 鹼 類 似 物 (例 如 伊 立 替 康 (Irinotecan) / Camptosar® 或 拓 朴 替 康 (Topotecan) / Hycamtin®) ; (v) 嘧 啶 拮 抗 劑 , 諸 如 5- 氟 尿 嘧 啶 (5-FU) 、 卡 西 他 賓 (Capecitabine, Xeloda®) 、 阿 糖 胞 苷 (Arabinosylcytosine / Cytarabin, Alexan®) 或 吉 西 他 賓 (Gemcitabine, Gemzar®) ; (vi) 嘌 呤 拮 抗 劑 , 諸 如 6- 巰 嘌 呤 (Puri-Nethol®) 、 6- 硫 代 鳥 嘌 呤 或 氟 達 拉 濱 (fludarabine, Fludara®) 及 (vii) 葉 酸 拮 抗 劑 , 諸 如 甲 胺 蝶 呤 (Farmitrexat®) 或 培 美 曲 唑 (premetrexed, Alimta®) 。

以 上 所 提 及 之 為 特 定 標 靶 抗 癌 劑 之 第 二 活 性 成 份 包 括

(但不限於)：(i)激酶抑制劑，諸如伊馬替尼(Imatinib，Glivec®)、ZD-1839/吉非替尼(Gefitinib，Iressa®)、Bay43-9006(索拉非尼(Sorafenib)，Nexavar®)、SU11248/舒尼替尼(Sunitinib，Sutent®)、OSI-774/爾洛替尼(Erlotinib，Tarceva®)、達沙替尼(Dasatinib，Sprycel®)、拉帕替尼(Lapatinib，Tykerb®)或亦參見以下，凡塔藍尼(Vatalanib)、範得它尼(Vandetanib，Zactima®)或帕佐泮尼(Pazopanib)；(ii)蛋白酶體抑制劑，諸如PS-341/硼替佐米(Bortezumib，Velcade®)；(iii)組蛋白脫乙酰基酶抑制劑，如SAHA(Zolinza®)、PXD101、MS275、MGCD0103、縮肽/FK228、NVP-LBH589、丙戊酸(Valproic acid，VPA)、CRA/PCI 24781、ITF2357、SB939及丁酸鹽；(iv)熱休克蛋白90抑制劑，如17-烯丙基胺基格爾德黴素(17-allylaminogeldanamycin，17-AAG)或17-二甲基胺基格爾德黴素(17-dimethylaminogeldanamycin，17-DMAG)；(v)血管靶向劑(VTA)，如康柏斯汀A4磷酸鹽(combretastin A4 phosphate)或AVE8062/AC7700及抗血管生成藥物，如VEGF抗體(諸如貝伐單抗(Bevacizumab，Avastin®))或KDR酪胺酸激酶抑制劑(諸如PTK787/ZK222584(Vatalanib®)或範得它尼(Zactima®)或帕佐泮尼)；(vi)單株抗體，諸如曲妥珠單抗(Trastuzumab，Herceptin®)、利妥昔單抗(Rituximab，MabThera/Rituxan®)、阿倫單抗(Alemtuzumab，Campath®)、托西莫單抗(Tositumomab，Bexxar®)、C225/西妥昔單抗(Cetuximab，Erbix®)、Avastin(參見上文)或

盤尼圖單抗 (Panitumumab, Vectibix®) 以及單株抗體之突變體及結合物，例如吉妥珠單抗奧唑米星 (Gemtuzumab ozogamicin, Mylotarg®) 或替坦異貝莫單抗 (Ibritumomab tiuxetan, Zevalin®) 及抗體片段；(vii) 基於寡聚核苷酸之治療劑，如 G-3139/奧利默森 (Oblimersen, Genasense®) 或 DNMT1 抑制劑 MG98；(viii) Toll 樣受體 / TLR 9 促效劑，如 Promune®；TLR 7 促效劑，如咪喹莫特 (Imiquimod, Aldara®) 或艾沙托立賓 (Isatoribine) 及其類似物；或 TLR 7/8 促效劑，如瑞喹莫德 (Resiquimod) 以及免疫刺激性 RNA，如 TLR 7/8 促效劑；(ix) 蛋白酶抑制劑；(x) 激素治療劑，諸如抗雌激素 (例如他莫昔芬 (Tamoxifen) 或雷洛昔芬 (Raloxifen))、抗雄激素 (例如氟他胺 (Flutamide) 或康士得 (Casodex))、LHRH 類似物 (例如亮丙立德 (Leuprolide)、戈舍瑞林 (Goserelin) 或曲普瑞林 (Triptorelin)) 及芳香酶抑制劑 (例如富馬樂 (Femara)、瑞寧德 (Arimedex) 或阿諾新 (Aromasin))。

其他特定標靶抗癌劑包括博萊黴素 (bleomycin)、類視色素 (retinoid) (諸如全反式視黃酸 (ATRA))、DNA 甲基轉移酶抑制劑 (諸如 5-氮雜-2'-脫氧胞苷 (地西他濱 (Decitabine, Dacogen®)) 及 5-氮胞苷 (Vidaza®)、阿拉諾新 (alanosine))、細胞因子 (諸如介白素-2)、干擾素 (諸如干擾素  $\alpha$ 2 或干擾素- $\gamma$ )、bcl2 拮抗劑 (例如 ABT-737 或類似物)、死亡受體促效劑 (諸如 TRAIL、DR4/5 促效抗體)、FasL 及 TNF-R 促效劑 (例如 TRAIL 受體促效劑，如馬哌圖單抗 (mapatumumab) 或

來沙木單抗(lexatumumab))。

第二活性成份之特定實例包括(但不限於)：5 FU、放線菌素D(actinomycin D)、阿巴瑞克(ABARELIX)、阿昔單抗(ABCIXIMAB)、阿柔比星(ACLARUBICIN)、阿達帕林(ADAPALENE)、阿倫單抗、六甲蜜胺(ALTRETAMINE)、胺魯米特(AMINOGLUTETHIMIDE)、胺普立糖(AMIPRILOSE)、胺柔比星(AMRUBICIN)、阿納托唑(ANASTROZOLE)、安西他濱(ANCITABINE)、青蒿素(ARTEMISININ)、硫唑嘌呤(AZATHIOPRINE)、巴利昔單抗(BASILIXIMAB)、苯達莫司汀(BENDAMUSTINE)、貝伐單抗、百克沙(BEXXAR)、比卡魯胺(BICALUTAMIDE)、博萊黴素、硼替佐米(BORTEZOMIB)、溴尿苷(BROXURIDINE)、白消安(BUSULFAN)、卡普熱(CAMPATH)、卡西他賓、卡鉑、卡波醜(CARBOQUONE)、卡莫司汀(CARMUSTINE)、西曲瑞克(CETRORELIX)、苯丁酸氮芥(CHLORAMBUCIL)、氮芥(CHLORMETHINE)、順鉑(CISPLATIN)、克拉屈濱(CLADRIBINE)、氯米芬(CLOMIFENE)、環磷醯胺(CYCLOPHOSPHAMIDE)、達卡巴嗪(DACARBAZINE)、達克珠單抗(DACLIZUMAB)、放線菌素D(DACTINOMYCIN)、達沙替尼、柔紅黴素(DAUNORUBICIN)、地西他濱、地洛瑞林(DESLORELIN)、右雷佐生(DEXRAZOXANE)、多烯紫杉醇、去氧氟尿苷(DOXIFLURIDINE)、阿黴素、屈洛昔芬(DROLOXIFENE)、屈他雄酮(DROSTANOLONE)、依地福新(EDELFOSSINE)、依氟鳥胺酸(EFLORNITHINE)、

乙嘧替氟(EMITEFUR)、表柔比星(EPIRUBICIN)、環硫雄醇(EPITIOSTANOL)、依鉑(EPTAPLATIN)、艾比特思(ERBITUX)、爾洛替尼、雌莫司汀(ESTRAMUSTINE)、依託泊苷、依西美坦(EXEMESTANE)、法倔唑(FADROZOLE)、非那雄胺(FINASTERIDE)、氟尿苷(FLOXURIDINE)、氟胞嘧啶(FLUCYTOSINE)、氟達拉濱、氟尿嘧啶、氟他胺、福美坦(FORMESTANE)、膦甲酸鹽(FOSCARNET)、磷雌酚(FOSFESTROL)、福莫司汀(FOTEMUSTINE)、氟維司群(FULVESTRANT)、吉非替尼、吉那色斯(GENASENSE)、吉西他賓、基利克(GLIVEC)、戈舍瑞林、胍立莫司(GUSPERIMUS)、賀癌平(HERCEPTIN)、伊達比星(IDARUBICIN)、碘苷(IDOXURIDINE)、異環磷醯胺(IFOSFAMIDE)、伊馬替尼、英丙舒凡(IMPROSULFAN)、英利昔單抗(INFLIXIMAB)、伊立替康、伊沙匹隆(IXABEPILONE)、蘭瑞肽(LANREOTIDE)、拉帕替尼、來曲唑(LETROZOLE)、亮丙瑞林(LEUPRORELIN)、洛鉑(LOBAPLATIN)、洛莫司汀(LOMUSTINE)、魯普力德(LUPROLIDE)、美法侖、巯嘌呤、甲胺蝶呤、美妥替哌(METUREDEPA)、米鉑(MIBOPLATIN)、米非司酮(MIFEPRISTONE)、米替福新(MILTEFOSINE)、米立司亭(MIRIMOSTIM)、米托胍脘(MITOGUAZONE)、二溴衛矛醇(MITOLACTOL)、絲裂黴素C(MITOMYCIN)、鹽酸米托蒽醌(MITOXANTRONE)、咪唑立賓(MIZORIBINE)、莫特沙芬(MOTEXAFIN)、麥羅塔(MYLOTARG)、那托司亭

(NARTOGRASTIM)、奈巴珠單抗(NEBAZUMAB)、奈達鉑(NEDAPLATIN)、尼魯米特(NILUTAMIDE)、尼莫司汀(NIMUSTINE)、奧曲肽(OCTREOTIDE)、奧美昔芬(ORMELOXIFENE)、奧克賽鉑、太平洋紫杉醇、帕利珠單抗(PALIVIZUMAB)、盤尼圖單抗、帕妥匹隆(PATUPILONE)、帕佐泮尼、培門冬酶(PEGASPARGASE)、非格司亭(PEGFILGRASTIM)、培美曲唑、噴曲肽(PENTETREOTIDE)、噴司他丁(PENTOSTATIN)、培磷醯胺(PERFOSFAMIDE)、哌泊舒凡(PIPOSULFAN)、吡柔比星(PIRARUBICIN)、普卡黴素(PLICAMYCIN)、潑尼莫司汀(PREDNIMUSTINE)、丙卡巴肼(PROCARBAZINE)、丙帕鎳(PROPAGERMANIUM)、丙螺氣鉍(PROSPIDIUM CHLORIDE)、雷洛昔芬、雷替曲賽(RALTITREXED)、雷莫司汀(RANIMUSTINE)、豹蛙酶(RANPIRNASE)、拉布立酶(RASBURICASE)、雷佐生(RAZOXANE)、利妥昔單抗、利福平(RIFAMPICIN)、利曲舒凡(RITROSULFAN)、羅莫肽(ROMURTIDE)、諾司他啉(RUBOXISTAURIN)、沙格司亭(SARGRAMOSTIM)、沙鉑、西羅莫司(SIROLIMUS)、索布佐生(SOBUZOXANE)、索拉非尼、螺莫司汀(SPIROMUSTINE)、鏈佐星(STREPTOZOCIN)、舒尼替尼、他莫昔芬、他索那明(TASONERMIN)、喃氟啶(TEGAFUR)、替莫泊芬(TEMOPORFIN)、替莫唑胺(TEMOZOLOMIDE)、替尼泊苷(TENIPOSIDE)、睾內酯(TESTOLACTONE)、塞替派、胸腺法新(THYMALFASIN)、

硫米嘧啶 (TIAMIPRINE)、拓朴替康、托瑞米芬 (TOREMIFENE)、曲洛、曲妥珠單抗、曲奧舒凡 (TREOSULFAN)、三亞胺醌 (TRIAZQUONE)、三甲曲沙 (TRIMETREXATE)、曲普瑞林、曲磷胺 (TROFOSFAMIDE)、烏瑞替派 (UREDEPA)、伐柔比星 (VALRUBICIN)、凡塔藍尼、範得它尼、維替泊芬 (VERTEPORFIN)、長春花鹼、長春新鹼、長春地辛 (VINDESINE)、長春瑞賓、伏氣唑 (VOROZOLE)、澤娃靈 (ZEVALIN)及唑啞紫 (ZOLINZA)。

本文以上所提及作為本發明之化合物的組合搭配物之抗癌劑意欲包括其醫藥學上可接受之衍生物，諸如其醫藥學上可接受之鹽。

熟習此項技術者已知共同投與之額外治療劑之總日劑量及投藥形式。該(等)總日劑量可在廣泛範圍內變化。

在實踐本發明時，本發明之化合物可與一或多種標準治療劑(化學治療劑及/或特定標靶抗癌劑)，特定言之此項技術已知之抗癌劑(諸如以上所提及之(例如)彼等抗癌劑中之任一者)分別、相繼、同時、並行或按序交錯(諸如以組合單位劑型形式、以獨立單位劑型形式、以相鄰離散單位劑型形式、以固定或不固定組合形式、以組份套組形式或以混雜物形式)以組合療法形式投與。

關於此點，本發明進一步係關於包含分別、相繼、同時、並行或按序交錯用於療法中，諸如用於本文所提及之彼等疾病中之任一者的療法中的為至少一種本發明之化合

物之第一活性成份及為至少一種此項技術已知之抗癌劑(諸如本文以上所提及之彼等抗癌劑中之一或多者)之第二活性成份的組合。

在本發明中術語"組合"係如熟習此項技術者所已知而使用且可以固定組合、不固定組合或組份套組形式存在。

在本發明中"固定組合"係如熟習此項技術者所已知而使用且定義為該第一活性成份及該第二活性成份一起以一單位劑型或單一實體形式存在之組合。"固定組合"之一實例為該第一活性成份及該第二活性成份以用於同時投藥之混雜物，諸如以調配物形式存在之醫藥組合物。"固定組合"之另一實例為該第一活性成份及該第二活性成份以一個單元而非以混雜物形式存在之醫藥組合。

在本發明中不固定組合或"組份套組"係如熟習此項技術者所已知而使用且定義為該第一活性成份及該第二活性成份以一個以上單元存在之組合。不固定組合或組份套組之一實例為該第一活性成份及該第二活性成份獨立存在之組合。不固定組合或組份套組之組份可分別、相繼、同時、並行或按序交錯投與。

本發明進一步係關於包含分別、相繼、同時、並行或按序交錯用於療法中的為至少一種本發明之化合物之第一活性成份及為至少一種此項技術已知之抗癌劑(諸如本文以上所提及之彼等抗癌劑中之一或多者)之第二活性成份，及視情況之醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的醫藥組合物。

本發明進一步係關於包含以下各物之組合產品：

a.) 用醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑調配之至少一種本發明之化合物，及

b.) 用醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑調配之至少一種此項技術中已知之抗癌劑，諸如本文以上所提及之彼等抗癌劑中之一或多者。

本發明進一步係關於一種組份套組，其包含同時、並行、相繼、分別或按序交錯用於療法中的為本發明之化合物之第一活性成份及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的製劑；為此項技術已知之抗癌劑(諸如以上所提及之彼等抗癌劑中之一者)之第二活性成份及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的製劑。視情況，該套組包含關於其在療法中之使用之說明書，例如治療過度增生性疾病及對Pi3K/Akt路徑之抑制有反應或敏感之疾病，諸如良性或惡性瘤形成，特定言之癌症，更確切而言以上所述之彼等癌症疾病中之任一者。

本發明進一步係關於包含用於同時、並行、相繼或分別投與之至少一種本發明之化合物及至少一種此項技術已知之抗癌劑的組合製劑。

本發明進一步係關於具有Pi3K/Akt路徑抑制活性之本發明之組合、組合物、調配物、製劑或套組。

此外，本發明進一步係關於一種以組合療法治療患者之過度增生性疾病及/或對細胞凋亡之誘導有反應之病症(諸如癌症)的方法，其包含有需要之該患者投與如本文所述

之組合、組合物、調配物、製劑或套組。

此外，本發明進一步係關於一種治療患者之具有良性或惡性行為之過度增生性疾病及/或對細胞凋亡之誘導有反應之病症(諸如癌症)的方法，其包含向有需要之該患者以組合療法分別、同時、並行、相繼或按序交錯投與醫藥活性且治療有效且容許量之醫藥組合物，該醫藥組合物包含本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑，及醫藥活性且治療有效且容許量之一或多種此項技術已知之抗癌劑，諸如本文所提及之彼等抗癌劑中之一或多者。

另外，本發明係關於一種治療、預防或改善患者之過度增生性疾病及/或對細胞凋亡之誘導有反應之病症(諸如良性或惡性瘤形成，例如癌症)，尤其本文所提及之彼等癌症中之任一者的方法，其包含向有需要之該患者分別、同時、並行、相繼或按序交錯投與一定量的為本發明之化合物之第一活性化合物及一定量的至少一種第二活性化合物，該至少一種第二活性化合物為標準治療劑，尤其至少一種此項技術已知之抗癌劑，諸如本文所提及之彼等化學治療劑及特定標靶抗癌劑中之一或多者，其中該第一活性化合物及該第二活性化合物之量產生治療效應。

另外，本發明進一步係關於一種治療、預防或改善患者之過度增生性疾病及/或對細胞凋亡之誘導有反應之病症(諸如良性或惡性瘤形成，例如癌症)，尤其本文所提及之彼等癌症疾病中之任一者的方法，其包含投與本發明之組合。

此外，本發明進一步係關於本發明之組合物、組合、調配物、製劑或套組在製造用於治療、預防或改善過度增生性疾病(諸如癌症)及/或對細胞凋亡之誘導有反應之病症，特定言之本文所提及之彼等疾病(諸如惡性或良性瘤形成)的醫藥產品(諸如商業包裝或藥物)中之用途。

本發明進一步係關於一種包含一或多種本發明之化合物以及說明書的商業包裝，其係與一或多種化學治療劑及/或特定標靶抗癌劑(諸如本文所提及之彼等抗癌劑中之任一者)同時、並行、相繼或分別使用。

本發明進一步係關於一種基本上由作為唯一活性成份之一或多種本發明之化合物以及說明書組成的商業包裝，其係與一或多種化學治療劑及/或特定標靶抗癌劑(諸如本文所提及之彼等抗癌劑中之任一者)同時、並行、相繼或分別使用。

本發明進一步係關於一種包含一或多種化學治療劑及/或特定標靶抗癌劑(諸如本文所提及之彼等抗癌劑中之任一者)以及說明書的商業包裝，其係與一或多種本發明之化合物同時、並行、相繼或分別使用。

在本發明之組合療法之背景下所提及之組合物、組合、製劑、調配物、套組或包裝亦可包括一種以上本發明之化合物及/或一種以上所提及之此項技術中已知之抗癌劑。

本發明之組合或組份套組的第一及第二活性成份可以獨立調配物形式(亦即彼此獨立)提供，隨後使該等獨立調配物聯合以便同時、並行、相繼、分別或按序交錯用於組合

療法；或以同時、並行、相繼、分別或按序交錯用於組合療法的組合包裝之獨立組份形式包裝及呈現在一起。

本發明之組合或組份套組的第一及第二活性成份之醫藥調配物類型可為一致的，亦即兩種成份均以獨立錠劑或膠囊調配，或可為不同的，亦即適於不同投藥形式，諸如一種活性成份係調配為錠劑或膠囊而另一者經調配用於(例如)靜脈內投藥。

本發明之組合、組合物或套組之第一及第二活性成份的量可一起構成用於治療、預防或改善過度增生性疾病及/或對細胞凋亡之誘導有反應之病症，特定言之本文所提及之彼等疾病中之一者，諸如惡性或良性瘤形成(尤其癌症，如中本文所提及之彼等癌症疾病之任一者)的治療有效量。

此外，本發明之化合物可用於癌症之手術前治療或手術後治療。

另外，本發明之化合物可與放射療法組合使用。

本發明之組合可係指呈固定組合(固定單位劑型)形式之包含本發明化合物與其他活性抗癌劑的組合物或呈離散獨立劑型(不固定組合)之包含兩種或兩種以上活性成份的藥物包裝。在包含兩種或兩種以上活性成份之藥物包裝的情況下，該等活性成份較佳包裝至適於改良順應性之發泡卡中。

每一發泡卡較佳含有將在一治療日取用之藥物。若藥物將在一日之不同時間取用，則可根據一日內取用藥物之不

同時間範圍(例如早晨及晚上或早晨、中午及晚上)將藥物安置於發泡卡之不同部分中。將在一日之特定時間一起取用之藥物的發泡腔室係供給一日之各別時間範圍。當然，一日之各個時間亦以清晰可見之方式施加於凸泡上。當然，其亦可(例如)指示藥物取用之時期，例如規定時間。

每日部分可為發泡卡之一欄，且隨後將一日之時間以時間順序標識於此行上。

必須在一日之特定時間一起取用之藥物一起置放於發泡卡之適當時間處、較佳隔開較窄距離，以使其易於自凸泡中擠出，且具有不會忘記自凸泡中移除劑型之作用。

## 生物學研究

### 細胞PI3K/Akt路徑檢定

為研究本發明化合物之細胞活性，已針對特定磷酸AKT使用基於酶聯免疫吸附檢定(ELISA)之檢定。該檢定係基夾心 ELISA 套組 (PathScan™ 磷酸 -Akt1(Ser473) ; Cell Signaling, USA ; #7160)。

ELISA套組偵測磷酸化Akt蛋白之內源含量。已將磷酸Akt(Ser473)抗體(Cell Signaling, USA ; #9271)塗佈於微孔上。用細胞溶解產物培育之後，所塗佈之抗體捕捉磷酸化Akt蛋白。充分洗滌之後，添加Akt1單株抗體(Cell Signaling, USA ; #2967)以偵測所捕捉之磷酸Akt1蛋白。隨後使用HRP-連接抗小鼠抗體(HRP：辣根過氧化物酶；Cell Signaling, USA ; #7076)以識別經結合之偵測抗體。添加HRP受質(=3,3',5,5'-四甲基聯苯胺(TMB)；Cell

Signaling, USA; #7160)以顯色。此所顯顏色之光學密度的量值與磷酸化Akt蛋白之量成比例。

將MCF7細胞(ATCC HTB-22)以10000個細胞/孔之密度接種於96孔平底板中。接種之後24小時，使用低血清培養基(包括0.1%木炭處理之FCS(FCS：胎牛血清)的IMEM培養基)使細胞缺乏血清。24小時之後，將1  $\mu$ l每一化合物稀釋液(將測試化合物於二甲亞砜(DMSO)中溶解為10 mM溶液且之後稀釋)添加至96孔板之每一孔中且在37°C下在含有5% CO<sub>2</sub>之濕潤氣氛中培育48 h。為刺激Akt磷酸化，將 $\beta$ -和瑞古林( $\beta$ -Heregulin)(20 ng/ml  $\beta$ -HRG)與化合物並行添加。將含有未受刺激之對照細胞(無 $\beta$ -和瑞古林刺激)之孔在含有或不含有經稀釋化合物之情況下培育。將含有未經處理之對照細胞(無化合物)之孔用含有0.5% v:v DMSO之培養基填充且將其用 $\beta$ -和瑞古林刺激或不刺激。

收集細胞且將其於1×細胞溶解緩衝液(20 mM Tris(pH 7.5)、150 mM NaCl、1 mM乙二胺四乙酸鹽(EDTA)、1 mM乙二醇雙(2-氨基乙基)-N,N,N',N'-四乙酸(EGTA)、1體積%曲拉通(Triton)X-100、2.5 mM焦磷酸鈉、1 mM  $\beta$ -甘油磷酸酯、1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、1  $\mu$ g/ml亮抑蛋白酶肽)中藉由短暫超音波處理而溶解。將溶解產物在4°C下離心10 min且將上清液轉移至新管中。將100  $\mu$ l樣品稀釋液(於磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)中之0.1體積% Tween-20、0.1體積%疊氮化鈉)添加至微量離心管中且將100  $\mu$ l細胞溶解產物轉移至該管中且渦旋。將100  $\mu$ l每一稀釋細胞溶解產物添加至適當

ELISA孔中且在4°C下培育隔夜。將板用1×洗滌緩衝液(於PBS中之1體積% tween-20、0.33體積%瑞香草酚(thymol))洗滌4次。接著將100 µl偵測抗體(Akt1(2H10)單株偵測抗體; Cell Signaling, USA; #2967)添加至每一孔中且在37°C下繼續培育1 h。在每一步驟之間重複洗滌程序。將100 µl二次抗體(抗小鼠IgG HRP-連接抗體; Cell Signaling, USA; #7076)添加至每一孔中且在37°C下培育30 min。隨後, 將100 µl TMB受質(於緩衝溶液中之0.05% 3,3',5,5'四甲基聯苯胺、0.1%過氧化氫、複合多肽; Cell Signaling, USA; #7160)添加至每一孔中且在25°C下培育30 min。最終將100 µl終止溶液(0.05體積%  $\alpha$ 及 $\beta$ 不飽和羰基化合物)添加至每一孔中且將板輕輕振盪。在添加終止溶液之後的30 min內在 $\lambda=450$  nm(Wallac Victor2; Perkin Elmer, USA)下量測吸收度。使用統計程式(Excel; Microsoft, USA)進行數據分析。較佳化合物顯示對Akt磷酸化之抑制活性在10  $\mu$ M以下。

#### 細胞pGSK3檢定：

為研究本發明化合物之細胞活性, 已針對磷酸化蛋白糖原合成酶激酶3(GSK3)建立基於ELISA之檢定。該檢定係基於使用磷酸GSK3(Ser9)特異性抗體(BioSource International, Inc.; 目錄號KHO0461)偵測磷酸化GSK3之內源含量之固相夾心ELISA。用細胞溶解產物培育之後, 所塗佈之抗體捕捉磷酸化GSK3蛋白。充分洗滌之後, 添加GSK3多株抗體以偵測所捕捉之磷酸GSK3蛋白。隨後使

用二次抗體(抗兔IgG-HRP)以識別經結合之偵測抗體。第二次培育且洗滌以移除所有過量抗兔IgG-HRP之後，添加受質溶液，其係由所結合之酶起作用以產生顏色。此有色產物之密度與原始樣品中所存在之GSK-3 $\beta$ [pS9]的濃度成正比。

將MCF7細胞(ATCC HTB-22)以10000個細胞/孔之密度接種於96孔平底板中。24小時之後，將1  $\mu$ l每一化合物稀釋液(將測試化合物於二甲亞砜(DMSO)中溶解為10 mM溶液且之後稀釋)添加至96孔板之每一孔中且在37°C下在含有5% CO<sub>2</sub>之濕潤氣氛中培育48 h。

收集細胞且將其於細胞萃取緩衝液(10 mM Tris、pH 7.4、100 mM NaCl、1 mM EDTA、1 mM EGTA、1 mM NaF、20 mM Na<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>、2 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、1%曲拉通X-100、10體積%甘油、0.1體積% SDS、0.5體積%脫氧膽酸鹽、1 mM 苯基甲磺醯氟(PMSF))中溶解。將溶解產物在4°C下離心10 min且將上清液轉移至新管中。添加50  $\mu$ l樣品稀釋液(標準稀釋緩衝液，Biosource)且將100  $\mu$ l細胞溶解產物轉移至管中且渦旋。將100  $\mu$ l每一稀釋細胞溶解產物添加至適當ELISA孔板中且在室溫下培育3 h。將板用1 $\times$ 洗滌緩衝液(Biosource)洗滌4次。將50  $\mu$ l偵測抗體(GSK3(Ser9)偵測抗體；BioSource)添加至每一孔中且在室溫下培育30 min。在每一步驟之間重複洗滌程序。將100  $\mu$ l HRP-連接二次抗體(抗小鼠IgG HRP-連接抗體)添加至每一孔中且在室溫下培育30 min。將100  $\mu$ l TMB受質(於緩衝溶液中之0.05體積

% 3,3',5,5'四甲基聯苯胺、0.1體積%過氧化氫、複合多肽；Biosource)添加至每一孔中且在室溫下培育30 min。最終將100  $\mu$ l中止溶液(0.05體積%  $\alpha$ 及 $\beta$ 不飽和羰基化合物)添加至每一孔中且將板輕輕震盪數秒。在添加終止溶液之後的30 min內在 $\lambda=450$  nm(Wallac Victor2；Perkin Elmer，USA)下量測吸收度。

使用統計程式(Excel；Microsoft，USA)進行數據分析且測定pGSK3抑制之 $IC_{50}$ 。

表：

## 細胞PI3K/Akt路徑抑制//細胞pGSK3檢定

實例編號	細胞PI3K/Akt路徑檢定	細胞pGSK3路徑檢定	實例編號	細胞PI3K/Akt路徑檢定	細胞pGSK3路徑檢定	實例編號	細胞PI3K/Akt路徑檢定	細胞pGSK3路徑檢定
1	+++	++	43	++		85		
2	+++	++	44	+++	++	86		
3	+++	+++	45			87		
4		++	46	+++	++	88		
5	+++	+++	47			89		
6	+++	++	48			90		
7	+++	++	49			91		
8	+++	++	50			92		
9	++	++	51			93	+++	
10	+++	+++	52			94		
11	+++	++	53			95		
12	+++	+++	54			96		
13	+++	++	55			97		
14	+++	++	56			98	+++	
15	+	++	57			99		
16	++	++	58			100		
17	+++	++	59	+++		101		
18	++	++	60			102		
19	+++	+++	61	+++		103		
20	+	+	62	+++		104		
21	+++	++	63			105	+++	
22	+++	++	64			106	+++	
23	+++	++	65	+++		107		
24	+++	+++	66	+++		108		
25	+++	+++	67			109		
26		++	68	+++		110		
27	+++	++	69			111		
28		++	70			112		
29	+++	+++	71	+++		113		
30	++	+++	72			114		
31	+++	+++	73			115		
32	+++	++	74			116		
33	++	+	75			117	+++	
34	+++	+++	76			118		
35		++	77	+++		119		
36		++	78			120		
37	+++	++	79			121		
38	+++	+++	80			122		
39	+++	++	81			123		
40	+++	+++	82			125		
41	+++	++	83			124	+++	
42	+++	+	84			126		
						127		

$IC_{50} > 10 \mu M$                    +  
 $10 \mu M > IC_{50} > 1 \mu M$        ++  
 $1 \mu M > IC_{50}$                    +++

## 細胞增殖/細胞毒性檢定：

本文所述化合物之抗增生活性係使用OvCAR3、HCT116

及A549細胞株及阿拉馬藍(Alamar Blue, Resazurin)細胞生存力檢定(O'Brien等人, Eur J Biochem 267, 5421-5426, 2000)來評估。藉由與可生存增殖細胞有關之細胞脫氫酶活性將刃天青(resazurin)還原為螢光試鹵靈(resorufin)。將測試化合物於DMSO中溶解為10 mM溶液且之後稀釋。將如HCT116或A549細胞之細胞以10000個細胞/孔(OvCAR3細胞)、1000個細胞/孔(HCT116細胞)或2000個細胞/孔(A549細胞)之密度以200微升/孔之量接種至96孔平底板中。接種之後24小時,將1  $\mu$ l每一化合物稀釋液添加至96孔板之每一孔中。每一化合物稀釋液至少以一式兩份進行測試。含有未處理之對照細胞之孔用200  $\mu$ l含有0.5體積% v:v DMSO之DMEM(達爾伯克改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium))填充。隨後將細胞在37°C下於含有5體積% CO<sub>2</sub>之濕潤氣氛中用該等物質培育72 h。為測定細胞之生存力,添加20  $\mu$ l刃天青溶液(90 mg/l)。在37°C下培育4 h之後,藉由 $\lambda$ =544 nm之消光及 $\lambda$ =590 nm之發射(Wallac Victor2; Perkin Elmer, USA)來量測螢光性。對於細胞生存力之計算而言,將未處理細胞之發射值設定為100%生存力且相對於未處理細胞之值來設定經處理細胞之螢光強度。生存力係以%值表示。化合物針對細胞毒素活性之相應IC<sub>50</sub>值係由濃度作用曲線藉助於非線性回歸來測定。使用生物統計程式(GraphPad Prism, USA)進行數據分析。

在以上所提及之檢定中測定之抗增生/細胞毒性效能之代表性IC<sub>50</sub>值由下表得出,其中化合物之編號對應於實例之編號。

表：

## 抗增生/細胞毒性活性(OvCAR3細胞及A549細胞)

實例 編號	抗增生/ 細胞毒性 活性 (A549 細胞)	抗增生/ 細胞毒性 活性 (OvCAR3 細胞)	實例 編號	抗增生/ 細胞毒性 活性 (A549 細胞)	抗增生/ 細胞毒性 活性 (OvCAR3 細胞)	實例 編號	抗增生/ 細胞毒性 活性 (A549 細胞)	抗增生/ 細胞毒性 活性 (OvCAR3 細胞)
1	+	++	43			85	+	
2	++	++	44	+	++	86	+	
3		++	45	+		87	++	
4	+	+	46	++		88	++	
5	++	++	47	+		89	++	
6	++	++	48	+		90	+	
7	++	++	49			91	++	
8	++	++	50	+		92	++	
9	++	+	51	++		93	++	
10	++	++	52	+		94	++	
11	++	++	53	++		95	+	
12	++	++	54	++		96	++	
13	++	++	55	+		97	++	
14	++	++	56	++		98	+	
15	++	+	57	++		99	++	
16	+	++	58	++		100	++	
17	++	++	59	++		101	++	
18	+	++	60	++		102	++	
19	++	++	61	+		103	++	
20	+	+	62	+		104	++	
21	++	++	63	+		105	++	
22	+	++	64	++		106	+	
23	+	++	65	++		107	++	
24	++	++	66	++		108	++	
25	++	++	67	++		109	++	
26	+	++	68	++		110	++	
27	++	++	69	++		111	++	
28	+	++	70	++		112	++	
29	+	++	71	++		113	++	
30	+	++	72	++		114	++	
31	+	++	73	++		115	+	
32	++	++	74	++		116	++	
33	++	++	75	+		117	+	
34	+	++	76	++		118	++	
35	+	++	77	+		119	++	
36	+	+	78	++		120	++	
37	+	++	79	+		121	++	
38	+	++	80	+		122	++	
39	+	++	81	+		123	++	
40	+	++	82	++		125	+	
41	+	++	83	+		124	+	
42	++	++	84	+		127	+	
						126	++	

IC<sub>50</sub> > 10 μM            +  
 10 μM > IC<sub>50</sub>            ++

## 化學致敏作用檢定：

評估本文所揭示之化合物使癌細胞對細胞凋亡刺激敏感之能力。單獨及與化學治療劑及靶向癌症治療劑組合測試

Akt抑制劑以確定對細胞凋亡誘導之影響。

將癌細胞於其個別生長培養基中以 $2 \times 10^3$ 至 $1 \times 10^4$ 個細胞/孔範圍內之濃度接種於96孔板中。48-72小時之後，如下進行細胞凋亡檢定：

對於使用化學治療劑，特定言之較佳拓撲異構酶抑制劑(諸如阿黴素、依託泊苷、喜樹鹼或米托蒽醌)或抗有絲分裂劑/微管蛋白抑制劑(諸如長春新鹼)之組合檢定而言，將化合物以所指示之各別濃度添加且將板在 $37^\circ\text{C}$ 下在 $\text{CO}_2$ 恆溫箱中培育18小時。對於使用以化學治療劑處理之標準組合檢定而言，將該等化合物以所指示之各別濃度同時添加。

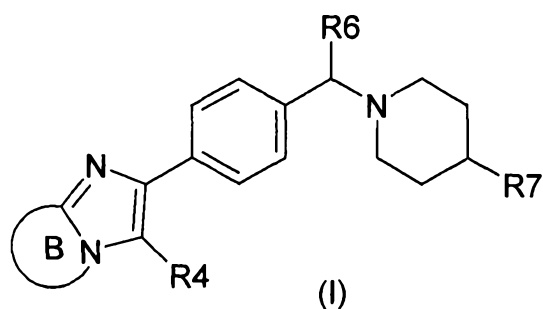
對於包含添加靶向促凋亡劑(如死亡受體配位體TRAIL/Apo2L(Research Diagnostics))之組合檢定而言，歷時1.5小時添加該等化合物，隨後添加TRAIL且添加TRAIL之後將板再培育3至4小時。在時間進程之情況下，將板用TRAIL配位體培育2、3、4及6小時之後結束檢定。

對於兩種程序而言，最終總體積不超過250  $\mu\text{l}$ 。在培育時間結束時，將細胞藉由離心球化(200 x g; 10 min, 在室溫下)且棄去上清液。將細胞再懸浮且在室溫下使用溶解緩衝液培育30 min(細胞死亡偵測ELISA<sup>PLUS</sup>, Roche, 目錄號11774425001)。重複離心(200 x g; 10 min, 在室溫下)之後，將上清液之等分試樣轉移至微定量板之經抗生蛋白鏈菌素塗佈之孔中。之後培育(2 h, 室溫)且使上清液中之核小體與抗組蛋白抗體(經生物素標記)及抗DNA抗體

(過氧化酶結合；細胞死亡偵測ELISA<sup>PLUS</sup>，Roche，目錄號11774425 001)結合。使抗體-核小體複合物與微定量板結合。將固定之抗體-組蛋白複合物在室溫下洗滌三次以移除不具免疫反應性之細胞組份。添加受質溶液(2,2'-次偶氮基-雙[3-乙基苯并噻唑啉]-6-磺酸(ABTS)；細胞死亡偵測ELISA<sup>PLUS</sup>，Roche，目錄號11 774 425 001)且將樣品在室溫下培育15 min。有色產物的量係以分光光度法測定(在 $\lambda=405$  nm下之吸收度)。數據係以對照組之百分比活性表示，其中順鉑用作陽性對照。將50  $\mu$ M順鉑之細胞凋亡誘導暫定為100個順鉑單位(100 CPU)。

## 五、中文發明摘要：

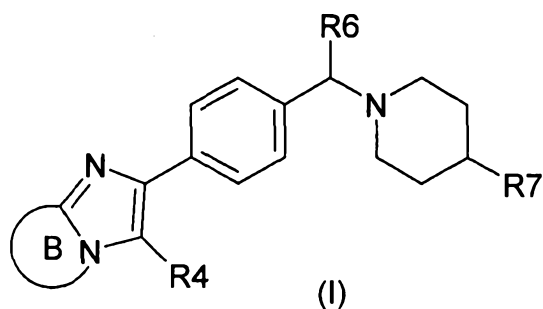
本發明揭示一種式(I)化合物



、其互變異構體或立體異構體或其鹽，其為Pi3K/Akt路徑之有效抑制劑，其中環B及與其稠合之咪唑、R4、R6及R7具有如說明書及申請專利範圍中所給定之含義。

## 六、英文發明摘要：

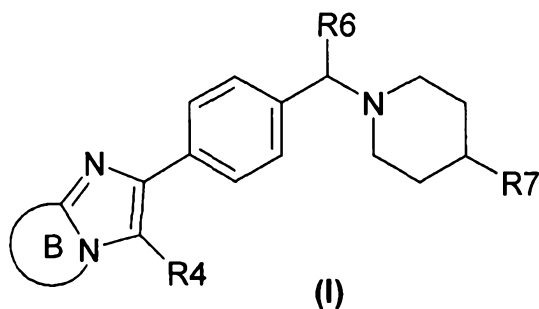
Compounds of formula (I)



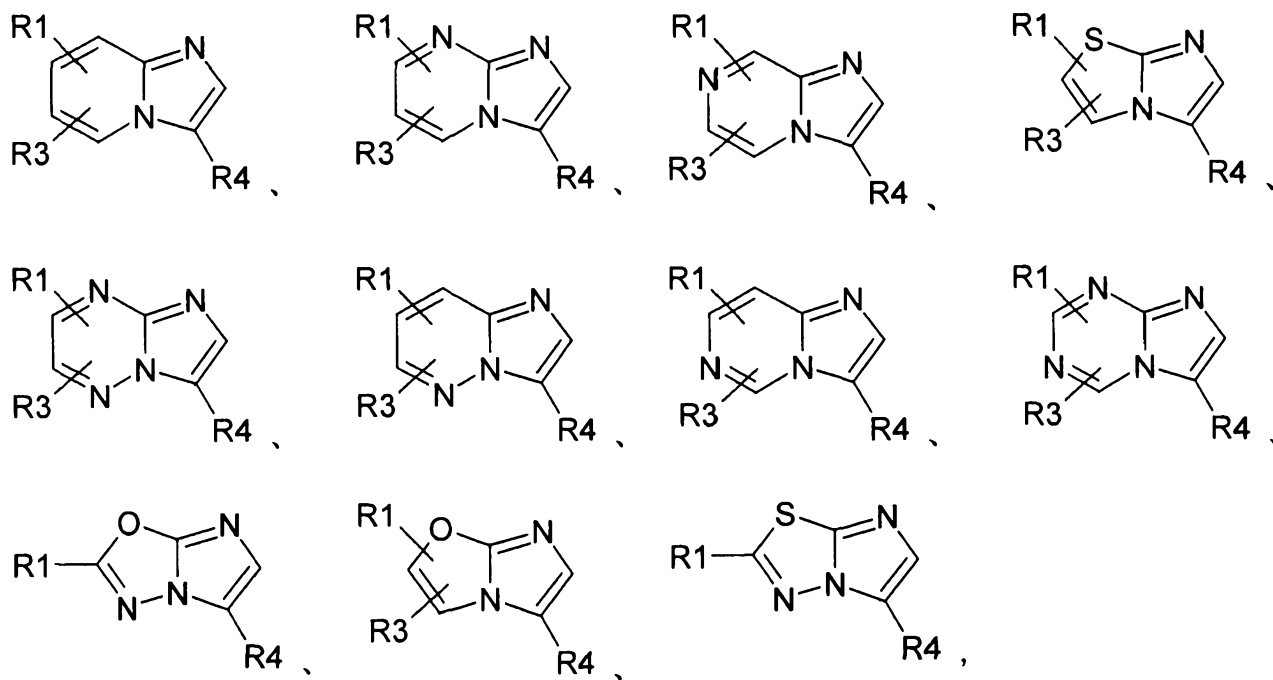
, a tautomer or stereoisomer thereof, or a salt thereof, wherein ring B and the imidazole to which it is fused, R4, R6 and R7 have the meanings as given in the description and the claims, are effective inhibitors of the Pi3K/Akt pathway.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



其中環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R1 為氫、1-4C烷基、鹵素、胺基、-SR<sub>2</sub>、三氟甲基、  
 氰基、3-7C環烷基、2-4C烯基、2-4C炔基、1-4C烷  
 氧基、3-7C環烷氧基、單1-4C烷基胺基或二1-4C烷  
 基胺基、單1-4C烷基胺基羰基或二1-4C烷基胺基羰  
 基、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>或-C(O)OR<sub>10</sub>，

R2 為氫、1-4C烷基或3-7C環烷基，

R3 為氫、1-4C烷基或鹵素，

R4 為經R5取代之苯基、未經取代之苯基、噻吩基、吡啶基、噻唑基或噁唑基，

R5 為1-4C烷基、鹵素或1-4C烷氧基，

R6 為氫或1-4C烷基，

R7 為-W-Y，

W 為單環5員伸雜芳基，其包含1個氮原子及視情況再包含1或2個獨立地選自氧、氮及硫之其他雜原子，且其中該伸雜芳基視情況經R8取代，

R8 為1-4C烷基或3-7C環烷基，

Y 為苯基或單環5或6員雜芳基，該雜芳基包含1個氮原子及視情況再包含1或2個獨立地選自氧、氮、硫之其他雜原子，

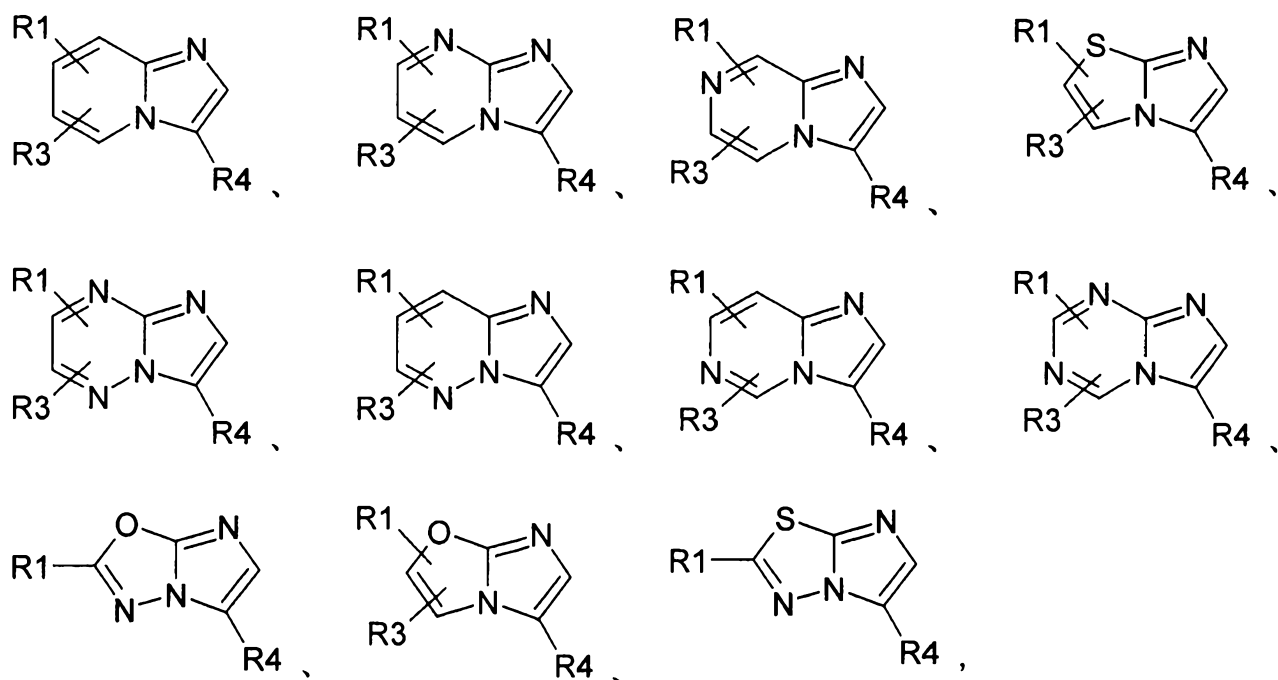
且其中該雜芳基視情況經R9取代，

R9 為1-4C烷基、1-4C烷氧基或鹵素，

R10為氫或1-4C烷基，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R1 為氫、1-4C烷基、鹵素、胺基、-SR<sub>2</sub>、三氟甲基、  
 氰基、3-7C環烷基、2-4C烯基、2-4C炔基、1-4C烷  
 氧基、3-7C環烷氧基、單1-4C烷基胺基或二1-4C烷  
 基胺基、單1-4C烷基胺基羰基或二1-4C烷基胺基羰  
 基、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>或-C(O)OR<sub>10</sub>，

R2 為氫、1-4C烷基或3-7C環烷基，

R3 為氫、1-4C烷基或鹵素，

R4 為經R5取代之苯基、未經取代之苯基、噻吩基、吡  
 啶基、噁唑基或噻唑基，

R5 為1-4C烷基、鹵素或1-4C烷氧基，

R6 為氫或甲基，

R7 為-W-Y，

W 為伸三唑基、伸吡唑基、伸噁二唑基或伸咪唑基，  
 其中之每一者均視情況經R8取代，

R8 為 1-4C 烷基或 3-7C 環烷基，

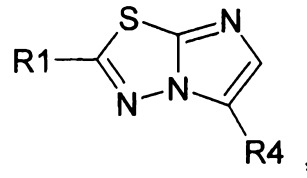
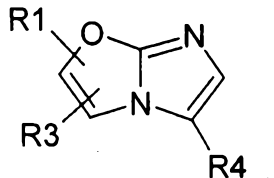
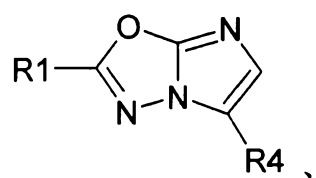
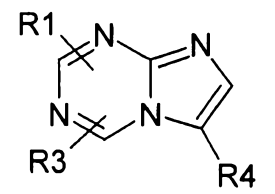
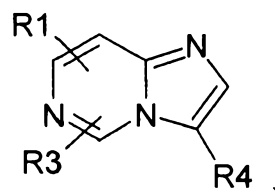
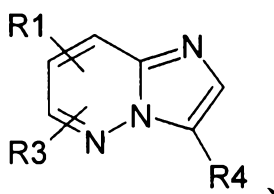
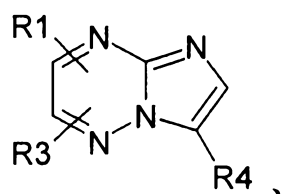
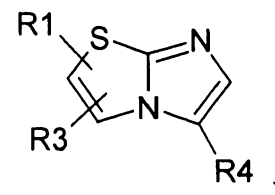
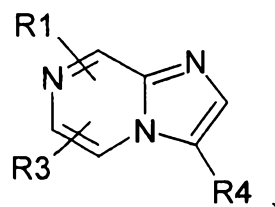
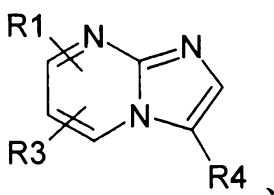
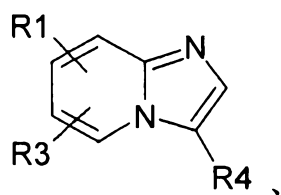
Y 為 苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或喹啉基，其中之每一者均視情況經 R9 取代，

R9 為 1-4C 烷基、1-4C 烷氧基或鹵素，

R10 為 氫或 1-4C 烷基，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中環 B 及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R1 為 氫、1-4C 烷基、鹵素、胺基、-SR<sub>2</sub>、三氟甲基、氰基、3-7C 環烷基、2-4C 烯基、2-4C 炔基、1-4C 烷

氧基、3-7C環烷氧基、單1-4C烷基胺基或二1-4C烷基胺基、單1-4C烷基胺基羰基或二1-4C烷基胺基羰基、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 或 $-C(O)OR_{10}$ ，

R<sub>2</sub> 為氫、1-4C烷基或3-7C環烷基，

R<sub>3</sub> 為氫、1-4C烷基或鹵素，

R<sub>4</sub> 為經R<sub>5</sub>取代之苯基、未經取代之苯基、噻吩基、吡啶基、噁唑基或噻唑基，

R<sub>5</sub> 為1-4C烷基、鹵素或1-4C烷氧基，

R<sub>6</sub> 為氫或甲基，

R<sub>7</sub> 為-W-Y，

W 為1,2,4-伸三唑基、伸吡唑基、1,2,4-伸噁二唑基或伸咪唑基，

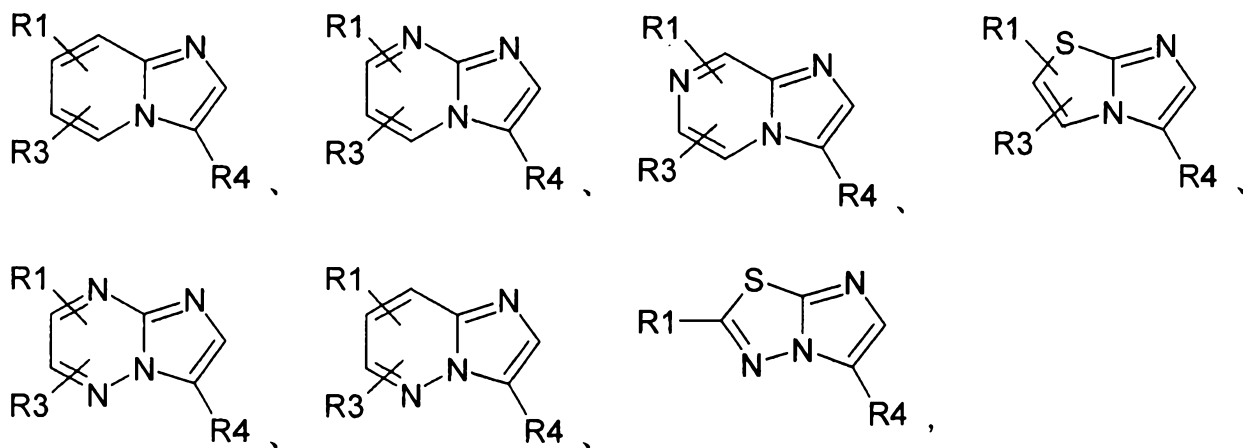
Y 為苯基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、吡咯-2-基、吡啶-4-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、1,3,4-噻二唑-2-基、1,3,4-噁二唑-2-基、吡啶-2-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基或噻嗪-3-基，其中之每一者均視情況經R<sub>9</sub>取代，

R<sub>9</sub> 為1-4C烷基、1-4C烷氧基或鹵素，

R<sub>10</sub> 為氫或1-4C烷基，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

4. 如請求項1或2之化合物，其中環B及與其稠合之咪唑形成選自以下各環系之環系：



其中：

R1 為氫、1-4C烷基、鹵素、-SR<sub>2</sub>、胺基、三氟甲基、  
 氰基、2-4C烯基、2-4C炔基、1-4C烷氧基、單1-4C  
 烷基胺基或二1-4C烷基胺基、單1-4C烷基胺基羰基  
 或二1-4C烷基胺基羰基、-C(NH)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>  
 或-C(O)OR<sub>10</sub>，

R2 為1-4C烷基，

R3 為氫或鹵素，

R4 為經R5取代之苯基、未經取代之苯基、噻吩基、吡  
 啶基、噁唑基或噻唑基，

R6 為氫，

R7 為-W-Y，

W 為1,2,4-伸三唑基、伸吡唑基或1,2,4-伸噁二唑基，

Y 為苯基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、吡咯-2-基、吡啶-  
 4-基、噻唑-2-基、吡啶-2-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-  
 基、吡嗪-2-基或噻嗪-3-基，其中之每一者將均視情  
 況經R9取代，

R9 為1-4C烷基、1-4C烷氧基或鹵素，

R10為氫或1-4C烷基，

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

5. 如請求項1或2之化合物，其係選自由以下各物組成之群：

3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

7-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪；

3-苯基-2-(4-{[4-(3-吡嗪-2-基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈；

6-溴-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

6-氯-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

8-甲基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-(4-氟苯基)-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑；

5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑；

6-溴-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

8-甲氧基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-(3-氟苯基)-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-(4-甲氧基苯基)-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-吡啶-4-基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)-3-(2-噻吩基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-(4-氟苯基)-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

7-甲基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

3-(4-甲氧基苯基)-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

6-氯-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

6-氟-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

6-碘-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

7-甲氧基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

8-溴-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

8-氟-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪；

8-甲氧基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)-7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈；

3-苯基-2-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈(2E)-丁-2-烯二酸鹽

3-苯基-2-(4-{[4-(3-吡啶-2-基-吡唑-5-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

6-氟-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪；

6-甲氧基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-

基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧醯亞胺醯胺；

2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)-3-(3-噻吩基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)-3-(2-噻吩基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

3-吡啶-4-基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲醯胺；

2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)-3-(1,3-噻唑-2-基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲醯胺；

3-(2-氟苯基)-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶

6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)-5-(1,3-噻唑-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑；

5-(1,3-噁唑-2-基)-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑；

6,8-二氟-3-苯基-2-{4-[4-(5-吡啶-2-基-4H-[1,2,4]三唑-

3-基)-哌啶-1-基甲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶；

2-甲基-5-苯基-6-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑；

2-甲基-5-苯基-6-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑；

2-(甲基硫基)-5-苯基-6-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑；

5-苯基-6-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-2-(三氟甲基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑；

3-苯基-2-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈(2Z)-丁-2-烯二酸鹽；

7-甲基-3-苯基-2-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶；

2-乙基-5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑；

6-溴-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈；

6-甲基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪；

7-氯-3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-4-基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑；

3-苯基-2-(4-{[4-(3-吡啶-4-基-1H-1,2,4-三唑-5-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈；

5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-4-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑；

2-[4-({4-[5-(6-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈；

2-[4-({4-[5-(6-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈；

2-[4-({4-[5-(6-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶；

2-[4-({4-[5-(6-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶；

8-甲氧基-2-[4-({4-[5-(6-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡嗪；

6-[4-({4-[5-(6-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌

啉-1-基}甲基)苯基]-5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑；

6-[4-({4-[5-(6-甲基吡啉-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啉-1-基}甲基)苯基]-5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑；

7-甲氧基-2-[4-({4-[5-(6-甲基吡啉-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啉-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啉；

6-甲基-2-[4-({4-[5-(6-甲基吡啉-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啉-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪；

2-[4-({4-[5-(5-甲基吡啉-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啉-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啉；

2-[4-({4-[5-(5-甲基吡啉-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啉-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啉-8-腈；

2-[4-({4-[5-(5-甲基吡啉-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啉-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啉-7-腈；

6-[4-({4-[5-(5-甲基吡啉-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啉-1-基}甲基)苯基]-5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑；

6-[4-({4-[5-(5-甲基吡啉-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啉-1-基}甲基)苯基]-5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑；

2-[4-({4-[5-(5-氯吡啉-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]哌啉-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啉-8-腈；

2-[4-({4-[5-(5-氯吡啉-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啉-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啉；

3-苯基-2-[4-({4-[5-(嘧啉-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啉-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啉-8-腈；

3-苯基-2-[4-({4-[5-(嘧啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-嘧啶-2-基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-嘧啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

5-苯基-6-(4-{[4-(5-嘧啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑；

5-苯基-6-(4-{[4-(5-嘧啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑；

6-甲基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-嘧啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-b]噻嗪；

3-苯基-2-[4-({4-[5-(1,3-噻唑-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；

3-苯基-2-[4-({4-[5-(1,3-噻唑-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-苯基-2-[4-({4-[5-(1,3-噻唑-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈；

5-苯基-6-[4-({4-[5-(1,3-噻唑-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑；

5-苯基-6-[4-({4-[5-(1,3-噻唑-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑；

3-苯基-2-[4-({4-[5-(1,3-噻唑-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈；

2-[4-({4-[5-(2-咪喃基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈；

2-[4-({4-[5-(2-咪喃基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶；

2-[4-({4-[5-(2-咪喃基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-6-甲基-3-苯基咪唑并[1,2-b]噻嗪；

6-[4-({4-[5-(2-咪喃基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑；

6-[4-({4-[5-(2-咪喃基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-5-苯基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑；

2-[4-({4-[5-(2-咪喃基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶；

2-[4-({4-[5-(2-咪喃基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈；

3-苯基-2-[4-({4-[5-(2-噻吩基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-苯基-2-[4-({4-[5-(2-噻吩基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈；

6-甲基-3-苯基-2-[4-({4-[5-(2-噻吩基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-b]噻嗪；

5-苯基-6-[4-({4-[5-(2-噻吩基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑；

5-苯基-6-[4-({4-[5-(2-噻吩基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑；

3-苯基-2-[4-({4-[5-(2-噻吩基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈；

7-氯-3-苯基-2-[4-({4-[5-(2-噻吩基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶；

6-甲基-3-苯基-2-[4-({4-[5-(1H-吡咯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-b]噻嗪；

3-苯基-2-[4-({4-[5-(1H-吡咯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈；

3-苯基-2-[4-({4-[5-(1H-吡咯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]嘧啶；

7-氯-3-苯基-2-[4-({4-[5-(1H-吡咯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶；

5-苯基-6-[4-({4-[5-(1H-吡咯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑；

5-苯基-6-[4-({4-[5-(1H-吡咯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑；

3-苯基-2-[4-({4-[5-(1H-吡咯-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈；

3-苯基-2-(4-{[4-(3-吡啶-2-基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑；

5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈；

6-甲基-3-苯基-2-(4-{[4-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-b]噻吩；

7-氯-3-苯基-2-(4-{[4-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶；

3-苯基-2-(4-{[4-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶；

5-苯基-6-(4-{[4-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑；

5-苯基-6-(4-{[4-(5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑；

3-苯基-2-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯；

3-苯基-2-[4-({4-[5-(吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哌啶-1-基}甲基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸；

甲氧基[5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]甲醇；及

5-苯基-6-(4-{[4-(5-吡啶-2-基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-1-基]甲基}苯基)咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-甲酸；

或該化合物之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，或該互變異構體或該立體異構體之鹽，特定言之醫藥學上可接受之鹽。

6. 如請求項1或2之化合物、其互變異構體或其立體異構體或該化合物、該互變異構體或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療或預防疾病。
7. 如請求項1或2之化合物、其互變異構體或其立體異構體或該化合物、該互變異構體或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽，或包含如請求項1至5中任一項之化合物、該化合物之互變異構體或該化合物之立體異構體或該化合物、該互變異構體或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其係用於治療及/或預防過度增生性疾病及/或對細胞凋亡之誘導有反應之病症。
8. 如請求項1或2之化合物、其互變異構體或其立體異構體或該化合物、該互變異構體或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽，或包含如請求項1至5中任一項之化合物、該化合物之互變異構體或該化合物之立體異構體或該化合物、該互變異構體或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其係用於治療癌症。

9. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1至5中任一項之化合物、該化合物之互變異構體或該化合物之立體異構體或該化合物、該互變異構體或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽以及至少一種醫藥學上可接受之助劑。
10. 一種組合，其包含一種或多種選自如請求項1至5中任一項之化合物、該化合物之互變異構體或該化合物之立體異構體，或該化合物、該互變異構體或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽的第一活性成份及一種或多種選自化學治療抗癌劑及特定標靶抗癌劑的第二活性成份。
11. 一種如請求項1至5中任一項之化合物、或該化合物之互變異構體、或該化合物之立體異構體或該化合物、該互變異構體或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係製備供治療、預防或改善由單一蛋白激酶或多種蛋白激酶之功能失調所介導之疾病及/或對細胞凋亡之誘導有反應之病症用之醫藥組合物。
12. 一種如請求項1至5中任一項之化合物、或該化合物之互變異構體、或該化合物之立體異構體或該化合物、該互變異構體或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備供治療良性及/或惡性贅瘤形成用之醫藥組合物。
13. 一種如請求項1至5中任一項之化合物、或該化合物之互變異構體、或該化合物之立體異構體或該化合物、該互變異構體或該立體異構體之醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備供治療癌症用之醫藥組合物。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

