

發明專利說明書

200413334

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92132032

※ 申請日期：92.11.14

※IPC 分類：C07D 249/10
A61K 31/4196

壹、發明名稱：(中文/英文)

有用於作為蛋白質激酶抑制劑之二胺基三唑

DIAMINOTRIAZOLES USEFUL AS INHIBITORS OF PROTEIN
KINASES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商維泰克斯製藥公司

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

肯尼斯 S. 伯格

KENNETH S. BOGER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國麻薩諸塞州劍橋市威佛里街130號

130 WAVERLY STREET, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS

02139, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 11 人)

姓 名：(中文/英文)

- | | |
|------------------|---------------------|
| 1. 亞伯特 C. 皮爾斯 | 2. 麥克 亞諾斯 |
| ALBERT C. PIERCE | MICHAEL ARNOST |
| 3. 羅柏特 J. 戴維斯 | 4. 康奈利亞 J. 弗斯特 |
| ROBERT J. DAVIES | CORNELIA J. FORSTER |
| 5. 文森 葛露洛 | |
| VINCENT GALULLO | |

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國麻薩諸塞州劍橋市貝堤街24號
24 BATES STREET, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS 02140, U.S.A.
2. 美國麻薩諸塞州北安托弗市派多克巷29號
29 PADDOCK LANE, NORTH ANDOVER, MASSACHUSETTS
01845, U.S.A.
3. 美國麻薩諸塞州亞林頓市歐瑞特大道65號
65 ORIENT AVENUE, ARLINGTON, MASSACHUSETTS 02474,
U.S.A.
4. 美國新罕布夏州皮拉市蘭茜大道8號
8 NANCY AVENUE, PELHAM, NEW HAMPSHIRE 03076, U.S.A.
5. 美國麻薩諸塞州南葛瑞弗頓市黑石巷10號
10 BLACKSTONE LANE, SOUTH GRAFTON, MASSACHUSETTS
01560, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

- | | |
|-------|----------------|
| 1. 美國 | U.S.A. |
| 2. 美國 | U.S.A. |
| 3. 英國 | UNITED KINGDOM |
| 4. 美國 | U.S.A. |
| 5. 美國 | U.S.A. |

姓 名：(中文/英文)

6. 羅那德 葛瑞

RONALD GREY

7. 馬克 李德波爾

MARK LEDEBOER

8. 田仕凱

SHI-KAI TIAN

9. 徐金旺

JINWANG XU

10. 海利 賓奇

HAYLEY BINCH

11. 桂格 漢凱

GREG HENKEL

住居所地址：(中文/英文)

6. 美國麻薩諸塞州劍橋市金那德街70號

70 KINNAIRD STREET, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS
02139, U.S.A.

7. 美國麻薩諸塞州亞克頓市弗克奈希爾路36號

36 FAULKNER HILL ROAD, ACTON, MASSACHUSETTS 01720,
U.S.A.

8. 美國麻薩諸塞州華盛市南街644-A號

644-A SOUTH STREET, WALTHAM, MASSACHUSETTS 02453,
U.S.A.

9. 美國麻薩諸塞州法明漢市衛斯里路28號

28 WESLEY ROAD, FRAMINGHAM, MASSACHUSETTS 01701,
U.S.A.

10. 英國奧森郡哈威市歐卻德大道2號

2 ORCHARD WAY, HARWELL, OXON OX11 0LG, UNITED
KINGDOM

11. 美國加州卡爾塞德市瑟古洛艾多諾路3445號

3445 CIRCULO ADORNO, CARLSBAD, CALIFORNIA 92009,
U.S.A.**國 籍：**(中文/英文)

6. 美國

U.S.A.

7. 美國

U.S.A.

8. 中國大陸

PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

9. 中國大陸

PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

10. 英國

UNITED KINGDOM

11. 美國

U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.美國；2002年11月15日；60/426,681

2.美國；2003年02月11日；60/447,705

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國；2002年11月15日；60/426,681

2.美國；2003年02月11日；60/447,705

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

本發明主張2002年11月15號之美國臨時申請案編號60/426,681號標題為“有用於作為蛋白質激酶抑制劑之組合物”及2003年2月11號之60/447,705號標題為“有用於作為蛋白質激酶抑制劑之組合物”之優先權，且所有申請案之內容均在此提出供參考。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於蛋白質激酶抑制劑。本發明亦提供包括本發明化合物之醫藥組合物，以及使用該組合物治療各種疾病之方法。

【先前技術】

新治療劑之研究進年來已經因為對疾病之酵素以及其他生物分子結構更進一步之了解而獲得大幅的助益。已經被廣泛研究之標地之其一重要類型酵素為蛋白質激酶。

蛋白質激酶構成一大群結構上相關之可控制細胞中各種訊號轉導程序之酵素。(見Hardie, G. and Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA: 1995)。蛋白質激酶因為其結構及催化功能之轉化而被認為係由遺傳基因產生。幾乎所有激酶均含有類似之250-300種胺基酸催化區域。激酶可藉由其所磷醯化之基材分類成許多群組(例如蛋白質-酪胺酸、蛋白質-絲胺酸/半胱胺酸、脂質等)。排序之基本構想已經被確認，其一般均相當於此等激酶族群之各族群(例如見Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576-596; Knighton等人，科學(Science)

1991, 253, 407-414; Hiles等人, 細胞(Cell) 1992, 70, 419-429; Kunz等人, 細胞(Cell) 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos等人, EMBO J. 1994, 13, 2352-2361)。

通常，蛋白質激酶藉由磷酸化轉換，由核苷三磷酸鹽轉換成訊路徑中包含之蛋白質受體，調節細胞間之訊。此等磷酸化狀況視同分子之開/關切換，其可調整或調節目標蛋白質之生物功能。此等磷酸化狀況最終會引起對各種超細胞及其他刺激源之反應。該刺激源之實例包含環境及化學應力訊號(例如，滲透性休克、熱休克、紫外線輻射、細菌引起之內毒素及 H_2O_2)、細胞素(例如，白細胞介素-1 (IL-1)及腫瘤壞疽因子 α (TNF- α))、及成長因子(例如，巨噬細胞-無性生殖-刺激因子(GM-CSF)及纖維組織細胞成長因子(FGF))。超細胞刺激源會影響一或多種與細胞成長相關之細胞反應、移形、變異、荷爾蒙之分泌、轉錄因子之活化、肌肉之收縮、葡萄糖之新陳代謝、蛋白質合成之控制及細胞循環之調節。

許多疾病均因上述之蛋白質激酶調節狀況引起之不正常細胞反應產生。此等疾病包含(但不限)自我免疫之疾病、發炎性疾病、骨骼疾病、新陳代謝疾病、神經及神經系統之疾病、癌症、新血管疾病、過敏及氣喘、阿茲海默氏症及荷爾蒙相關之疾病。據此，在醫藥學上已經實質的努力尋找可有效的用作治療劑之蛋白質激酶抑制劑。

包含Flt3、c-Kit、PDGF-受體及c-Fms之第III類受體酪氨酸激酶之族群在造血及非造血細胞之維持、成長及發展中

扮演重要之角色。[Scheijen, B, Griffin JD, 致癌基因 (Oncogene), 2002, 21, 3314-3333及Reilly, JT, 英國血液學期刊 (British Journal of Haematology), 2002, 116, 744-757]。FLT-3及c-Kit調節起源細胞/早期源頭之調節以及熟成淋巴及脊髓細胞之發展[Lyman, S, Jacobsen, S, Blood, 1998, 91, 1101-1134]。二受體均含有在受體配位子調節之二聚物活化後活化之本身激酶區域。當活化時，激酶區域包含受體之自動磷酸化以及協助成長訊號傳遞造成成長、變異及殘存之各種細胞質之磷酸化。FLT-3及c-Kit受體示訊之部分下游調節劑包含PLC γ 、PI3-激酶、Grb-2、SHIP及Src相關之激酶[Scheijen, B, Griffin JD, 致癌基因 (Oncogene), 2002, 21, 3314-3333]。二種受體酪氨酸激酶已經在各種造血及非造血惡性腫瘤中呈現出扮演重要之角色。引發FLT-3及c-Kit之與配位子無關之活化之突變已經與急性-骨髓白血病(AML)、急性淋巴白血病(ALL)、乳房及腸胃神經組織腫瘤(GIST)有關。此等突變包含激酶區域中之單一胺基酸改變或內部併行之複製、點突變或受體之附近薄膜區之骨架去除。除活化突變外，過度表現之野生型FLT-3或c-Kit之配位子相關(自體作用或旁分泌)刺激可造成致命之顯型[Scheijen, B, Griffin JD, 致癌基因 (Oncogene), 2002, 21, 3314-3333]。

macrophage無性生殖刺激因子受體(M-CSF-1R)之c-fms，其主要於單枝白血球/巨噬細胞連結中表現[Dai, XM等人, Blood, 2002, 99, 111-120]。MCSF-1R及其配位子調節巨噬細胞之鍵聯成長及變異。如同其他族群之組成，MCSF-1R在配

位子引發受體二聚物化時含有固有之激酶區域。MCSF-1R亦表現於包含乳腺上皮細胞及神經元之非造血細胞中。該受體之變化可能與骨髓白血病有關，且其表現係與轉移性乳房、卵巢及子宮內膜癌有關[Reilly, JT, 英國血液學期刊 (British Journal of Haematology), 2002, 116, 744-757 及 Kacinski, BM, Mol. Reprod and Devel., 1997, 46, 71-74]。MCSF-1R 拮抗劑之另一種可能之現象為骨質疏鬆 [Teitelbaum, S, Science 2000, 289, 1504-1508]。

PDGF-受體(PDGFR)具有二次單元-PDGFR- α 及PDGFR- β ，其與配位子鍵結時可形成均或雜二聚物。有數種PDGF配位子：AB、BB、CC及DD。PDGFR係表現於早期幹細胞、肥大細胞、骨髓細胞、中腦細胞及平滑肌細胞上[Scheijen, B, Griffin JD, Oncogene, 2002, 21, 3314-3333]。僅PDGFR- β 曾經與骨髓白血病有關(通常與Tel (Huntingtin交互作用之蛋白質(HIP1)或Rabaptin5)一起改變位置)。最近顯示PDGFR- α 激酶區域中之活化變質為腸胃基質腫瘤(GIST) [Heinrich, MC等人, Sciencexpress, 2003]。

環素有關之激酶(CDKs)為由含有富含 β -片胺基-封端之碎片及主要為 α -螺旋體之較大羧基封端之碎片組成之絲胺酸/半胱胺酸蛋白質激酶。CDKs扮演11種以所有蛋白質激酶共用之次區域，且分子質量範圍為33至44 kD。激酶之族群(包含CDK1、CDK2、CDK4及CDK6)位充分活化，需要在相對於CDK2 Thr160之殘基處磷醯化 [Meijer, L., Drug Resistance Updates 2000, 3, 83-88]。

各CDK錯合物係由調節之環素次單元(例如A、B1、B2、D1、D2、D3及E)及催化性激酶次單元(例如CDK1、CKD2、CDK4、CDK5及CDK6)形成。各不同激酶/環素對功能為可調節已知為G1、S、G2及M相之不同及特定之細胞環相[Nigg, E., Nature Reviews 2001, 2, 21-32; Flatt, P., Pietenpol, J., 藥物新陳代謝回顧(Drug Metabolism Reviews) 2000, 32, 283-305]。

CDKs與細胞增生失調，尤其是癌症有關。細胞增生為細胞分裂循環失調直接或間接之結果，且CDKs在調節該循環之各種相中扮演重要角色。例如，循環素D1之過度表現一般為許多人類癌症之成因，包含乳房、結腸、肝臟細胞癌及神經膠質瘤[Flatt, P., Pietenpol, J., 藥物新陳代謝回顧(Drug Metabolism Reviews) 2000, 32, 283-305]。CDK2/環素E錯合物在細胞循環之早期G₁至S相之成長上扮演主要角色，且環素E之過度表現為各種實心腫瘤之成因。因此，環素D1、E或其結合之CDKs之抑制劑為癌症治療之有用標地[Kaubisch, A., Schwartz, G., 癌症期刊(The Cancer Journal) 2000, 6, 192-212]。

CDKs，尤其是CDK2亦在細胞凋亡及T-細胞發展中扮演角色。CDK2已經確認為胸腺細胞凋亡之主要調節劑[Williams, O., 等人, 歐洲免疫學期刊(European Journal of Immunology) 2000, 709-713]。CDK2激酶活性之刺激係因胸腺細胞中之細胞凋亡發展造成，且反應特殊之刺激物。CDK2激酶活性之刺激阻斷該細胞凋亡，造成胸腺細胞之保護。

除調節細胞循環及細胞凋亡外，CDKs係直接包含於轉錄之過程中。許多病毒需要CDKs供其複製之過程。CDK抑制劑遏止病毒複製之實例包含人類細胞巨大型病毒、疱疹病毒及水痘帶狀疱疹病毒[Meijer, L., Drug Resistance Updates 2000, 3, 83-88]。

CDK之抑制劑亦用於治療神經退化之疾病，如阿茲海默氏症。Paired Helical Filaments (PHF)之出現(因阿茲海默氏症產生)係因CDK5/p25之Tau蛋白之過度磷酸化造成[Meijer, L., 藥物抗性更新(Drug Resistance Updates), 2000 3, 83-88]。

特別受矚目之另一激酶族群為激酶之Src族群。此等激酶係與癌症、免疫系統功能不良及骨骼重塑疾病有關。針對一般之回顧，見Thomas及Brugge, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 1997, 13, 513；Lawrence及Niu, Pharmacol. Ther. 1998, 77, 81；Tatosyan及Mizenina, 生物化學(Biochemistry) (Moscow) 2000, 65, 49；Boschelli等人, 未來之藥物(Drugs of the Future) 2000, 25(7), 717, (2000)。

Src族群之組成包含以下八種哺乳動物中之激酶：Src、Fyn、Yes、Fgr、Lyn、Hck、Lck及Blk。此等為分子質量為52至62 kD間之非受體蛋白質激酶。所有之特徵均為包括六種不同功能區域之一般結構組織：Src相似區4 (SH4)、獨特區、SH3區、SH2區、催化區(SH1)及C-封端之調節區。Tatosyan等人, 生物化學(Biochemistry) (Moscow) 2000, 65, 49-58。

以公告之研究為準，Src激酶視同各種人類疾病之蛋白質

治療劑。缺乏Src之老鼠會形成骨質疏鬆或骨骼生長，因為蝕骨細胞會壓抑骨骼之再吸收。此建議因不正常之高骨骼再吸收造成之骨質疏鬆可藉由抑制Src治療。Soriano等人，細胞(Cell) 1992, 69, 551及Soriano等人，細胞(Cell) 1991, 64, 693。

抑制arthritic骨骼之破壞已經藉由類風濕關節及蝕骨細胞中CSK之過度表現達成。Takayanagi等人，J. Clin. Invest. 1999, 104, 137。CSK或C-封端之Src激酶、磷醯化及因此之抑制Src催化活性。此意味著Src抑制劑可避免特徵為病患罹患風濕性關節炎之結合破壞。Boschelli等人，未來2000之醫藥(Drugs of the Future 2000), 25(7), 717。

Src亦在B型肝炎病毒之複製中扮演一角色。步驟中之病毒編碼轉錄因子HBx活化物Src為病毒成長所需。Klein等人，EMBO J. 1999, 18, 5019及Klein等人，Mol. Cell. Biol. 1997, 17, 6427。

許多研究已經將Src表現與癌症連結在一起，如結腸癌、乳癌及胰臟癌，某些B-細胞白血病及淋巴瘤。Talamonti等人，J. Clin. Invest. 1993, 91, 53；Lutz等人，Biochem. Biophys. Res. 1998, 243, 503；Rosen等人，J. Biol. Chem. 1986, 261, 13754；Bolen等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987, 84, 2251；Masaki等人，Hepatology 1998, 27, 1257；Biscardi等人，Adv. Cancer Res. 1999, 76, 61；Lynch等人，Leukemia, 1993, 7, 1416。再者，卵巢及結腸腫瘤細胞中表現之antisense Src已經顯示可抑制腫瘤成長。Wiener等人，Clin. Cancer Res.,

1999, 5, 2164; Staley等人, Cell Growth Diff., 1997, 8, 269。

其他Src族激酶亦為可能之治療劑。Lck在T-細胞示訊中扮演角色。缺乏Lck基因之老鼠發展thymocytes之能力不良。Lck作為T-細胞示訊之正活化劑建議Lck抑制劑可用於治療自我免疫疾病如風濕性關節炎。已經Molina等人, Nature, 1992, 357, 161。Hck、Fgr及Lyn已經確認可在脊髓白血球中之完全示訊中作為重要之調節劑。Lowell等人, J. Leukoc. Biol., 1999, 65, 313。此等激酶調節劑之抑制劑因此可用於治療發炎。Boschelli等人, 未來2000年之醫藥(Drugs of the Future 2000), 25(7), 717。

Syk為在Fc ϵ RI調節之主要細胞降解及嗜曙紅白血球活化中扮演重要角色之酪胺酸激酶。因此, Syk激酶與各種過敏性疾病有關, 尤其是氣喘。已經顯示Syk係經由N-封端之SH2區與Fc ϵ R1受體之磷醯化 γ 鏈鍵結, 且基本上係針對下游示訊[Taylor等人, Mol. Cell. Biol. 1995, 15, 4149]。

嗜曙紅白血球細胞凋亡之抑制已經被提出成為氣喘中血液及組織嗜曙紅白血球發展之主要機構。IL-5及GM-CSF在氣喘中向上調節, 且提出因嗜曙紅白血球細胞凋亡之抑制造成血液及組織嗜曙紅細胞增多。嗜曙紅白血球細胞凋亡之抑制已經被提出為氣喘中血液及組織嗜曙紅細胞增多之主要機構。曾經提出Syk激酶對於藉由細胞素(使用反義)防止嗜曙紅白血球細胞凋亡為必要[Yousefi等人, J Exp Med 1996, 183, 1407]。

骨骼骨髓衍化之巨噬細胞中Syk在Fc γ R相關及非相關回

應中之角色已經藉由使用以胚胎之胎兒肝臟細胞重組之經照射老鼠測定。缺乏Syk之巨噬細胞會因Fc γ R引發之吞噬作用而缺乏，但在回應補充上則顯示正常之吞噬作用[Kiefer等人, Mol Cell Biol 1998, 18, 4209]。而且已經提出氣溶膠化Syk反義會抑制Syk表現且由巨噬細胞釋出之調節劑[Stenton等人, J Immunology 2000, 164, 3790]。

Janus激酶(JAK)為一群由JAK1、JAK2、JAK3及TYK2組成之酪胺酸激酶。JAKs在細胞素之示訊中扮演主要角色。激酶JAK族群之下游基質包含轉錄(STAT)蛋白質之訊號轉換劑及活化劑。JAK/STAT示訊已經與許多不正常免疫反應有關，如過敏、氣喘、自我免疫疾病如移植排斥、風濕性關節炎、肌萎縮性脊髓側索硬化症及多發性硬化以及實心與血液惡性腫瘤如白血病及淋巴瘤。JAK/STAT通路中之醫藥發明已經被回顧過[Frank Mol. Med. 5, 432-456 (1999) & Seidel等人, Oncogene 19, 2645-2656 (2000)]。

JAK1、JAK2及TYK2係無所不在的表現，但JAK3主要表現於造血細胞中。JAK3除與一般細胞素受體 γ 鏈(γ_c)結合外，且以IL-2、IL-4、IL-7、IL-9及IL-15活化。鼠科肥大細胞之增生及存活係藉由IL-4引發，且事實上IL-9已經顯示與JAK3-及 γ -視訊有關[Suzuki等人, 血液(Blood) 96, 2172-2180 (2000)]。

敏感化肥大細胞之高親合力免疫血球素(Ig) E受體之交聯導致釋出前發炎調節劑，包含許多造成急性過敏或直接型(I型)過敏反應之活化細胞素[Gordon等人, Nature 346,

274-276 (1990) & Galli, N. Engl. J. Med., 328, 257-265 (1993)]。IgE受體-調節之肥大細胞中JAK3之主要角色在活體外及活體內之反應已經被建立[Malaviya等人, Biochem. Biophys. Res. Commun. 257, 807-813 (1999)]。另外，亦已經提出第I型過敏反應(例如過敏性反應)之避免係藉由抑制JAK3之肥大細胞活化調節[Malaviya等人, J. Biol. Chem. 274, 27028-27038 (1999)]。具有JAK3抑制劑之目標肥大細胞調節活體外之肥大細胞之去粒化，且避免活體內IgE受體/抗原調節之過敏性反應。

最近之研究敘述針對免疫抑制及異體移植接受性成功表現之JAK3。該研究證明當投藥於JAK3之抑制劑時，於Wistar Furth病患中之水牛心臟異體移植劑量相關之存活顯示調節接枝與宿主之不必要免疫反應之可能性[Kirken, Transpl. Proc. 33, 3268-3270 (2001)]。

IL-4-調節之STAT-磷酸化已經參與風濕性關節炎(RA)之早期及後期階段之機構。RA關節滑液及滑液流體中前發炎細胞素之上調節為疾病之特徵。已經證明IL-4/STAT路徑之IL-4-調節之活化係經由Janus激酶(JAK 1 & 3)調節，且IL-4結合之JAK激酶係表現於RA關節滑液中[Muller-Ladner等人, J. Immunol. 164, 3894-3901 (2000)]。

家族型肌萎縮性脊髓側索硬化症(FALS)為影響約10% ALS病患之致命神經退化疾病。當以JAK3特定抑制劑治療時，FALS老鼠之存活比例上升。此使人聯想到JAK3在FALS中扮演重要角色[Trieu等人, Biochem. Biophys. Res.

Commun. 267, 22-25 (2000)]。

轉錄蛋白質之訊號轉換及活化(STAT)係藉由JAK族激酶活化。結果形成之最近研究提出藉由以特殊抑制劑對準JAK族激酶，加於JAK/STAT訊路徑中治療白血病[Sudbeck等人, Clin. Cancer Res. 5, 1569-1582 (1999)]。JAK3特定化合物已經顯示可抑制JAK3-表現之細胞素DAUDI、RAMOS、LC1；19、NALM-6、MOLT-3及HL-60之無性生長。

動物模型中，TEL/JAK2融合蛋白質已經衍生髓細胞增生之疾病，且在造血細胞中加入TEL/JAK2造成STAT1、STAT3、STAT5及細胞素相關成長之活化[Schwaller等人, EMBO J. 17, 5321-5333 (1998)]。

JAK3及TYK2之抑制劑消除STAT3之酪胺酸磷酸化，且抑制黴菌真菌之細胞成長，為皮膚T細胞淋巴瘤之形式。此等造成黴菌真菌中存在之本質上活化之JAK/STAT路徑中之JAK族激酶[Nielsen等人, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 94, 6764-6769 (1997)]。同樣的，STAT3、STAT5、JAK1及JAK2均證明先藉由LCK過度表現，在老鼠T細胞淋巴瘤中本質的活化，因此進一步參與不正常細胞成長中之JAK/STAT路徑[Yu等人, J. Immunol. 159, 5206-5210 (1997)]。另外，IL-6調節之STAT3活化作用受JAK抑制劑阻斷，造成骨髓癌細胞對細胞凋亡之敏感[Catlett-Falcone等人, Immunity 10, 105-115 (1999)]。

受矚目之一激酶族為Rho-結合之螺旋形成之蛋白質絲胺酸/酪胺酸激酶(ROCK)，其相信為Ras-相關之小GTP酶Rho

之影響者。ROCK族包含p160ROCK (ROCK-1)(Ishizaki等人, EMBO J. 1996, 15, 1885-1893)及ROK α /Rho-激酶/ROCK-II (Leung等人, J. Biol. Chem. 1995, 270, 29051-29054; Matsui等人, EMBO J. 1996, 15, 2208-2216; Nakagawa等人, FEBS Lett. 1996, 392, 189-193), 蛋白質激酶PKN (Amano等人, 科學 (Science) 1996, 271, 648-650; Watanabe等人, 科學 (Science) 1996, 271, 645-648)及香綠素與香綠素激酶 (Madaule等人, Nature, 1998, 394, 491-494; Madaule等人, FEBS Lett. 1995, 377, 243-248)。激酶之ROCK族已經顯示包含於各種功能中, 包含Rho-引發形成之肌動蛋白緊張纖維及病症之黏附 (Leung等人, Mol. Cell Biol. 1996, 16, 5313-5327; Amano等人, 科學 (Science), 1997, 275, 1308-1311; Ishizaki等人, FEBS Lett. 1997, 404, 118-124), 及肌凝蛋白磷酸酶之向下調節 (Kimura等人, 科學 (Science), 1996, 273, 245-248), 血小板之活化 (Klages等人, J. Cell. Biol., 1999, 144, 745-754), 因各種刺激造成之大主動脈平滑肌收縮 (Fu等人, FEBS Lett., 1998, 440, 183-187), 大主動脈平滑肌細胞之凝血引發之反應 (Seasholtz等人, Cir. Res., 1999, 84, 1186-1193), 心肌肥大 (Kuwahara等人, FEBS Lett., 1999, 452, 314-318), 支氣管平滑肌收縮 (Yoshii等人, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 1999, 20, 1190-1200), 非肌肉細胞之平滑肌收縮及骨架重組 (Fukata等人, Trends in Pharm. Sci 2001, 22, 32-39), 體積調節之陰離子通道活化 (Nilius等人, J. Physiol., 1999, 516, 67-74), 神經炎收縮 (Hirose等人, J. Cell. Biol.,

1998, 141, 1625-1636), 嗜中性化學類(Niggli, FEBS Lett., 1999, 445, 69-72), 受傷痊癒(Nobes及Hall, J. Cell. Biol., 1999, 144, 1235-1244), 腫瘤侵襲(Itoh等人, Nat. Med., 1999, 5, 221-225)及腫瘤轉移(Sahai等人, Curr. Biol., 1999, 9, 136-145)。尤其, ROCK與各種疾病有關, 且疾病包含高血壓(Satoh等人, J. Clin. Invest. 1994, 94, 1397-1403; Mukai等人, FASEB J. 2001, 15, 1062-1064; Uehata等人, Nature 1997, 389, 990-994; Masumoto等人, 高血壓(Hypertension), 2001, 38, 1307-1310), 小腦腦壓(Sato等人, Circ. Res. 2000, 87, 195-200; Miyagi等人, J. Neurosurg. 2000, 93, 471-476; Tachibana等人, Acta Neurochir (Wien) 1999, 141, 13-19), 冠狀壓力(Shimokawa等人, Jpn. Cir. J. 2000, 64, 1-12; Kandabashi等人, Circulation 2000, 101, 1319-1323; Katsumata等人, 循環(Circulation) 1997, 96, 4357-4363; Shimokawa等人, Cardiovasc. Res. 2001, 51, 169-177; Utsunomiya等人, J. Pharmacol. 2001, 134, 1724-1730; Masumoto等人, 循環(Circulation) 2002, 105, 1545-1547), 支氣管氣喘(Chiba等人, Comp. Biochem. Physiol. C Pharmacol. Toxicol. Endocrinol. 1995, 11, 351-357; Chiba等人, Br. J. Pharmacol. 1999, 127, 597-600; Chiba等人, Br. J. Pharmacol. 2001, 133, 886-890; Iizuka等人, Eur. J. Pharmacol. 2000, 406, 273-279), 前期勞累(Niro等人, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997, 230, 356-359; Tahara等人, 內分泌學(Endocrinology) 2002, 143, 920-929; Kupittayanant等人, Pflugers Arch. 2001, 443,

112-114), 勃起功能不良(Chitale等, Nat. Med. 2001, 7, 119-122; Mills等, J. Appl. Physiol. 2001, 91, 1269-1273), 青光眼(Honjo等, Arch. Ophthalmol. 2001, 1171-1178; Rao等, Invest.眼科學(Ophthalmol). Vis. Sci. 2001, 42, 1029-1037), 脈管平滑肌細胞增生(Shimokawa等, Cardiovasc. Res. 2001, 51, 169-177; Morishige等, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001, 21, 548-554; Eto等, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2000, 278, H1744-H1750; Sawada等, 循環(Circulation) 2000, 101, 2030-2033; Shibata等, 循環(Circulation) 2001, 103, 284-289), 心肌衰弱肥大症(Hoshijima等, J. Biol. Chem. 1998, 273, 7725-77230; Sah等, J. Biol. Chem. 1996, 271, 31185-31190; Kuwahara等, FEBS Lett. 1999, 452, 314-318; Yanazume等, J. Biol. Chem. 2002, 277, 8618-8625), 惡性腫瘤(Itoh等, Nat. Med. 1999, 5, 221-225; Genda等, Hepatology 1999, 30, 1027-1036; Somlyo等, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 652-659), 局部缺血/再輸入引發之傷害(Ikeda等, J. of Surgical Res. 2003, 109, 155-160; Miznuma等, 移植(Transplantation 2003, 75, 579-586), 內皮功能不良(Hernandez-Perera等, Circ. Res. 2000, 87, 616-622; Laufs等, J. Biol. Chem. 1998, 273, 24266-24271; Eto等, Circ. Res. 2001, 89, 583-590), Crohn's疾病及結腸炎(Segain等, 腸胃學(Gastroenterology) 2003, 124(5), 1180-1187), 神經炎副作用(Fournier等, J. Neurosci. 2003, 23, 1416-1423), Raynaud's疾病(Shimokawa

等人, J. Cardiovasc. Pharmacol. 2002, 39, 319-327), 及動脈硬化(Retzer等人, FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Ishibashi等人, Biochim. Biophys. Acta 2002, 1590, 123-130)。因此, ROCK激酶抑制劑之發展可用作治療參與ROCK激酶路徑疾病之治療劑。

ERK2 (細胞外訊調節之激酶)為許多哺乳動物促細胞分裂素-活化蛋白質(MAP)1激酶族。(MAP)1激酶為調節細胞間訊轉錄路徑之絲胺酸/酪胺酸激酶(Cobb及Goldsmith, J Biol. Chem., 1995, 270, 14843; Davis, Mol. Reprod. Dev. 1995, 42, 459), 且係由mitogens及成長因子活化(Bokemeyer等人, Kidney Int. 1996, 49, 1187)。MAP激酶族群之組成同樣的分享排序且保有結構區, 且除ERK2外, 包含JNK (Jun N-封端之激酶)及p38激酶。JNKs及p38激酶係回應前發炎細胞素TNF- α 及介白素-1之活化, 且藉由細胞緊張如心臟休克、過渡溶質、紫外線照射、脂質多糖及抑制蛋白質合成(Derijard等人, 細胞(Cell) 1994, 76, 1025; Han等人, 科學(Science) 1994, 265, 808; Raingeaud等人, J Biol. Chem. 1995, 270, 7420; Shapiro及Dinarello, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995, 92, 12230)。相反的, ERKs係藉由促細胞分裂素及成長因子活化(Bokemeyer等人, Kidney Int. 1996, 49, 1187)。

ERK2為當Thr183及Tyr185二者藉由上流動MAP激酶激酶MEK1磷酸化時達到最大活性之廣泛分布蛋白質激酶(Anderson等人, 自然(Nature) 1990, 343, 651; Crews等人,

科學 (Science) 1992, 258, 478)。當活化時，ERK2使許多正常蛋白質磷酸化，包含蛋白質激酶Rsk90 (Bjorbaek等人, J. Biol. Chem. 1995, 270, 18848)及MAPKAP2 (Rouse等人, 細胞 (Cell) 1994, 78, 1027)，及轉錄因子如ATF2 (Raingeaud等人, Mol. Cell Biol. 1996, 16, 1247), Elk-1 (Raingeaud等人, Mol. Cell Biol. 1996, 16, 1247), c-Fos (Chen等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90, 10952)及c-Myc (Oliver等人, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1995, 210, 162)。ERK2亦為Ras/Raf相關路徑之下游標地(Moodie等人, 科學 (Science) 1993, 260, 1658)，且可協助延遲由此等可能之致癌蛋白質之示訊。ERK2已經顯示在乳癌細胞之負成長控制上扮演重要角色 (Frey及Mulder, 癌症研究 (Cancer Res.), 1993, 57, 628)，且已經提出人類乳癌中ERK2之過度表現 (Sivaraman等人, J. Clin. Invest. 1997, 99, 1478)。活化之ERK2亦與內皮刺激支氣管平滑肌細胞有關，使人聯想到該激酶在氣喘中之角色 (Whelchel等人, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1997, 16, 589)。

糖原合成酶激酶-3 (GSK-3)為包括各以不同基因編碼之 α 及 β 等型絲胺酸/酪胺酸蛋白質激酶 [Coghlan等人, Chemistry & Biology 2000, 7, 793-803; 及Kim及Kimmel, Curr. Opinion Genetics Dev., 2000, 10, 508-514]。GSK-3已經與各種疾病有關包含糖尿病、阿茲海默氏症、CNS疾病如狂躁抑鬱症與神經退化症，及心肌肥大 [PCT Application Nos.: WO 99/65897及WO 00/38675; 及Haq等人, J. Cell Biol. 2000, 151, 117-130]。此等疾病會產生GSK-3扮演角色

之特定細胞訊路徑之不正常操作。GSK-3以經發現磷酸化且調節許多調整蛋白質之活性。此等蛋白質包含糖原合成酶，其為糖原合成所需之速率限制酵素，微管結合之蛋白質Tau、基因轉錄因子 β -連鎖，轉換起始因子eIF2B以及ATP檸檬酸鹽酶、axin、心臟休克因子-1、c-Jun、c-myc、c-myb、CREB及CEPB α 。此等不同之蛋白質標地參與細胞新陳代謝、增生、變異及發展之許多目的中之GSK-3。

與治療第II類糖尿病有關之GSK-3調節之路徑中，胰島素引發之訊會導致細胞組成之葡萄糖攝取及糖原之合成。沿著該路徑，GSK-3為胰島素引發之訊之副調節劑。通常，胰島素之存在會造成抑制GSK-3調節之磷酸化，且使糖原合成酶去活化。GSK-3之抑制造成糖原合成增加及葡萄糖之攝取[Klein等人, PNAS 1996, 93, 8455-8459; Cross等人, 生物化學期刊(Biochem. J.) 1994, 303, 21-26]; Cohen, Biochem. Soc. Trans. 1993, 21, 555-567; 及Massillon等人, 生物化學期刊(Biochem J.) 1994, 299, 123-128]。然而，對於糖尿病病患，當胰島素反應減弱時，糖原之合成及葡萄糖攝取不會增加，除非存在著相對高之血液胰島素含量。此會造成急性及長期作用之不正常高血液葡萄糖含量，最後會造成心血管疾病、腎臟功能不良及眼睛瞎掉。對於該病患，無法產生正常之胰島素引發之GSK-3抑制。亦曾經提出對於第II類糖尿病病患，GSK-3係過度表現[見PCT Application: WO 00/38675]。GSK-3之治療抑制劑因此可用於治療罹患胰島素反應不良之糖尿病病患。

GSK-3活性亦會造成阿茲海默氏症。此疾病之特徵為習知之 β -澱粉質肽及形成細胞內神經原纖維捲繞。 $A\beta$ 肽係由澱粉質前驅物蛋白(APP)經由以天門冬胺基之蛋白酶BACE2催化之連續蛋白質水解,接著進行前體素-相關之 γ -分泌酶斷鏈衍生。已經證明對抗 β -澱粉質血小板之抗原可減輕阿茲海默氏症病患之認知衰退(Hock等人, Neuron, 2003, 38, 547-554),且因此可使用其他 β -澱粉質減少之策略(例如發展可抑制 β -澱粉質肽之藥劑)治療阿茲海默氏症及其他精神上及神經退化之疾病。另外,神經原捲繞含過度磷醯化之Tau蛋白質,其中Tau係在正常位置磷醯化,且因此可使用可抑制Tau蛋白質磷醯化作用之藥劑治療阿茲海默氏症及其他精神及神經退化疾病。

GSK-3已知係使細胞及動物模型中之此等不正常位置磷醯化。再者,抑制GSK-3已顯示可避免細胞中Tau之過度磷醯化[Lovestone等人, Current Biology 1994, 4, 1077-86; 及 Brownlees等人, Neuroreport 1997, 8, 3251-55]。因此,GSK-3活性可促進產生神經原纖維捲繞及阿茲海默氏症之發展。亦已經顯示GSK-3可協助APP之過程,且GSK-3抑制劑(鋰)經由抑制GSK-3抑制 $A\beta$ 肽之產生(Phiel等人, Nature 2003, 423, 435-439)。因此,發展GSK-3之抑制劑可用於降低澱粉質血小板及神經原纖維捲繞(阿茲海默氏症病理上之特徵)之形成,且亦可用於治療其他精神上及神經退化之疾病。

GSK-3之另一基材為 β -卡特因(catenin),其於GSK-3磷醯化後會降解。 β -卡特因(catenin)之減少量已經在精神分裂

症之病患中提出，且亦已經提出會伴隨著與神經元細胞死亡之增加有關之其他疾病產生 [Zhong 等人, Nature 1998, 395, 698-702; Takashima 等人, PNAS 1993, 90, 7789-93; 及 Pei 等人, J. Neuropathol. Exp 1997, 56, 70-78]。

GSK-3 活性亦會造成休克 [Wang 等人, Brain Res 2000, 859, 381-5; Sasaki 等人, Neurol Res 2001, 23, 588-92; Hashimoto 等人, J. Biol. Chem 2002, 277, 32985-32991]。

激酶之 AGC 次族使其基材在絲胺酸及半胱胺酸殘基處磷酸化，且參與各種習知之示訊方法，包含(但不限)環狀 AMP 示訊、胰島素之反應、細胞凋亡保護、二磷酸基甘油醇示訊及蛋白質轉移之控制 (Peterson 等人, Curr. Biol. 1999, 9, R521)。該次族包含 PKA、PKB (c-Akt)、PKC、PRK1, 2, p70^{S6K} 及 PDK。

AKT (亦已知為 PKB 或 Rac-PK β) (一種絲胺酸/半胱胺酸激酶) 已經顯示在許多類型癌症中過度表現，且為正常細胞功能之調節者 [(Khwaja, A., Nature 1999, 401, 33-34); (Yuan, Z.Q., 等人, 致癌基因 (Oncogene) 2000, 19, 2324-2330); (Namikawa, K., 等人, J Neurosci. 2000, 20, 2875-2886)]。AKT 包括 N-封端之 pleckstrin 類似 (PH) 區、激酶區及 C-封端之“尾巴”區。目前為止已經提出人類 AKT 激酶之三種等型 (AKT-1、-2 及 -3) [(Cheng, J.Q., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89, 9267-9271); (Brodbeck, D. 等人, J. Biol. Chem. 1999, 274, 9133-9136)]。PH 區與 3-磷酸化酶結合，其係在以成長因子如血小板衍生之成長因子 (PDGF)、神經成長因子 (NGF) 及似

胰島素成長因子(IGF-1)刺激時，藉由3-激酶(PI3K)之磷醯基肌醇合成[(Kulik等人, *Mol. Cell. Biol.*, 1997, 17, 1595-1606); (Hemmings, B.A., 科學 (*Science*), 1997, 275, 628-630)]。與PH區結合之脂質可促使AKT轉位至血漿薄膜，且藉由含另一PH區之蛋白質激酶，對AKT等型1、2及3分別為Thr308、Thr309及Thr305之PDK1促進磷醯化。第二種(尚未知)之激酶對於C-封端尾之AKT-1、-2及-3中個別Ser473、Ser474或Ser472之磷醯化為需要，以獲得充分活化之AKT酵素。

當位在薄膜時，AKT會調節細胞中之許多功能，包含變異及/或增生引發之胰島素之新陳代謝作用(Calera, M.R.等人, *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 7201-7204)，蛋白質合成及緊張反應(Alessi, D.R.等人, *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1998, 8, 55-62)。

改變之AKT調節之表現出現在傷害及疾病二者上，最重要之角色為癌症。AKT之首要為與人類卵巢癌有關，其中AKT之表現經發現放大有15%之多(Cheng, J.Q.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1992, 89, 9267-9271)。亦曾發現在胰臟癌中有12%之過度表現(Cheng, J. Q.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1996, 93, 3636-3641)。經證明AKT-2在卵巢癌中有12%過度表現，且AKT之放大在無明顯特徵之腫瘤中最通常為50%，暗示AKT亦與腫瘤之侵襲有關(Bellacosa等人, *Int. J. Cancer* 1995, 64, 280-285)。

PKA (亦已知為cAMP-相關之蛋白質激酶)已經顯示可調

整許多重要器官之功能，包含能量之新陳代謝、基因之轉錄、增生、變異、再生功能、分泌、神經元活性、記憶、收縮能力及能動性(Beebe, S.J., Semin. Cancer Biol. 1994, 5, 285-294)。PKA為四聚物化全酶，其含有二與均-二聚物調節次單元(其為催化次單元之抑制劑)結合之催化次單元。當結合cAMP(酵素活化)時，催化之次單元與調節次單元分離，產生活化絲胺酸/半胱胺酸激酶(McKnight, G.S.等人, Recent Prog. Horm. Res. 1988, 44, pp. 307)。目前已經提出三種催化次單元之等型(C- α 、C- β 及C- γ)(Beebe, S.J.等人, J. Biol. Chem. 1992, 267, 25505-25512)，但最廣泛研究者為C- α 次單元，主要係因為其在主要及轉移性黑色素瘤中之高度表現(Becker, D.等人, 致癌基因(Oncogene) 1990, 5, 1133)。迄今為止，調節C- α 次單元活性之策略包含使用抗體(藉由對準調節二聚物及抗原寡核糖核苷酸表現阻斷PKA活性之分子)。

核糖體蛋白質激酶p70^{S6K}-1及-2亦為蛋白質激酶之AGC次族之組成，且催化核糖體蛋白質S6之磷醯化及後續之活化，其已經參與蛋白質合成裝置之mRNAs編碼之轉移上調節。此等mRNA在其5'轉錄開始位置處(稱之為5'TOP)含有寡嘧啶，其已經顯示針對在轉換量下之調節為基本(Volarevic, S.等人, Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 2001, 65, 101-186)。p70^{S6K}相關之S6磷醯化主要係經由PI3K路徑回應各種荷爾蒙及成長因子之刺激(Coffer, P.J.等人, Biochem. Biophys. Res. Commun, 1994 198,780-786)，其可處在mTOR

之調節下，因為雷波黴素(rapamycin)用於抑制p70^{S6K}活性，且切斷蛋白質之合成，由其會向下調節此等mRNA's編碼核糖蛋白質之轉換(Kuo, C.J. 等人, Nature 1992, 358, 70-73)。

活體外PDK1催化p70催化區之活化環中Thr252之磷醯化，其對於p70活性為必要(Alessi, D.R., Curr. Biol., 1998, 8, 69-81)。雷波黴素(rapamycin)之用途及果蠅之dp70S6K及老鼠之p70^{S6K}1之基因刪除研究已經確定p70在細胞成長及增生示訊二者中扮演主要之角色。

3-磷醯肽-相關之蛋白質激酶-1 (PDK1)在調節屬於蛋白質激酶之AGC次族之許多激酶之活性中扮演主要角色(Alessi, D. 等人, Biochem. Soc. Trans 2001, 29, 1)。此等包含蛋白質激酶B (PKB, 亦已知為AKT)、p70核糖體S6激酶(S6K)(Avruch, J.等人, Prog. Mol. Subcell. Biol. 2001, 26, 115)及P90核糖體S6激酶(Frödin, M.等人, EMBO J. 2000, 19, 2924-2934)之等型。PDK1調節之示訊係回應胰島素及成長因子之活化，且因此使細胞附接於細胞外之基質(完整示訊)。活化後，此等酵素藉由使在控制程序如細胞存活、成長、增生及葡萄糖調節中扮演重要角色之主要調節蛋白質之磷醯化，調節許多不同之細胞狀況[(Lawlor, M.A.等人, J. Cell Sci. 2001, 114, 2903-2910), (Lawlor, M.A.等人, EMBO J. 2002, 21, 3728-3738)]。PDK1為具有N-封端催化區及C-封端蛋白激酶素類似物(PH)區之556胺基酸蛋白質，其藉由在其活化環處使此等激酶磷醯化活化其基材(Belham, C.等人, Curr. Biol. 1999, 9, R93-R96)。包含前列腺及NSCL之許多人

類癌症具有因許多不同基因問題如PTEN、某些主要調節蛋白質之變化或過度表現造成之升高PDK1示訊路徑功能[(Graff, J.R., Expert Opin. Ther. Targets 2002, 6, 103-113), (Brognard, J., 等人, 癌症研究(Cancer Res.), 2001, 61, 3986-3997)]。治療癌症之前在機制之PDK1抑制已經藉由具有直接對抗PDK1之抗原核糖核苷酸之PTEN陰性人類癌症細胞株(U87MG)之感染證明。最後PDK1蛋白質量之下降會造成細胞增生及存活(Flynn, P., 等人, Curr. Biol. 2000, 10, 1439-1442)。因此, PDK1之ATP結合位置抑制劑之設計在其他治療中提供癌症之化學療法受矚目之目標。

癌症細胞基因之多變範圍已經賦予細胞生理學中之以下六種基本改變之顯現：成長示訊之自己自足、apoptosis之迴避、對成長抑制示訊之不敏感、無限制之複製能力、持續之血管形成及組織之侵襲造成轉移(Hanahan, D. 等人, Cell 2000, 100, 57-70)。PDK1為PI3K示訊路徑之重要調節劑，其可調整許多細胞功能包含成長、增生及存活。因此，該路徑之抑制會影響癌症發展之六種確定需求之四或多種。因此預料PDK1抑制劑會影響極廣人類癌症之成長。

尤其，增加PI3K路徑活性之量會直接造成許多人類癌症之發展，且發展到難以治療之狀況(對化學療法產生抗性)其不良之預期後果。該增加之活性已經歸因於一系列主要問題包含降低陰性路徑調節之活性如磷酸酶PTEN、陽性路徑調節變化之活化如Ras及路徑本身成分之過度表現如PKB，實例包含腦(神經膠質瘤)、乳房、結腸、頭部及頸部

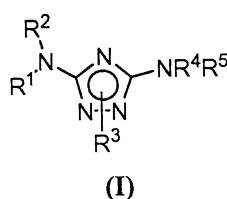
、腎臟、肺臟、肝臟、黑色素瘤、卵巢、胰臟、前列腺、肉瘤、甲狀腺 [(Teng, D.H.等人, 癌症研究 (Cancer Res.), 1997 57, 5221-5225), (Brognard, J.等人, 癌症研究 (Cancer Res.), 2001, 61, 3986-3997), (Cheng, J.Q.等人, Proc. Natl. Acad. Sci. 1996, 93, 3636-3641), (Int. J. Cancer 1995, 64, 280), (Graff, J.R., Expert Opin. Ther. Targets 2002, 6, 103-113), (Am. J. Pathol. 2001, 159, 431)]。

另外，經由基因破壞、基因衰減降低路徑功能，路徑之主導陰性研究及小分子抑制劑已經證明可使活體外之許多癌症顯型反轉(部分研究亦已經證明活體內之類似作用)，如阻斷增生、降低存活率及使癌症細胞對一系列細胞株之已知化學療法敏感，以下列癌症代表：前列腺癌 [(Cheng, J.Q.等人, Proc. Natl. Acad. Sci. 1996, 93, 3636-3641), (Neoplasia 2001, 3, 278)]、肺癌 [(Brognard, J.等人, 癌症研究 (Cancer Res.) 2001, 61, 3986-3997), (Neoplasia 2001, 3, 278)]、卵巢癌 [(Hayakawa, J.等人, 癌症研究 (Cancer Res.) 2000, 60, 5988-5994), (Neoplasia 2001, 3, 278)]、乳房癌 (Mol. Cancer Ther. 2002, 1, 707), 結腸癌 [(Neoplasia 2001, 3, 278), (Arico, S.等人, J. Biol. Chem. 2002, 277, 27613-27621)]、子宮頸癌 (Neoplasia 2001, 3, 278), 前列腺癌 [(Endocrinology 2001, 142, 4795), (Thakkar, H.等人, J. Biol. Chem. 2001, 276, 38361-38369), (Chen, X.等人, 致癌基因 (Oncogene) 2001, 20, 6073-6083)]及腦癌(神經膠質瘤) [(Flynn, P.等人, Curr. Biol. 2000, 10, 1439-1442)]。

據此，極需要發展用於治療因蛋白質激酶之FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、AGC次族(例如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2，及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK活化造成之各種疾病及症狀之蛋白質激酶之FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、AGC次族(例如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2，及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK蛋白質激酶之抑制劑，尤其是不適當的治療目前此等疾病所用者。

【發明內容】

如今已經發現本發明之化合物及其醫藥可接受性組合物可有效的用作FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次-族(例如、PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2、及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK蛋白質激酶之抑制劑。特定之具體例中，此等化合物可有效的用作FLT-3、JAK-3、PDK-1及/或SYK蛋白質激酶之抑制劑。此等化合物為下式一般式I之化合物或其醫藥可接受性鹽：



其中R¹、R²、R³、R⁴及R⁵均定義如下。

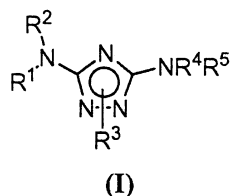
此等化合物及其醫藥組合物可用於治療或預防各種疾病，包含(但不限)心臟疾病、糖尿病、阿茲海默氏症、免疫不全疾病、發炎性疾病、高血壓、過敏性疾病、自動免疫疾病、破壞性骨骼疾病如骨質疏鬆症、增生疾病、傳染性疾病、免疫調節之疾病及病毒疾病。此等組合物亦可用於預

防細胞死亡之方法中，且因此可用於治療或預防中風之後果/局部缺血、心臟病發作及器官組織缺氧。該組合物亦可用於預防凝血引發之血小板凝聚。該組合物由其可用於疾病如慢性骨髓白血病(CML)、急性骨髓白血病(AML)、急性promyelocytic白血病(APL)、風濕性關節炎、氣喘、骨關節炎、局部缺血、癌症(包含(但不限)卵巢癌、乳房癌及子宮內膜癌)、肝臟疾病包含肝臟局部缺血、心臟疾病如心肌梗塞及充血性心臟麻痺、病態之免疫症狀包含T細胞活化及神經劣化之疾病。

【實施方式】

1.發明化合物之一般敘述：

本發明係關於下式I之化合物或其醫藥可接受性鹽，



其中R¹為氫或Y-R'，其中Y為視情況取代之C₁₋₆次烷基鏈，其中至多二個亞甲基單元為視情況且獨立以-O-、-S-、-NR-、-OCO-、-COO-或-CO-置換；

各次出現之R係獨立為氫或視情況取代之C₁₋₆脂族基；且各次出現之R'係獨立為氫或選自C₁₋₆脂族基、3-8員飽和、部分不飽和或完全不飽和之具有0-3個獨立選自氮、氧或硫之雜原子之單環狀環，或8-12員飽和、部分不飽和或完全不飽和之具有0-5個獨立選自氮、氧或硫之雜原子之雙環狀環系統之視情況經取代之基；或R及R'、二個出現之R或二

個出現之R'與其所鍵結之原子一起形成具有0-4個選自氮、氧或硫雜原子之視情況取代之3-12員飽和、部分不飽和或完全不飽和之單環狀或雙環狀環；

R^2 為 $-(T)_nAr^1$ 或 $-(T)_nCy^1$ ，其中T為視情況取代之 C_{1-4} 次烷基鏈，其中T之一個亞甲基單元係視情況以-NR-、-S-、-O-、-CS-、-CO₂-、-OCO-、-CO-、-COCO-、-CONR-、-NRCO-、-NRCO₂-、-SO₂NR-、-NRSO₂-、-CONRNR-、-NRCONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRSO₂NR-、-SO-、-SO₂-、-PO-、-PO₂-或-POR-置換；n為0或1； Ar^1 為選自具有0-5個獨立選自氮、氧或硫之雜原子之5-6員單環狀或8-12員雙環狀環之視情況取代之芳基；且 Cy^1 為選自具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之3-7員飽和或部分飽和單環狀環，或具有0-5個獨立選自氮、氧或硫雜原子之8-12員飽和或部分飽和雙環狀環系統之視情況取代之基，

或 R^1 及 R^2 與氮一起形成具有1-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之視情況取代之5-8員雜環基或雜芳基環，

其中 Ar^1 、 Cy^1 或由 R^1 及 R^2 一起形成之任何環，且各個均視情況獨立以x個獨立出現之 $Q-R^x$ 取代；其中x為0-5，Q為一鍵或為 C_1-C_6 次烷基鏈，其中Q之至多二個亞甲基單元係視情況以-NR-、-S-、-O-、-CS-、-CO₂-、-OCO-、-CO-、-COCO-、-CONR-、-NRCO-、-NRCO₂-、-SO₂NR-、-NRSO₂-、-CONRNR-、-NRCONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRSO₂NR-、-SO-、-SO₂-、-PO-、-PO₂-或-POR-置換；且各次出現之 R^x 係獨立為R'、鹵素、NO₂、CN、OR'、SR'、N(R')₂、NR'COR'、NR'CONR'₂

、 $\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$ 、 COR' 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 OCOR' 、 $\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 SOR' 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 COCOR' 或 $\text{COCH}_2\text{COR}'$ 置換；

R^3 係在環之1-或2-位置處與氮原子鍵結，且為 $(\text{L})_m\text{Ar}^2$ 或 $(\text{L})_m\text{Cy}^2$ ；其中L為視情況取代之 C_{1-4} 次烷基鏈，其中L之一個亞甲基單元係視情況以 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONR}-$ 、 $-\text{NRCO}-$ 、 $-\text{NRCO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRSO}_2-$ 、 $-\text{CONRNR}-$ 、 $-\text{NRCONR}-$ 、 $-\text{OCONR}-$ 、 $-\text{NRNR}-$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{PO}-$ 、 $-\text{PO}_2-$ 或 $-\text{POR}-$ 置換；m為0或1； Ar^2 為選自具有0-5個獨立選自氮、氧或硫雜原子之5-6員單環狀或8-12員雙環狀環之視情況取代之芳基；且 Cy^2 為選自具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之3-7員飽和或部分不飽和單環狀環或具有0-5個獨立選自氮、氧或硫雜原子之8-12員飽和或部分不飽和雙環狀環系統之視情況取代之基，其中 Ar^2 及 Cy^2 各視情況獨立以y個出現之 Z-R^Y 取代；其中y為0-5，Z為一鍵或為 C_{1-6} 次烷基鏈，其中Z之至多二個亞甲基單元視情況以 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONR}-$ 、 $-\text{NRCO}-$ 、 $-\text{NRCO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRSO}_2-$ 、 $-\text{CONRNR}-$ 、 $-\text{NRCONR}-$ 、 $-\text{OCONR}-$ 、 $-\text{NRNR}-$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{PO}-$ 、 $-\text{PO}_2-$ 或 $-\text{POR}-$ 置換；且各次出現之 R^Y 係獨立為 R' 、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{NR}'\text{COR}'$ 、 $\text{NR}'\text{CONR}'_2$ 、 $\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$ 、 COR' 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 OCOR' 、 $\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 SOR' 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 COCOR' 或 $\text{COCH}_2\text{COR}'$ ；

R^4 為氫或 C_{1-6} 烷基，其條件為當 R^5 為氫時， R^4 亦為氫；

R^5 為氫；或 R^3 及 R^5 一起形成選自具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫雜原子之 5-7 員飽和、部分不飽和或全部不飽和單環狀環或具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫雜原子之 8-10 員飽和、部分不飽和或全部不飽和雙環狀環系統之視情況取代之基；且

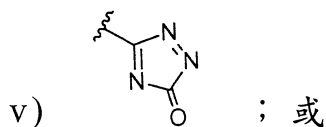
其中 R^3 及 R^5 一起形成之任何環係視情況以至多五個選自 $W-R^W$ 之取代基取代；其中 W 為一鍵或為 C_1-C_6 次烷基鏈，其中 W 之至多二個亞甲基單元為視情況且獨立以 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-CONRNR-$ 、 $-NRCONR-$ 、 $-OCONR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PO-$ 、 $-PO_2-$ 或 $-POR-$ 置換；且各次出現之 R^W 係獨立為 R' 、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'COR'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 COR' 、 CO_2R' 、 $OCOR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $OCON(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $COCOR'$ 或 $COCH_2COR'$ 置換。

特定之具體例中，針對式 I 之化合物，可使用以下條件之一或多種或全部：

a) 當 R^3 為未經取代之苯基，且 R^1 為氫，則 R^2 不為以下之基：

- i) 未經取代之苯基；
- ii) 未經取代之吡啶基；
- iii) 以 o -OMe 取代之苄基；

iv) $-(C=S)NH(C=O)$ 苯基；或



vi) $-(C=S)NH$ -萘基或 $-(C=O)NH$ -萘基；或

b) 當 R^3 為經取代或未經取代之苯基時，則 R^2 不為在對位以呋唑基、噻唑基、噻二唑基、呋二唑基、四唑基、三唑基、二唑基或吡咯基取代之苯基；

c) 當 R^3 為苯基、吡啶基、嘧啶二酮或環己基，且 R^1 為氫時，則 R^2 不為在間位以一個出現之 OMe 及在對位以一個出現之呋唑基同時取代之苯基；

d) 當 R^3 為 p-Cl 苯基時，則 R^2 不為 p-Cl 苯基；

e) 當 R^3 為未經取代之嘧啶基時，則 R^2 不為未經取代之苯基、p-OMe 取代之苯基、p-OEt 取代之苯基或 o-OMe 取代之苯基，或當 R^3 為 4-Me 嘧啶基或 4,6-二甲基嘧啶基時，則 R^2 不為未經取代之苯基；

f) 當 R^2 為 3-吡啶基且 R^1 為氫時，則 R^3 不為三甲氧基苄基；

g) 當 R^3 為視情況取代之苯基且 R^1 為氫時，則 R^2 不為 $-(C=S)NH(C=O)$ 苯基、 $-(C=O)NH$ 苯基、 $-(C=S)NH$ 苯基或 $-(C=O)CH_2(C=O)$ 苯基；

h) 當 R^1 為氫、 R^2 為未經取代之苄基，則 R^3 不為以視情況取代之苯基取代之噻二唑基；

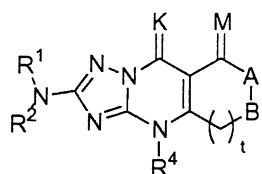
i) 當 R^1 為氫、 R^2 為吡啶基且 R^3 為吡啶基時，則 R^2 不以 CF_3 、Me、OMe、Br 或 Cl 之一或多個取代；

j) 當 R^1 為氫、 R^2 為吡啶基，則 R^3 不為未經取代之吡啶基、未經取代之喹啉、未經取代之苯基或未經取代之異喹啉；

k) 當 R^1 為氫，且 R^2 為未經取代之喹啉時，則 R^3 不為未經取代之吡啶基或未經取代之喹啉；

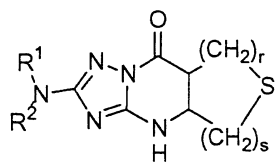
l) 當 R^1 為氫，且 R^2 為未經取代之異喹啉或未經取代之萘基時，則 R^3 不為未經取代之吡啶基；

m) 除了以下一般結構之化合物外之式 I 化合物，



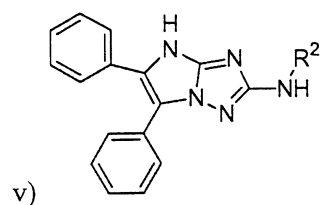
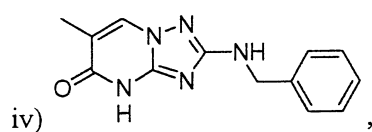
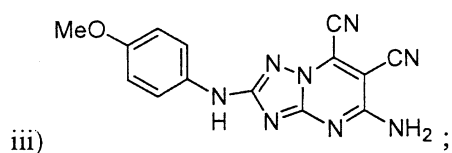
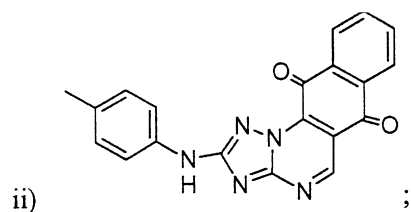
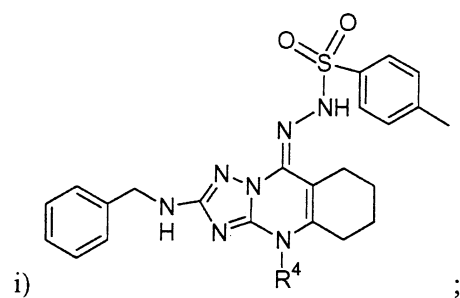
，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 之定義如上，M 及 K 為 O 或 H_2 ，限制條件為 K 及 M 不同，A 及 B 各為 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N$ -烷基、 $-N$ -芳烷基、 $-NCOR^a$ 、 $-NCONHR^b$ 或 $-NCSNHR^b$ ，其中 R^a 為低級烷基或芳烷基，且 R^b 為直鏈或支鏈烷基、芳烷基或芳基，其可未經取代或以一或多個烷基及/或鹵烷基取代基取代；

n) 除了以下一般結構之化合物外之式 I 化合物，

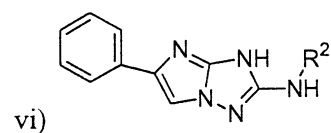


，其中 R^1 及 R^2 定義如上，且 r 及 s 各獨立為 0、1、2、3 或 4，條件為 s 與 r 之合計至少為 1；

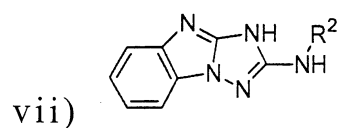
o) 除了任一或多種或所有以下化合物外之式 I 化合物：



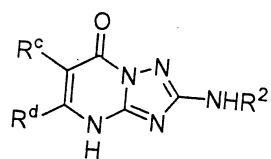
其中 R^2 為 $\text{NH}(\text{CH})(\text{Ph})\text{C}=\text{O}(\text{Ph})$;



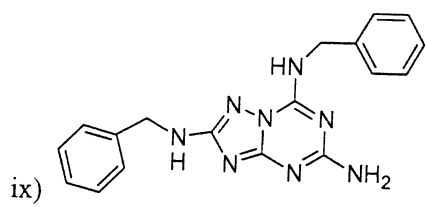
其中 R^2 為未經取代之苯基或以 OMe、Cl 或 Me 取代之苯基 ;



其中 R^2 為未經取代之苯基或以 OMe、Cl 或 Me 取代之苯基，或 R^2 為未經取代之苄基 ;

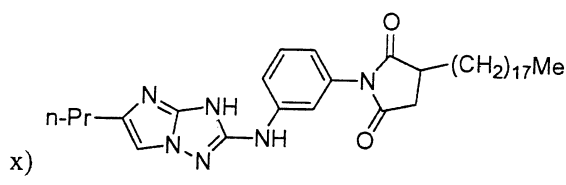


viii)

其中 R^2 為視情況取代之芳烷基，且 R^c 及 R^d 各獨立為 Me、氫、 CH_2Cl 或 Cl；

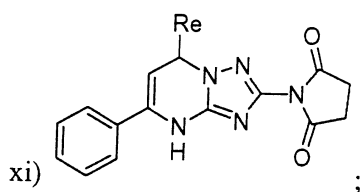
ix)

；



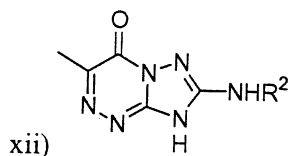
x)

；



xi)

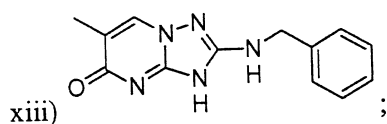
；



xii)

其中 R^2 為視情況以 Me、OMe、

Br 或 Cl 取代之苯基；或



xiii)

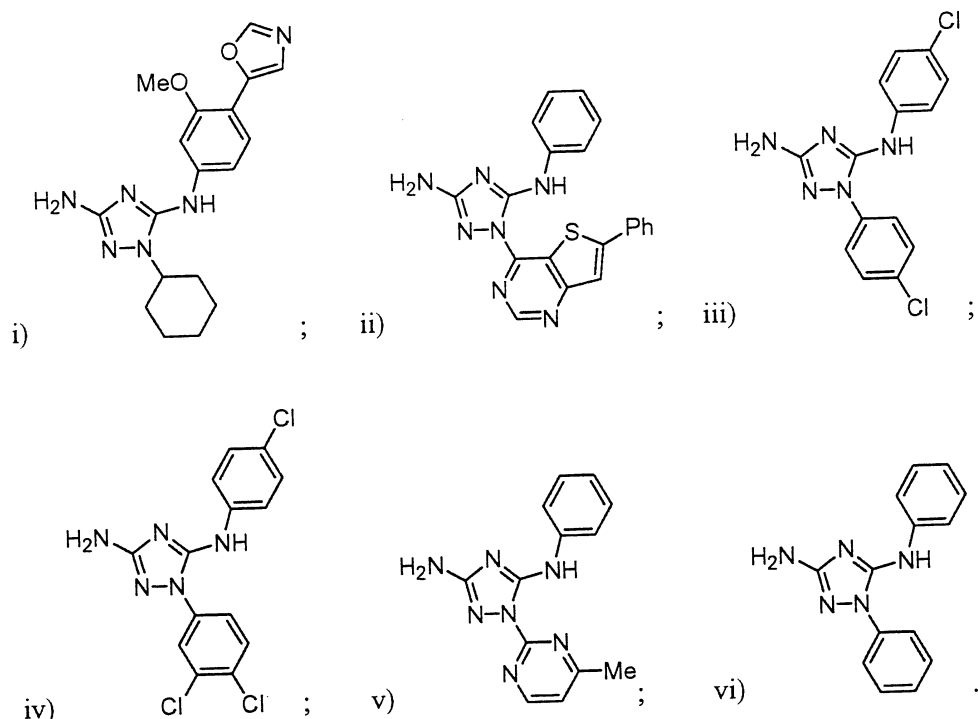
；

p) 除任一或多種或所有以下化合物外之式 I 化合物：

i) 當 R^1 為氫，且 R^2 為苯基或視情況取代之苯基，且 m 為 1 時，則 L 不為 $(\text{C}=\text{O})$ 、 $(\text{C}=\text{S})$ 、 $(\text{CO})\text{NR}$ 、 $(\text{CS})\text{NR}$ 、 SO_2 、 $(\text{SO}_2)\text{NR}$ 、 $(\text{CO})\text{SO}_2$ 或 $(\text{CS})\text{SO}_2$ ；

或

q)除了任一或多種或所有以下化合物外之式I化合物：



2. 化合物及定義：

本發明化合物包含一般敘述於上者，且以本文中所述之類型、次類型及物種進一步說明。至於本文中所用定義將說明於下，除非另有說明。針對本發明之目的，化學元素係與元素週期表，CAS版，化學及物理手冊，第75版相同。另外，有機化學之一般原理係敘述於“有機化學”，Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 及“March's 先進有機化學 (March's Advanced Organic Chemistry)”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B及March, J., John Wiley & Sons, 紐約: 2001中，其內容在此提出供參考。

至於本文中所示之本發明化合物可視情況以一或多個如一般敘述於上或以本發明之特殊類型、次類型及物種列舉

之取代基取代。需了解“視情況取代”一詞可與“取代或未經取代”一詞交互使用。通常，“經取代”(不管是否有“視情況”一詞，均指以特定之取代基之殘基置換給定結構中之氫基。出非另有說明，視情況之取代基可在基之可取代位置上具有取代基，且當任一給定之結構上超過一位置可以超過一個選自特定基之取代基取代，則每一位置之取代基可相同或不同。本發明期望之取代基結合較好為導致形成安定或化學上可行化合物之者。本文中所用“安定”一詞係指在進行其製造、偵測以及較好在其回收、純化及用於本文中揭示之目的之一或多種條件下不會實質改變之化合物。某些具體例中，安定之化合物或化學上可行之化合物為保持在40°C或更低溫下，且在不含水氣或其他化學反應條件下至少一週不會實質改變者。

本文中所用之“脂族”或“脂族基”意指完全飽和或含有一或多個不飽和單元之直鏈(亦即未分支)或分支、經取代或未經取代之烴鏈，或完全飽和或含有一或多個不飽和單元，但不為芳族之單環狀烴或雙環狀烴(本文中亦稱之為“碳環”、“環脂族”或“環烷基”)，其具有與其於分子附接之單點。除非另有說明，脂族基含有1-20個脂族碳原子。某些具體例中，脂族基含有1-10個脂族碳原子。其他具體例中，脂族基含有1-8個脂族碳原子。又其他具體例中，脂族基含有1-6個脂族碳原子，又其他具體例中，脂族基含有1-4個脂族碳原子。某些具體例中，“環脂族”(或“碳環”或“環烷基”)係指完全飽和或含一或多個不飽和單元，但不為芳族之單環狀C₃₋₈烴或雙環狀C₈₋₁₂烴，其具有與其餘分子附接之單點

，其中該雙環狀環系統中之任一單獨之環具有3-7員。適用之脂族基包含(但不限)直鏈或支鏈、經取代或未經取代之烷基、烯基、炔基及其混雜基，如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

本文中所用之“雜脂族”一詞意指其中一或二個碳原子係以一或多個氧、硫、氮、磷或矽獨立置換之脂族基。雜脂族基可經取代或未經取代、分支或未分支、環狀或非環狀，且包含“雜環”、“雜環基”、“雜環脂族”或“雜環狀”基。

本文中所用之“雜環”、“雜環基”、“雜環脂族”或“雜環狀”意指非芳族、單環狀、雙環狀或三環狀環系統，其中之一或多個環組成獨立選擇之雜原子。某些具體例中，“雜環”、“雜環基”、“雜環脂族”或“雜環狀”具有三至十四個環成員，其中之一或多個環成員為獨立選自氧、硫、氮或磷之雜原子，且系統中之各環含有3至7個環成員。

“雜原子”一詞意指氧、硫、氮、磷或矽(包含氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任一基本氮之四級化形式；或雜環狀環之可取代氮，例如N(3,4-二氫-2H-吡咯基)、NH(如吡咯啉基)或NR⁺(N-取代之吡咯啉基))之一或多種。

本文中所用之“不飽和”一詞意指基團具有一或多個不飽和單元。

本文中所用之“烷氧基”或“硫烷基”係指經由氧(“烷氧基”)或硫(“硫烷基”)原子與主碳鏈附接之先前定義之烷基。

本文中所用之“鹵烷基”、“鹵烯基”及“鹵烷氧基”意指可以一或多個鹵素原子取代之烷基、烯基或烷氧基。“鹵素”一詞意指F、Cl、Br或I。

本文中單獨使用或以較大基團如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”之部分使用之“芳基”一詞意指具有五至十四個環成員之單環狀、雙環狀及三環環狀系統，其中系統中之至少一環為芳族且其中系統中之各環含3至7個環成員。“芳基”一詞可與“芳基環”一詞交互使用。“芳基”一詞亦指以下定義之雜芳基環系統。

本文中單獨使用或以較大基團如“雜芳烷基”或“雜芳基烷氧基”之部分使用之“雜芳基”一詞意指具有全部五至十四個環成員之單環、雙環狀及三環狀環系統，其中系統中之至少一環為芳族，且系統中之至少一環含有一或多個雜原子，且其中系統中之各環含3至7個環成員。“雜芳基”一詞可與“雜芳基環”一詞或“雜芳族”一詞交互使用。

芳基(包含芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基等)或雜芳基(包含雜芳烷基及雜芳烷氧基等)可含有一或多個取代基，且因此可為“視情況取代”。除非上述及本文另有定義，否則芳基或雜芳基之不飽和碳原子上之適用取代基一般係選自鹵素； $-R^{\circ}$ ； $-OR^{\circ}$ ； $-SR^{\circ}$ ；視情況以 R° 取代之苯基(Ph)；視情況以 R° 取代之 $-O(Ph)$ ；視情況以 R° 取代之 $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ ；視情況以 R° 取代之 $-CH=CH(Ph)$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N(R^{\circ})_2$ ； $-NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ ； $-NR^{\circ}C(S)R^{\circ}$ ； $-NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ ； $-NR^{\circ}C(S)N(R^{\circ})_2$ ； $-NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ ； $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$ ； $-NR^{\circ}NR^{\circ}C(O)N(R^{\circ})_2$ ； $-NR^{\circ}NR^{\circ}CO_2R^{\circ}$ ； $-C(O)C(O)R^{\circ}$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$ ； $-CO_2R^{\circ}$ ； $-C(O)R^{\circ}$ ； $-C(S)R^{\circ}$ ； $-C(O)N(R^{\circ})_2$ ； $-C(S)N(R^{\circ})_2$ ； $-OC(O)N(R^{\circ})_2$ ； $-OC(O)R^{\circ}$ ； $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$ ； $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$ ； $-S(O)_2R^{\circ}$ ； $-S(O)_3R^{\circ}$

； $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ； $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ ； $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ； $-\text{NR}^\circ\text{SO}_2\text{R}^\circ$ ；
 $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ ； $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ； $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ； $-\text{PO}(\text{R}^\circ)_2$ ； $-\text{OPO}(\text{R}^\circ)_2$ ；
 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHC}(\text{O})\text{R}^\circ$ 取代；視情況以 R° 取代之苯基(Ph)；視
 情況以 R° 取代之 $-\text{O}(\text{Ph})$ ；視情況以 R° 取代之 $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$ ；
 或視情況以 R° 取代之 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$ ；其中各獨立出現之 R° 係
 選自氫、視情況取代之 C_{1-6} 脂族、未經取代之 5-6 員雜芳基
 或雜環狀環、苯基、 $-\text{O}(\text{Ph})$ 或 $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ 或者上述定義之相同
 取代基或不同取代基上之二獨立出現之 R° 可與各 R° 基附接
 之原子一起鍵結形成視情況取代之具有 0-4 個獨立選自氮
 、氧或硫雜原子之 3-12 員飽和、部分不飽和或完全不飽和
 之單環狀或雙環狀環。

R° 之脂族基上視情況之取代基係選自 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、
 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})_2$ 、鹵素、 C_{1-4} 脂族、 OH 、 $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 NO_2 、
 CN 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 $\text{O}(\text{鹵基}\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 或鹵基 C_{1-4}
 脂族，其中 R° 之各前述 C_{1-4} 脂族基為未經取代。

脂族或雜脂族基，或非芳族雜環狀環可含一或多個取代
 基，且因此可為“視情況取代”。除非上述及本文另有定義
 ，脂族或雜脂族基或非芳族雜環狀環之飽和碳上之適當取
 代基係選自上述針對芳基或雜芳基之不飽和碳所示者，且
 另包含以下之基： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNHR}^*$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、
 $=\text{NNHCO}_2(\text{烷基})$ 、 $=\text{NNHSO}_2(\text{烷基})$ 或 $=\text{NR}^*$ ，其中各 R^* 係
 獨立選自氫或視情況取代之 C_{1-6} 脂族基。

除非上述及本文另有定義，非芳族雜環狀環之氮上視情
 況取代基一般係選自 $-\text{R}^+$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^+$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、

$-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 或 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^+$ ；其中 R^+ 為氫、視情況取代之 C_{1-6} 脂族、視情況取代之苯基、視情況取代之 $-\text{O}(\text{Ph})$ 、視情況取代之 $-\text{CH}_2(\text{Ph})$ 、視情況取代之 $-(\text{CH}_2)_{1-2}(\text{Ph})$ ；視情況取代之 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{Ph})$ ；或具有一至四個獨立選自氧、氮或硫雜原子之未經取代 5-6 員雜芳基或雜環狀環，或者上述定義之相同取代基或不同取代基上之二獨立出現之 R^+ 可與各 R^+ 基附接之原子一起鍵結形成視情況取代之具有 0-4 個獨立選自氮、氧或硫雜原子之 3-12 員飽和、部分不飽和或完全不飽和之單環狀或雙環狀環。

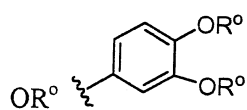
R^+ 苯基環或脂族基上之視情況取代基係選自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})_2$ 、鹵素、 C_{1-4} 脂族、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 、 $-\text{O}(\text{鹵基 } \text{C}_{1-4}\text{脂族})$ 或鹵基 ($\text{C}_{1-4}\text{脂族}$)，其中 R^+ 之各前述 C_{1-4} 脂族基為未經取代。

“次烷基鏈”係指可完全飽和或具有一或多個不飽和單元且具有二個與其餘分子附接之點之直鏈或分支碳鏈。

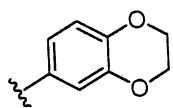
如上面詳述，某些具體例中，二獨立出現之 R° (或 R^+ 、 R 、 R' 或任何本文中定義之類似其他變體) 係與其鍵結之原子一起形成具有 0-4 個獨立選自氮、氧或硫雜原子之視情況取代之 3-12 員飽和、部分不飽和或完全不飽和單環狀或雙環狀環。

列舉之當二獨立出現之 R° (或 R^+ 、 R 、 R' 或任何本文中定義之類似其他變體) 與各變體鍵結之原子一起形成之環包含(但不限)以下之環：a) 與相同原子鍵結之二獨立出現之 R°

(或 R^+ 、 R 、 R' 或任何本文中定義之類似其他變體)係與下列原子一起形成環，例如 $N(R^o)_2$ ，其中二發生之 R^o 係與氮原子一起形成哌啶-1-基、哌啶-1-基或嗎啉-4-基；及 b) 與不同原子鍵結之二獨立出現之 R^o (或 R^+ 、 R 、 R' 或任何本文中定義之類似其他變體)係與此二原子一起形成環，例如其中之苯基係以二出現之以下取代基取代



，此等二出現之 R^o 係與其所鍵結之氧原子一起形成稠合之6-員含氧之環：



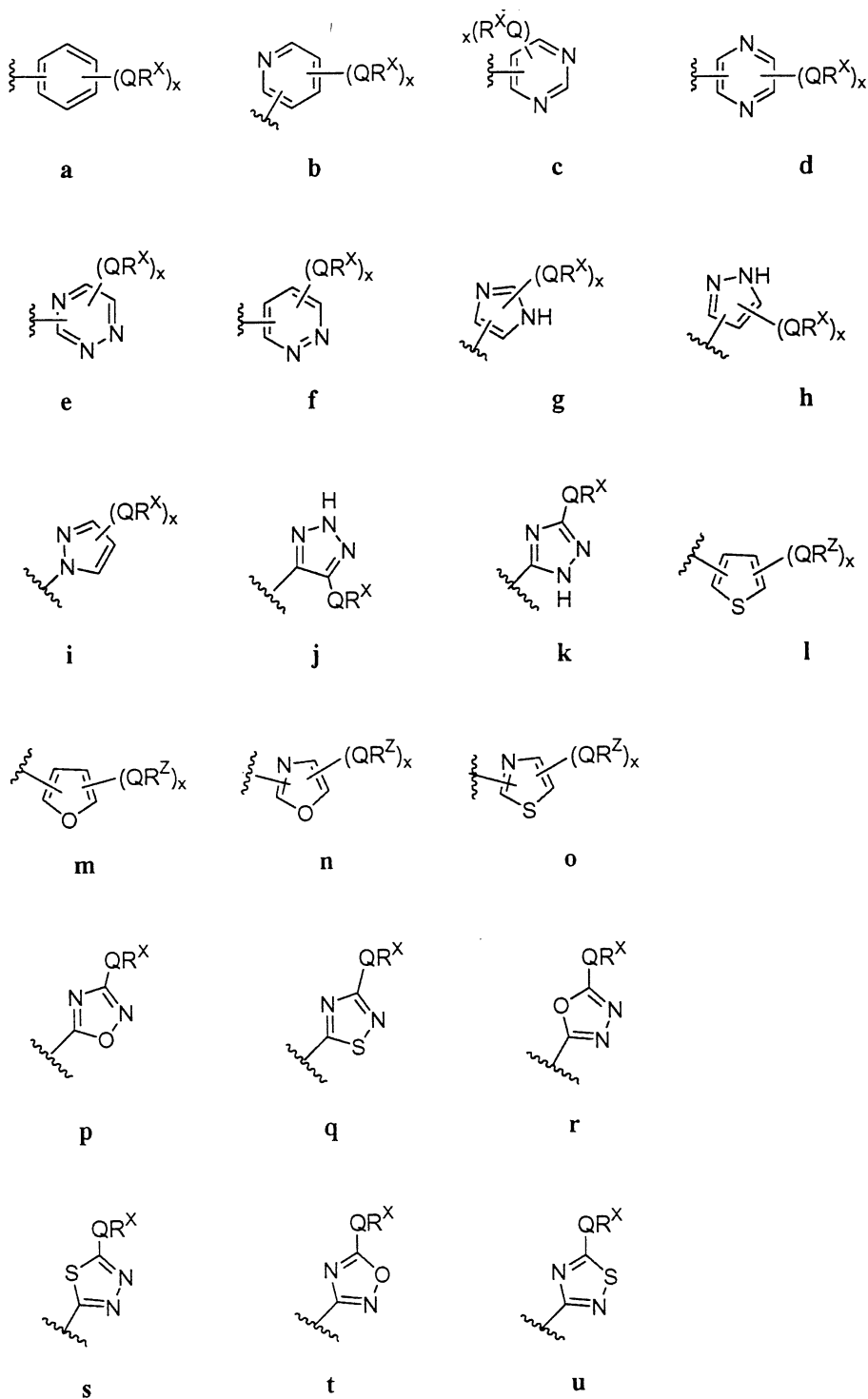
應了解各種其他環可在二獨立出現之 R^o (或 R^+ 、 R 、 R' 或任何本文中定義之類似其他變體)與各變體鍵結之原子一起時形成，且以上詳述之實例並非限制用。

除非另有說明，本文所述之結構亦包含結構之所有異構物(例如，對映體、非對映體及幾何(或構造))形式，例如各非對稱中心之 R 及 S 構造， (Z) 及 (E) 雙鍵異構物，及 (Z) 及 (E) 構造異構物。因此，本化合物之單一立體化學異構物以及對映體、非對映體以及幾何(或構造)混合物亦屬本發明之範圍。除非另有說明，本發明化合物之所有互變體形式均屬本發明範圍。另外，除非另有說明，本文所述之結構亦包含差異僅為含有一或多種富含同位素原子之之化合物。例如具有本結構之化合物，但以重氫或氙置換氫，或以

^{13}C -或 ^{14}C -富含之碳置換碳均屬本發明範圍。該化合物係用作例如生物分析中之分析工具或探測子。

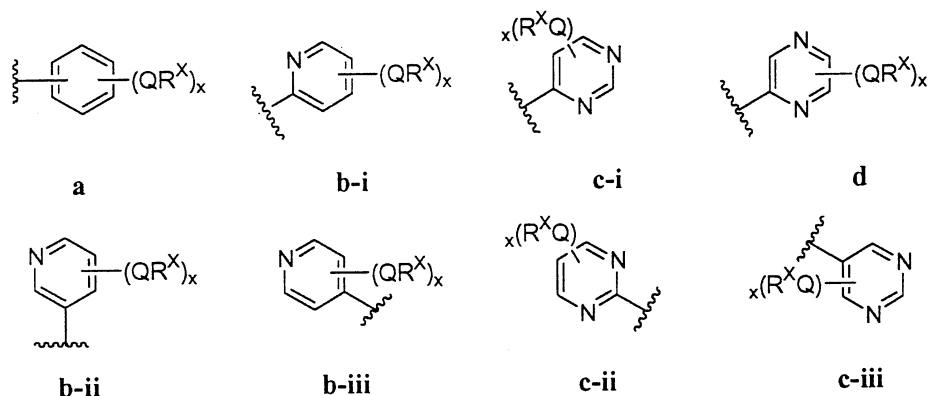
3. 列舉化合物之敘述：

針對上述式I之敘述，依特定具體例， R^2 為 $-(\text{T})_n\text{Ar}^1$ 。特定具體例中， Ar^1 係選自以下基之一：

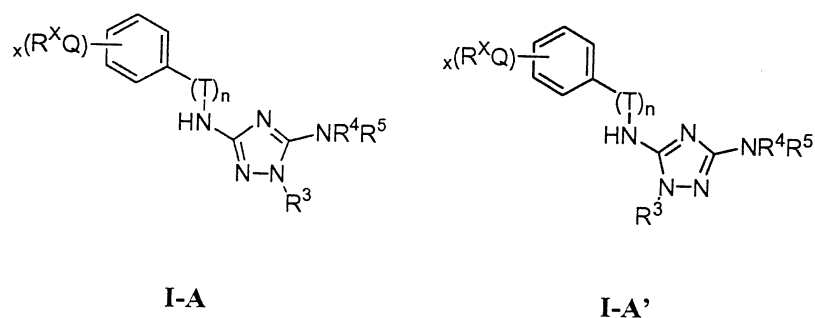


其中 Q 及 R^X 係如以上一般之定義及本文中之類型及次類型，且 x 為 0-5。

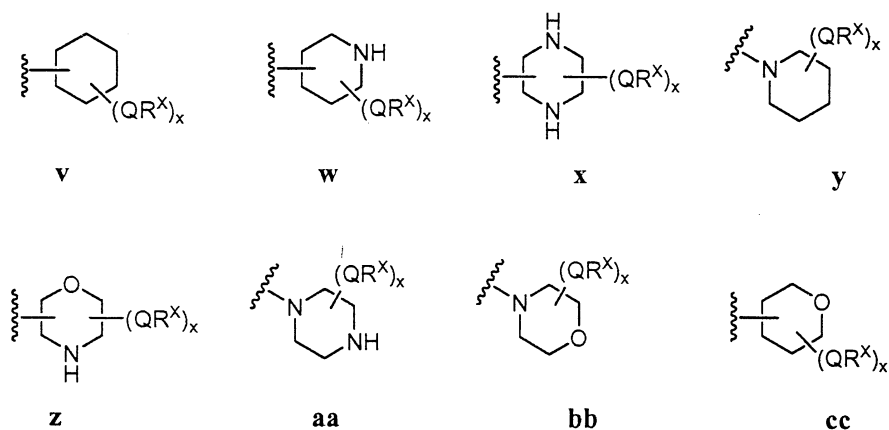
其他具體例中， Ar^1 為苯基 (a)、吡啶基 (b) (較好如 b-i、b-ii 及 b-iii 所示般附接於 2-、3-或 4-位置)、嘓啶基 (c) (較好如 c-i、c-ii 及 c-iii 所示般附接於 2-、4-或 5-位置)

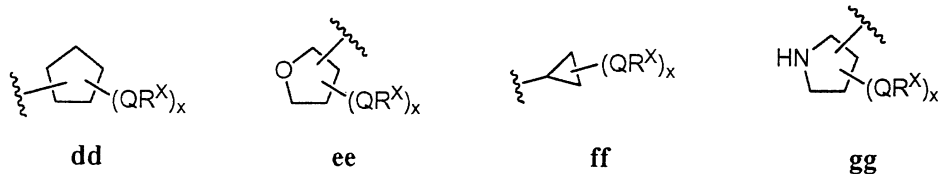


在又另一具體例， R^1 為氫， Ar^1 為苯基 (a) 及具有下式 I-A 或 I-A' 之化合物：



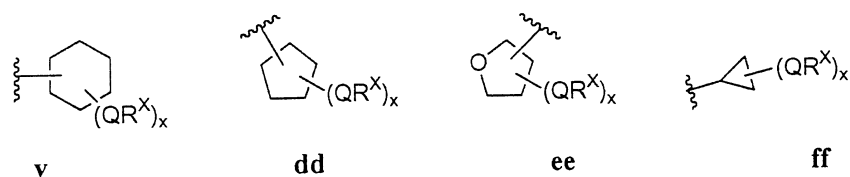
在其他具體例， R^2 為 $-(T)_nCy^1$ 。在較佳具體例， Cy^1 係選自以下基之一：



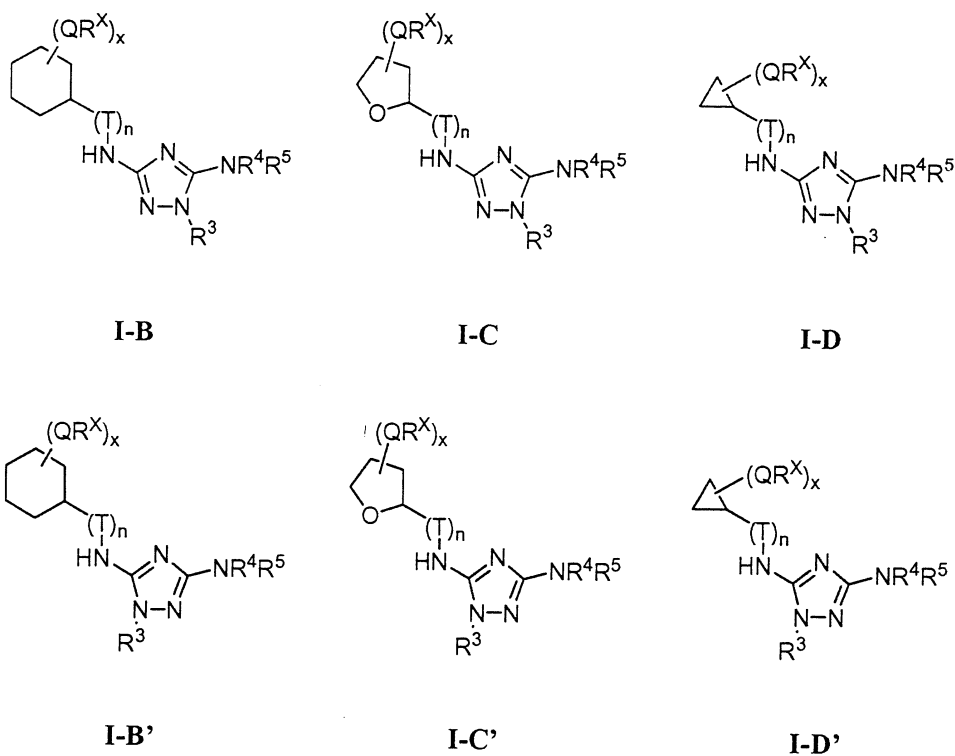


其中 Q 及 R^X 係如以上一般之定義及本文中之類型及次類型，且 x 為 0-5。

在又另一具體例， Cy^1 係選自以下基之一：



在其他具體例， R^1 為氫， Cy^1 為環己基 (v)、四氫呋喃基 (ee) (較好於 2-位置附接) 或環丙基 (ff)，及具有下式 I-B、I-C、I-D、I-B'、I-C' 或 I-D' 之一之化合物：



在特定具體例， R^1 為氫、 C_{1-4} 烷基、 $-CH_2OCOR'$ 、

$\text{CH}_2\text{OCOCHRNRR}'$ 、 COOR' 、 $-\text{COCHROCOR}'$ 、 COR' 、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{NHR}'$ ，其中 R' 為 C_{1-6} 烷基或烷基-二噁茂烷。在最佳具體例， R^1 為氫。

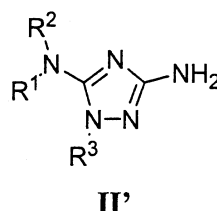
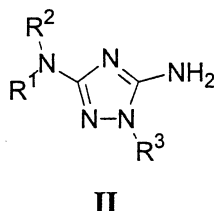
列舉之T基(當存在)包含 CH_2 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。在特定之其他具體例， n 為0且T不存在。

如以上詳述， Ar^1 或 Cy^1 可視情況以至多5個出現之 QR^x 取代。在特定具體例， x 為0-3，且因此 Ar^1 或 Cy^1 各獨立以0-3個出現之 QR^x 取代。在又其他具體例， x 為0且 Ar^1 或 Cy^1 為未經取代。

在某些具體例， QR^x 基各獨立為 R' 、鹵素、 CN 、 NO_2 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CONR}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CONR}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CONR}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OR}'$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OR}'$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OR}'$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R}')_2$ 或 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{R}')_2$ 。在其他具體例， QR^x 基各獨立為 Cl 、 Br 、 F 、 CF_3 、 Me 、 Et 、 CN 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $-\text{N}(\text{iPr})_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -哌啶基、 $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -哌啶基、 $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})$ 苯基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -

嗎啉基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -哌啶基、亞甲基二氧基、伸乙基二氧基、哌啶基、哌啶基、嗎啉基或選自 C_{1-4} 烷氧基、苯基、苯基氧基、苄基或苄基氧基之視情況取代之基。列舉之 QR^x 基亦包含下表1中所示者。

需了解特定類型之一般式I化合物尤其受矚目。在特定具體例，本發明係提供單環狀三唑化合物，其中 R^4 及 R^5 各為氫，且化合物具有以下一般式II或II'：



其中 R^1 及 R^2 之為以上之一般定義及本文之類型及次類型； R^3 為 $(\text{L})_m\text{Ar}^2$ 或 $(\text{L})_m\text{Cy}^2$ ；其中L為視情況取代之 C_{1-4} 次烷基鏈，其中L之一亞甲基單元係視情況以 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONR}-$ 、 $-\text{NRCO}-$ 、 $-\text{NRCO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRSO}_2-$ 、 $-\text{CONRNR}-$ 、 $-\text{NRCONR}-$ 、 $-\text{OCONR}-$ 、 $-\text{NRNR}-$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{PO}-$ 、 $-\text{PO}_2-$ 或 $-\text{POR}-$ 置換；m為0或1； Ar^2 為選自具有0-5個獨立選自氮、氧或硫雜原子之5-6員單環狀或8-12員雙環狀環之視情況取代之芳基；且 Cy^2 為選自具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之3-7員飽和或部分不飽和單環狀環或具有0-5個獨立選自氮、氧或硫雜原子之8-12員飽和或部分不飽和雙環狀環系統之視情況取代之基；其中 Ar^2 及 Cy^2 各視情況獨立以y個出現之 Z-R^y 取代；其中y為0-5，Z為一鍵或為 C_1-C_6 次烷基鏈，其

中Z之至多二個亞甲基單元視情況以-NR-、-S-、-O-、-CS-、-CO₂-、-OCO-、-CO-、-COCO-、-CONR-、-NRCO-、-NRCO₂-、-SO₂NR-、-NRSO₂-、-CONRNR-、-NRCONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRSO₂NR-、-SO-、-SO₂-、-PO-、-PO₂-或-POR-置換；且各次出現之R^Y係獨立為R'、鹵素、NO₂、CN、OR'、SR'、N(R')₂、NR'COR'、NR'CONR'₂、NR'CO₂R'、COR'、CO₂R'、OCOR'、CON(R')₂、OCON(R')₂、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、NR'SO₂R'、NR'SO₂N(R')₂、COCOR'或COCH₂COR'；

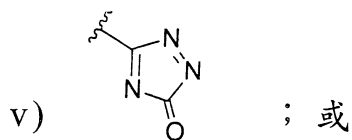
各次出現之R係獨立為氫或視情況取代之C₁₋₆脂族基；且各次出現之R'係獨立為氫或選自C₁₋₆脂族基、3-8員飽和、部分不飽和或完全不飽和之具有0-3個獨立選自氮、氧或硫之雜原子之單環狀環，或8-12員飽和、部分不飽和或完全不飽和之具有0-5個獨立選自氮、氧或硫之雜原子之雙環狀環系統之視情況經取代之基；或R及R'、二個出現之R或二個出現之R'與其所鍵結之原子一起形成具有0-4個選自氮、氧或硫雜原子之視情況取代之3-12員飽和、部分不飽和或完全不飽和之單環狀或雙環狀環。

在特定具體例，針對以上直接敘述之式II化合物，可使用以下條件之一或多種或全部：

a)當R³為未經取代之苯基，且R¹為氫，則R²不為以下之基：

- i)未經取代之苯基；
- ii)未經取代之吡啶基；
- iii)以o-OMe取代之苳基；

iv) $-(C=S)NH(C=O)$ 苯基；或



vi) $-(C=S)NH$ -萘基或 $-(C=O)NH$ -萘基；或

b) 當 R^3 為經取代或未經取代之苯基時，則 R^2 不為在對位以噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、三唑基、二唑基或吡咯基取代之苯基；

c) 當 R^3 為苯基、吡啶基、嘧啶二酮或環己基，且 R^1 為氫時，則 R^2 不為在間位以一個出現之 OMe 及在對位以一個出現之噁唑基同時取代之苯基；

d) 當 R^3 為 p-Cl 苯基時，則 R^2 不為 p-Cl 苯基；

e) 當 R^3 為未經取代之嘧啶基時，則 R^2 不為未經取代之苯基、p-OMe 取代之苯基、p-OEt 取代之苯基或 o-OMe 取代之苯基，或當 R^3 為 4-Me 嘧啶基或 4,6-二甲基嘧啶基時，則 R^2 不為未經取代之苯基；

f) 當 R^2 為 3-吡啶基且 R^1 為氫時，則 R^3 不為三甲氧基苄鹽基；

g) 當 R^3 為視情況取代之苯基且 R^1 為氫時，則 R^2 不為 $-(C=S)NH(C=O)$ 苯基、 $-(C=O)NH$ 苯基、 $-(C=S)NH$ 苯基或 $-(C=O)CH_2(C=O)$ 苯基；

h) 當 R^1 為氫、 R^2 為未經取代之苄基，則 R^3 不為以視情況取代之苯基取代之噻二唑基；

i) 當 R^1 為氫、 R^2 為吡啶基，且 R^3 為吡啶基時，則 R^2 不以 CF_3 、Me、OMe、Br 或 Cl 之一或多個取代；

j) 當 R^1 為氫、 R^2 為吡啶基，則 R^3 不為未經取代之吡啶基、未經取代之噻啉、未經取代之苯基或未經取代之異噻啉；

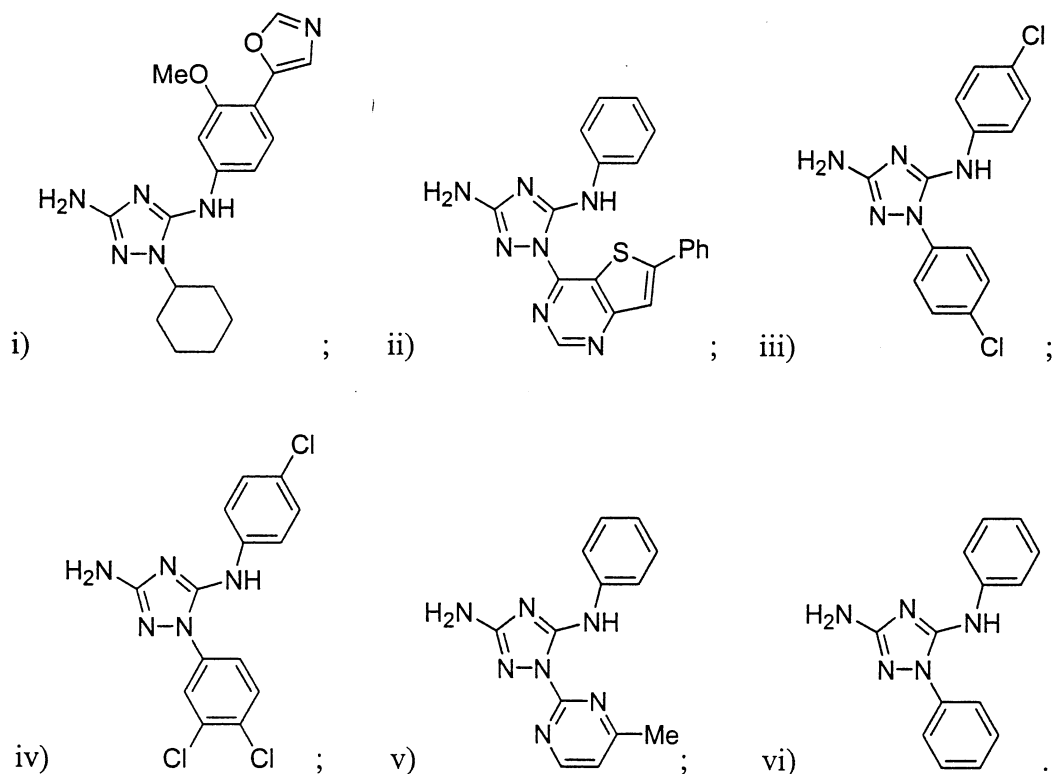
k) 當 R^1 為氫，且 R^2 為未經取代之噻啉，則 R^3 不為未經取代之吡啶基或未經取代之噻啉；或

l) 當 R^1 為氫，且 R^2 為未經取代之異噻啉或未經取代之萘基時，則 R^3 不為未經取代之吡啶基；

m) 當 R^1 為氫，且 R^2 為苯基或視情況取代之苯基，且 m 為 1，則 L 不為 $(C=O)$ 、 $(C=S)$ 、 $(CO)NR$ 、 $(CS)NR$ 、 SO_2 、 $(SO_2)NR(CO)SO_2$ 或 $(CS)SO_2$ ；

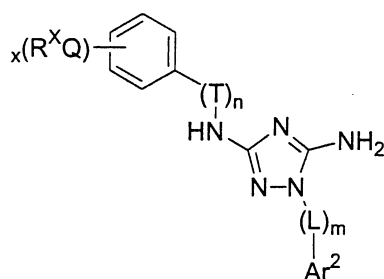
或

n) 除以下化合物之一或多種或全部以外之式 I 化合物：

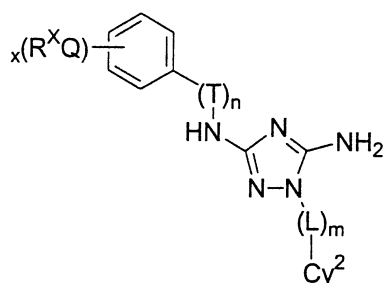


如以上一般敘述，在特定具體例， Ar^1 係選自以上所述 a

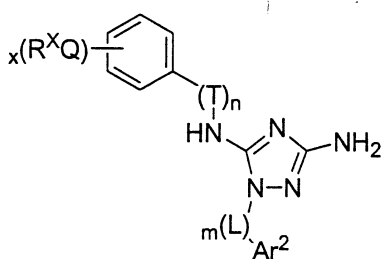
至u之任一種(包含特定之次族b-i、c-i、b-ii、b-iii、c-ii或c-iii)，且在特定其他具體例， Cy^1 係選自以上所述v至ff之任一種。然而需了解，針對上述式II之化合物，某些額外之化合物尤其受矚目。例如，在特定列舉之具體例，針對一般式II或II'-之化合物，尤其受矚目之化合物包含其中 R^1 為氫， Ar^1 為視情況取代之苯基，且 R^3 為 $-(L)_mAr^2$ 或 $(L)_mCy^2$ ，且該化合物為下式II-A-(i)、II-A-(ii)、II-A-(i)'或II-A-(ii)'



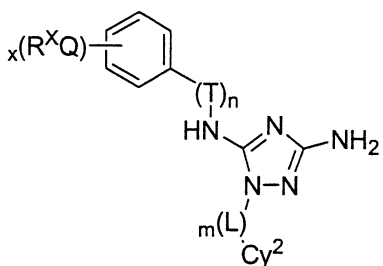
II-A-(i)



II-A-(ii)

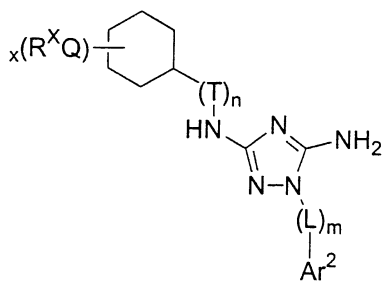


II-A-(i)'

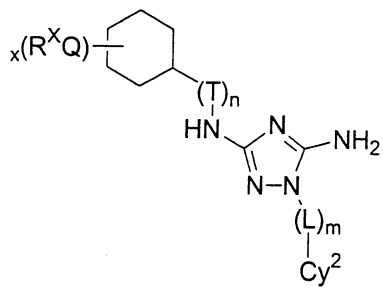


II-A-(ii)'

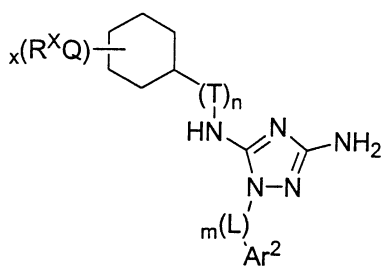
在特定其他列舉之具體例， R^1 為氫， Cy^1 為視情況取代之環己基、四氫呋喃基或環丙基，且 R^3 為 $-(L)_mAr^2$ 或 $(L)_mCy^2$ ，且化合物具有下式II-B-(i)、II-B-(ii)、II-C-(i)、II-C-(ii)、II-D-(i)、II-D-(ii)'、II-B-(i)'、II-B-(ii)'、II-C-(i)'、II-C-(ii)'、II-D-(i)'或II-D-(ii)'



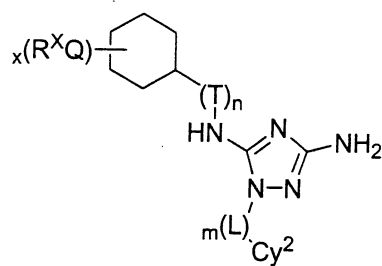
II-B-(i)



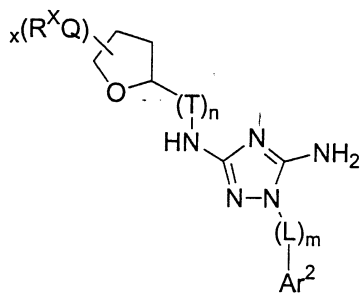
II-B-(ii)



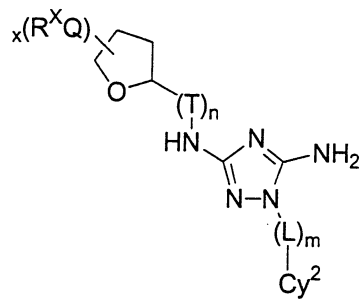
II-B-(i)'



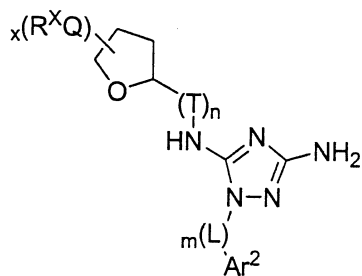
II-B-(ii)'



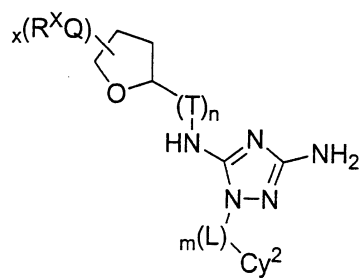
II-C-(i)



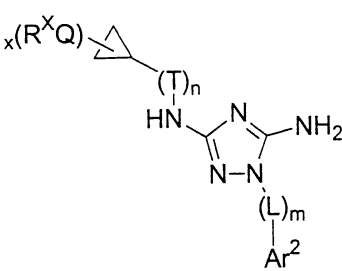
II-C-(ii)



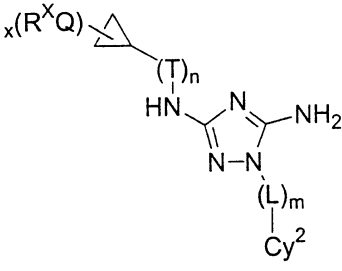
II-C-(i)'



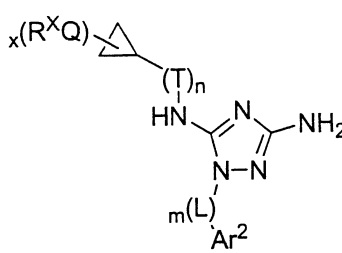
II-C-(ii)'



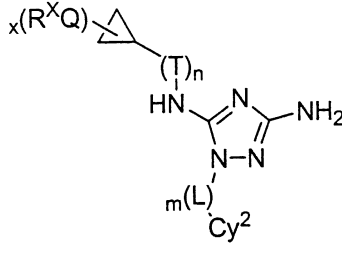
II-D-(i)



II-D-(ii)

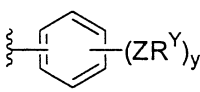


II-D-(i)'

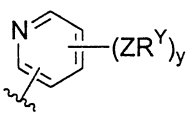


II-D-(ii)'

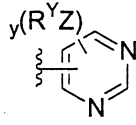
在某些其他具體例，針對以上直接敘述之一般式II及次族II-A-(i)、II-B-(i)、II-C-(i)、II-D-(i)、II-A-(i)'、II-B-(i)'、II-C-(i)'及II-D-(i)'之化合物，Ar²係選自以下群組之一：



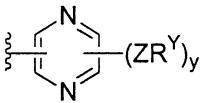
i



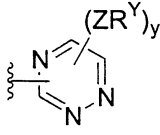
ii



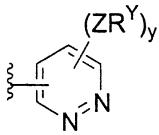
iii



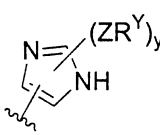
iv



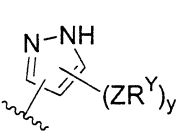
v



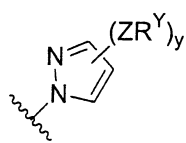
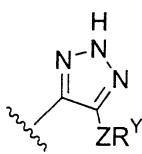
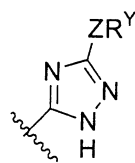
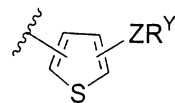
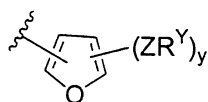
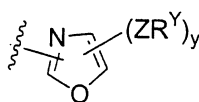
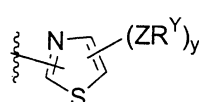
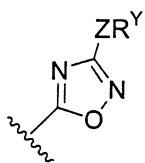
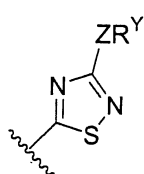
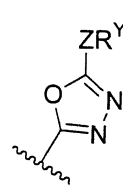
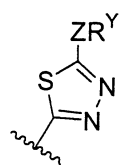
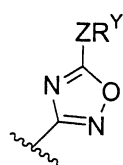
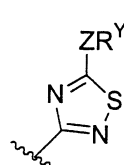
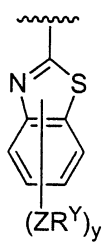
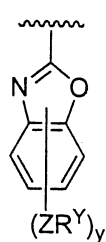
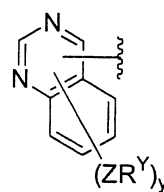
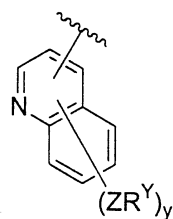
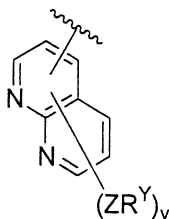
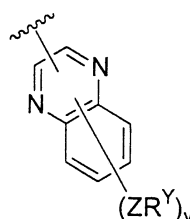
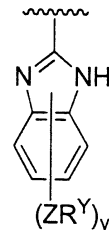
vii



viii

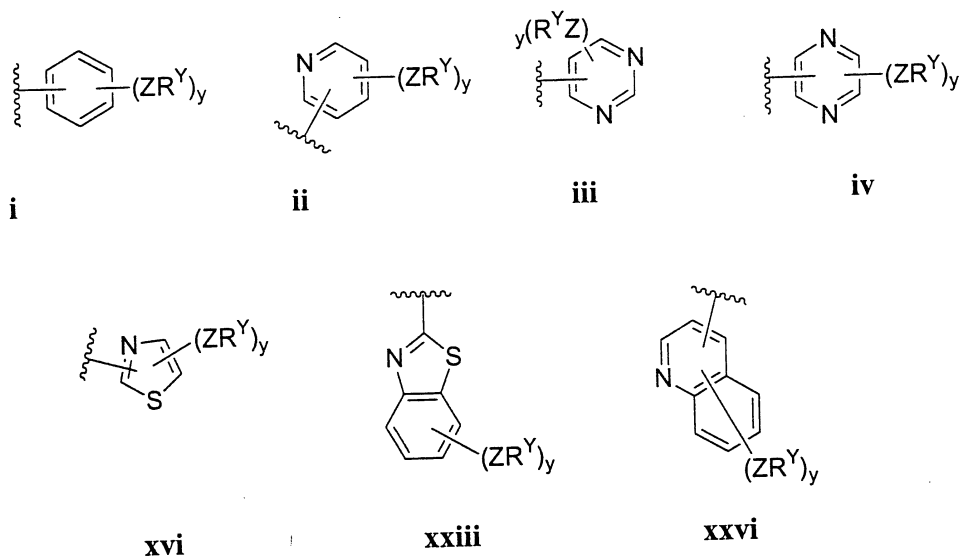


ix

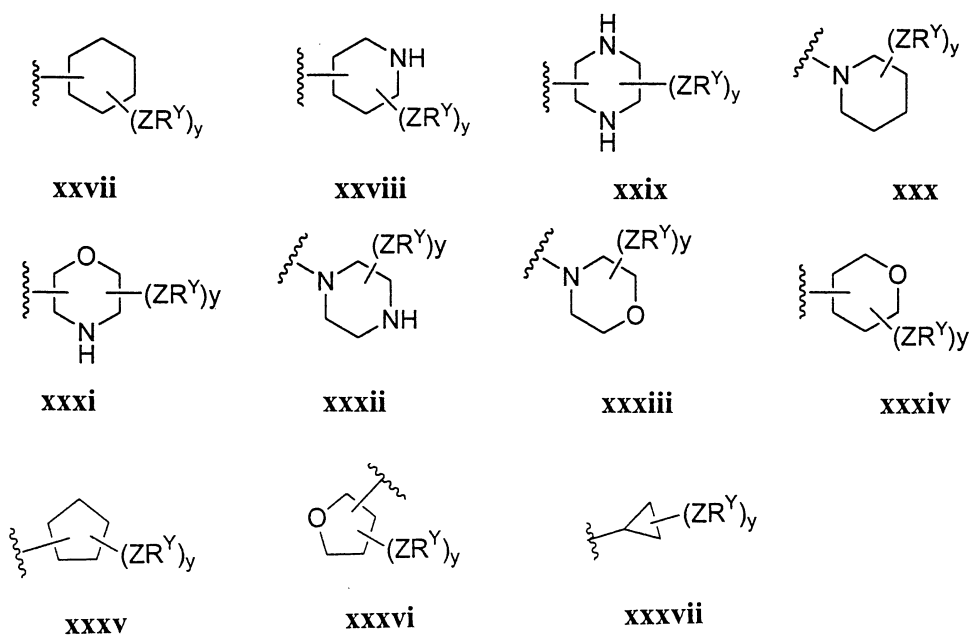
**x****xi****xii****xiii****xiv****xv****xvi****xvii****xviii****xix****xx****xxi****xxii****xxiii****xxiv****xxv****xxvi****xxvii****xxviii****xxix**

其中Z及R^Y均如以上一般之敘述以及本文中之類型及次類型之敘述，且y為0-5。

在更好之具體例，Ar²係選自以下群組之一：

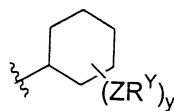


在又另一具體例，針對一般式II及次族II-A-(ii)、II-B-(ii)、II-C-(ii)、II-D-(ii)、II-A-(ii)'、II-B-(ii)'、II-C-(ii)'及II-D-(ii)'之化合物，R³為 $-(L)_mCy^2$ ，且Cy²係選自以下群組之一：

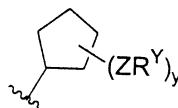


其中 Z 及 R^Y 均如以上一般之敘述以及本文中之類型及次類型之敘述，且 y 為 0-5。

在又另一具體例， Cy^2 係選自以下群組 i-b 或 viii-b 之一：



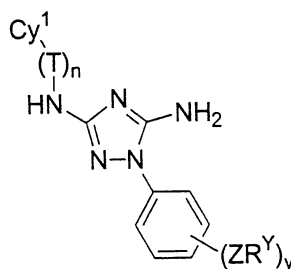
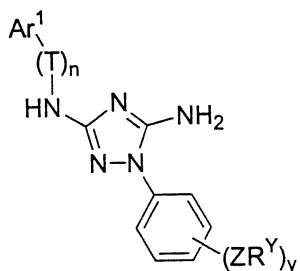
xxvii

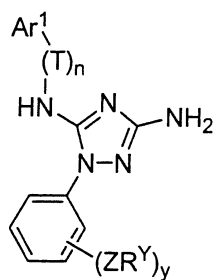
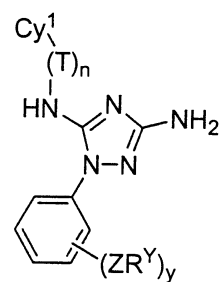
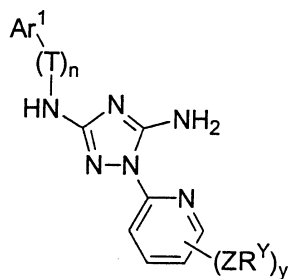
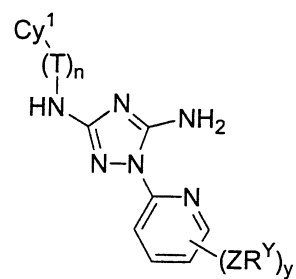
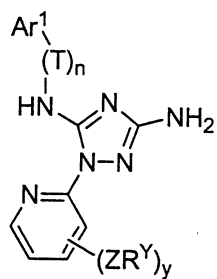
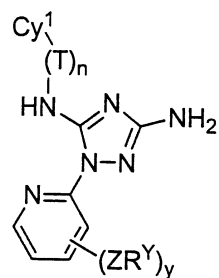
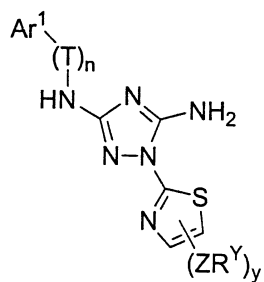
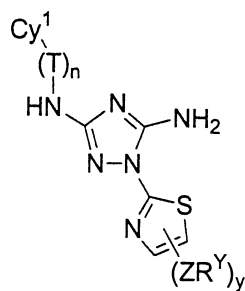


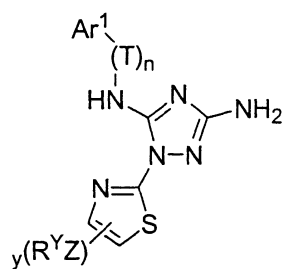
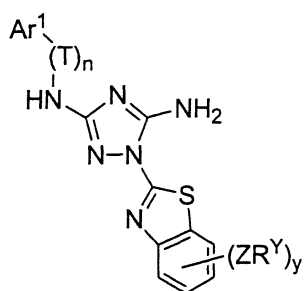
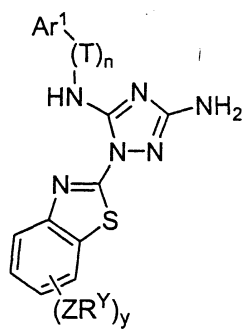
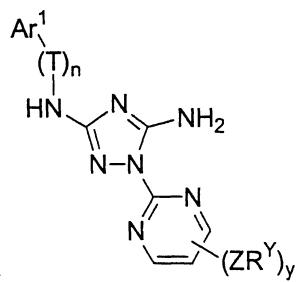
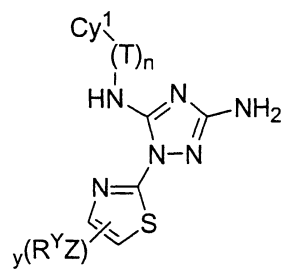
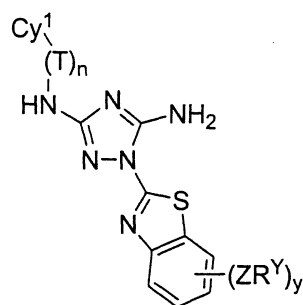
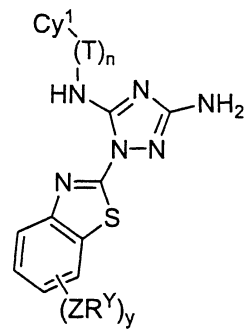
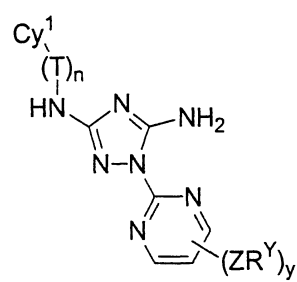
xxxv

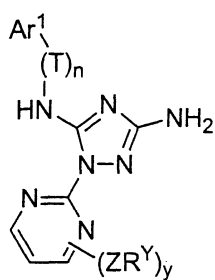
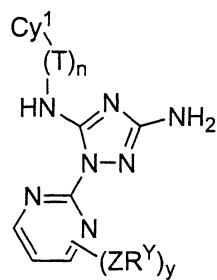
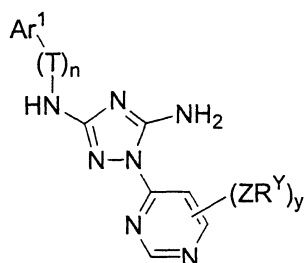
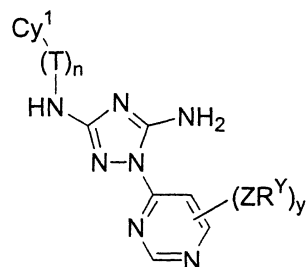
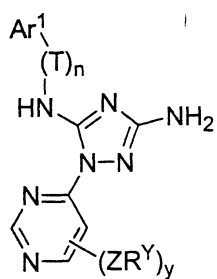
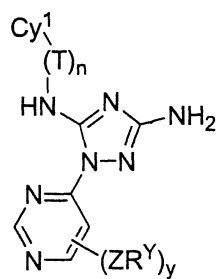
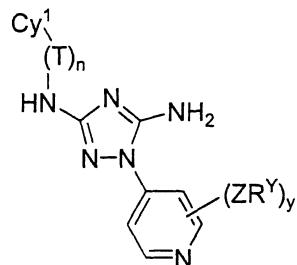
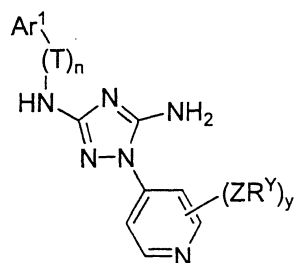
在某些具體例， m 為 1 且 L 為 $-O-$ 、 $-NR-$ 或 $-CH_2-$ 。在又其他具體例， m 為 0。

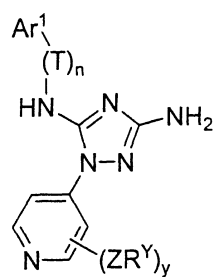
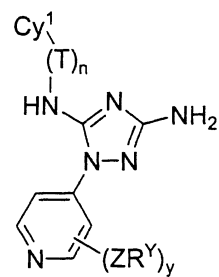
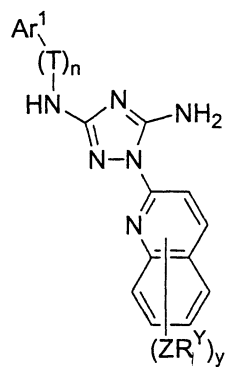
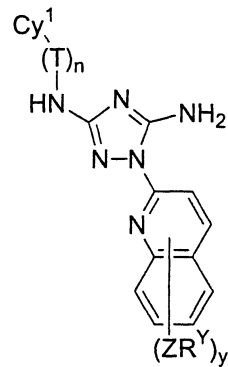
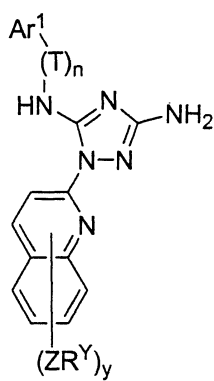
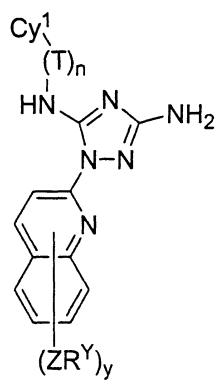
在特定其他具體例，針對一般式 II 之化合物， R^1 及 R^2 係如本文中以上之一般敘述以及類型及次類型， m 為 0，且 Ar^2 係視情況取代之苯基、2-吡啶基、2-噻唑基、2-嘧啶基、6-嘧啶基、4-吡啶基、苯并噻唑基或 2-喹啉基，及以下結構之一之化合物：II-E-(i)、II-E-(ii)、II-F-(i)、II-F-(ii)、II-G-(i)、II-G-(ii)、II-G'-(i)、II-G'-(ii)、II-H-(i)、II-H-(ii)、II-I-(i)、II-I-(ii)、II-I'-(i)、II-I'-(ii)、II-J-(i) 或 II-J-(ii)、II-E-(i)'、II-E-(ii)'、II-F-(i)'、II-F-(ii)'、II-G-(i)'、II-G-(ii)'、II-G'-(i)'、II-G'-(ii)'、II-H-(i)'、II-H-(ii)'、II-I-(i)'、II-I-(ii)'、II-I'-(i)'、II-I'-(ii)'、II-J-(i)' 或 II-J-(ii)'：



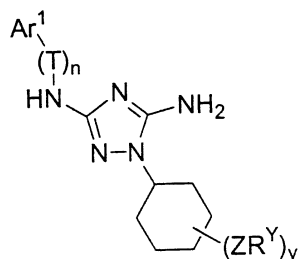
II-E-(i)**II-E-(ii)****II-E-(i)'****II-E-(ii)'****II-F-(i)****II-F-(ii)****II-F-(i)'****II-F-(ii)'**

II-G-(i)**II-G-(i)'****II-G'-(i)****II-G'-(i)'****II-G-(ii)****II-G-(ii)'****II-G'-(ii)****II-G'-(ii)'**

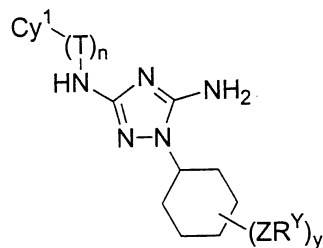
II-H-(i)**II-H-(i)'****II-H-(ii)****II-H-(ii)'****II-I-(i)****II-I-(ii)****II-I-(i)'****II-I-(ii)'**

II-I'-(i)**II-I'-(ii)****II-I'-(i)'****II-I'-(ii)'****II-J-(i)****II-J-(ii)****II-J-(i)'****II-J-(ii)'**

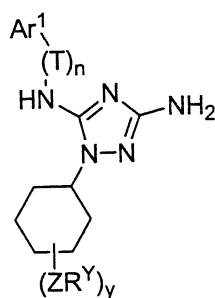
在又另一其他較佳具體例， Cy^2 為環己基及下式II-K-(i)、II-K-(ii)、II-K-(i)'或II-K-(ii)')之化合物：



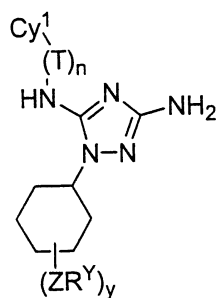
II-K-(i)



II-K-(ii)



II-K-(i)'



II-K-(ii)'

如上述， Ar^2 或 Cy^2 均可視情況以至多5個出現之 ZR^Y 取代。在特定之較佳具體例， y 為0-3且因此 Ar^2 及 Cy^2 各獨立以0-3個出現之 ZR^Y 取代。在又另一較佳具體例， y 為0且 Ar^2 或 Cy^2 均為未經取代。

在較佳具體例， ZR^Y 基各獨立為 R' 、鹵素、 CN 、 NO_2 、 $N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_2N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_3N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_4N(R')_2$ 、 $-O(CH_2)_2OR'$ 、 $O(CH_2)_3OR'$ 、 $O(CH_2)_4OR'$ 、 $-O(CH_2)_2N(R')_2$ 、 $-O(CH_2)_3N(R')_2$ 或 $-O(CH_2)_4N(R')_2$ 。在其他具體例， ZR^Y 基各獨立為 Cl 、 Br

、F、CF₃、Me、Et、CN、-COOH、-N(CH₃)₂、-N(Et)₂、-N(iPr)₂、
 -O(CH₂)₂OCH₃、-CONH₂、-COOCH₃、-OH、-CH₂OH、
 -NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-O(CH₂)₂N-嗎啉基、-O(CH₂)₃N-嗎啉基
 、-O(CH₂)₄N-嗎啉基、-O(CH₂)₂N-哌啶基、O(CH₂)₃N-哌啶基、
 O(CH₂)₄N-哌啶基、-NHCH(CH₂OH)苯基、-CONH(CH₂)₂N-嗎啉基
 、-CONH(CH₂)₂N-哌啶基、-CONH(CH₂)₃N-嗎啉基、-CONH(CH₂)₃N-
 哌啶基、-CONH(CH₂)₄N-嗎啉基、-CONH(CH₂)₄N-哌啶基、
 -SO₂NH(CH₂)₂N-嗎啉基、-SO₂NH(CH₂)₂N-哌啶基、-SO₂NH(CH₂)₃N-
 嗎啉基、-SO₂NH(CH₂)₃N-哌啶基、-SO₂NH(CH₂)₄N-嗎啉基、
 -SO₂NH(CH₂)₄N-哌啶基、亞甲基二氧基、伸乙基二氧基、哌
 啶基、哌啶基、嗎啉基或選自C₁₋₄烷氧基、苯基、苯基氧基
 、苄基或苄基氧基之視情況取代之基。列舉之ZR^Y基亦包含
 下表1中所示者。

需了解尤其受矚目者為前述式II、II-A-(i)、II-A-(ii)、
 II-B-(i)、II-B-(ii)、II-C-(i)、II-C-(ii)、II-D-(i)、II-D-(ii)
 、II-E-(i)、II-E-(ii)、II-F-(i)、II-F-(ii)、II-G-(i)、II-G-(ii)
 、II-G'-(i)、II-G'-(ii)、II-H-(i)、II-H-(ii)、II-I-(i)、II-I-(ii)
 、II-I'-(i)、II-I'-(ii)、II-J-(i)、II-J-(ii)、II-K-(i)、II-K-(ii)II'
 、II-A-(i)'、II-A-(ii)'、II-B-(i)'、II-B-(ii)'、II-C-(i)'、II-C-(ii)'
 、II-D-(i)'、II-D-(ii)'、II-E-(i)'、II-E-(ii)'、II-F-(i)'、II-F-(ii)'
 、II-G-(i)'、II-G-(ii)'、II-G'-(i)'、II-G'-(ii)'、II-H-(i)'、
 II-H-(ii)'、II-I-(i)'、II-I-(ii)'、II-I'-(i)'、II-I'-(ii)'、II-J-(i)'
 、II-J-(ii)'、II-K-(i)'及II-K-(ii)'化合物之特定次類型。

例如，在特定較佳具體例，針對式II-A-(i)、II-A-(ii)、

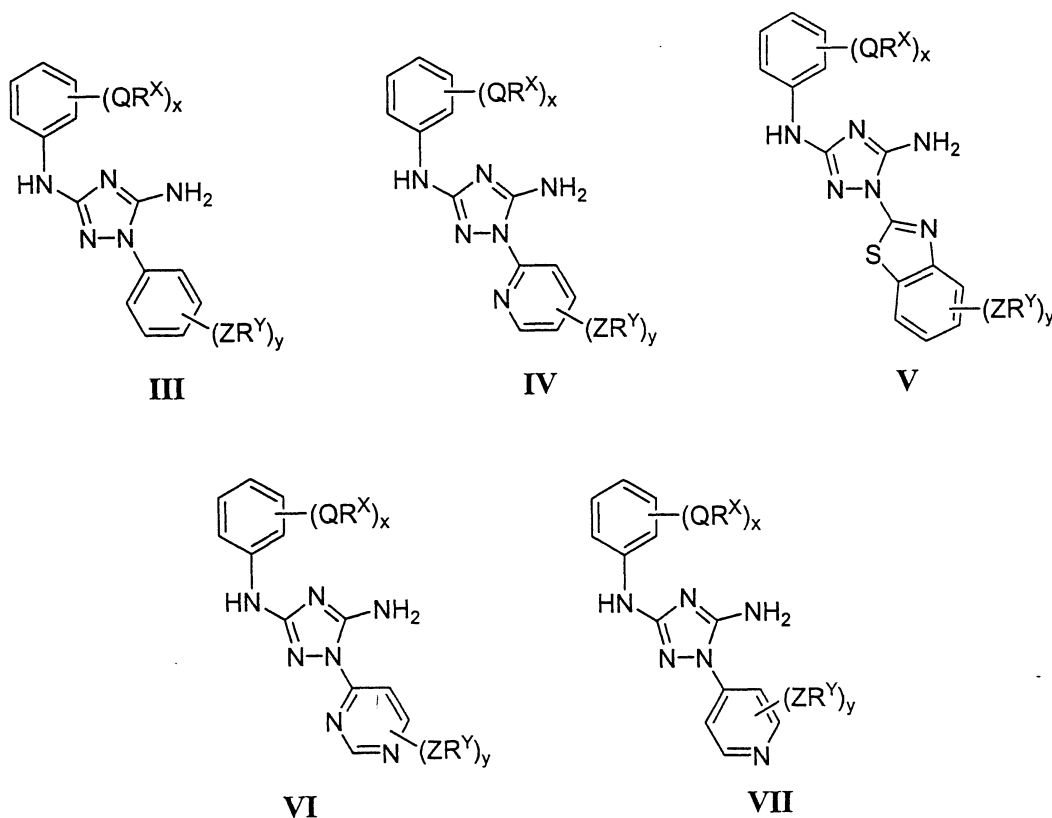
II-B-(i)、II-B-(ii)、II-C-(i)、II-C-(ii)、II-D-(i)、II-D-(ii)、II-A-(i)'、II-A-(ii)'、II-B-(i)'、II-B-(ii)'、II-C-(i)'、II-C-(ii)'、II-D-(i)'或II-D-(ii)'之化合物 Ar^2 為苯基、吡啶基、嘧啶基(更好為2-或6-嘧啶基)、喹啉基、噻唑基或苯并噻唑基，各個均視情況以0-3個出現之 ZR^Y 取代，且 Cy^2 為視情況以0-3個出現之 ZR^Y 取代之環己基。在上述化合物之更好具體例， n 為0，或 n 為1且 T 為 CH_2 ； m 為0； x 為0-3； y 為0-3；且各出現之 QR^X 或 ZR^Y 係獨立為 R' 、鹵素、 CN 、 NO_2 、 $N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_2N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_3N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_4N(R')_2$ 、 $-O(CH_2)_2OR'$ 、 $O(CH_2)_3OR'$ 、 $O(CH_2)_4OR'$ 、 $-O(CH_2)_2N(R')_2$ 、 $-O(CH_2)_3N(R')_2$ 或 $-O(CH_2)_4N(R')_2$ 。在更好之具體例， QR^X 或 ZR^Y 基各獨立為 Cl 、 Br 、 F 、 CF_3 、 Me 、 Et 、 CN 、 $-COOH$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-O(CH_2)_2N$ -嗎啉基、 $-O(CH_2)_3N$ -嗎啉基、 $-O(CH_2)_4N$ -嗎啉基、 $-O(CH_2)_2N$ -哌啶基、 $O(CH_2)_3N$ -哌啶基、 $O(CH_2)_4N$ -哌啶基、 $-NHCH(CH_2OH)$ 苯基、 $-CONH(CH_2)_2N$ -嗎啉基、 $-CONH(CH_2)_2N$ -哌啶基、 $-CONH(CH_2)_3N$ -嗎啉基、 $-CONH(CH_2)_3N$ -哌啶基、 $-CONH(CH_2)_4N$ -嗎啉基、 $-CONH(CH_2)_4N$ -哌啶基、 $-SO_2NH(CH_2)_2N$ -嗎啉基、 $-SO_2NH(CH_2)_2N$ -哌啶基、 $-SO_2NH(CH_2)_3N$ -嗎啉基、 $-SO_2NH(CH_2)_3N$ -哌啶基、 $-SO_2NH(CH_2)_4N$ -嗎啉基、 $-SO_2NH(CH_2)_4N$ -哌啶基、亞甲基二氧基、仲乙基二氧基、哌啶基、哌啶基、嗎啉基或選自 C_{1-4}

烷氧基、苯基、苯基氧基、苄基或苄基氧基之視情況取代之基。

針對式 II-E-(i)、II-E-(ii)、II-F-(i)、II-F-(ii)、II-G-(i)、II-G-(ii)、II-G'-(i)、II-G'-(ii)、II-H-(i)、II-H-(ii)、II-I-(i)、II-I-(ii)、II-I'-(i)、II-I'-(ii)、II-J-(i)、II-J-(ii)、II-K-(i)、II-K-(ii)、II-E-(i)'、II-E-(ii)'、II-F-(i)'、II-F-(ii)'、II-G-(i)'、II-G-(ii)'、II-G'-(i)'、II-G'-(ii)'、II-H-(i)'、II-H-(ii)'、II-I-(i)'、II-I-(ii)'、II-I'-(i)'、II-I'-(ii)'、II-J-(i)'、II-J-(ii)'、II-K-(i)'或II-K-(ii)'之化合物， Ar^1 為選自苯基之視情況取代之基，且 Cy^1 係選自視情況以0-3個出現之 QR^X 取代之環己基、呋喃基或環丙基。在上述化合物之更好具體例， n 為0，或 n 為1且 T 為 CH_2 ； x 為0-3； y 為0-3；且各出現之 QR^X 或 ZR^Y 係獨立為 R' 、鹵素、 CN 、 $NO_2-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_2N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_3N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_4N(R')_2$ 、 $-O(CH_2)_2OR'$ 、 $O(CH_2)_3OR'$ 、 $O(CH_2)_4OR'$ 、 $-O(CH_2)_2N(R')_2$ 、 $-O(CH_2)_3N(R')_2$ 或 $-O(CH_2)_4N(R')_2$ 。在更好之具體例， QR^X 或 ZR^Y 基各獨立為 Cl 、 Br 、 F 、 CF_3 、 Me 、 Et 、 CN 、 $-COOH$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-O(CH_2)_2N$ -嗎啉基、 $-O(CH_2)_3N$ -嗎啉基、 $-O(CH_2)_4N$ -嗎啉基、 $-O(CH_2)_2N$ -哌啶基、 $O(CH_2)_3N$ -哌啶基、 $O(CH_2)_4N$ -哌啶基、 $-NHCH(CH_2OH)$ 苯基、 $-CONH(CH_2)_2N$ -嗎啉基、 $-CONH(CH_2)_2N$ -哌啶基、 $-CONH(CH_2)_3N$ -嗎啉基、 $-CONH(CH_2)_3N$ -哌啶基、

-CONH(CH₂)₄N-嗎啉基、-CONH(CH₂)₄N-哌啶基、-SO₂NH(CH₂)₂N-嗎啉基、-SO₂NH(CH₂)₂N-哌啶基、-SO₂NH(CH₂)₃N-嗎啉基、-SO₂NH(CH₂)₃N-哌啶基、-SO₂NH(CH₂)₄N-嗎啉基、-SO₂NH(CH₂)₄N-哌啶基、亞甲基二氧基、仲乙基二氧基、哌啶基、哌啶基、嗎啉基或選自C₁₋₄烷氧基、苯基、苯基氧基、苄基或苄基氧基之視情況取代之基。

在又另一具體例，係提供下式之一之化合物：



依特定之較佳具體例，針對式III、IV、V、VI或VII之化合物，x為0-3；y為0-3；且各出現之QR^X或ZR^Y係獨立為R'、鹵素、CN、NO₂-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-SO₂N(R')₂、-CONR(CH₂)₂N(R')₂、-CONR(CH₂)₃N(R')₂、-CONR(CH₂)₄N(R')₂

、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OR}'$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OR}'$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OR}'$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R}')_2$ 或 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{R}')_2$ 。在更好之具體例， QR^{X} 或 ZR^{Y} 基各獨立為Cl、Br、F、 CF_3 、Me、Et、CN、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $-\text{N}(\text{iPr})_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -哌啶基、 $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -哌啶基、 $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})$ 苯基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -哌啶基、亞甲基二氧基、伸乙基二氧基、哌啶基、哌啶基、嗎啉基或選自 C_{1-4} 烷氧基、苯基、苯基氧基、苄基或苄基氧基之視情況取代之基。

在又另一具體例，較佳之PDK-1抑制劑為式III及VI之化合物(包含其次族)。

在又另一具體例，較佳之JAK-3抑制劑為式VI及VII之化合物(包含其次族)。在特定之較佳具體例，用作JAK-3抑制劑之式VI及VII化合物係以出現之 ZR^{Y} 之至少之一取代，其中 ZR^{Y} 為 $\text{N}(\text{R}')$ 。

在又另一具體例，較佳之FLT-3抑制劑為式III、IV、VI及VII之化合物(包含其次族)。

式I化合物尤其受矚目之特定其他類型包含雙-或三環三

唑化合物，其中：

R^1 及 R^2 係如以上一般之定義及本文之類型及次類型中之定義；

R^4 為氫或 C_{1-6} 烷基；

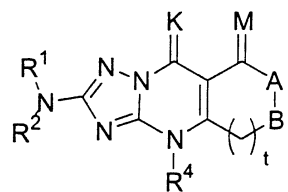
R^3 及 R^5 一起形成選自具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之5-7員飽和、部分不飽和或全部不飽和單環狀環或具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之8-10員飽和、部分不飽和或全部不飽和雙環狀環系統之視情況取代之基； R^3 及 R^5 一起形成選自具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之5-7員飽和、部分不飽和或全部不飽和單環狀環，或具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之8-10員飽和、部分不飽和或全部不飽和雙環狀環系統之視情況取代之基；

其中 R^3 及 R^5 一起形成之任何環係視情況以至多五個選自 $W-R^W$ 之取代基取代；其中 W 為一鍵或為 C_1-C_6 次烷基鏈，其中 W 之至多二個亞甲基單元為視情況且獨立以 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $OCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-CONRNR-$ 、 $-NRCONR-$ 、 $-OCONR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PO-$ 、 $-PO_2-$ 或 $-POR-$ 取代；且各次出現之 R^W 係獨立為 R' 、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'COR'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 COR' 、 CO_2R' 、 $OCOR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $OCON(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $COCOR'$ 或 $COCH_2COR'$ 。

在特定具體例，以上直接敘述之化合物包含以下限制之

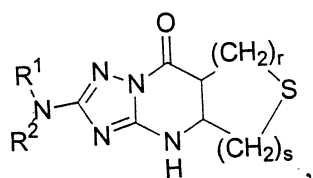
一或多種或全部：

a)除以下一般結構之化合物以外之化合物：



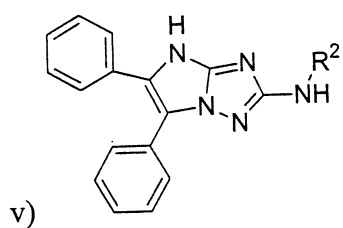
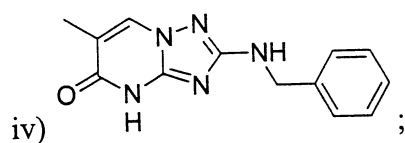
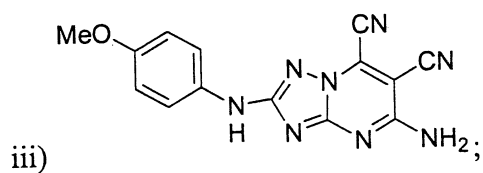
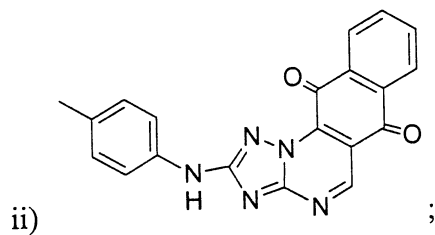
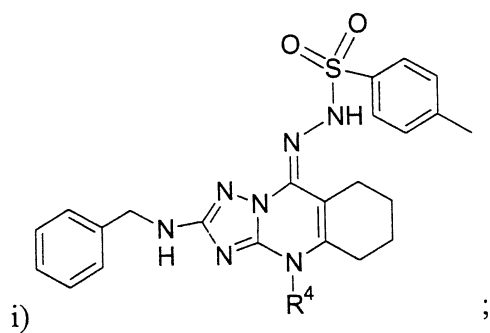
，其中 R^1 、 R^2 及 R^4 定義如上， M 及 K 為 O 或 H ，其限制條件為 K 及 M 不同， A 及 B 各為 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N-$ 烷基、 N -芳烷基、 $-NCOR^a$ 、 $-NCONHR^b$ 或 $-NCSNHR^b$ ，其中 R^a 為低級烷基或芳烷基，且 R^b 為直鏈或支鏈烷基、芳烷基或芳基，其可未經取代或以一或多個烷基及/或鹵烷基取代基取代；

b)除以下一般結構之化合物以外之化合物：

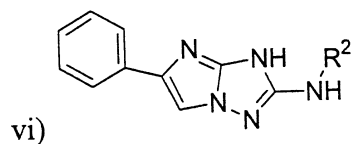


，其中 R^1 及 R^2 定義如上，且 r 及 s 各獨立為 0 、 1 、 2 、 3 或 4 ，限制條件為 s 與 r 之總合至少為 1 ；或

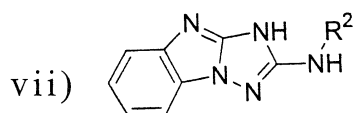
c)除任一或多種或所有以下化合物以外之化合物：



其中 R^2 為 $\text{NH}(\text{CH})(\text{Ph})\text{C}=\text{O}(\text{Ph})$;

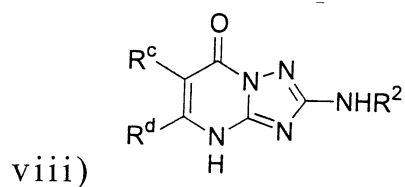


其中 R^2 為未經取代之苯基或以 OMe、Cl 或 Me 取代之苯基 ;



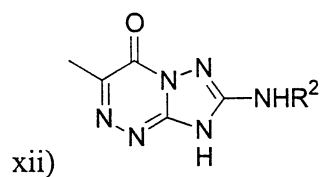
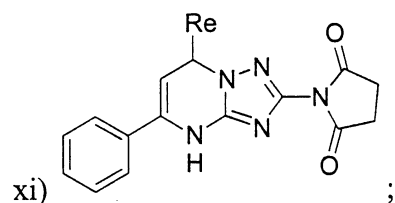
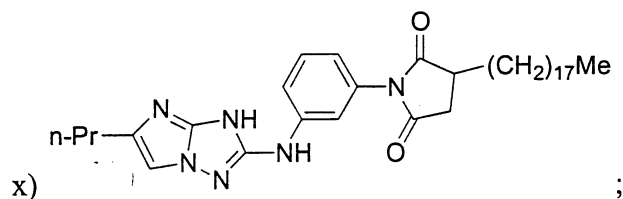
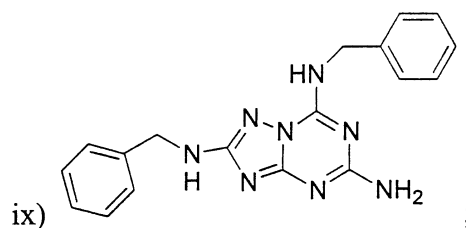
其中 R^2 為未經取代之苯基或以

OMe、Cl、Me、OMe取代之苯基，或 R^2 為未經取代之苄基；



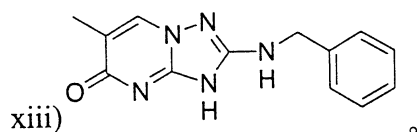
其中 R^2 為視情況取代之芳烷基

，且 R^c 及 R^d 各獨立為Me、氫、 CH_2Cl 或Cl；

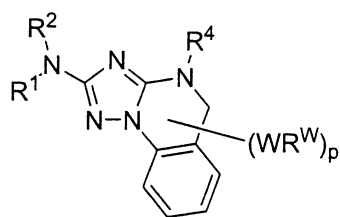


其中 R^2 為視情況以Me、OMe

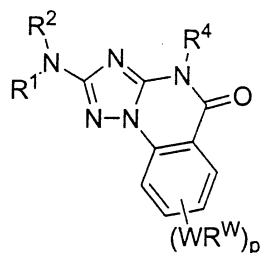
、Br或Cl取代之苯基；或



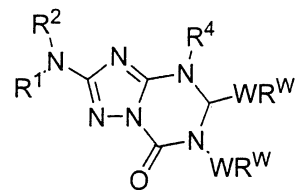
在特定之較佳具體例，化合物具有下式之一：



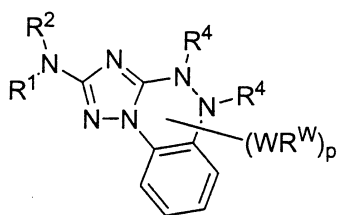
III-A



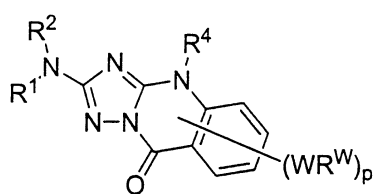
III-B



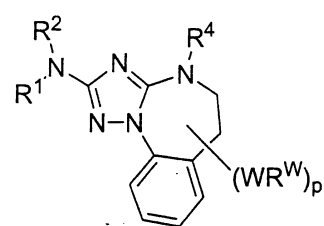
III-C



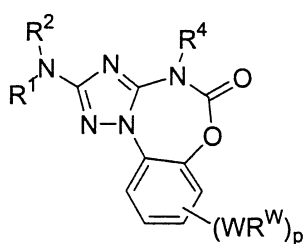
III-D



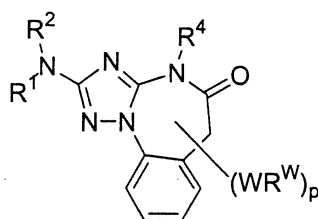
III-E



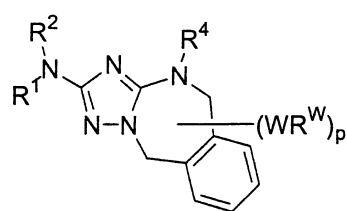
III-F



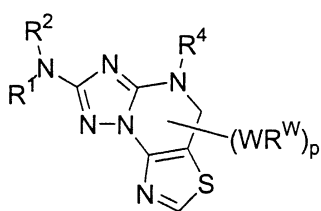
III-G



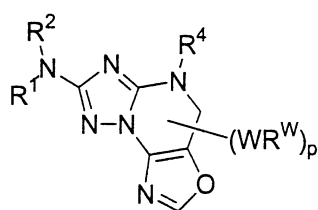
III-H



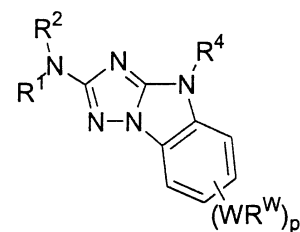
III-I



III-J



III-K

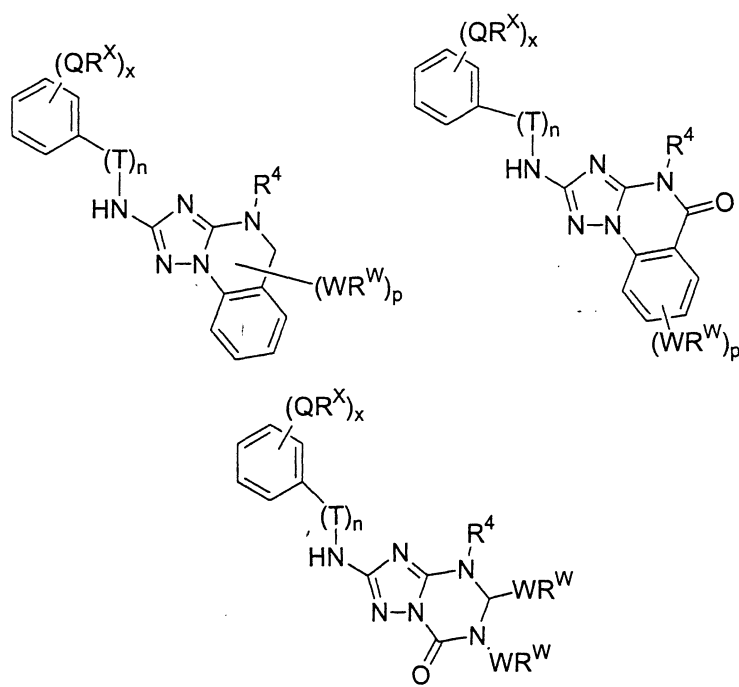


III-L

其中W及 R^W 均如以上一般所述及本文中之類型與次類型中所述且p為0-5。

如一般所述，在特定較佳具體例， Ar^1 係選自以上所述a至u之任一種(包含特定之次族b-i、c-i、b-ii、b-iii、c-ii或c-iii)

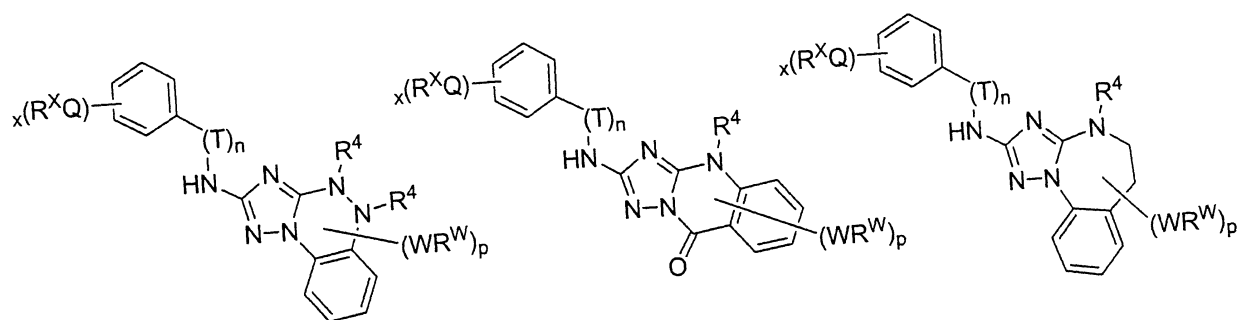
，且在特定其他具體例， Cy^1 係選自以上所述v至ff之任一種。然而需了解，針對上述之化合物，某些額外之化合物尤其受矚目。例如，在特定列舉之具體例，尤其受矚目之化合物包含其中 R^1 為氫且 Ar^1 為視情況取代之苯基之化合物。



III-A-(i)

III-B-(i)

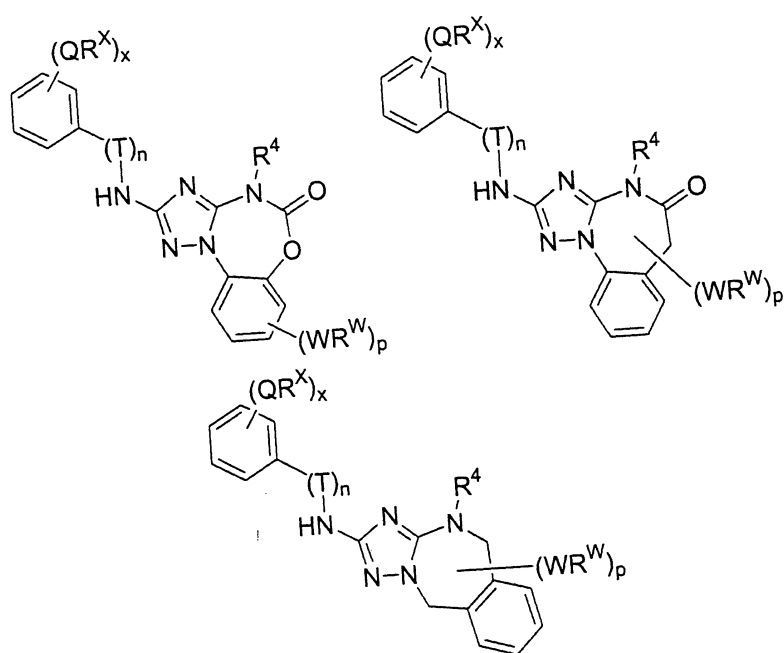
III-C-(i)



III-D(i)

III-E(i)

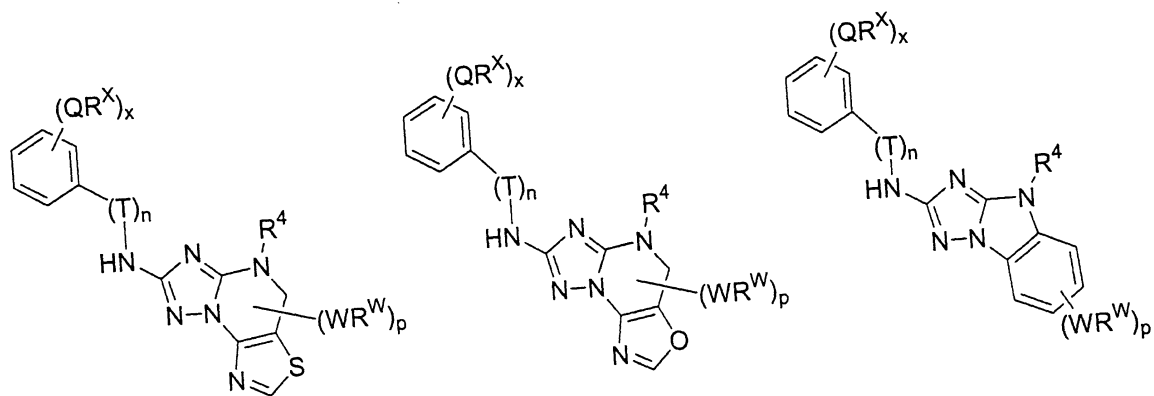
III-F(i)



III-G(i)

III-H(i)

III-I(i)

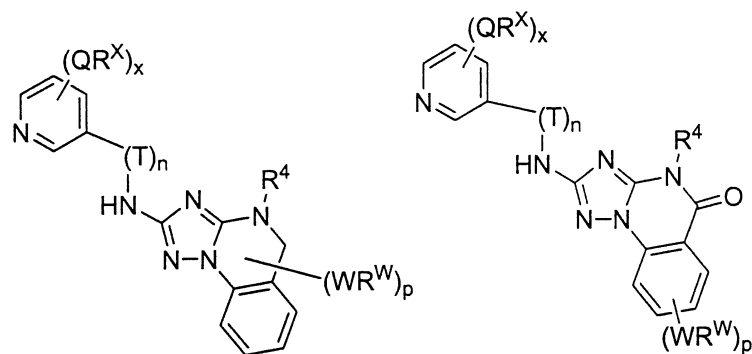


III-J(i)

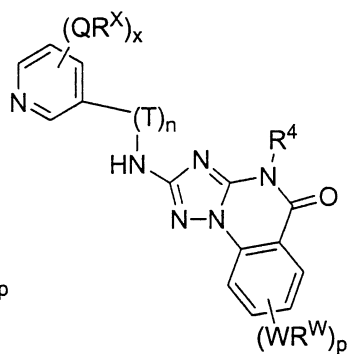
III-K(i)

III-L(i)

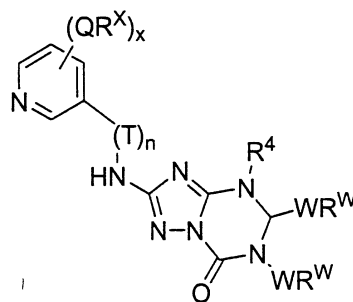
需了解針對上述化合物，某些額外之化合物尤其受矚目。例如，在特定其他列舉之化合物中，尤其受矚目之化合物包含其中 R^1 為氫且 Ar^1 為視情況取代之吡啶基之化合物。



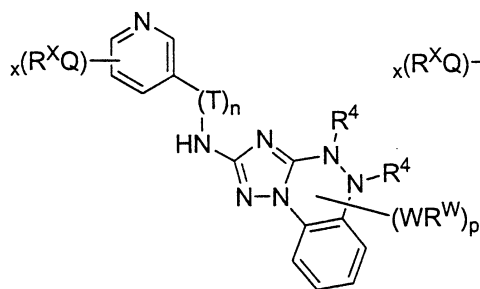
III-A-(ii)



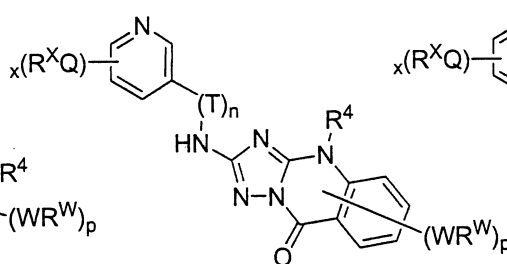
III-B-(ii)



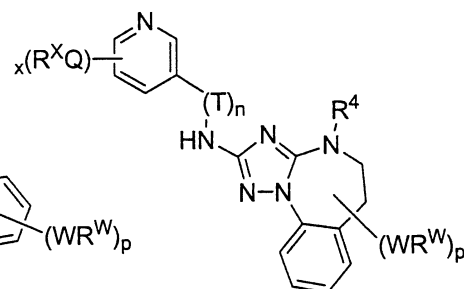
III-C-(ii)



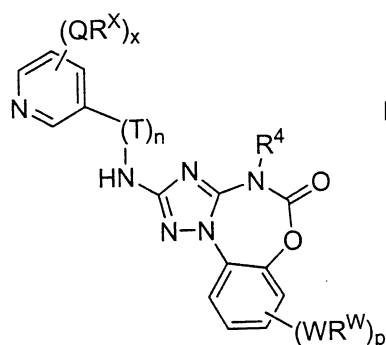
III-D-(ii)



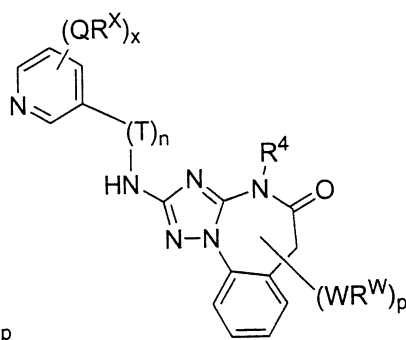
III-E-(ii)



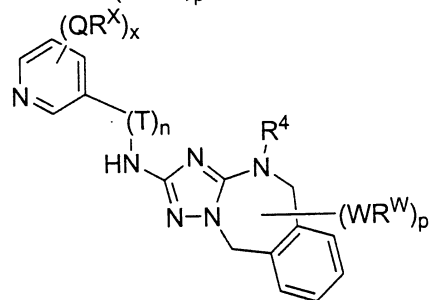
III-F-(ii)



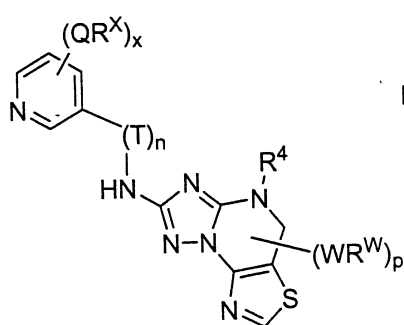
III-G(ii)



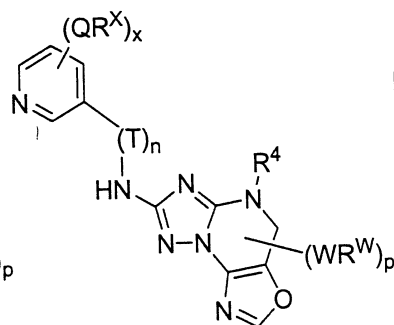
III-H(ii)



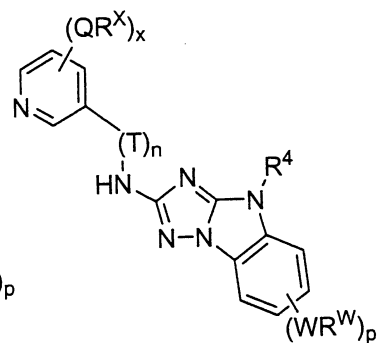
III-I(ii)



III-J(ii)

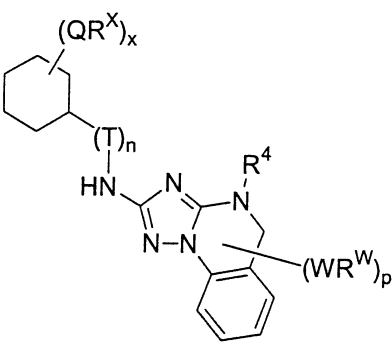


III-K(ii)

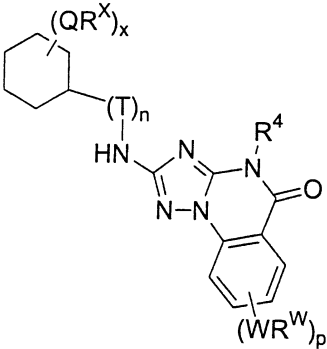


III-L(ii)

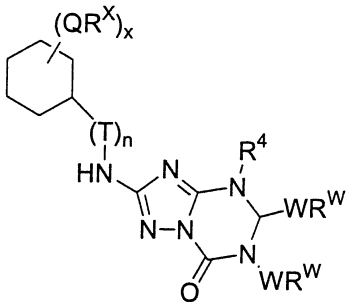
需了解針對上述化合物，某些額外之化合物尤其受矚目。例如，在特定其他列舉之化合物中，尤其受矚目之化合物包含其中 R^1 為氫且 Ar^1 為視情況取代之環己基之化合物。



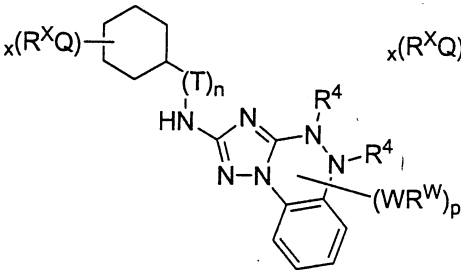
III-A-(iii)



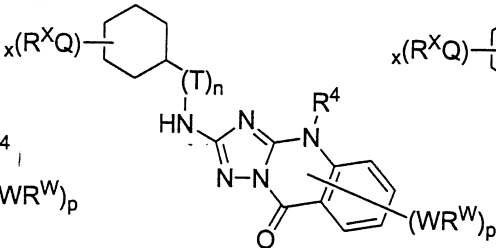
III-B-(iii)



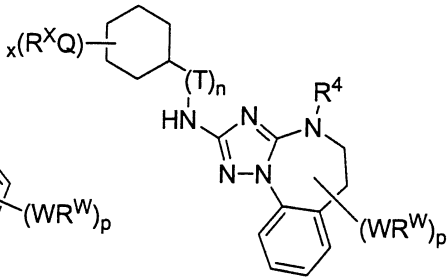
III-C-(iii)



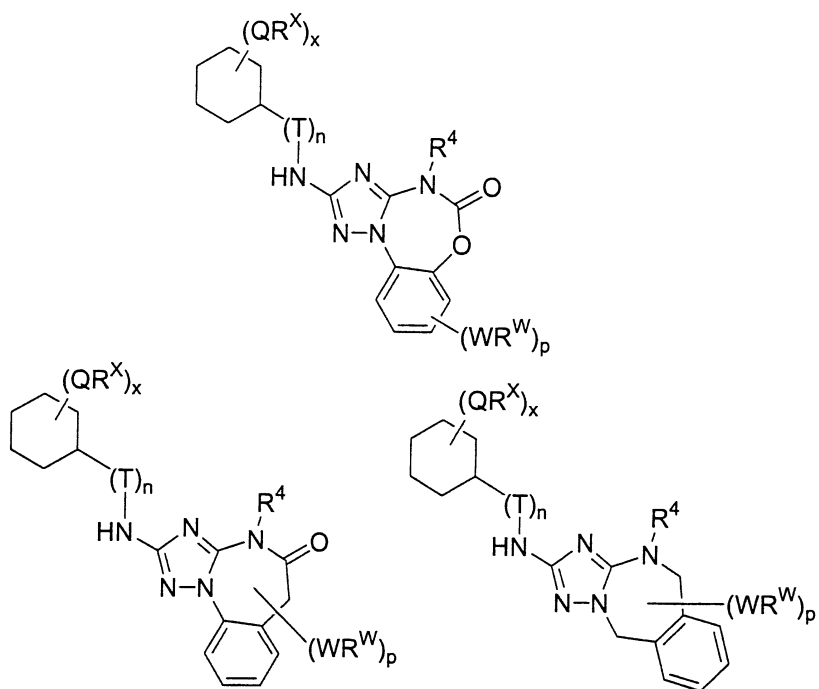
III-D-(iii)



III-E-(iii)



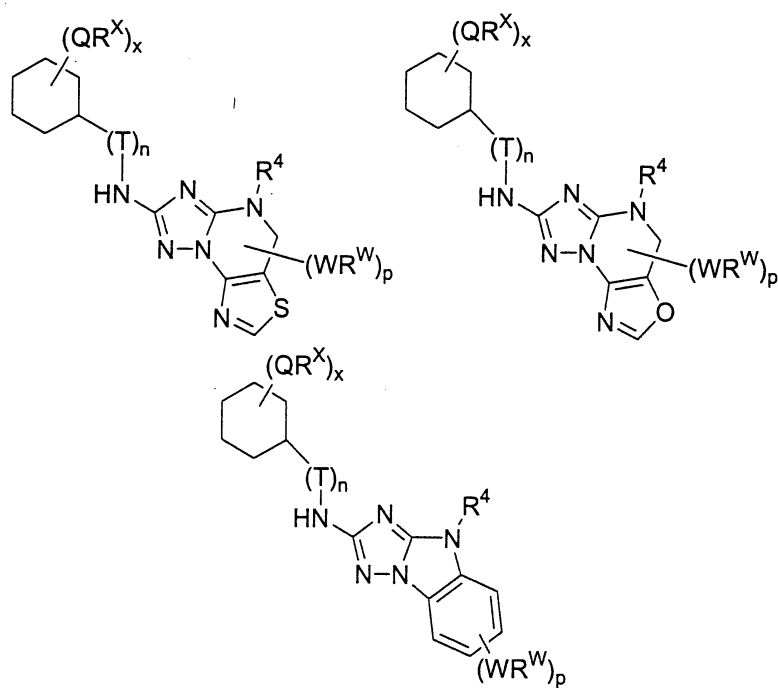
III-F-(iii)



III-G(iii)

III-H(iii)

III-I(iii)

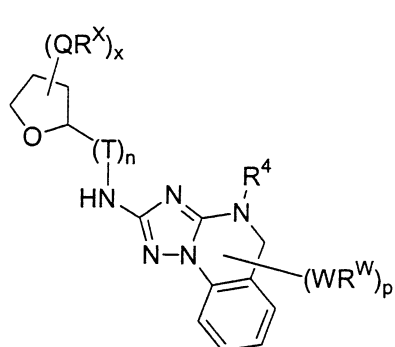


III-J(iii)

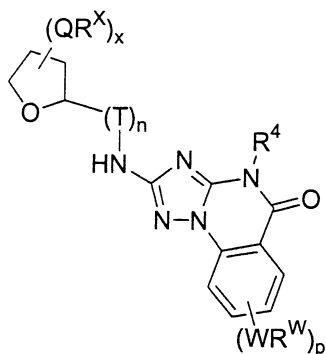
III-K(iii)

III-L(iii)

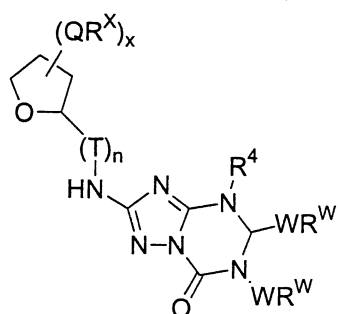
需了解針對上述化合物，某些額外之化合物尤其受矚目。例如，在又另一列舉之化合物中，尤其受矚目之化合物包含其中 R^1 為氫且 Ar^1 為視情況取代之四氫呋喃基之化合物。



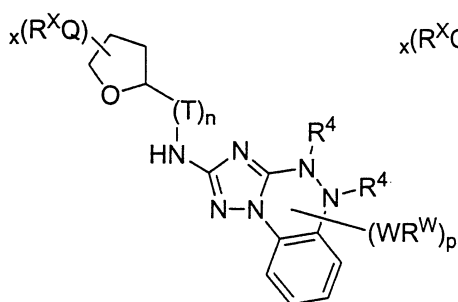
III-A-(iv)



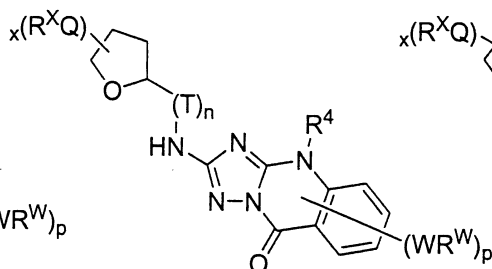
III-B-(iv)



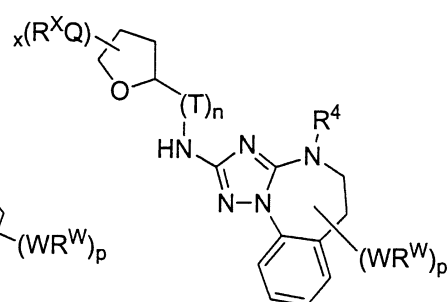
III-C-(iv)



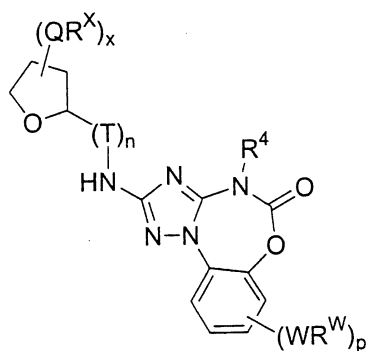
III-D-(iv)



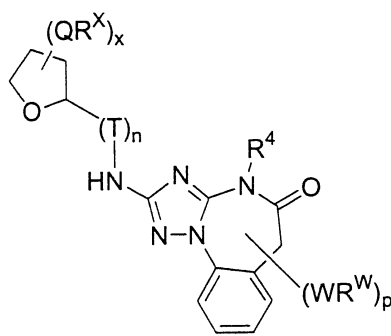
III-E-(iv)



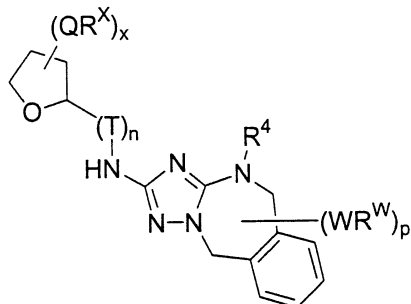
III-F-(iv)



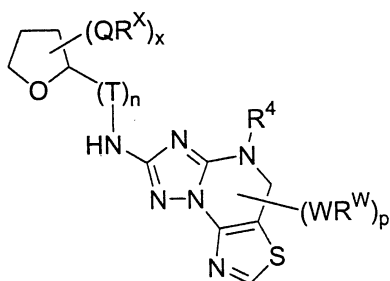
III-G-(iv)



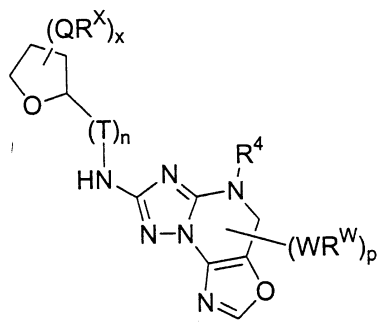
III-H-(iv)



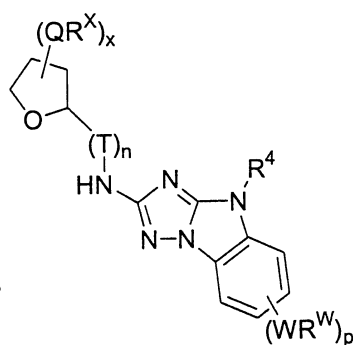
III-I-(iv)



III-J-(iv)

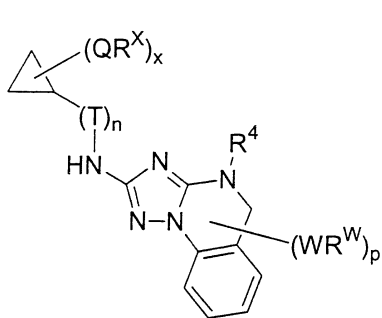


III-K-(iv)

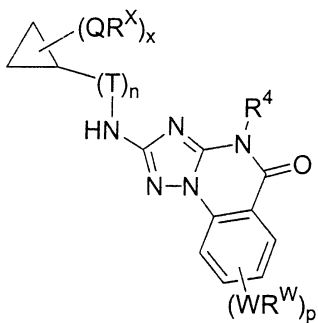


III-L-(iv)

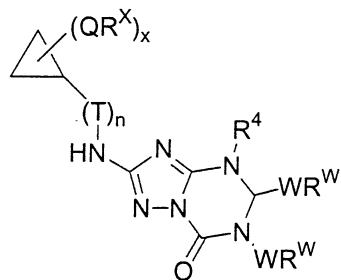
需了解針對上述化合物，某些額外之化合物尤其受矚目。例如，在又另一列舉之化合物中，尤其受矚目之化合物包含其中 R^1 為氫且 Ar^1 為視情況取代之環丙基之化合物。



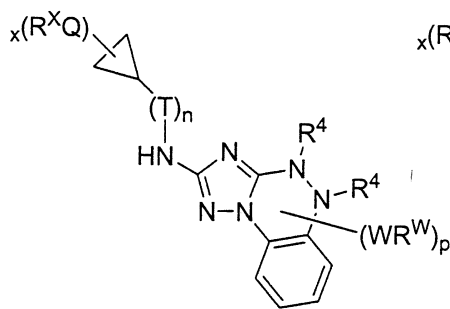
III-A-(v)



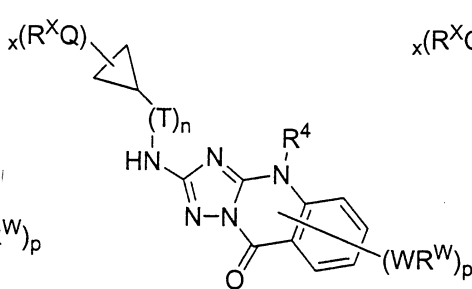
III-B-(v)



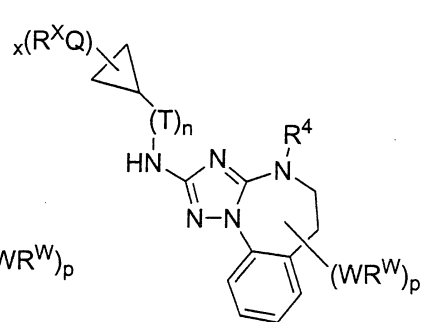
III-C-(v)



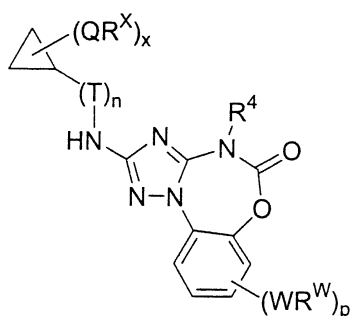
III-D-(v)



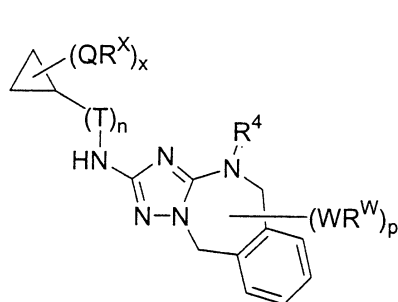
III-E-(v)



III-F-(v)

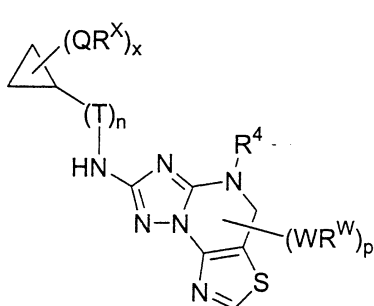


III-G-(v)

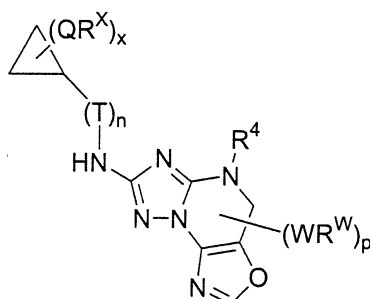


III-H-(v)

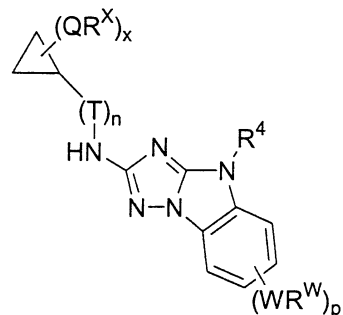
III-I-(v)



III-J-(v)



III-K-(v)



III-L-(v)

如以上詳述， R^3 及 R^5 一起形成之任何環可視情況以至多五個出現之 $W-R^W$ 取代。在特定之較佳具體例， p 為0-3。在又另一較佳具體例， p 為0且 R^3 及 R^5 形成之環為未經取代。

在較佳具體例， WR^W 基各獨立為 R' 、鹵素、 CN 、 NO_2 、 $N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_2N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_3N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_4N(R')_2$ 、 $-O(CH_2)_2OR'$

、 $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OR}'$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OR}'$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R}')_2$ 或 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{R}')_2$ 。在其他具體例， WR^{W} 基各獨立為Cl、Br、F、 CF_3 、Me、Et、CN、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $-\text{N}(\text{iPr})_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -哌啶基、 $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -哌啶基、 $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})$ 苯基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -嗎啉基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -哌啶基、亞甲基二氧基、仲乙基二氧基、哌啶基、哌啶基、嗎啉基或選自 C_{1-4} 烷氧基、苯基、苯基氧基、苄基或苄基氧基之視情況置換之基。列舉之 ZR^{W} 基亦包含下表1中所示者。

依上述化合物之更好具體例， n 為0，或 n 為1且 T 為 CH_2 ； p 為0-3； y 為0-3；且各次出現之 WR^{W} 或 ZR^{Y} 係獨立為 R' 、鹵素、CN、 NO_2 - $\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{SR}'$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{NRCOR}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CONR}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CONR}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{CONR}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OR}'$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OR}'$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OR}'$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R}')_2$ 或 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{R}')_2$ 。

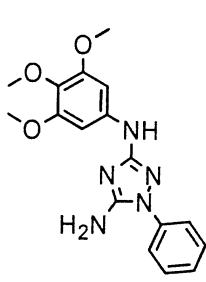
在更好之具體例， WR^{W} 或 ZR^{Y} 基各獨立為Cl、Br、F、 CF_3 、Me、Et、CN、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $-\text{N}(\text{iPr})_2$ 、

-O(CH₂)₂OCH₃、-CONH₂、-COOCH₃、-OH、-CH₂OH、
 -NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-O(CH₂)₂N-嗎啉基、-O(CH₂)₃N-嗎啉
 基、-O(CH₂)₄N-嗎啉基、-O(CH₂)₂N-哌啶基、O(CH₂)₃N-哌啶基
 、O(CH₂)₄N-哌啶基、-NHCH(CH₂OH)苯基、-CONH(CH₂)₂N-嗎
 啉基、-CONH(CH₂)₂N-哌啶基、-CONH(CH₂)₃N-嗎啉基、
 -CONH(CH₂)₃N-哌啶基、-CONH(CH₂)₄N-嗎啉基、-CONH(CH₂)₄N-
 哌啶基、-SO₂NH(CH₂)₂N-嗎啉基、-SO₂NH(CH₂)₂N-哌啶基、
 -SO₂NH(CH₂)₃N-嗎啉基、-SO₂NH(CH₂)₃N-哌啶基、-SO₂NH(CH₂)₄N-
 嗎啉基、-SO₂NH(CH₂)₄N-哌啶基、亞甲基二氧基、仲乙基二
 氧基、哌啶基、哌啶基、嗎啉基或選自C₁₋₄烷氧基、苯基、
 苯基氧基、苄基或苄基氧基之視情況取代之基。

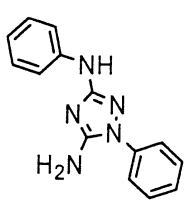
依其他較佳具體例，R⁴為氫或C₁₋₄烷基。在更好之具體例
 ，R⁴為氫或甲基。在最佳具體例，R⁴為氫。

式I化合物之代表性實例列於下表1中。

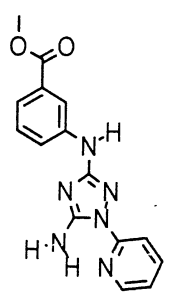
表1. 式I化合物之實例：



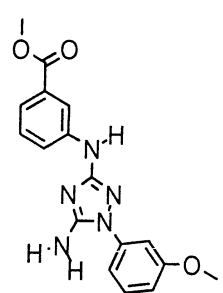
I-1



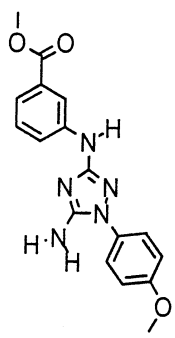
I-2



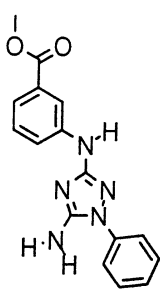
I-3



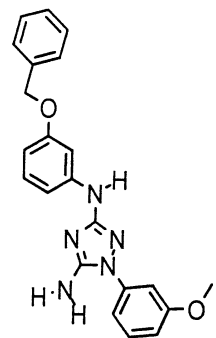
I-4



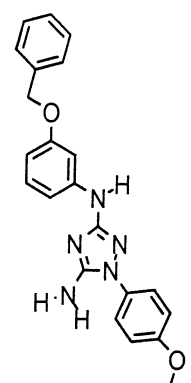
I-5



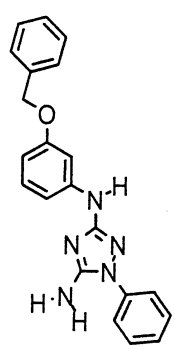
I-6



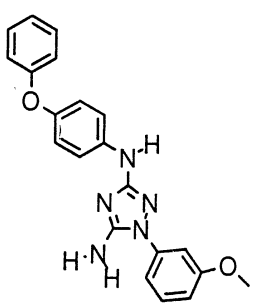
I-7



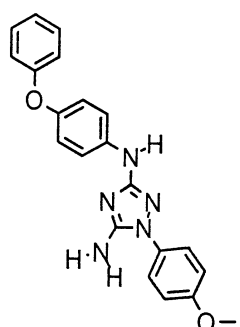
I-8



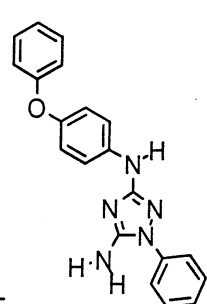
I-9



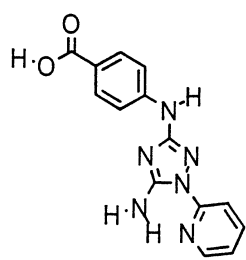
I-10



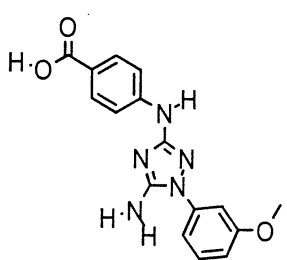
I-11



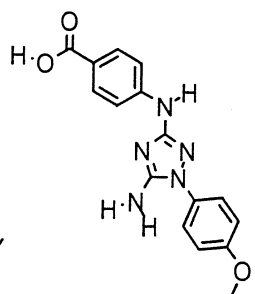
I-12



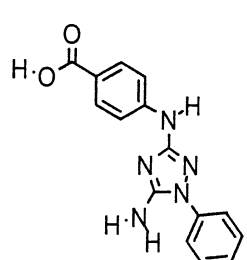
I-13



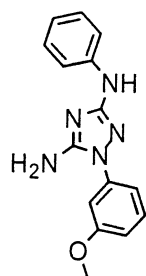
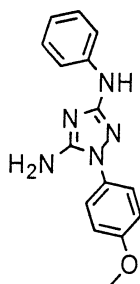
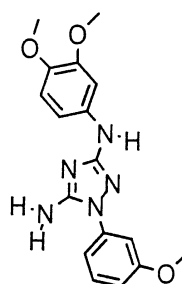
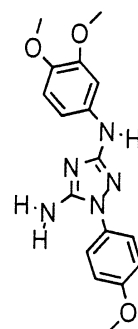
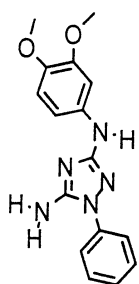
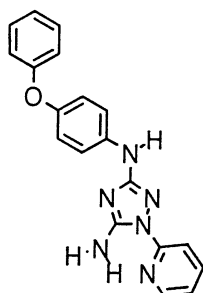
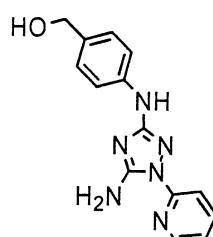
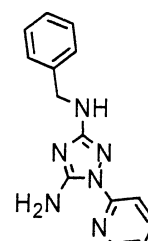
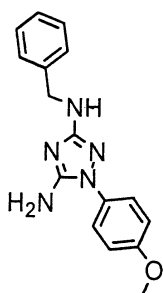
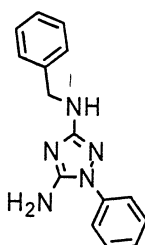
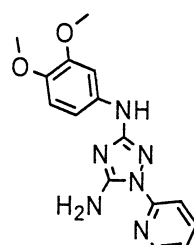
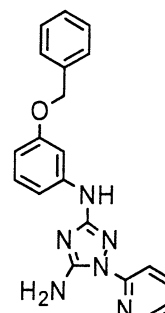
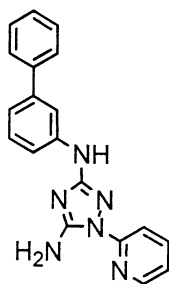
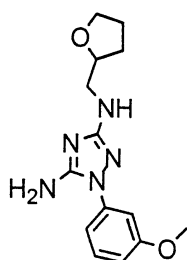
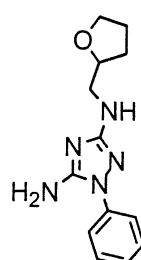
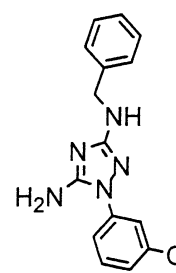
I-14

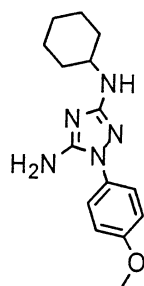
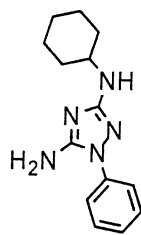
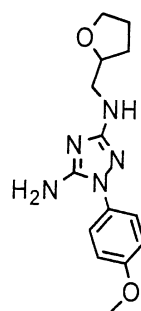
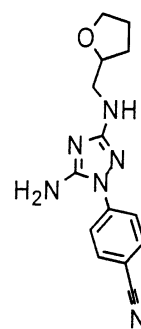
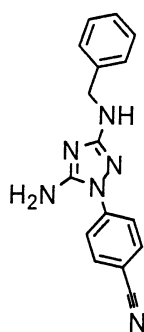
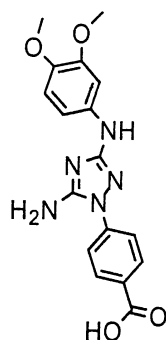
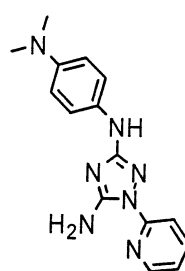
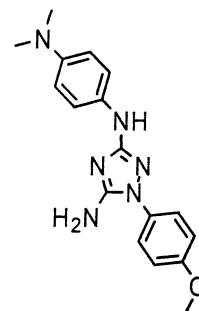
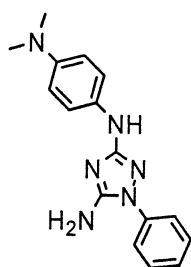
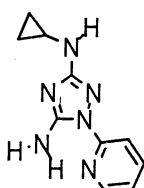
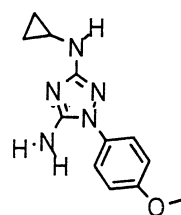
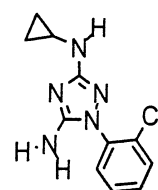
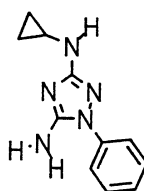
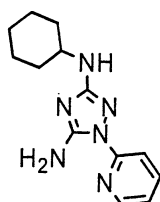
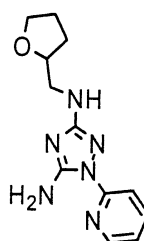
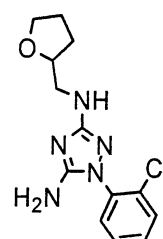


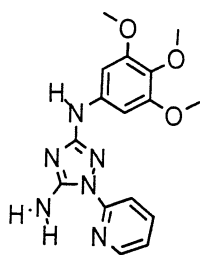
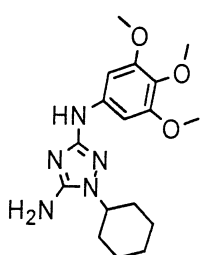
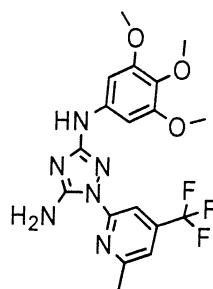
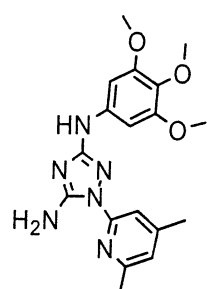
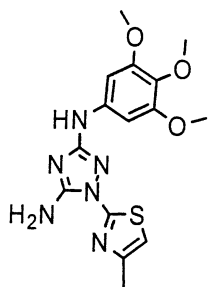
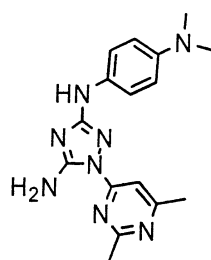
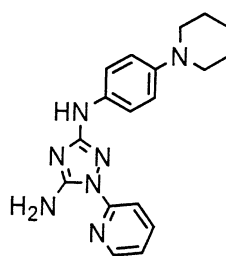
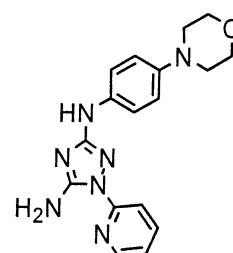
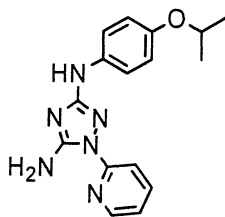
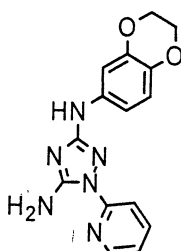
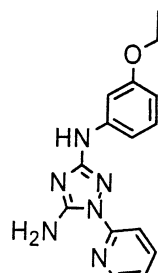
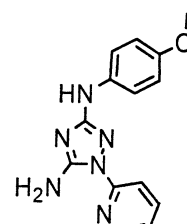
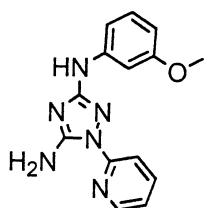
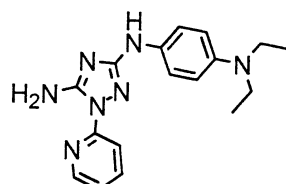
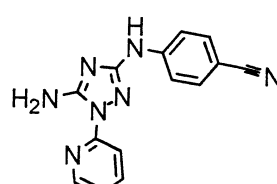
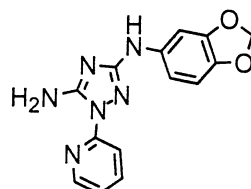
I-15

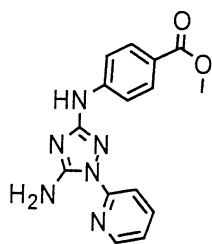
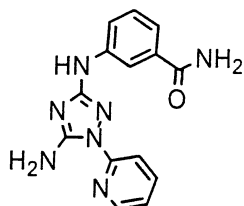
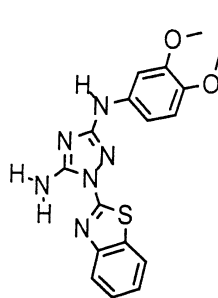
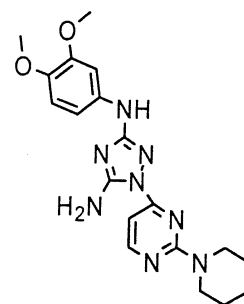
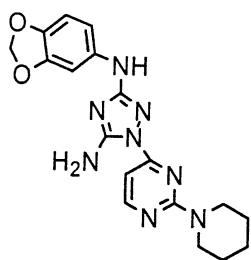
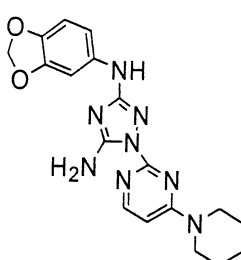
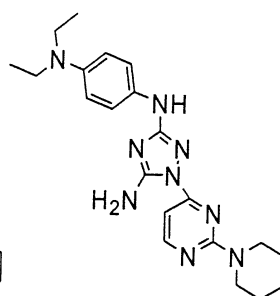
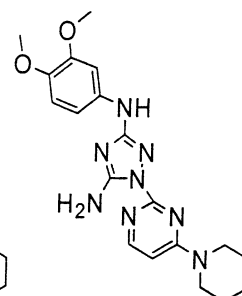
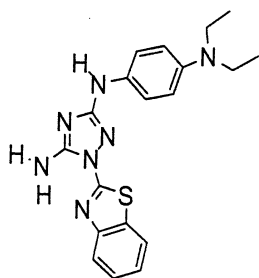
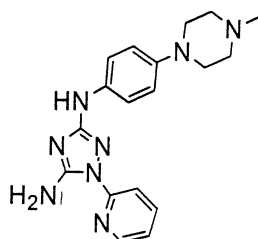
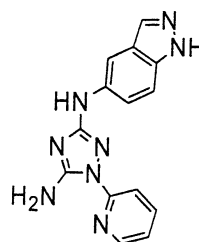
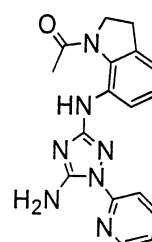
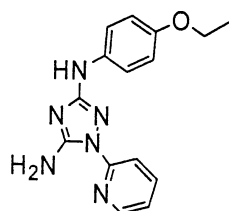
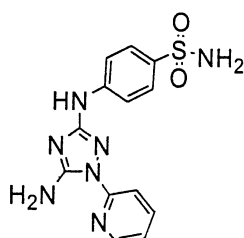
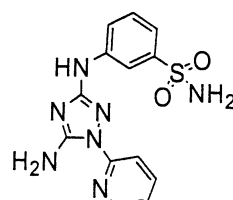
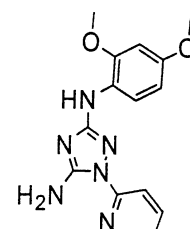


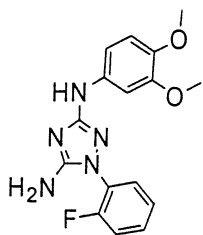
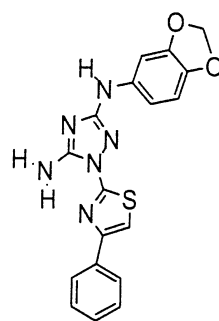
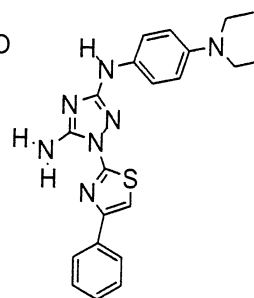
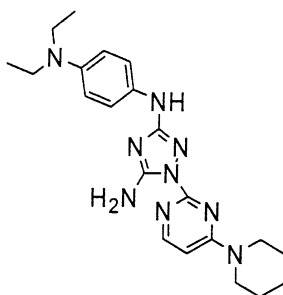
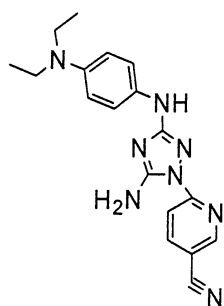
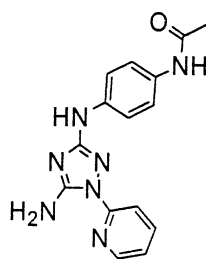
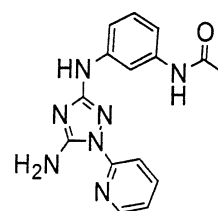
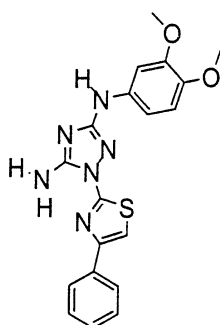
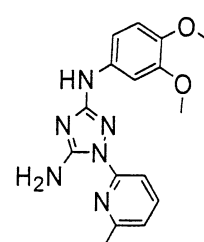
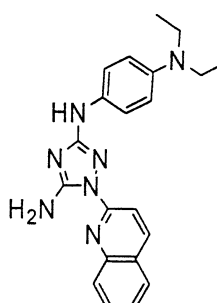
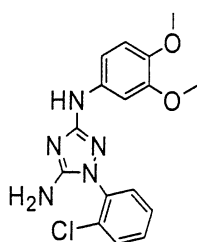
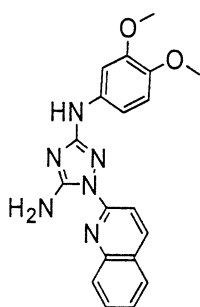
I-16

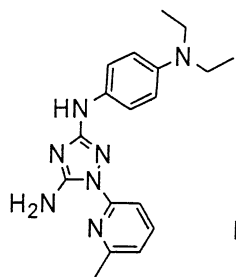
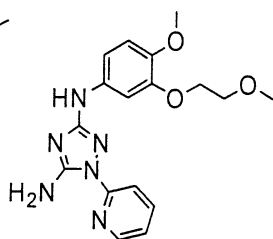
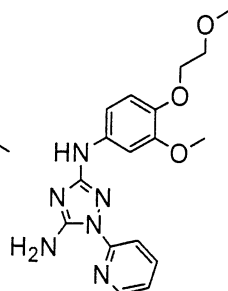
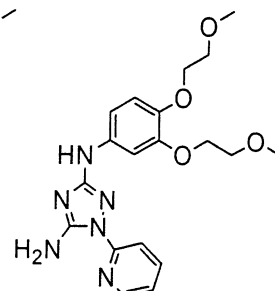
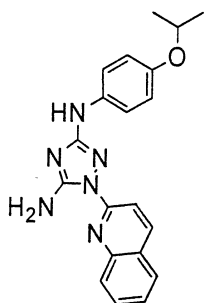
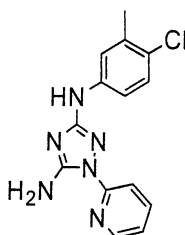
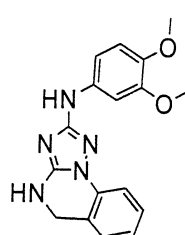
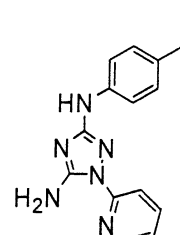
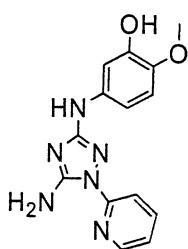
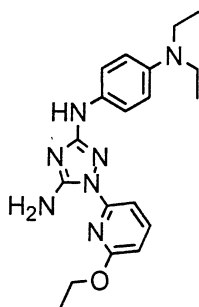
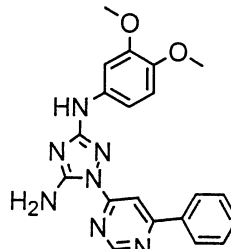
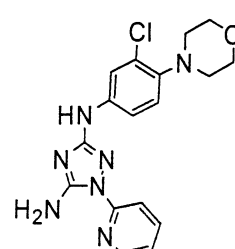
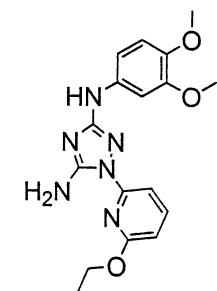
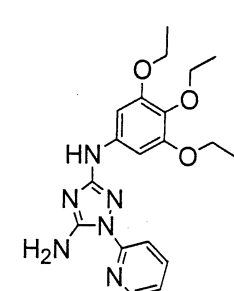
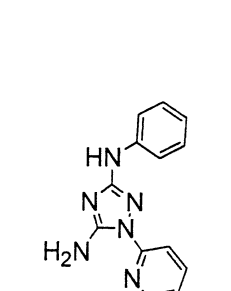
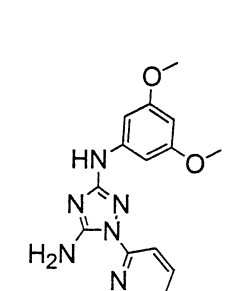
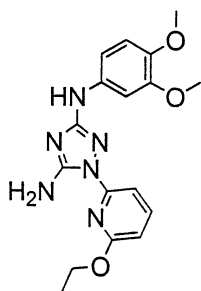
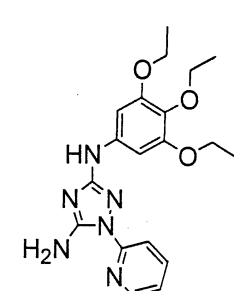
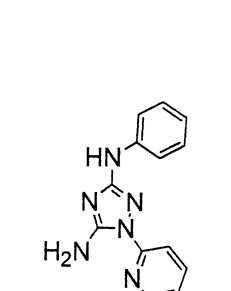
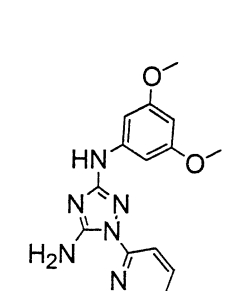
**I-17****I-18****I-19****I-20****I-21****I-22****I-23****I-24****I-25****I-26****I-27****I-28****I-29****I-30****I-31****I-32**

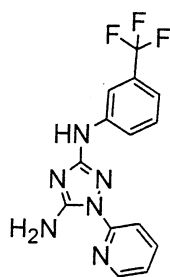
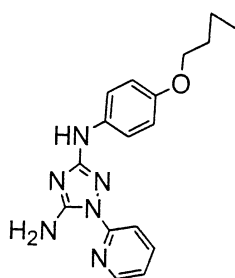
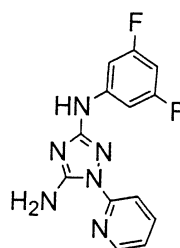
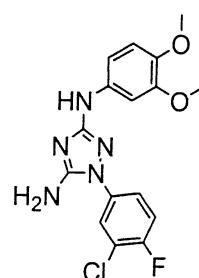
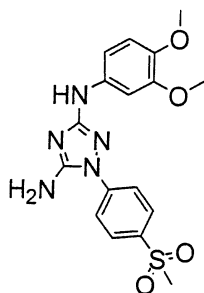
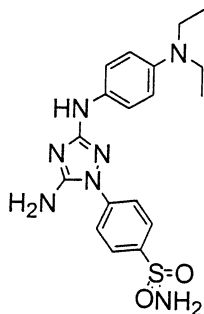
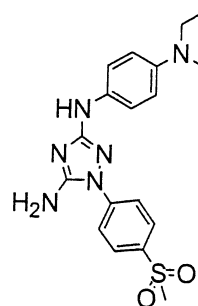
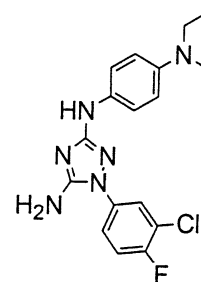
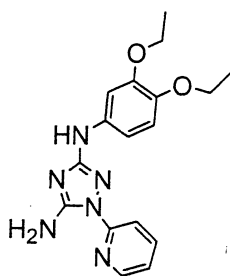
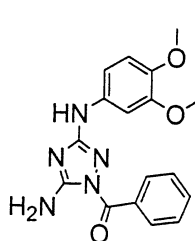
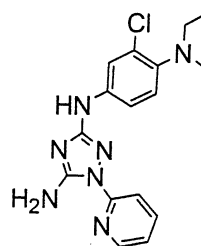
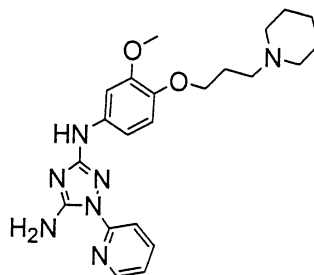
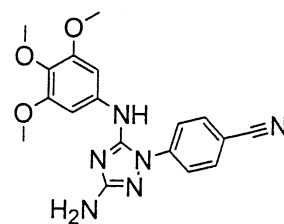
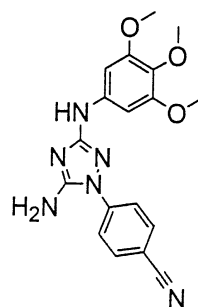
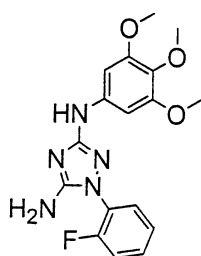
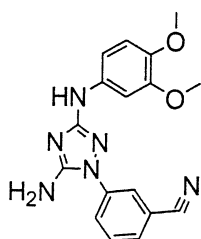
**I-33****I-34****I-35****I-36****I-37****I-38****I-39****I-40****I-41****I-42****I-43****I-44****I-45****I-46****I-47****I-48**

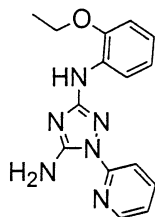
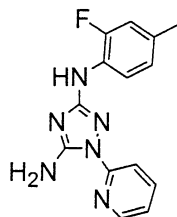
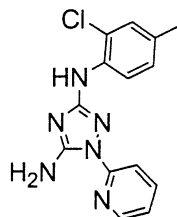
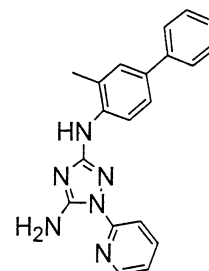
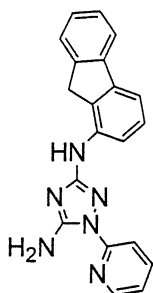
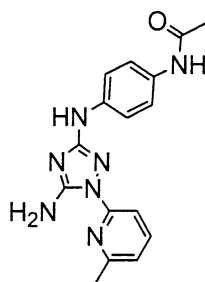
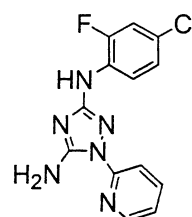
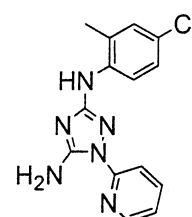
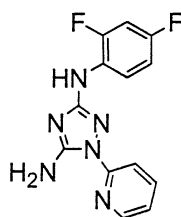
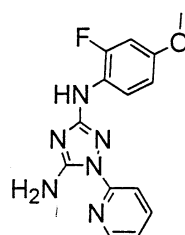
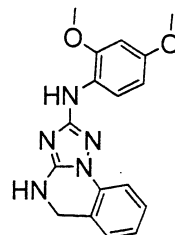
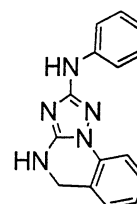
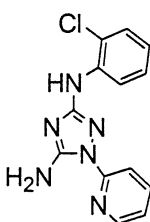
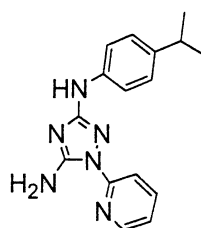
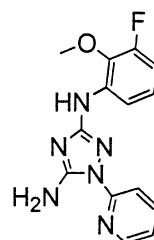
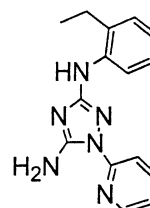
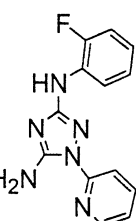
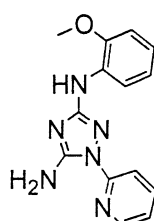
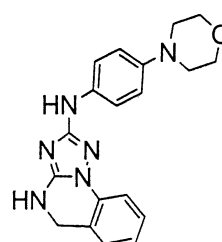
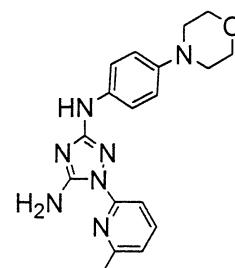
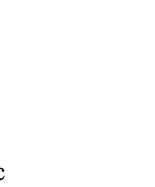
**I-49****I-50****I-51****I-52****I-53****I-54****I-55****I-56****I-57****I-58****I-59****I-60****I-61****I-62****I-63****I-64**

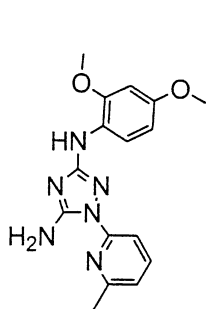
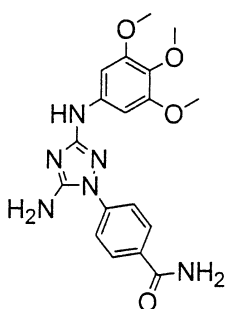
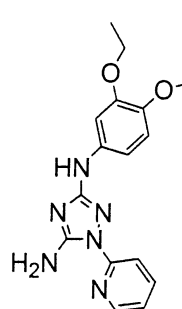
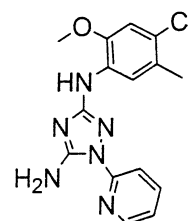
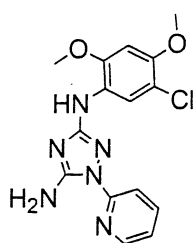
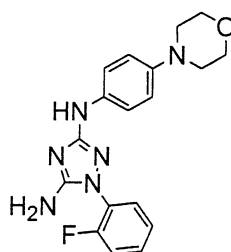
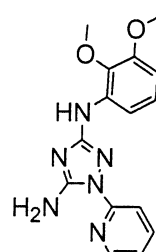
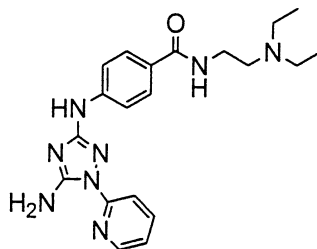
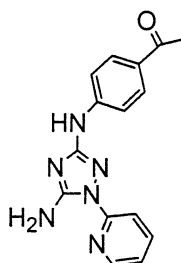
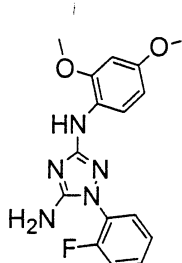
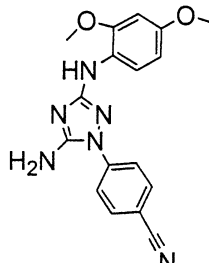
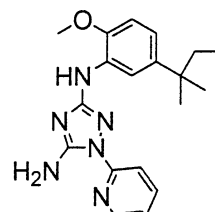
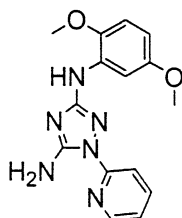
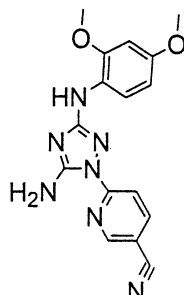
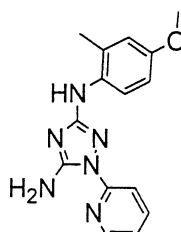
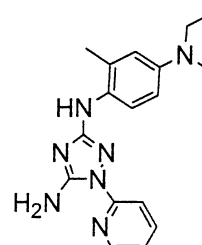
**I-65****I-66****I-67****I-68****I-69****I-70****I-71****I-72****I-73****I-74****I-75****I-76****I-77****I-78****I-79****I-80**

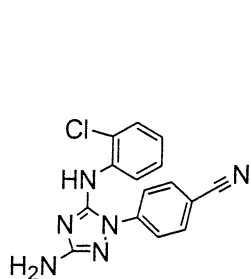
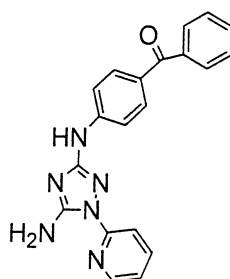
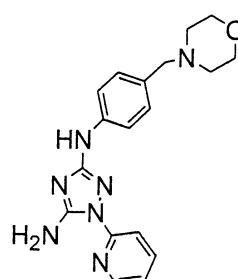
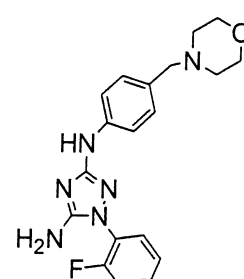
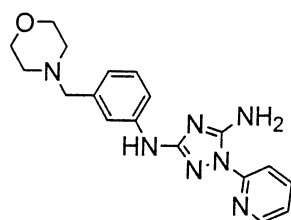
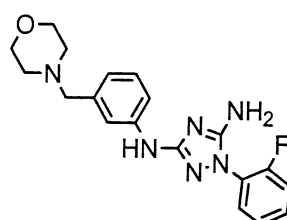
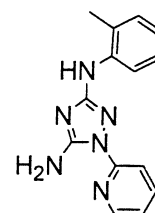
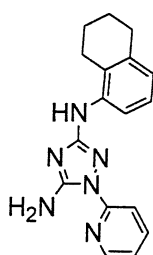
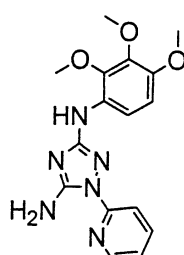
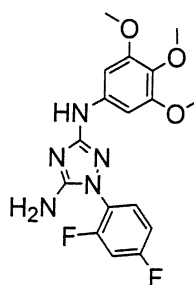
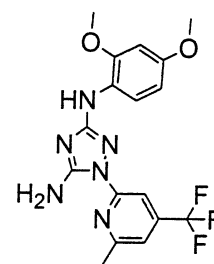
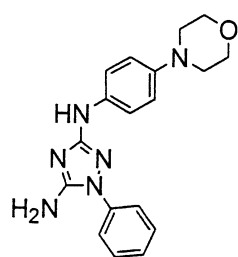
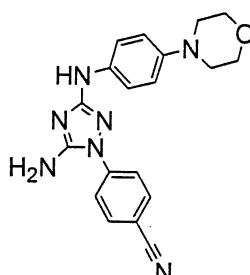
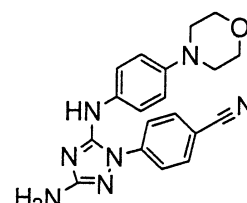
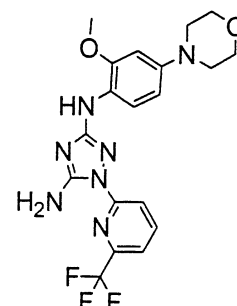
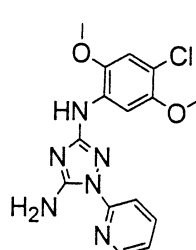
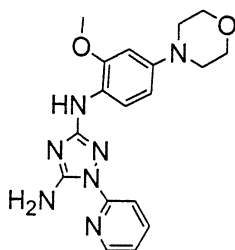
**I-81****I-82****I-83****I-84****I-85****I-86****I-87****I-88**

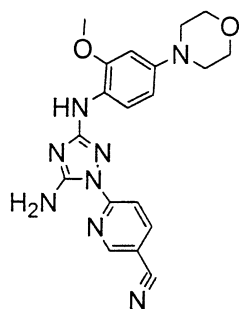
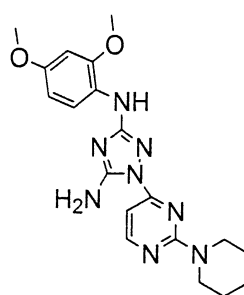
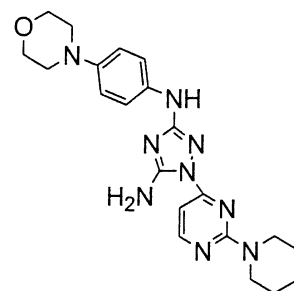
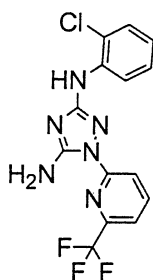
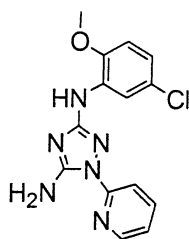
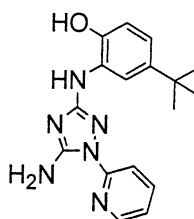
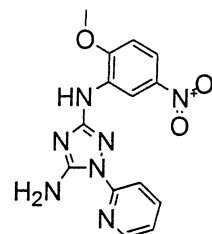
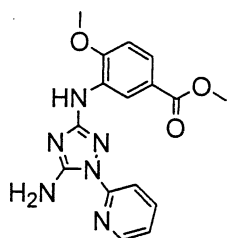
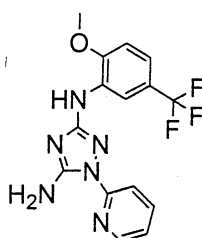
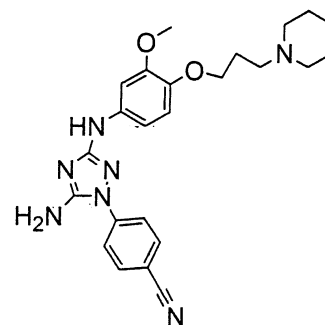
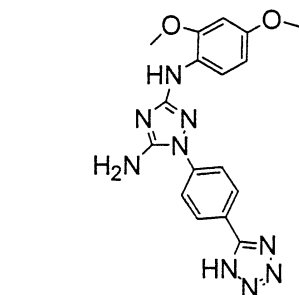
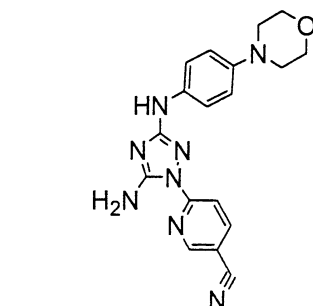
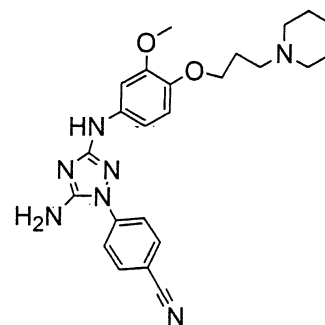
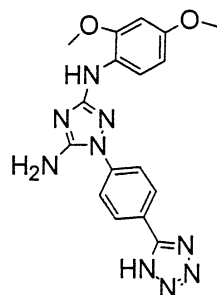
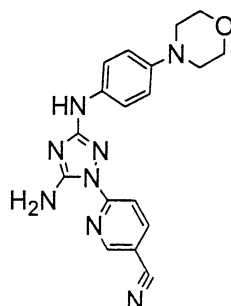
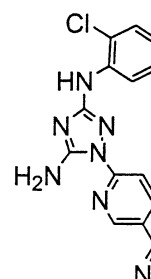
I-89**I-90****I-91****I-92****I-93****I-94****I-95****I-96****I-97****I-98****I-99****I-100****I-101****I-102****I-103****I-104****I-105****I-106****I-107****I-108**

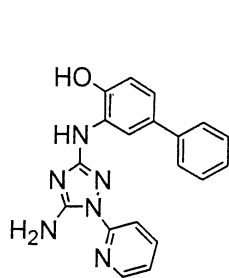
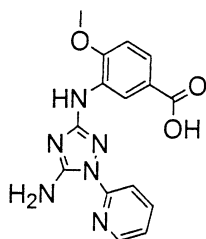
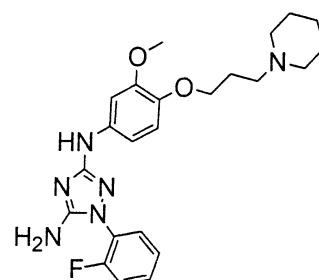
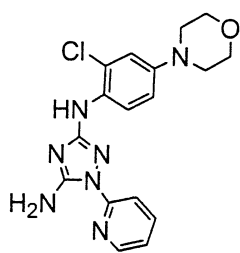
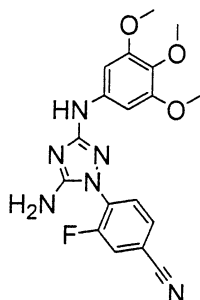
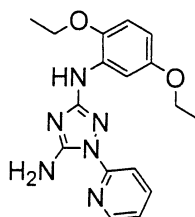
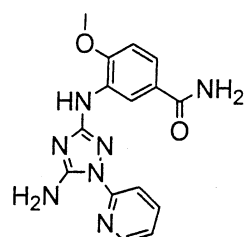
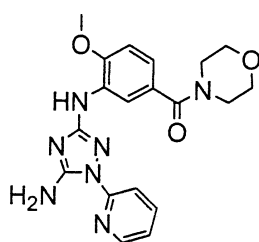
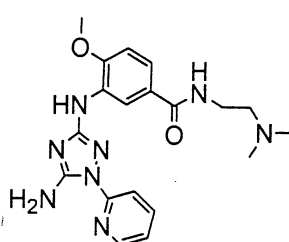
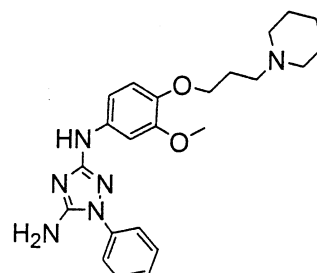
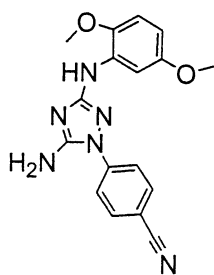
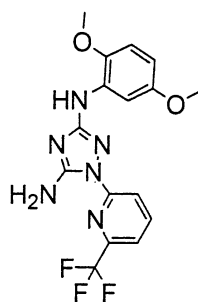
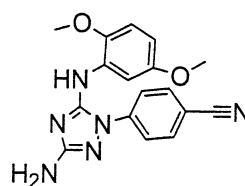
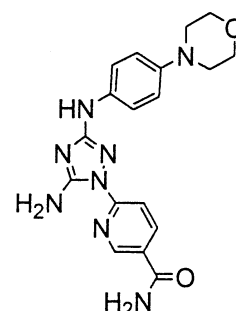
**I-109****I-110****I-111****I-112****I-113****I-114****I-115****I-116****I-117****I-118****I-119****I-120**

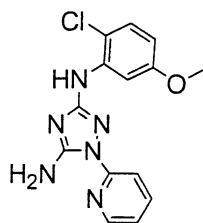
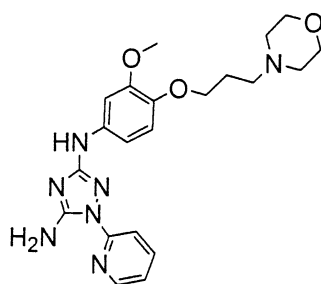
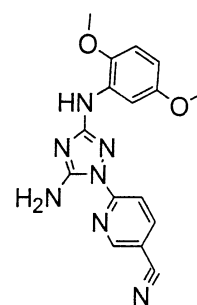
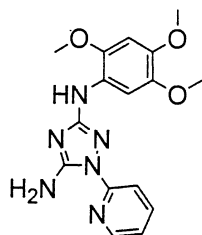
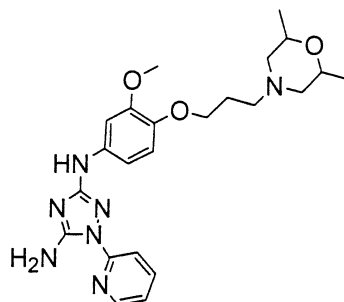
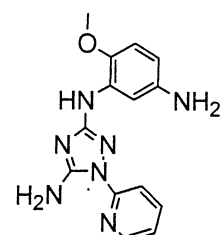
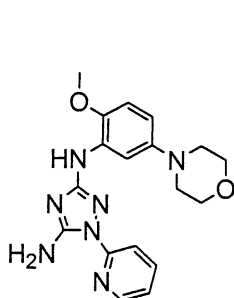
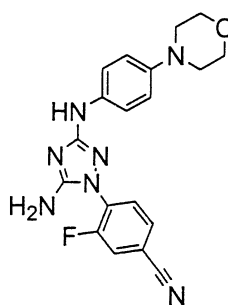
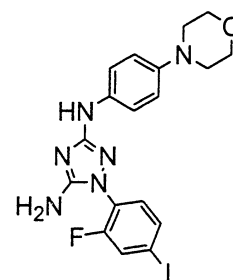
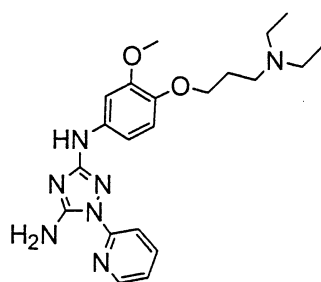
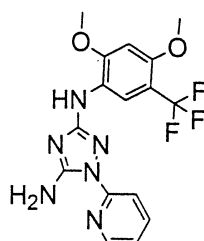
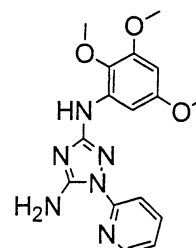
I-121**I-122****I-123****I-124****I-125****I-126****I-127****I-128****I-129****I-130****I-131****I-132****I-133****I-134****I-135****I-136****I-137****I-138****I-139****I-140****I-141****I-142****I-143****I-144**

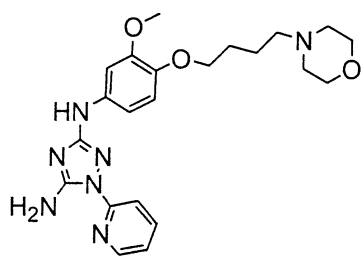
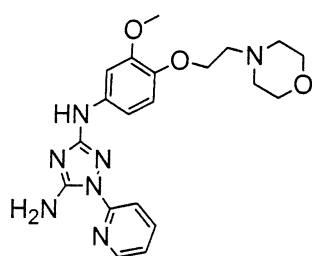
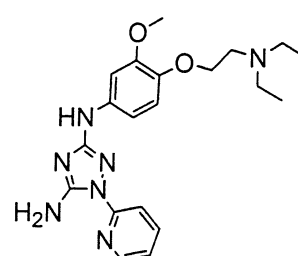
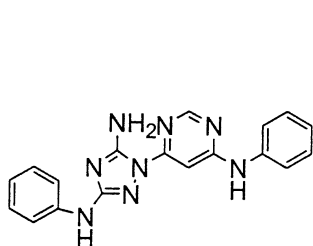
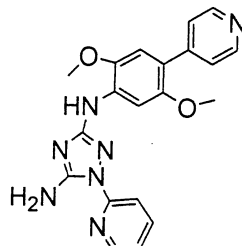
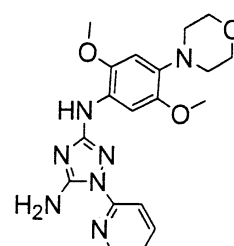
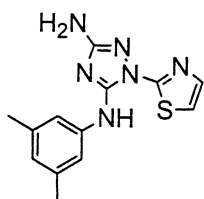
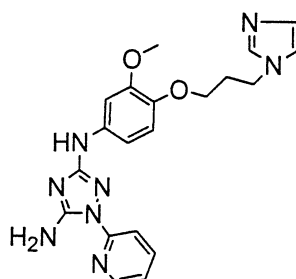
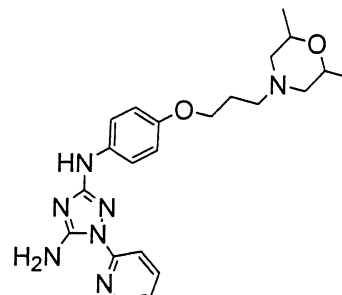
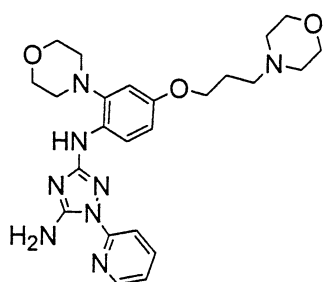
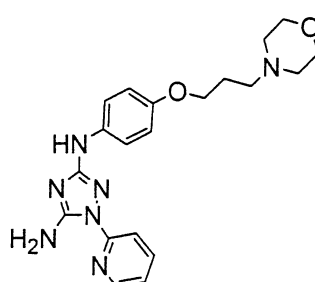
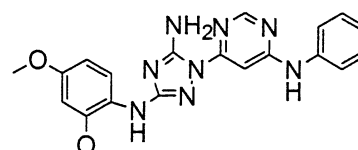
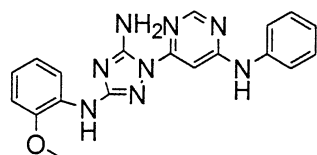
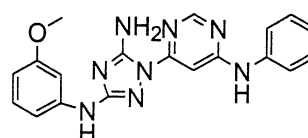
**I-145****I-146****I-147****I-148****I-149****I-150****I-151****I-152****I-153****I-154****I-155****I-156****I-157****I-158****I-159****I-160**

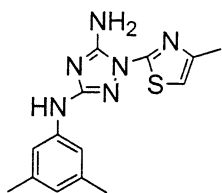
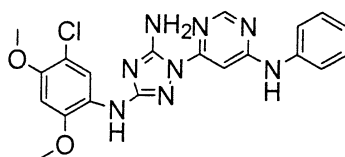
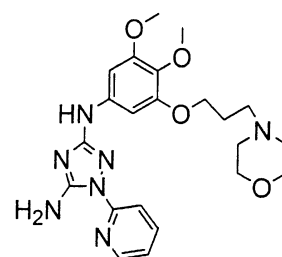
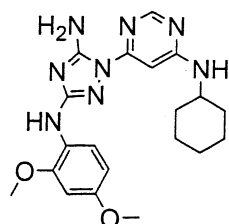
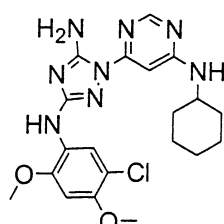
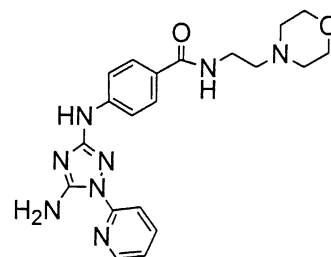
**I-161****I-162****I-163****I-164****I-165****I-166****I-167****I-168****I-169****I-170****I-171****I-172****I-173****I-174**

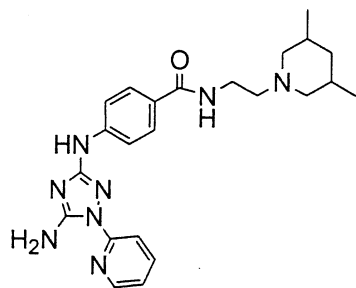
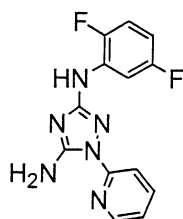
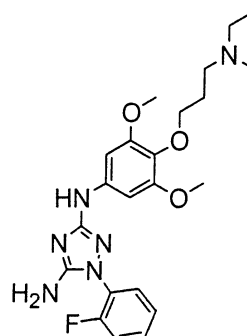
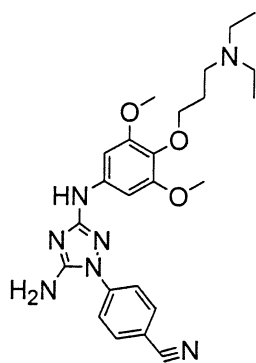
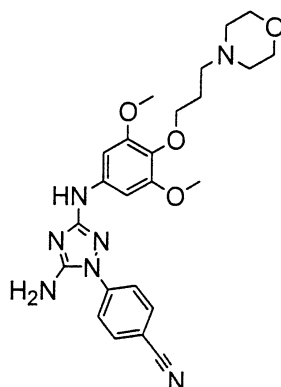
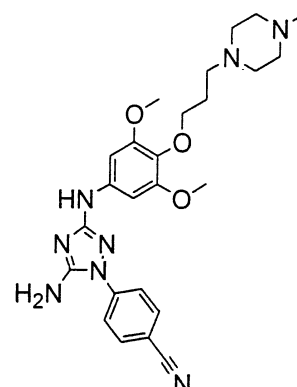
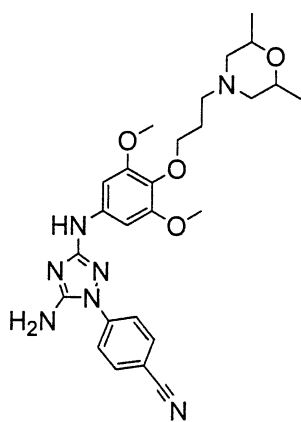
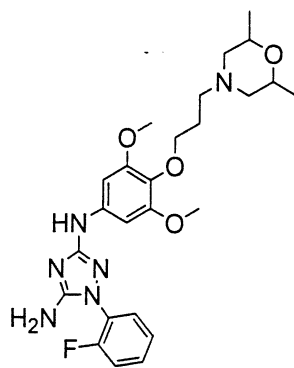
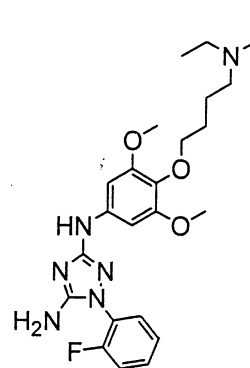
I-175**I-176****I-177****I-178****I-179****I-180****I-181****I-182****I-183****I-184****I-185****I-186****I-187****I-188****I-189****I-190****I-191**

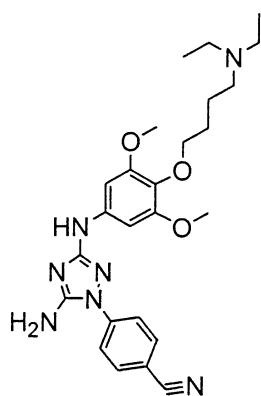
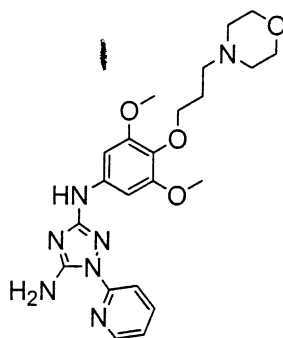
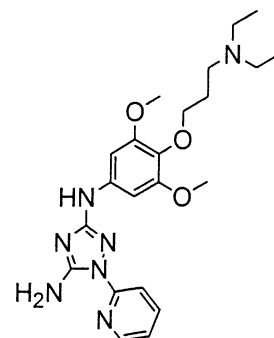
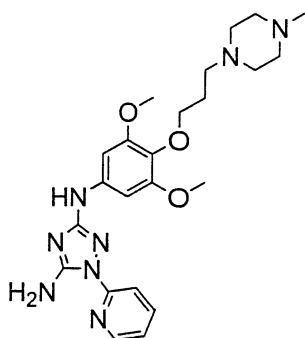
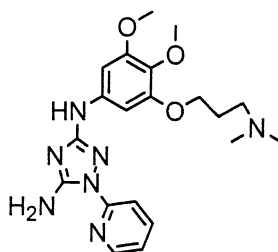
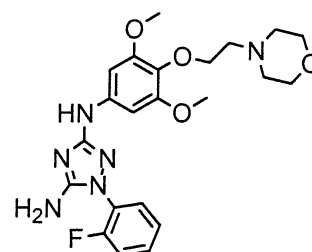
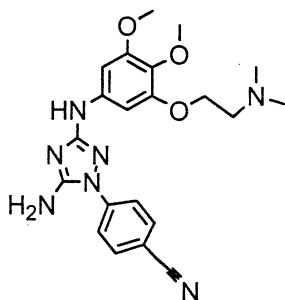
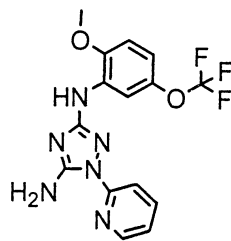
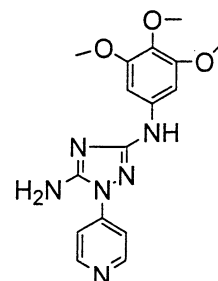
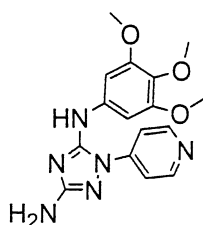
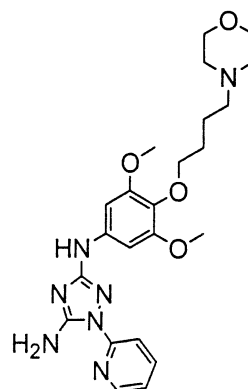
**I-192****I-193****I-194****I-195****I-196****I-197****I-198****I-199****I-200****I-201****I-202****I-203****I-204****I-205**

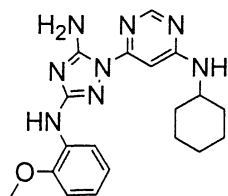
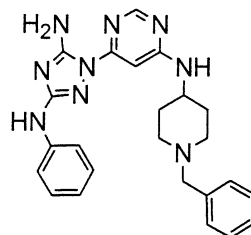
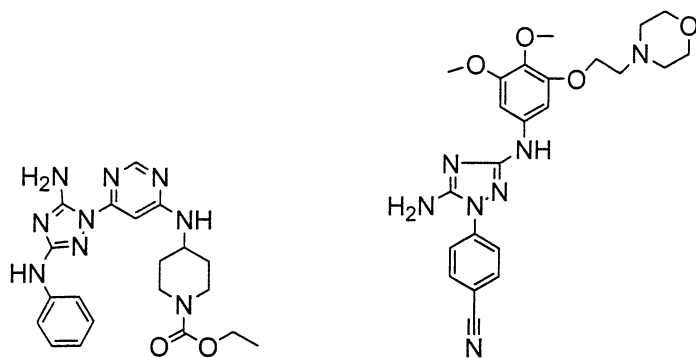
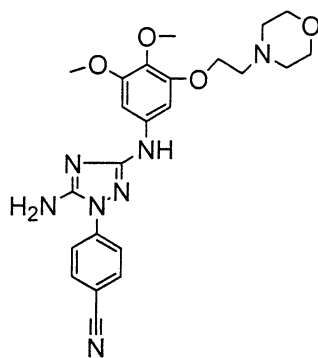
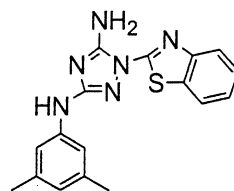
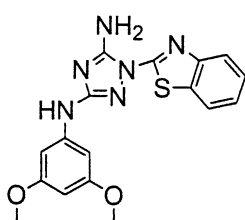
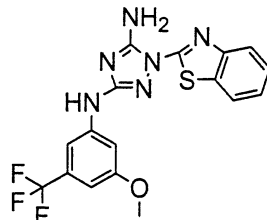
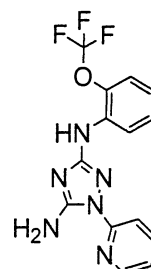
**I-206****I-207****I-208****I-209****I-210****I-211****I-212****I-213****I-214****I-215****I-216****I-217**

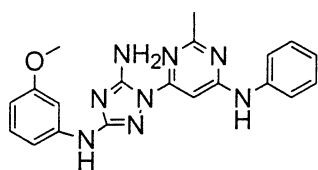
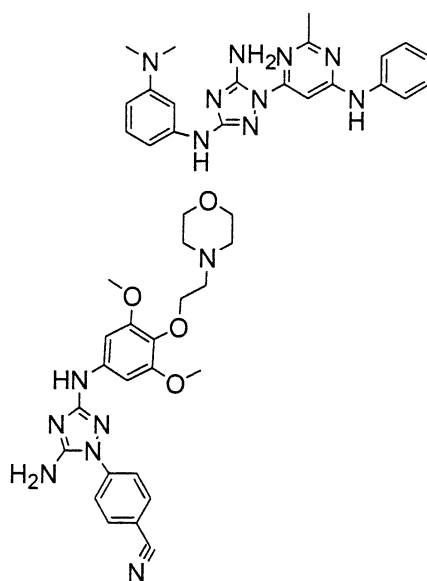
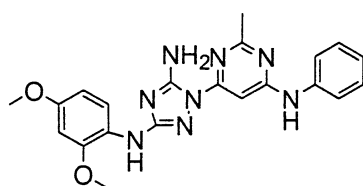
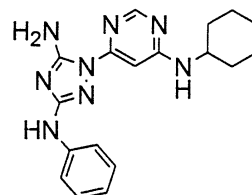
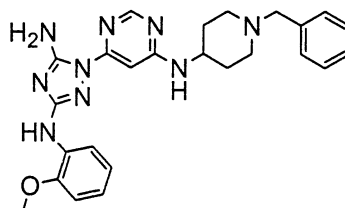
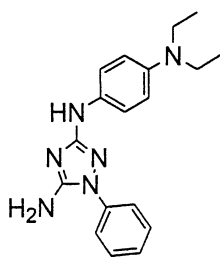
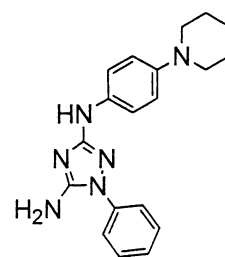
**I-218****I-219****I-220****I-221****I-222****I-223****I-224****I-225****I-226****I-227****I-228****I-229****I-230****I-231**

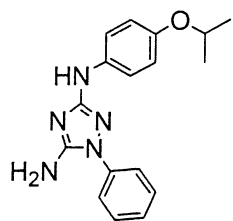
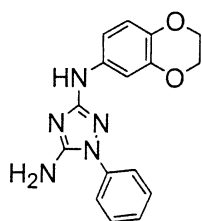
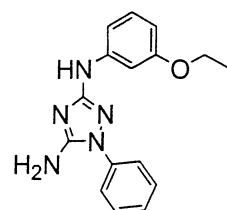
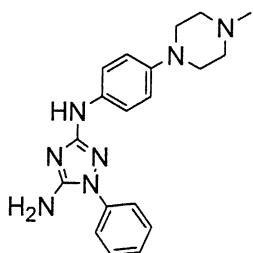
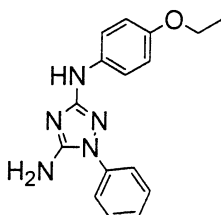
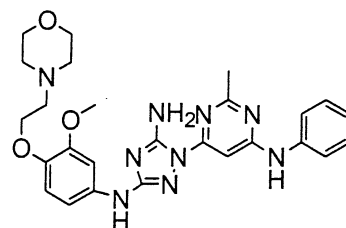
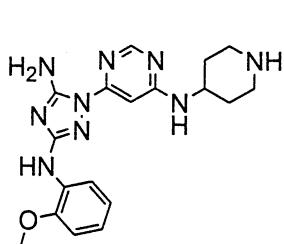
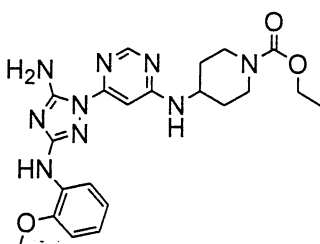
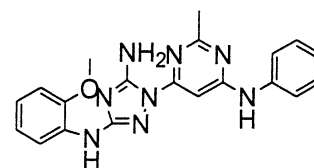
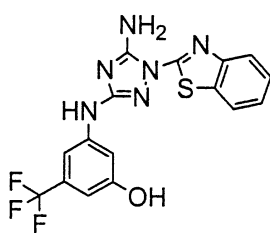
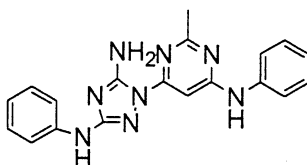
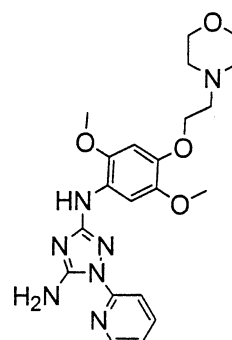
**I-232****I-233****I-234****I-235****I-236****I-237**

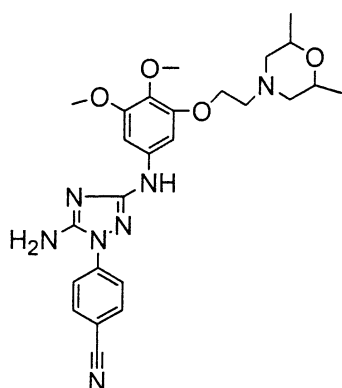
**I-238****I-239****I-240****I-241****I-242****I-243****I-244****I-245****I-246**

**I-247****I-248****I-249****I-250****I-251****I-252****I-253****I-254****I-255****I-256****I-257**

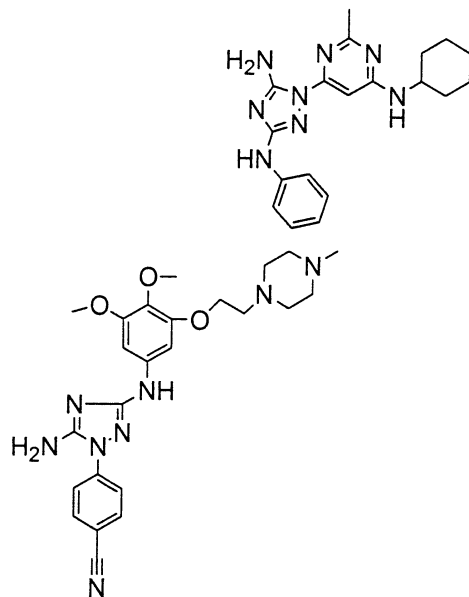
**I-258****I-259****I-260****I-261****I-262****I-263****I-264****I-265**

**I-266****I-267****I-268****I-269****I-270****I-271****I-272****I-273****I-274**

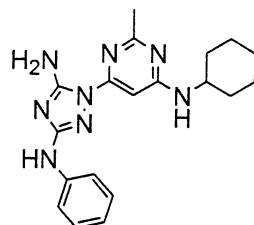
**I-275****I-276****I-277****I-278****I-279****I-280****I-281****I-282****I-283****I-284****I-285****I-286**



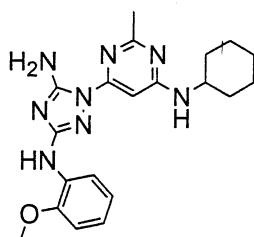
I-287



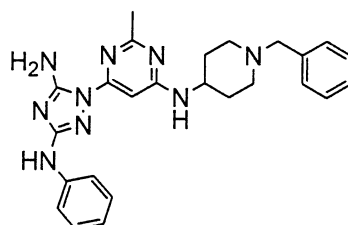
I-288



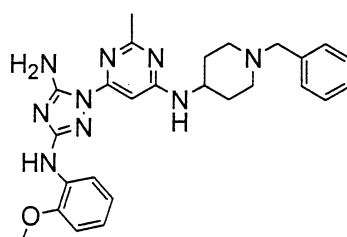
I-289



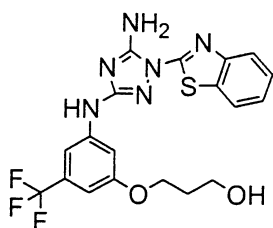
I-290



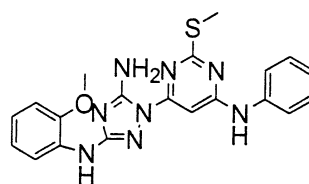
I-291



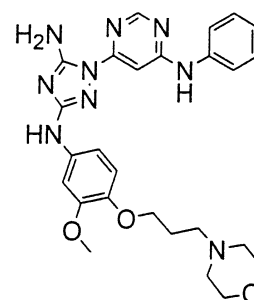
I-292



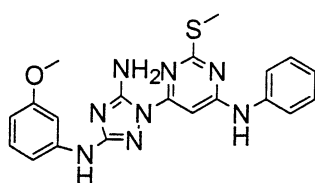
I-293



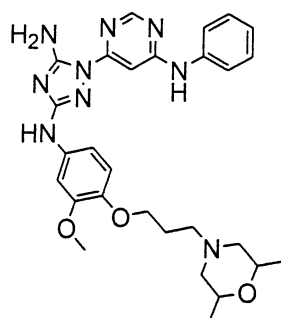
I-294



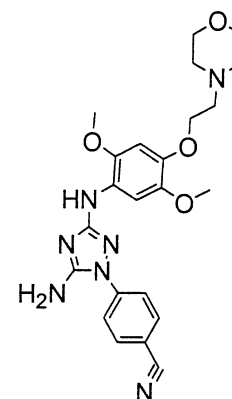
I-295



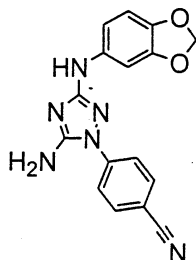
I-296



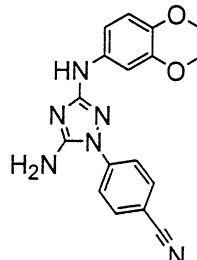
I-297



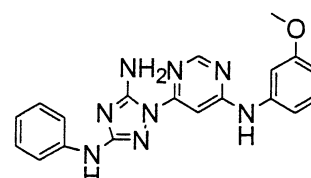
I-298



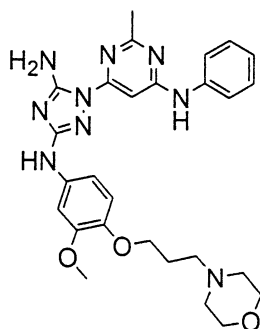
I-299



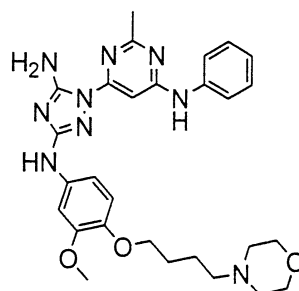
I-300



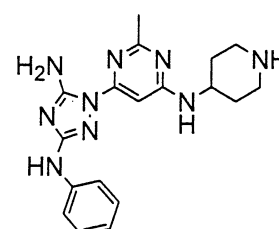
I-301



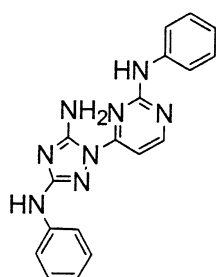
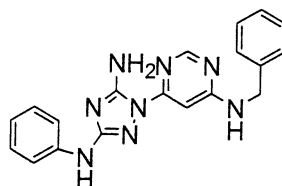
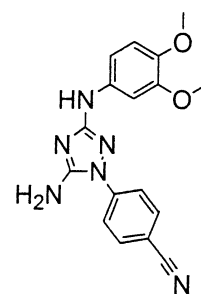
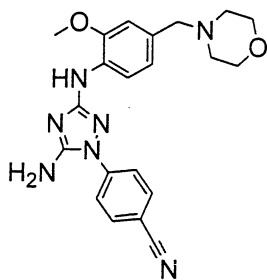
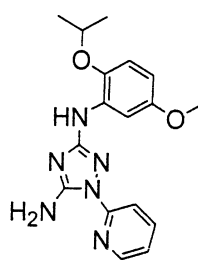
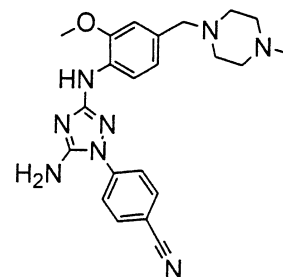
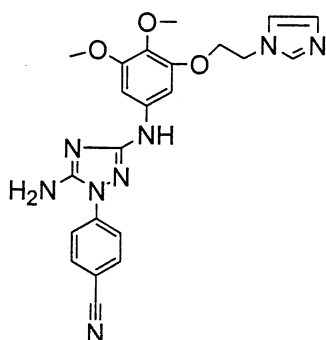
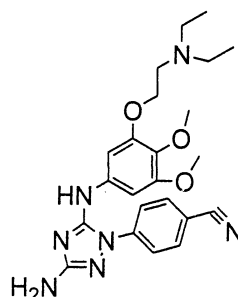
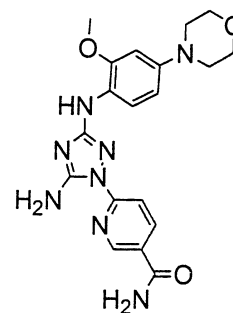
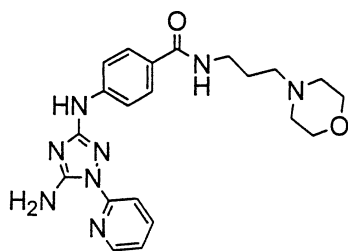
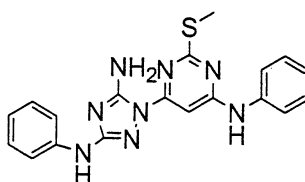
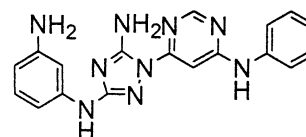
I-302

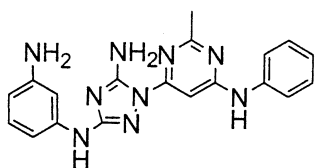
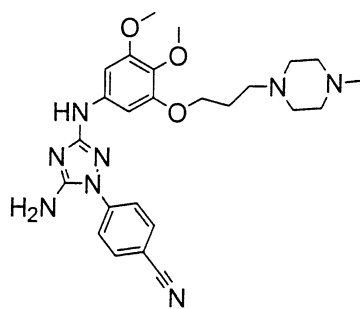
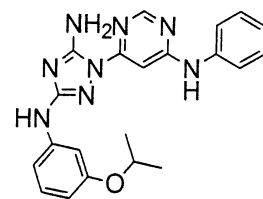
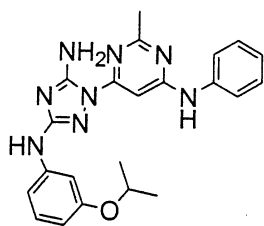
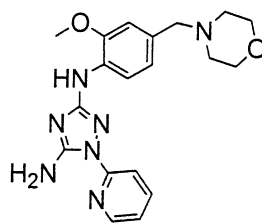
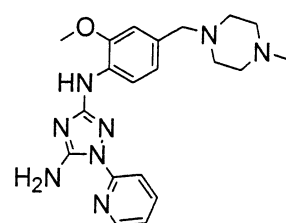
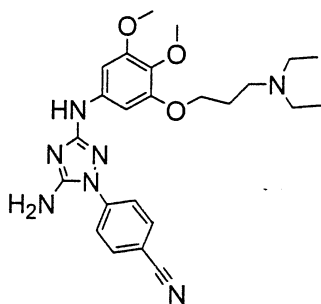
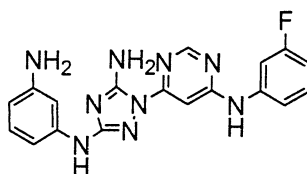
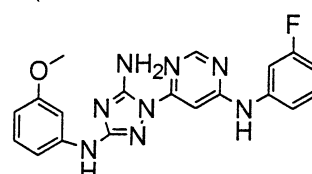
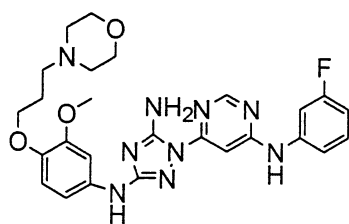
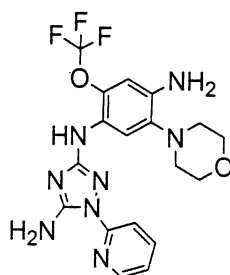
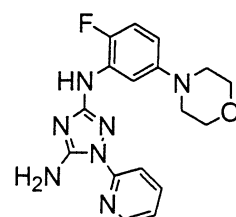


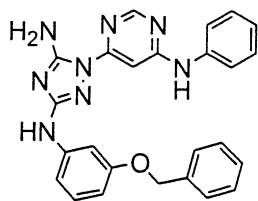
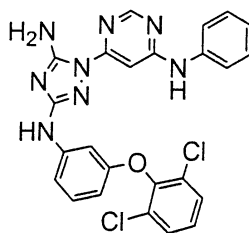
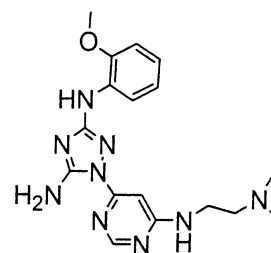
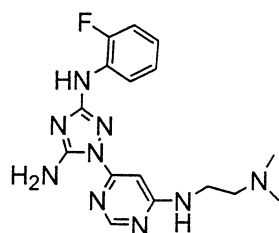
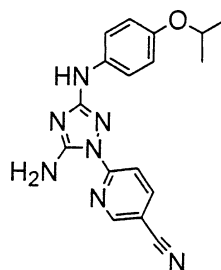
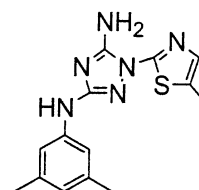
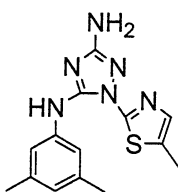
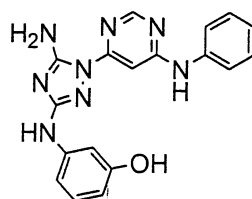
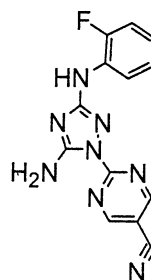
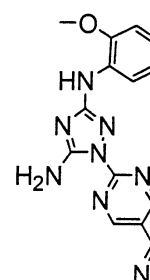
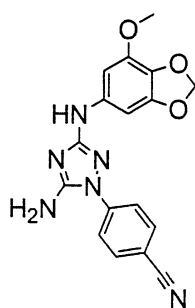
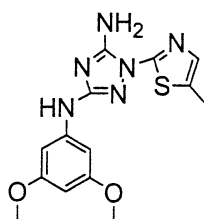
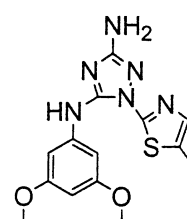
I-303

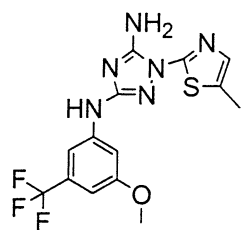
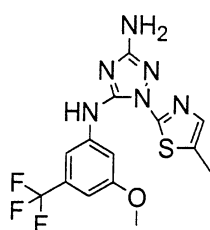
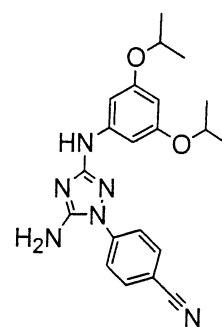
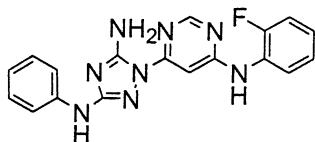
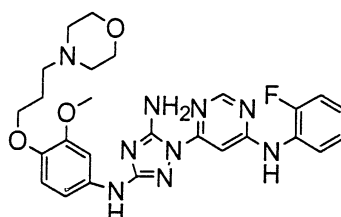
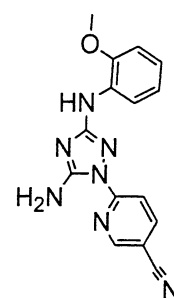
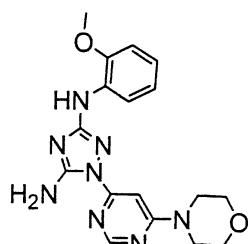
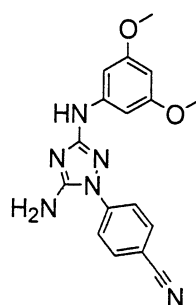
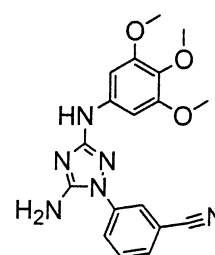
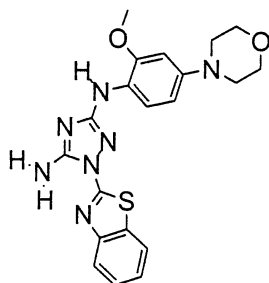
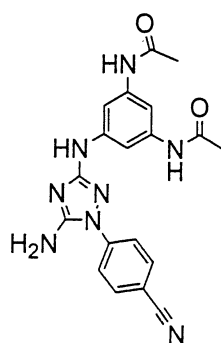
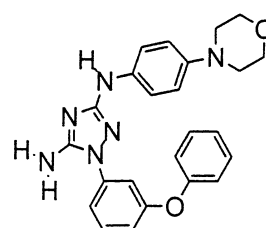


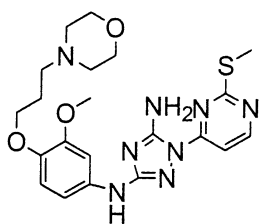
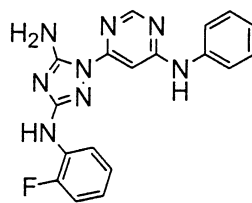
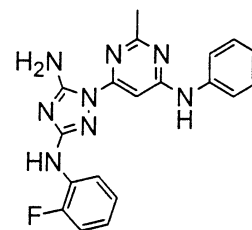
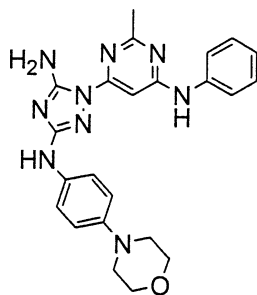
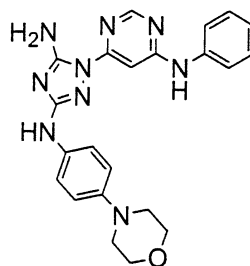
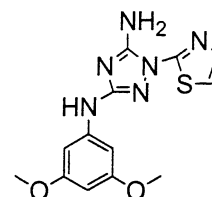
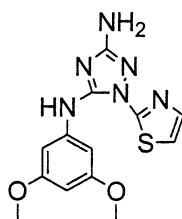
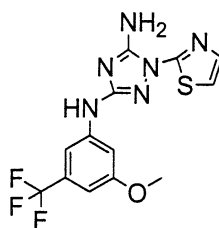
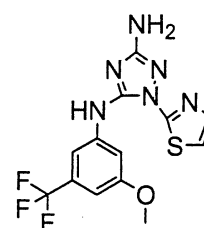
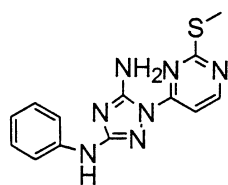
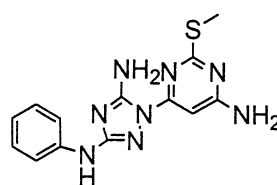
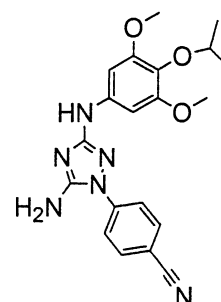
I-304

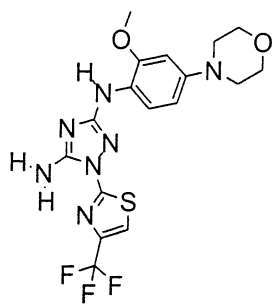
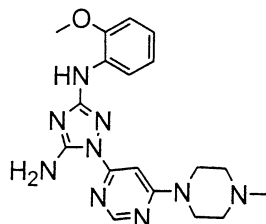
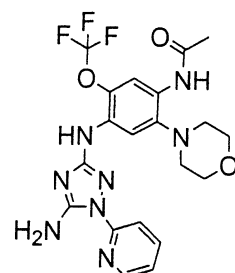
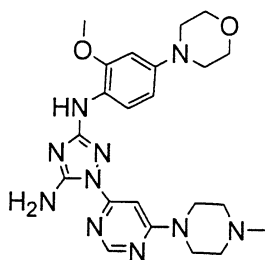
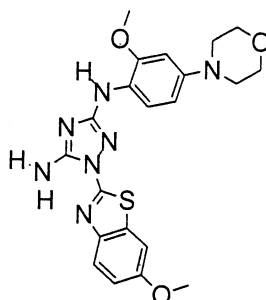
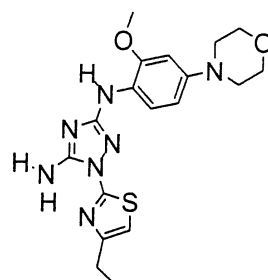
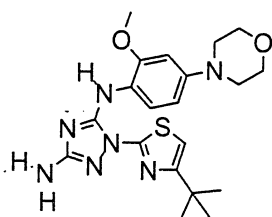
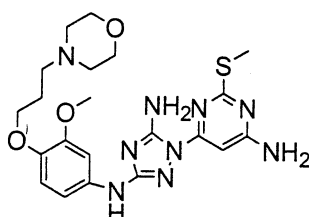
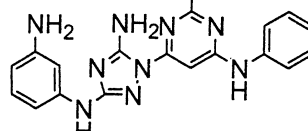
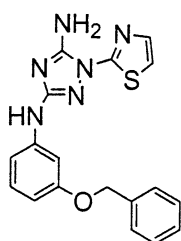
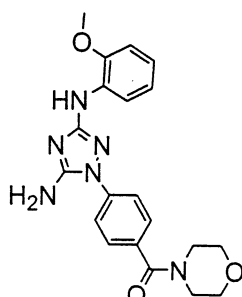
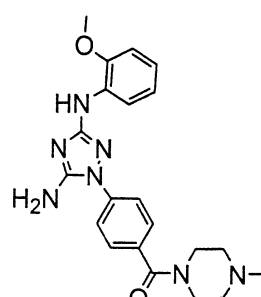
**I-304****I-306****I-307****I-308****I-309****I-310****I-311****I-312****I-313****I-314****I-315****I-316**

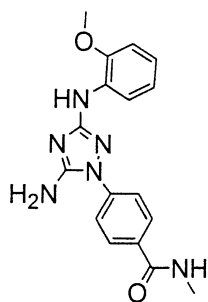
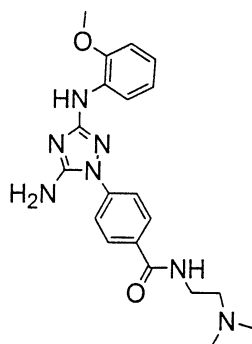
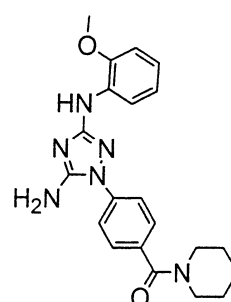
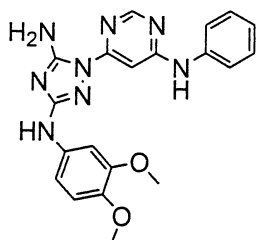
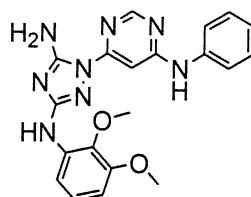
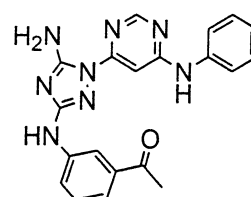
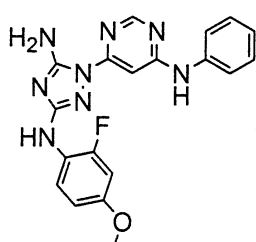
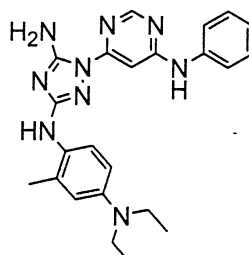
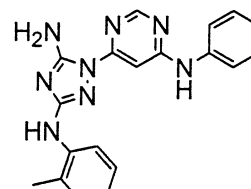
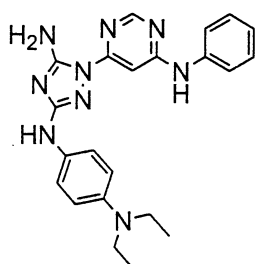
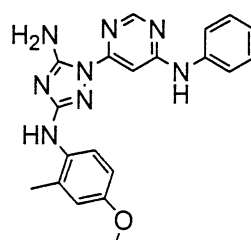
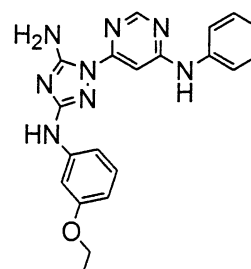
**I-317****I-318****I-319****I-320****I-321****I-322****I-323****I-324****I-325****I-326****I-327****I-328**

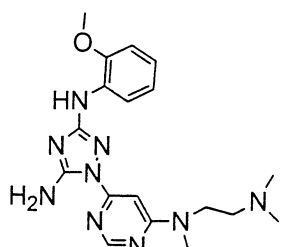
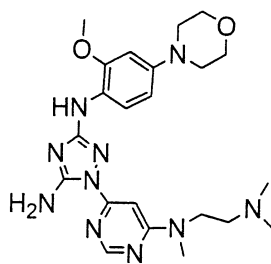
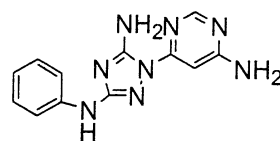
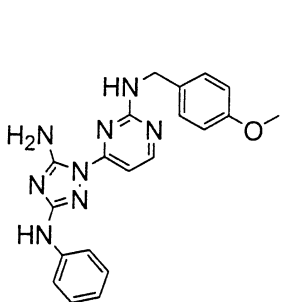
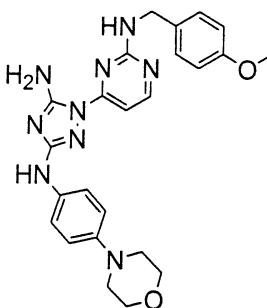
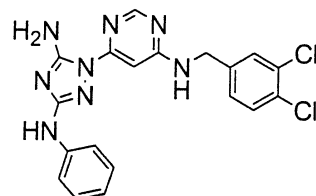
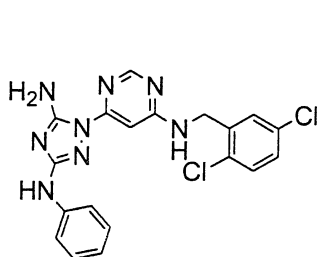
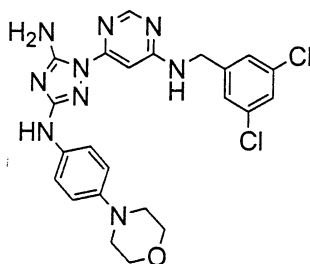
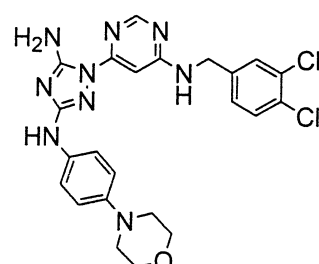
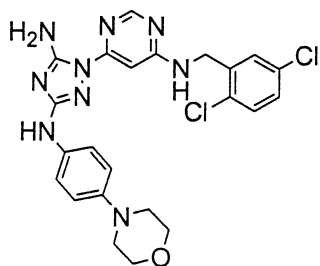
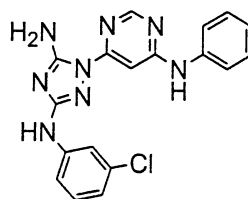
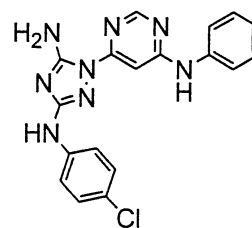
**I-329****I-330****I-331****I-332****I-333****I-334****I-335****I-336****I-337****I-338****I-339****I-340****I-341**

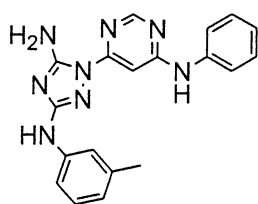
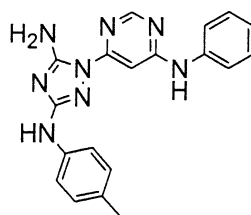
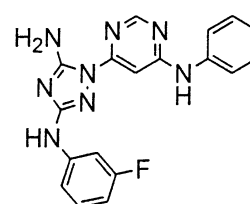
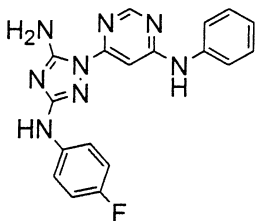
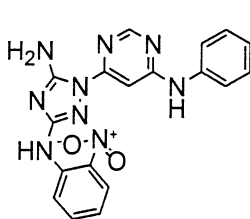
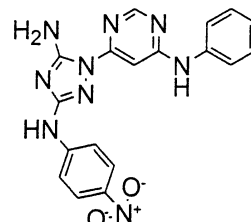
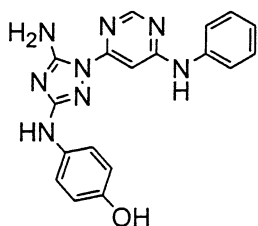
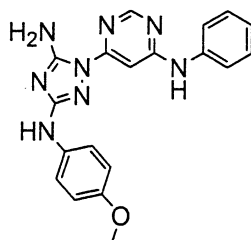
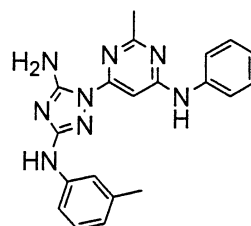
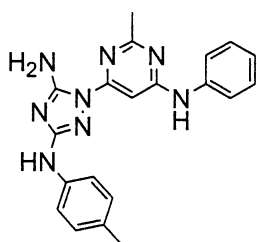
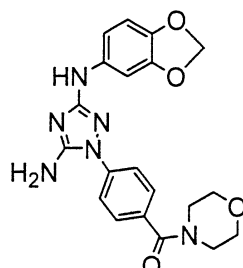
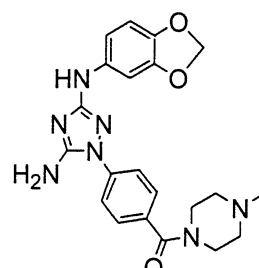
**I-342****I-343****I-344****I-345****I-346****I-347****I-348****I-349****I-350****I-351****I-352****I-353**

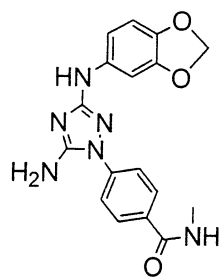
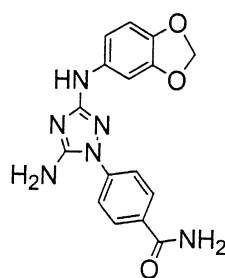
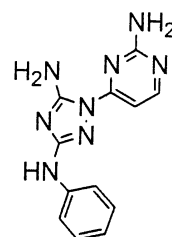
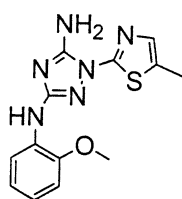
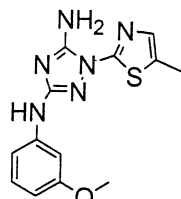
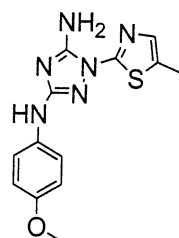
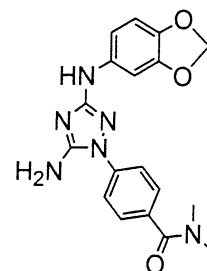
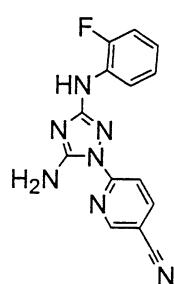
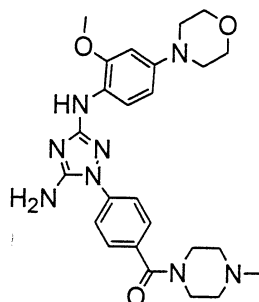
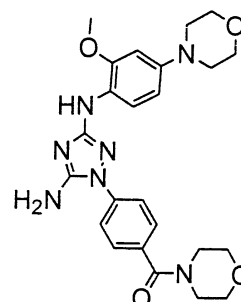
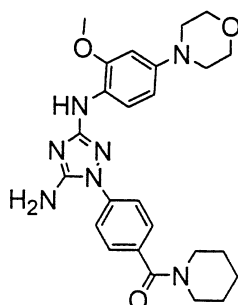
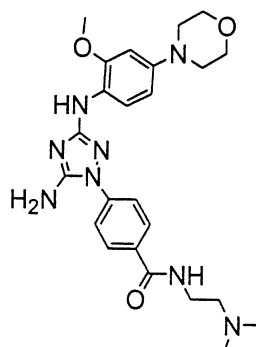
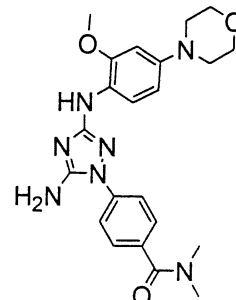
**I-354****I-355****I-356****I-357****I-358****I-359****I-360****I-361****I-362****I-363****I-364****I-365**

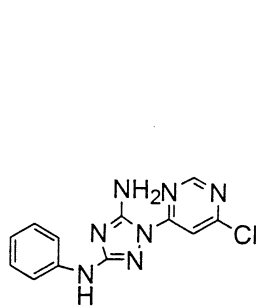
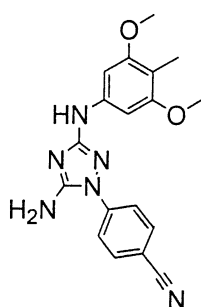
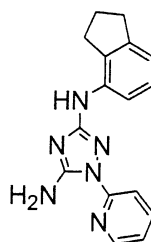
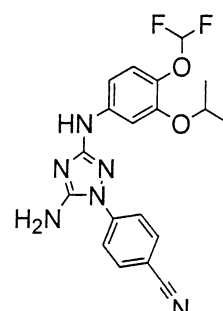
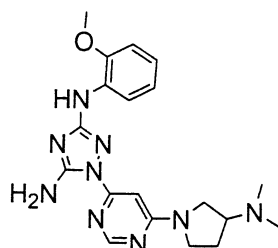
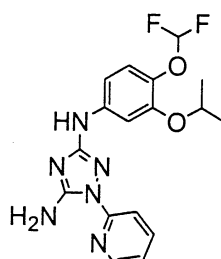
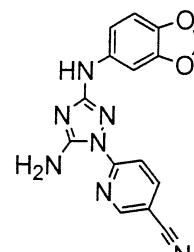
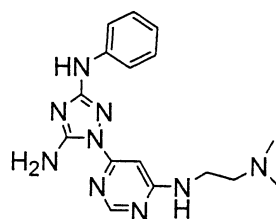
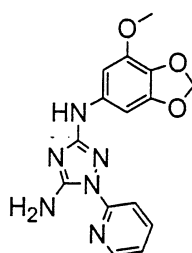
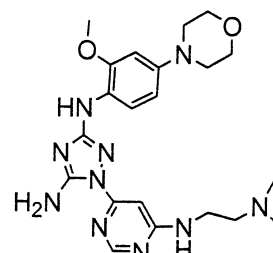
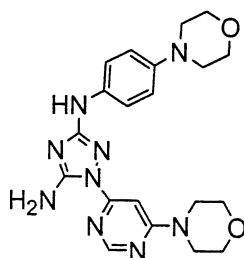
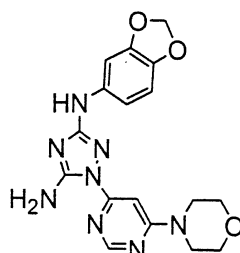
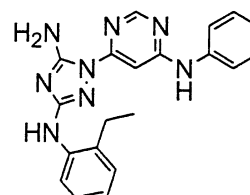
**I-366****I-367****I-368****I-369****I-370****I-371****I-372****I-373****I-374****I-375****I-376****I-377**

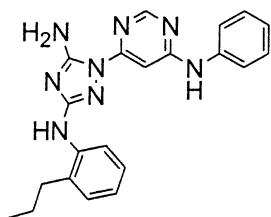
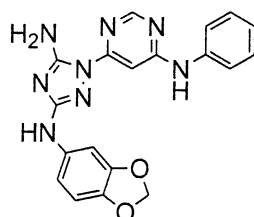
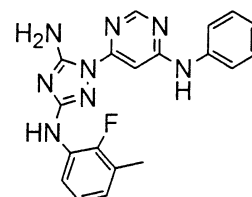
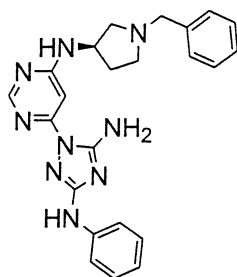
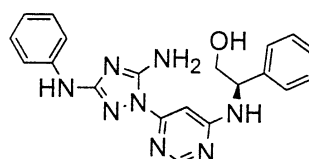
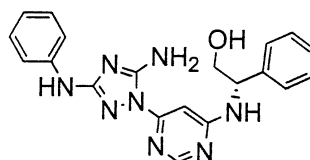
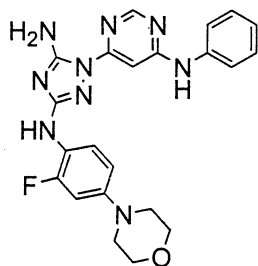
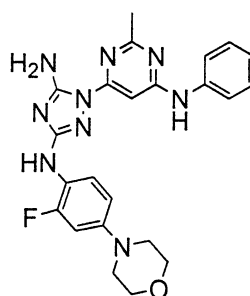
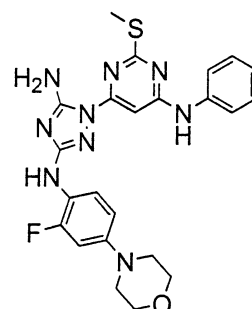
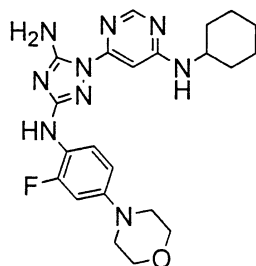
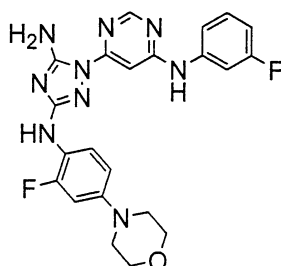
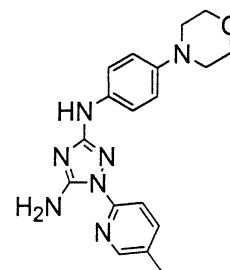
**I-378****I-379****I-380****I-381****I-382****I-383****I-384****I-385****I-386****I-387****I-388****I-389**

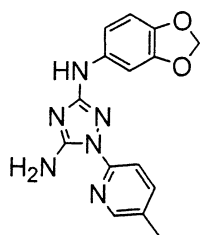
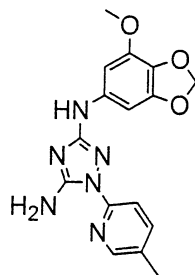
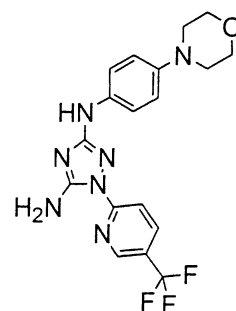
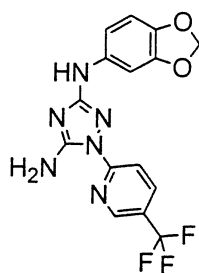
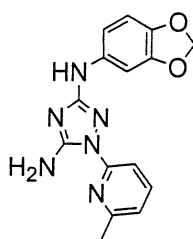
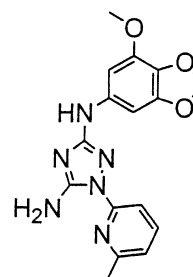
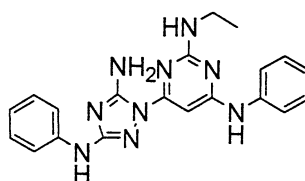
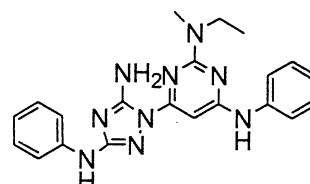
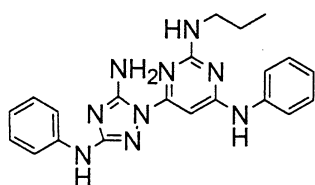
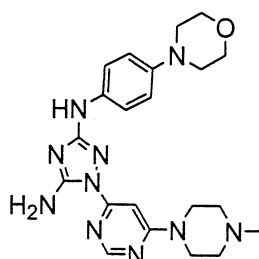
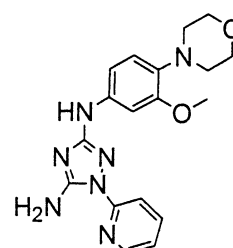
**I-390****I-391****I-392****I-393****I-394****I-395****I-396****I-397****I-398****I-399****I-400****I-401**

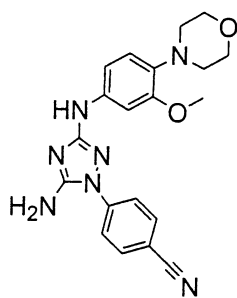
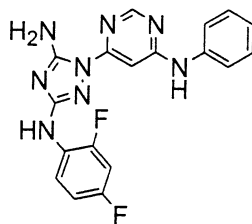
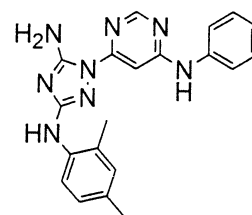
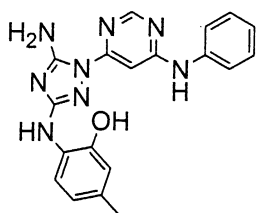
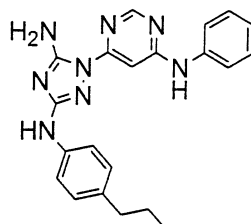
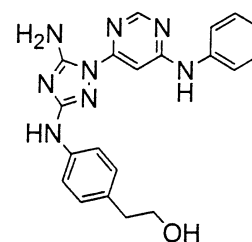
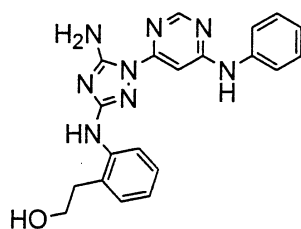
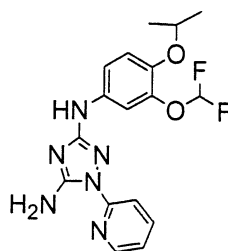
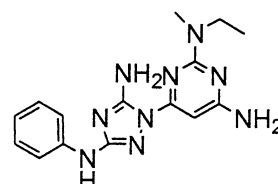
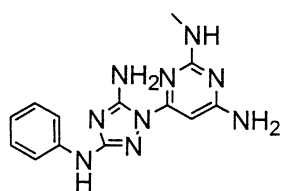
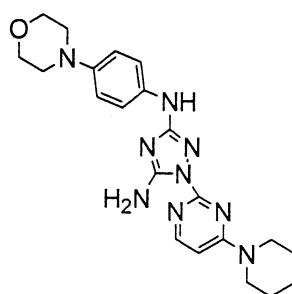
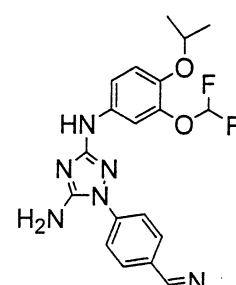
**I-402****I-403****I-404****I-405****I-406****I-407****I-408****I-409****I-410****I-411****I-412****I-413**

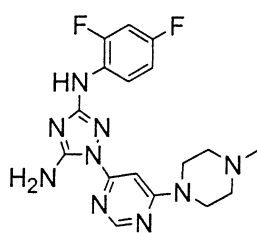
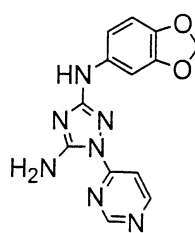
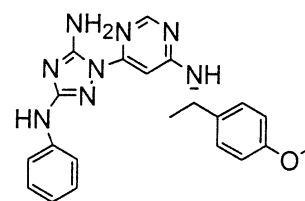
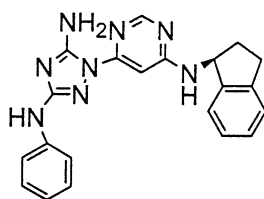
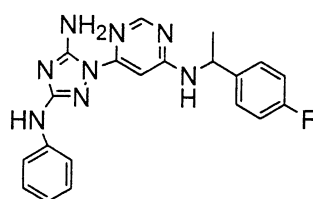
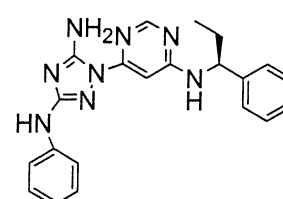
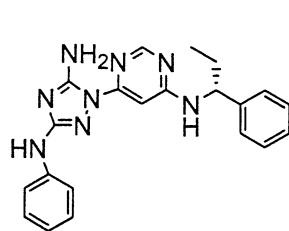
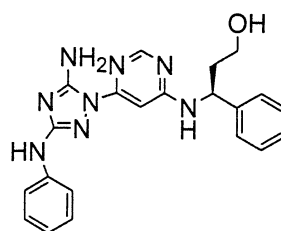
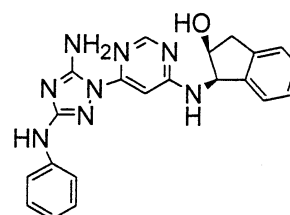
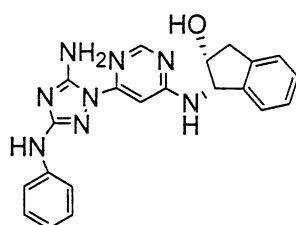
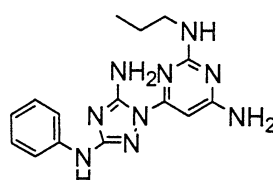
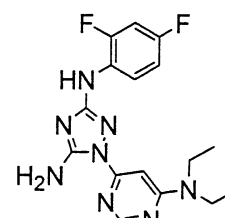
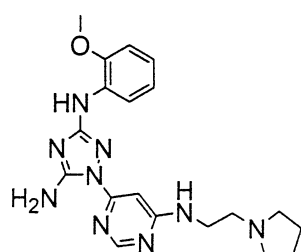
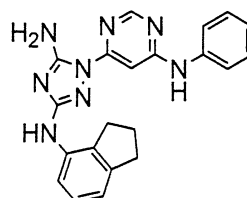
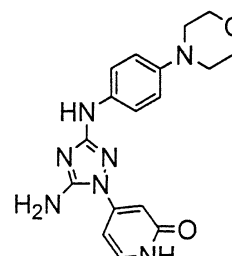
**I-414****I-415****I-416****I-417****I-418****I-419****I-420****I-421****I-422****I-423****I-424****I-425****I-426**

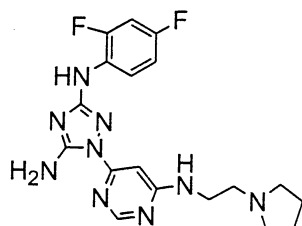
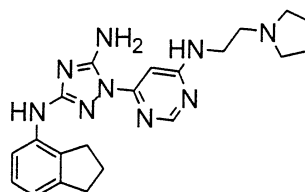
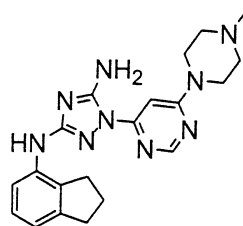
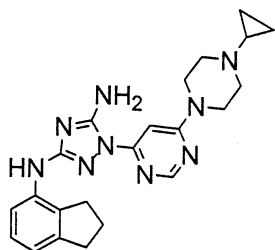
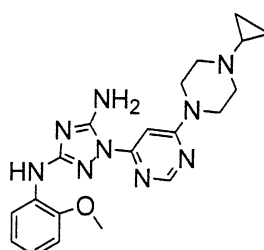
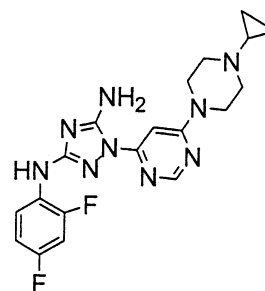
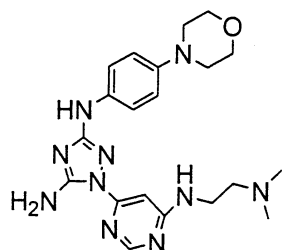
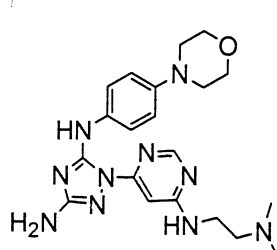
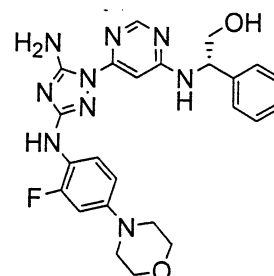
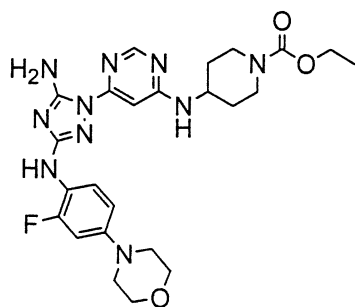
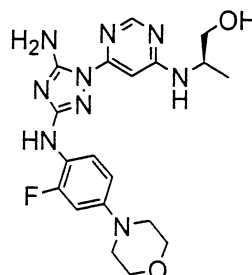
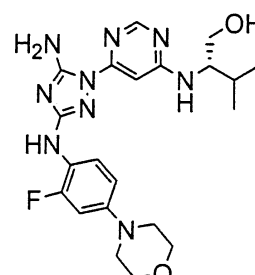
**I-427****I-428****I-429****I-430****I-431****I-432****I-433****I-434****I-435****I-436****I-437****I-438****I-439**

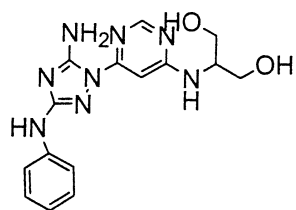
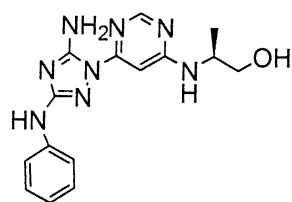
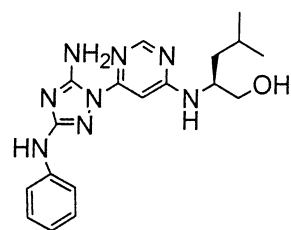
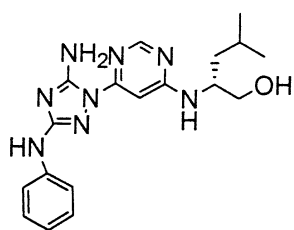
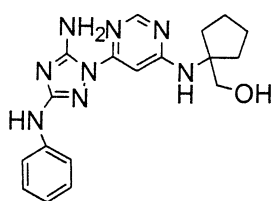
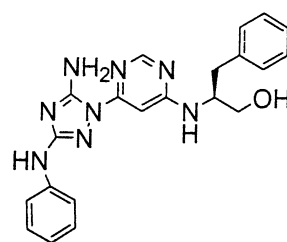
**I-440****I-441****I-442****I-443****I-444****I-445****I-446****I-447****I-448****I-449****I-450****I-451**

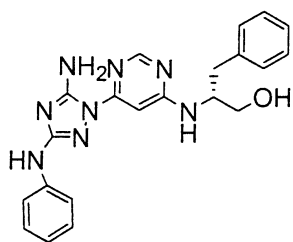
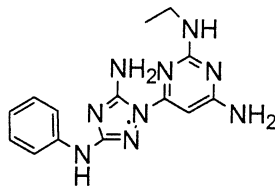
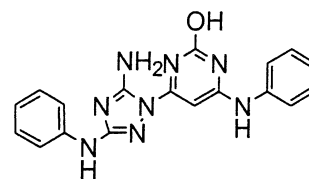
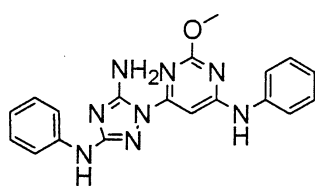
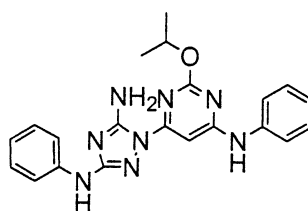
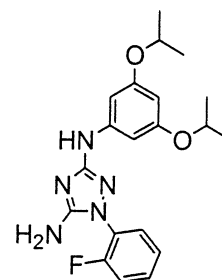
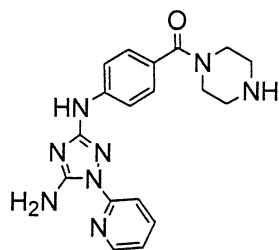
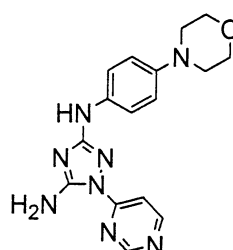
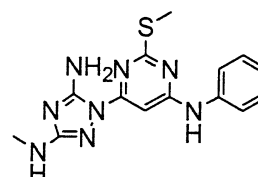
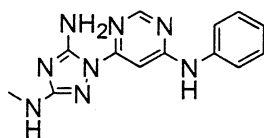
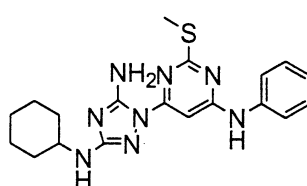
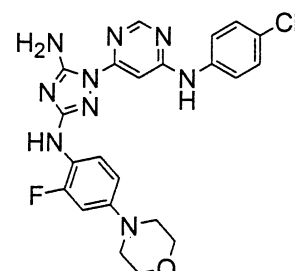
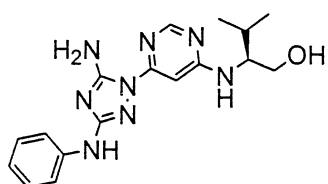
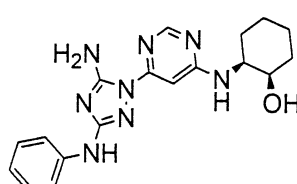
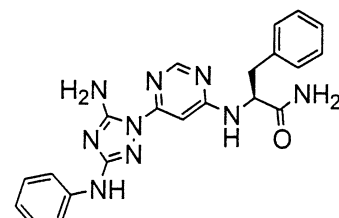
**I-452****I-453****I-454****I-455****I-456****I-457****I-458****I-459****I-460****I-461****I-462****I-463**

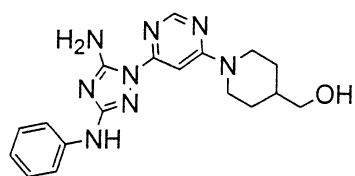
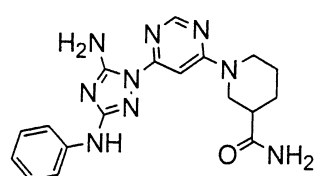
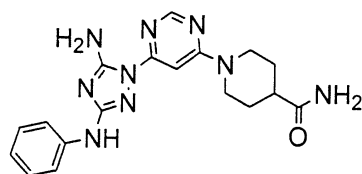
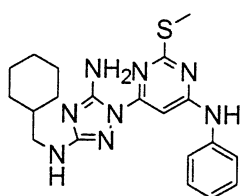
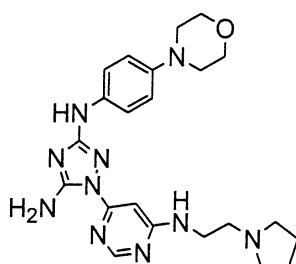
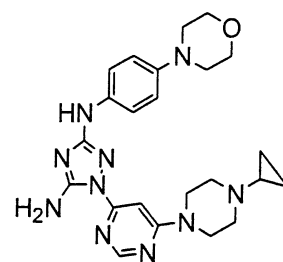
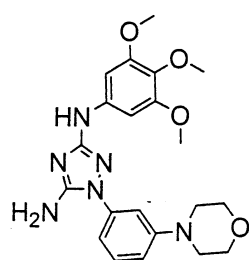
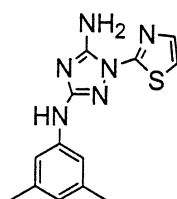
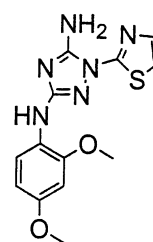
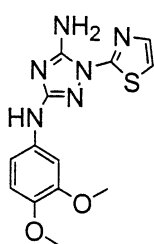
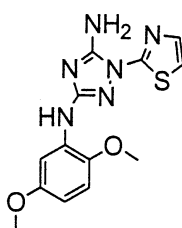
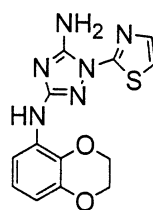
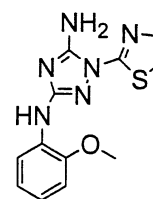
**I-464****I-465****I-466****I-467****I-468****I-469****I-470****I-471****I-472****I-473****I-474****I-475**

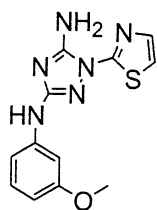
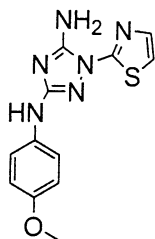
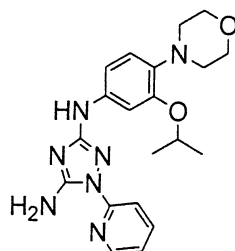
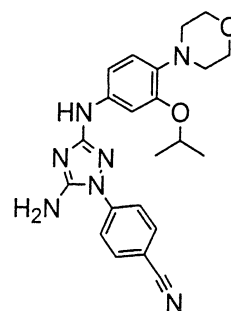
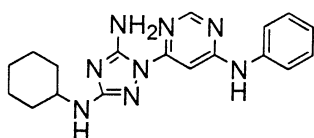
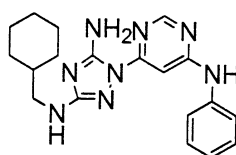
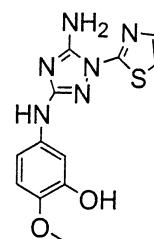
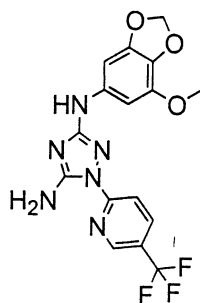
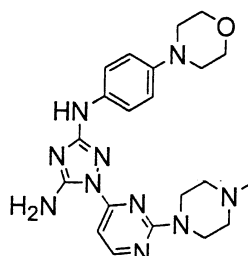
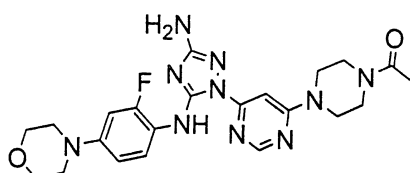
**I-476****I-477****I-478****I-479****I-480****I-481****I-482****I-483****I-484****I-485****I-486****I-487****I-488****I-489****I-490**

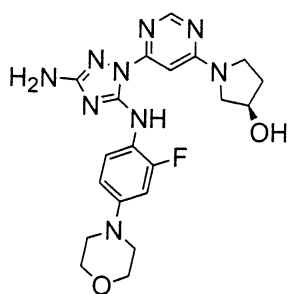
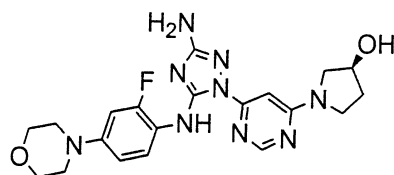
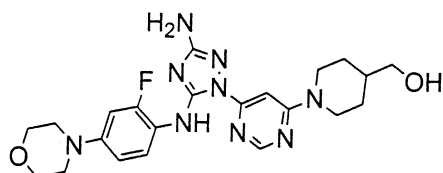
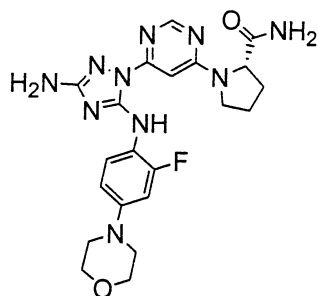
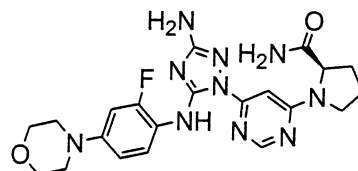
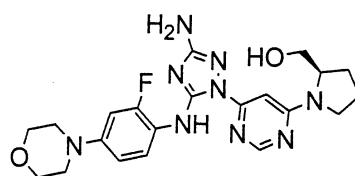
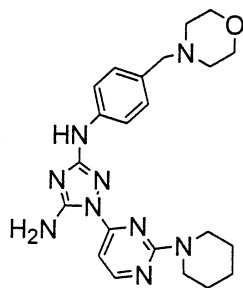
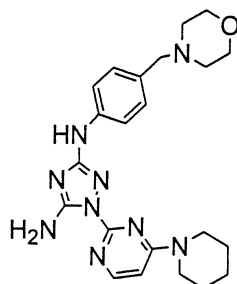
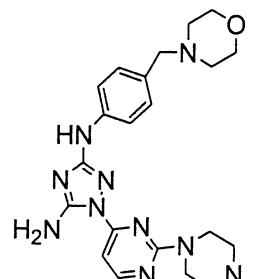
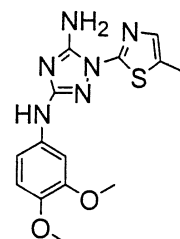
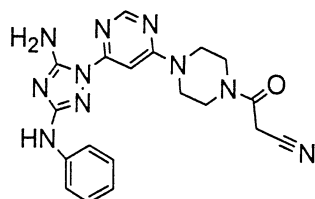
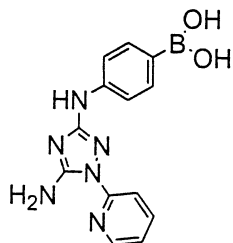
**I-491****I-492****I-493****I-494****I-495****I-496****I-497****I-498****I-499****I-500****I-501****I-502**

**I-503****I-504****I-505****I-506****I-507****I-508**

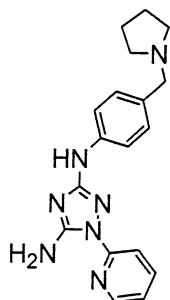
**I-509****I-510****I-511****I-512****I-513****I-514****I-515****I-516****I-517****I-518****I-519****I-520****I-521****I-522****I-523**

**I-524****I-525****I-526****I-527****I-528****I-529****I-530****I-531****I-532****I-533****I-534****I-535****I-536**

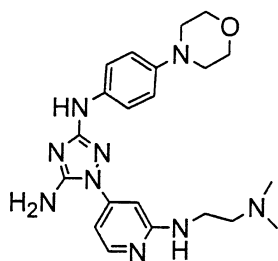
**I-537****I-538****I-539****I-540****I-541****I-542****I-543****I-544****I-545****I-546**

**I-547****I-548****I-549****I-550****I-551****I-552****I-553****I-554****I-555**

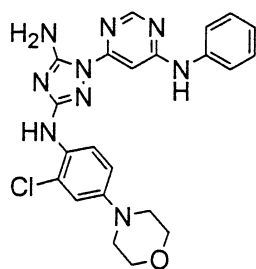
I-556



I-559

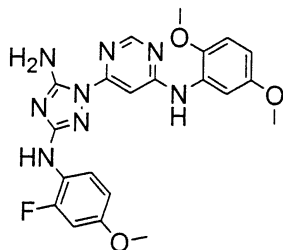


I-562

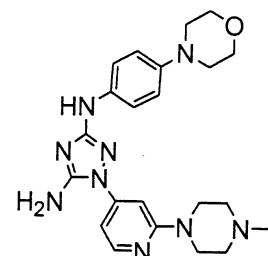


I-566

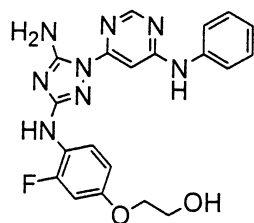
I-557



I-560

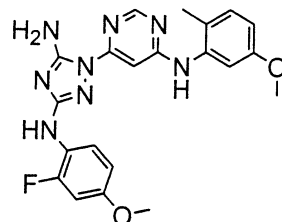


I-563

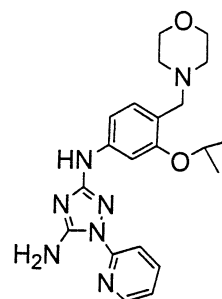


I-564

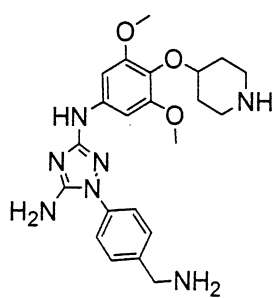
I-558



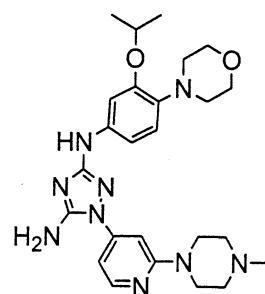
I-561



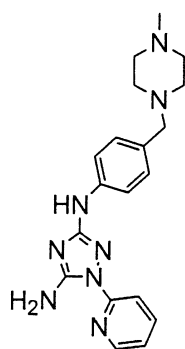
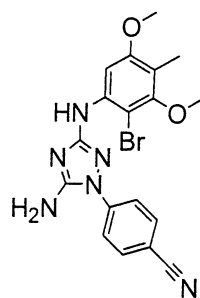
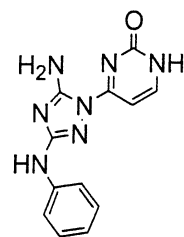
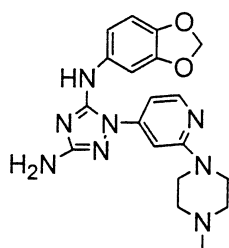
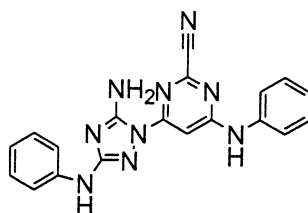
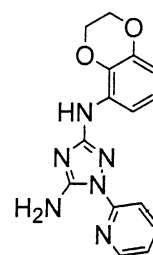
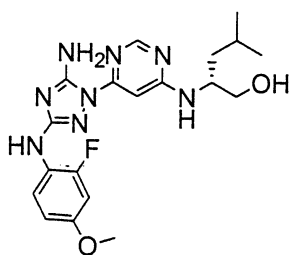
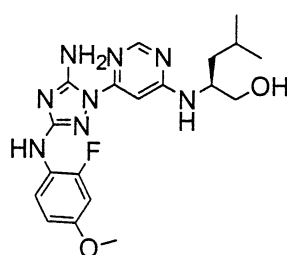
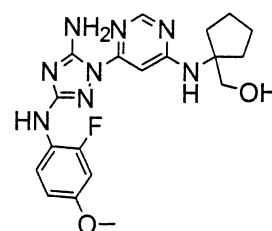
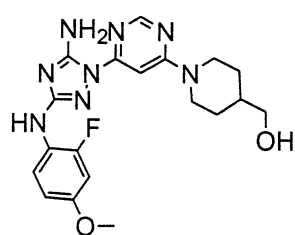
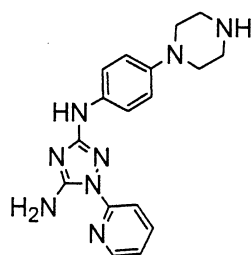
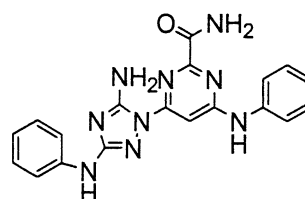
I-565

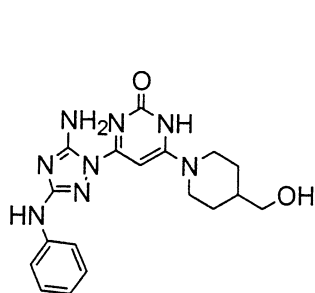
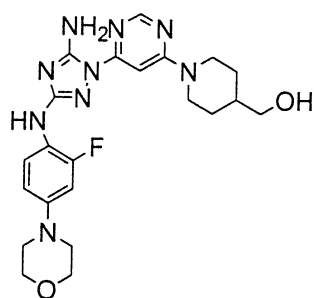
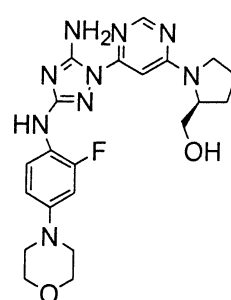
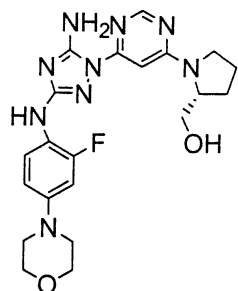
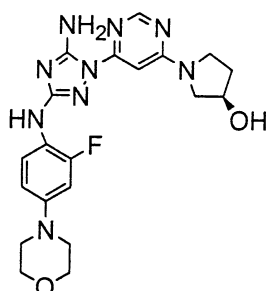
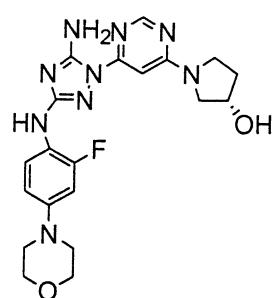
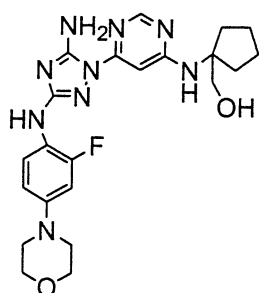
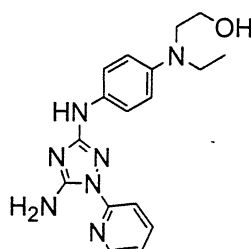
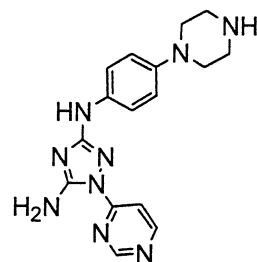
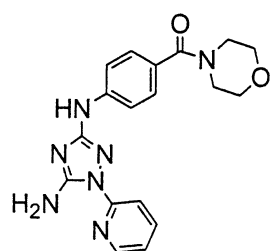
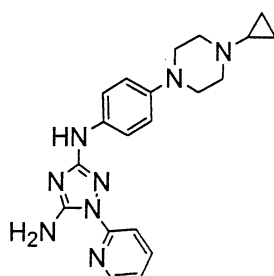
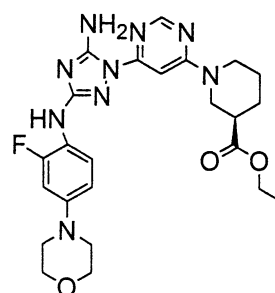


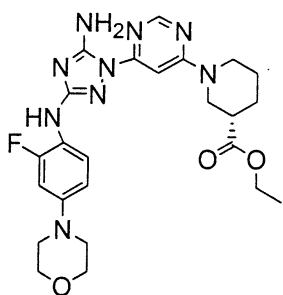
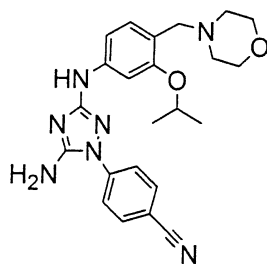
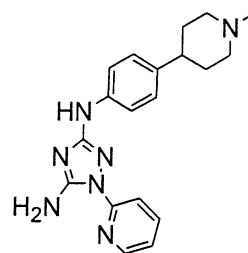
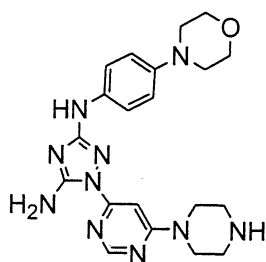
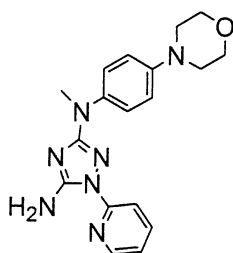
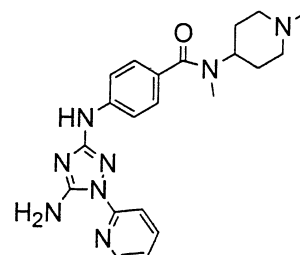
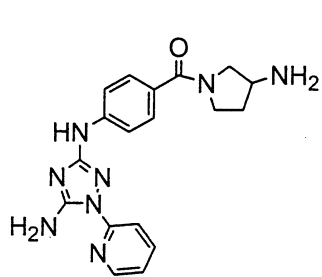
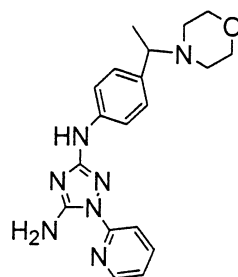
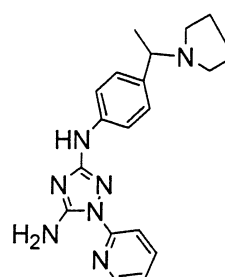
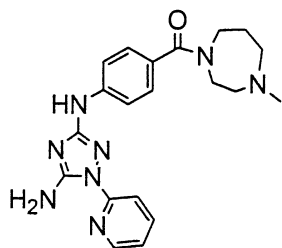
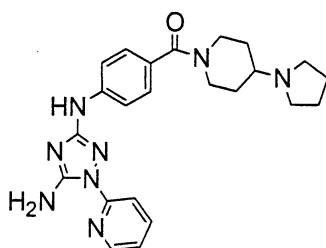
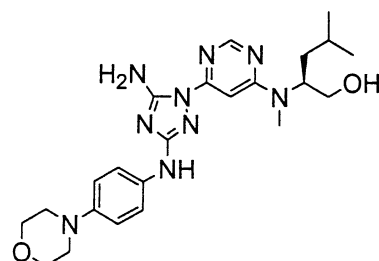
I-567

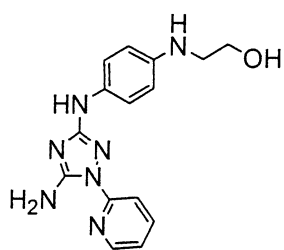
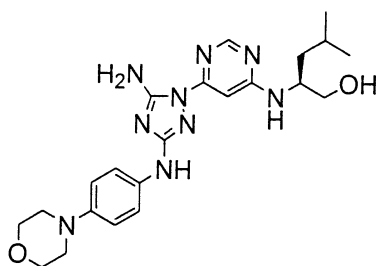
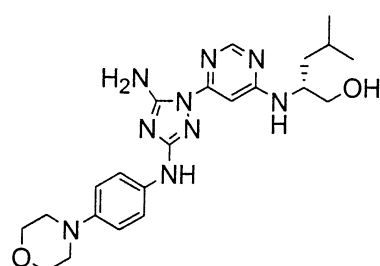
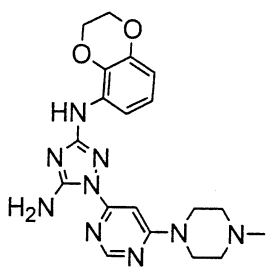
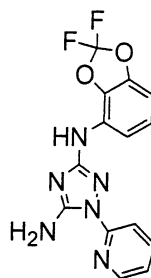
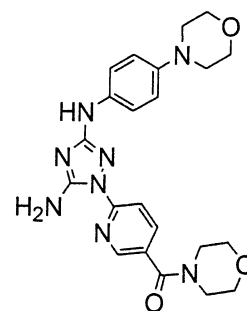
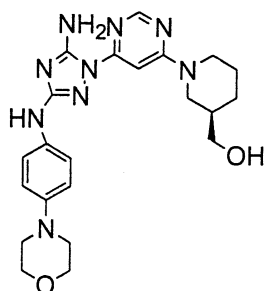
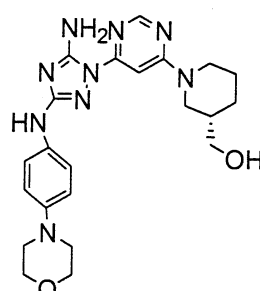
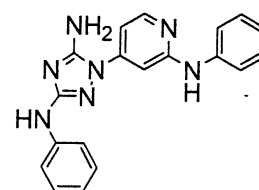
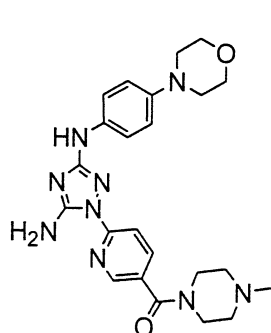
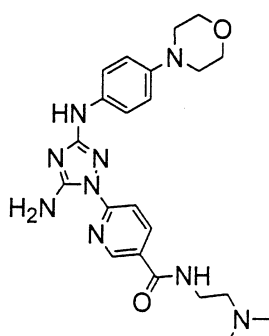
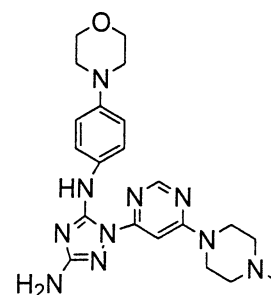


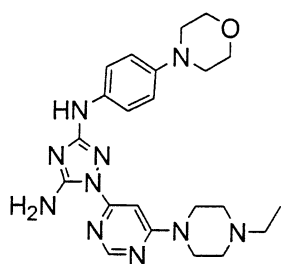
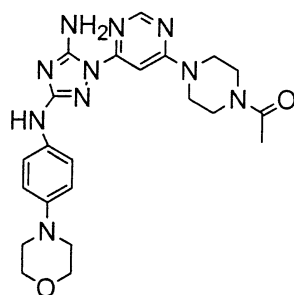
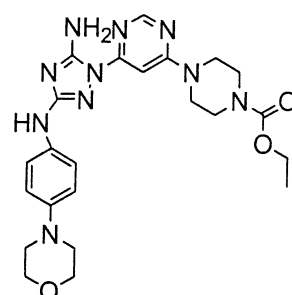
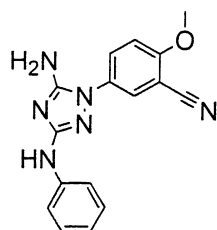
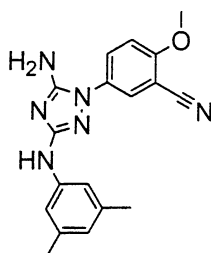
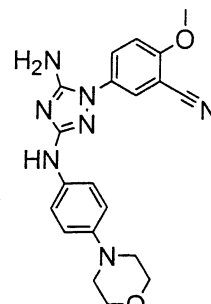
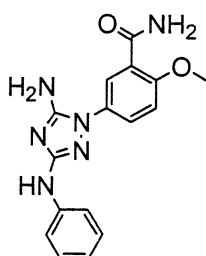
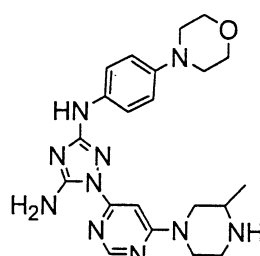
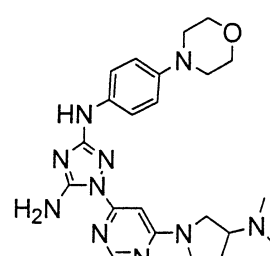
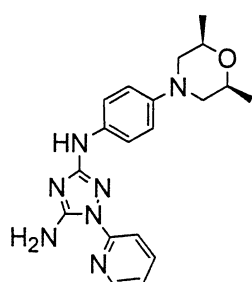
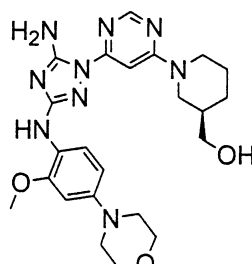
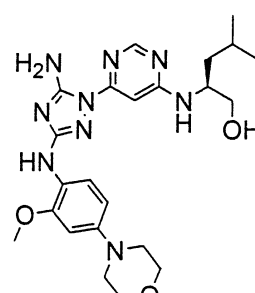
I-568

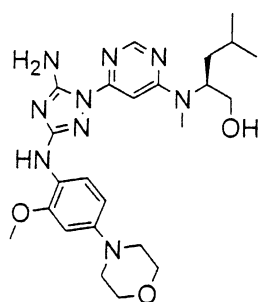
**I-569****I-570****I-571****I-572****I-573****I-574****I-575****I-576****I-577****I-578****I-579****I-580**

**I-581****I-582****I-583****I-584****I-585****I-586****I-587****I-588****I-589****I-590****I-591****I-592**

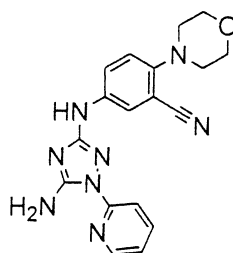
**I-593****I-594****I-595****I-596****I-597****I-598****I-599****I-600****I-601****I-602****I-603****I-604**

**I-605****I-606****I-607****I-608****I-609****I-610****I-611****I-612****I-613****I-614****I-615****I-616**

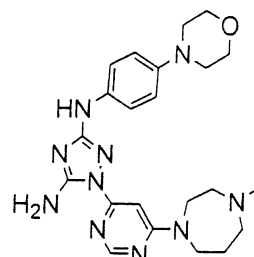
**I-617****I-618****I-619****I-620****I-621****I-622****I-623****I-624****I-625****I-626****I-627****I-628**



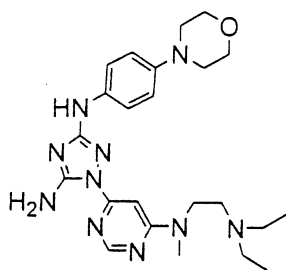
I-629



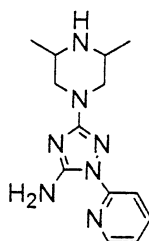
I-630



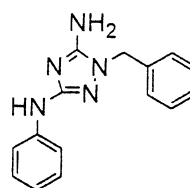
I-631



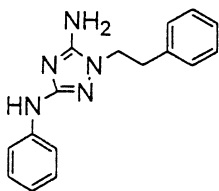
I-632



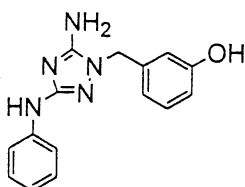
I-633



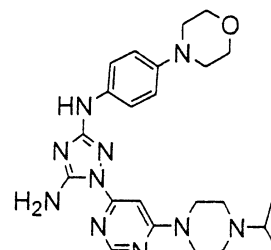
I-634



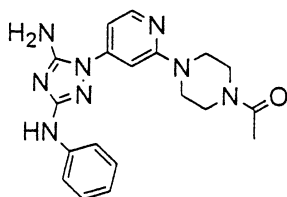
I-635



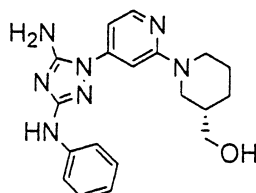
I-636



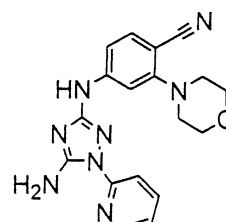
I-637



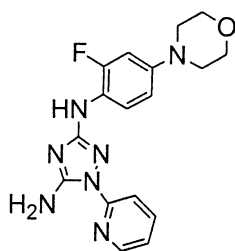
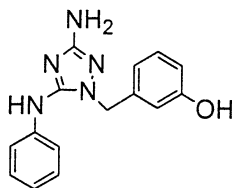
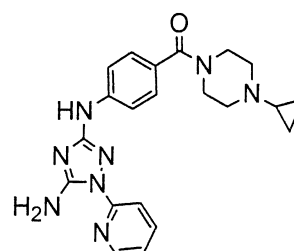
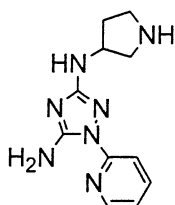
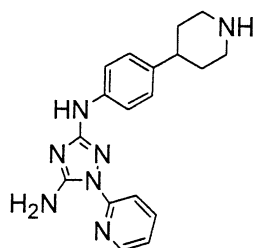
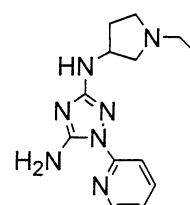
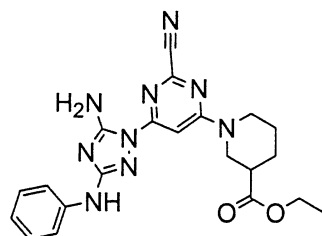
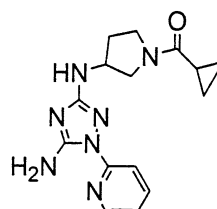
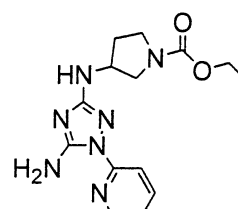
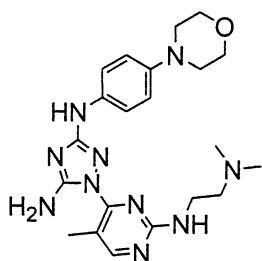
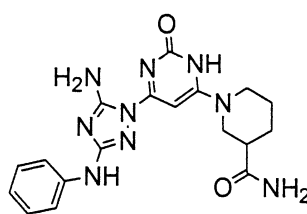
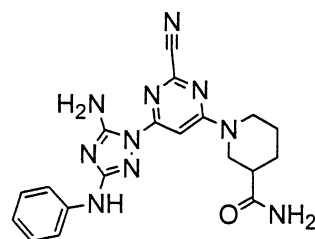
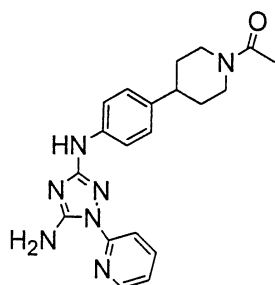
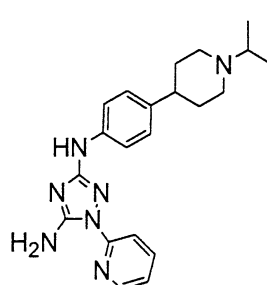
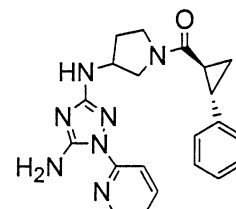
I-638

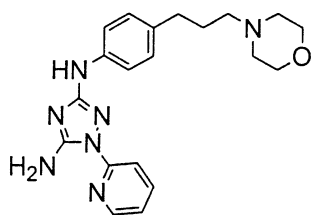
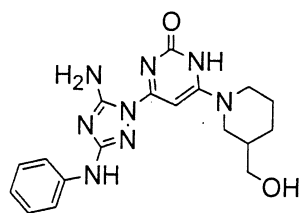
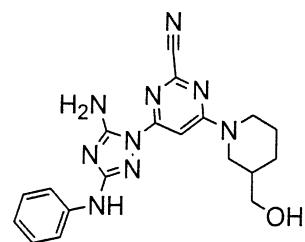
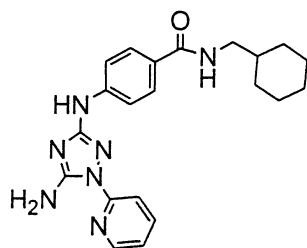
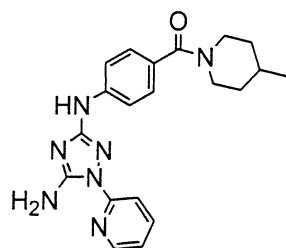
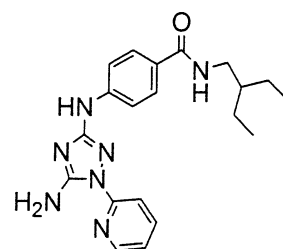
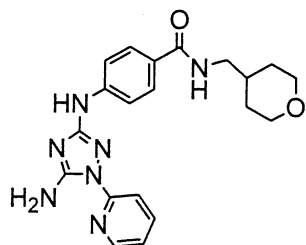
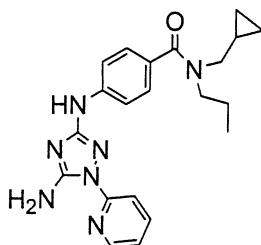
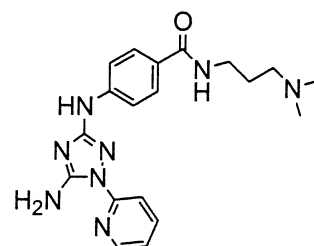
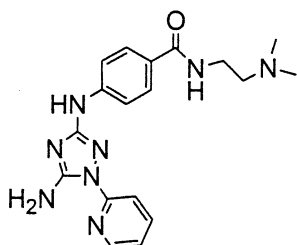
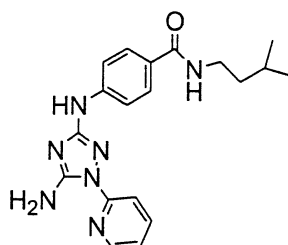
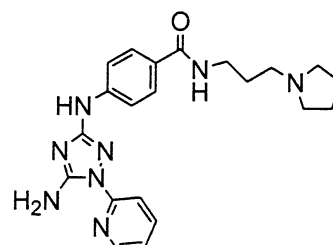
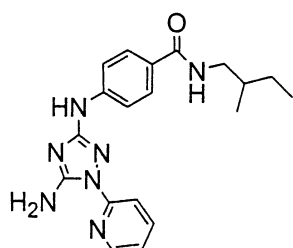
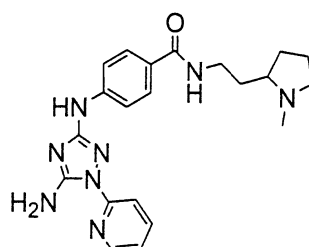
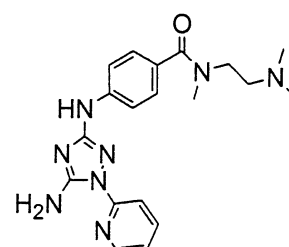


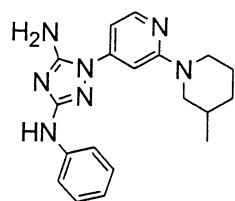
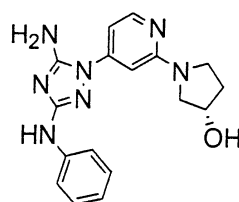
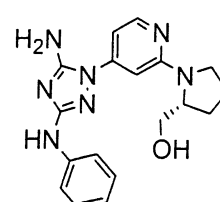
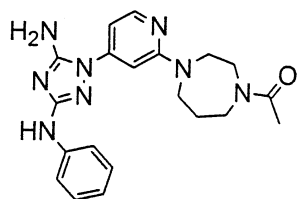
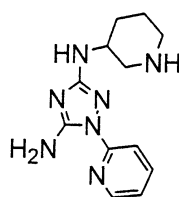
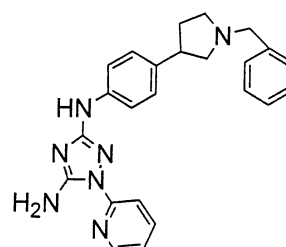
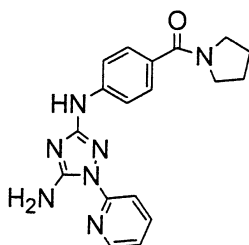
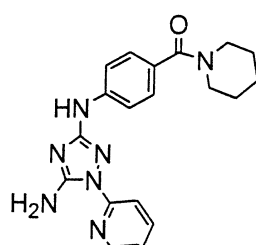
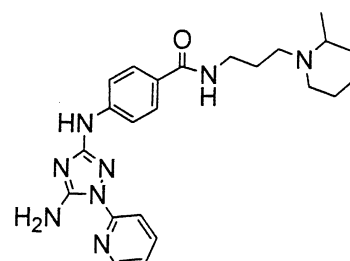
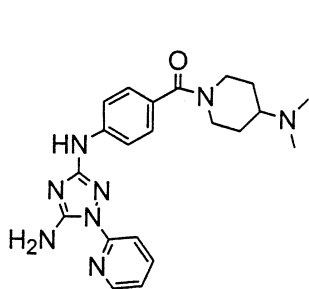
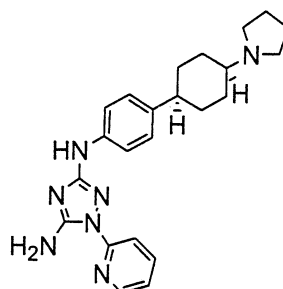
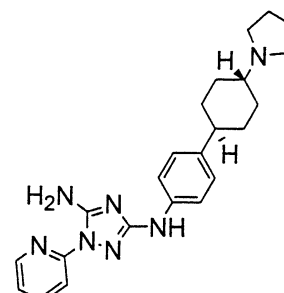
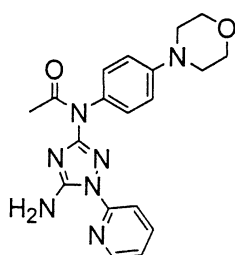
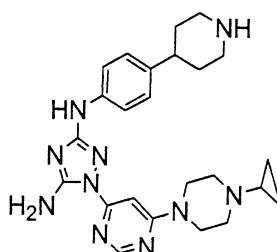
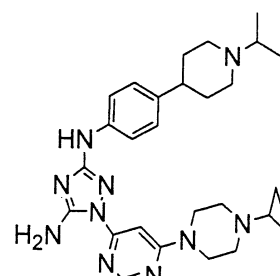
I-639

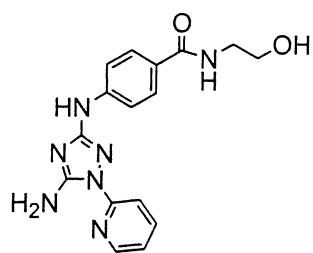
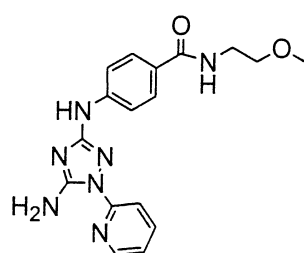
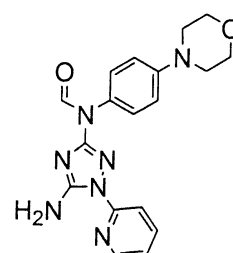
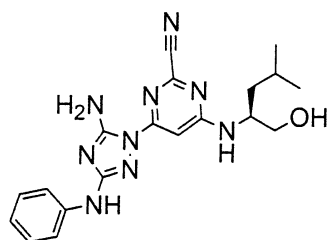
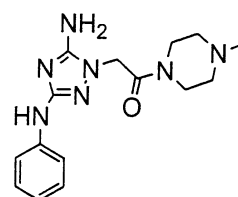
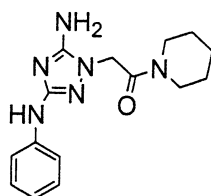
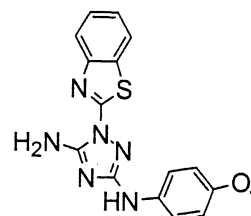
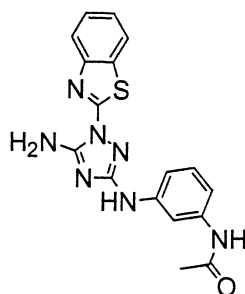
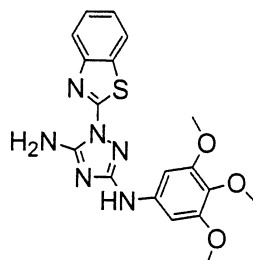
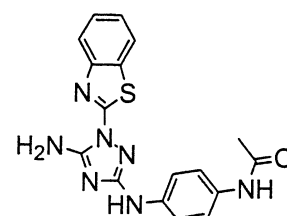
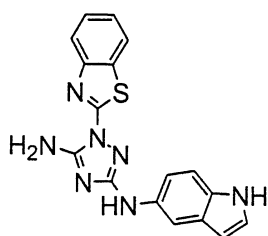
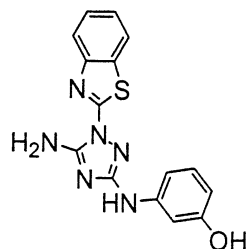
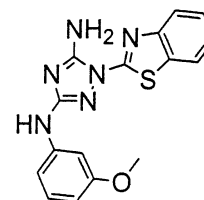


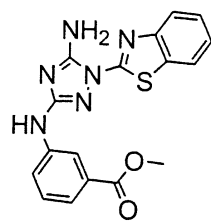
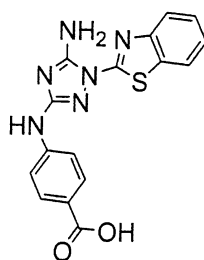
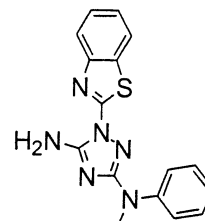
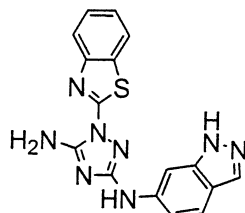
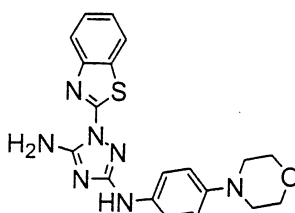
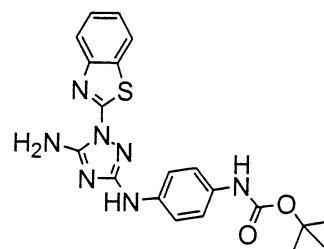
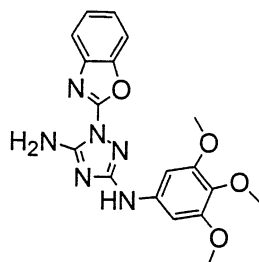
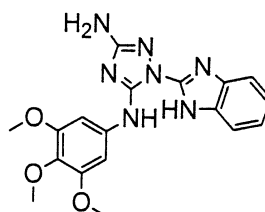
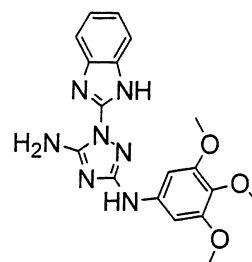
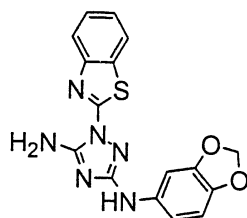
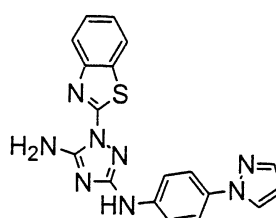
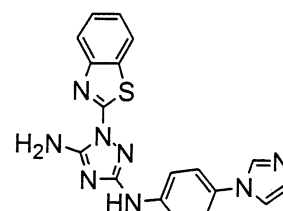
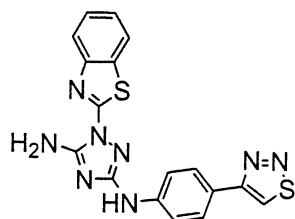
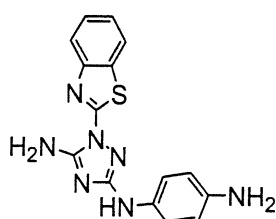
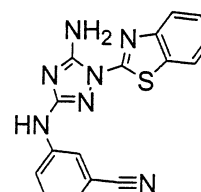
I-640

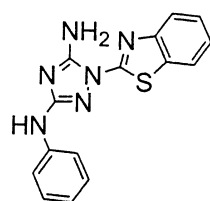
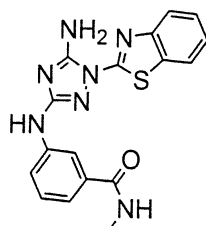
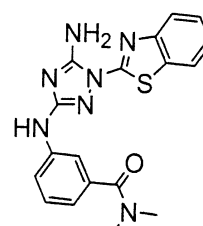
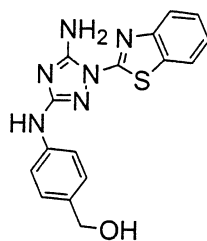
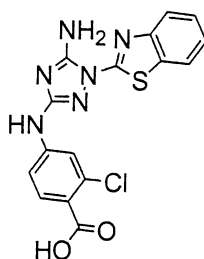
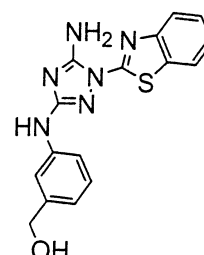
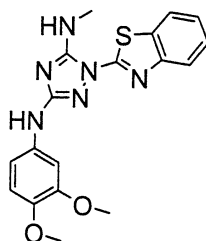
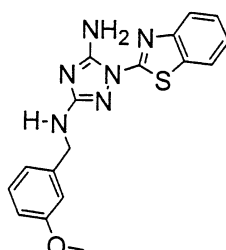
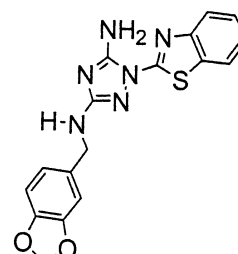
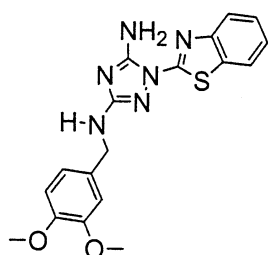
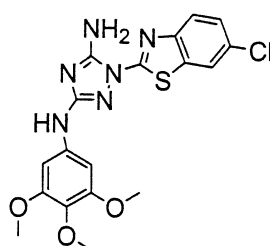
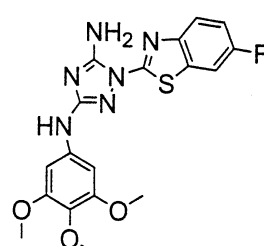
**I-641****I-642****I-643****I-644****I-645****I-646****I-647****I-648****I-649****I-650****I-651****I-652****I-653****I-654****I-655**

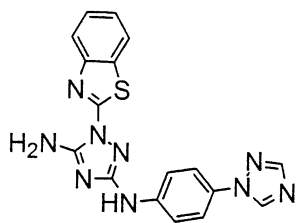
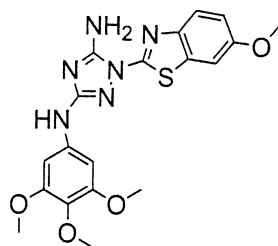
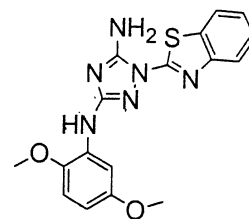
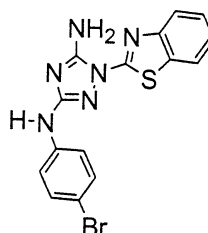
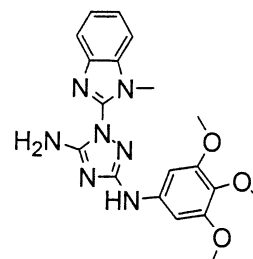
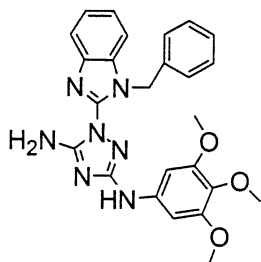
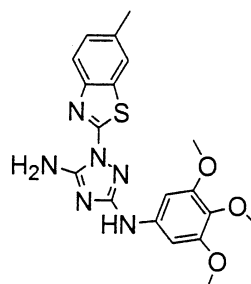
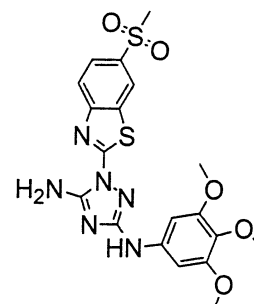
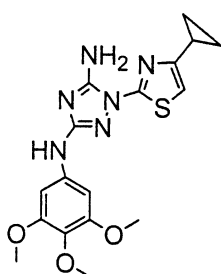
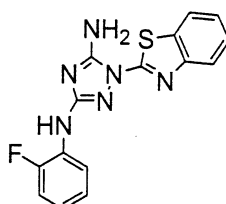
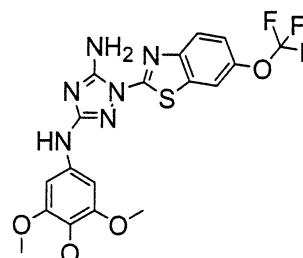
**I-656****I-657****I-658****I-659****I-660****I-661****I-662****I-663****I-664****I-665****I-666****I-667****I-668****I-669****I-670**

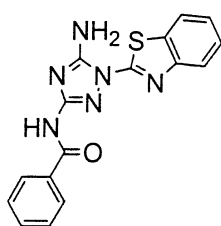
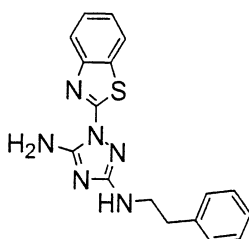
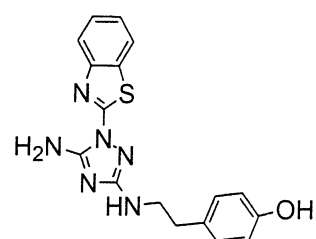
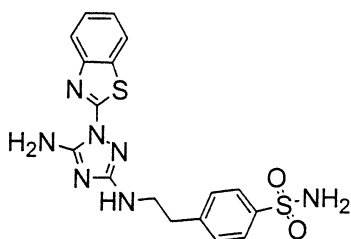
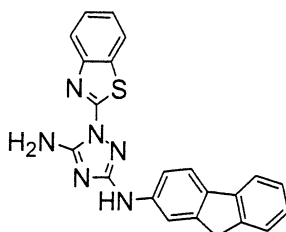
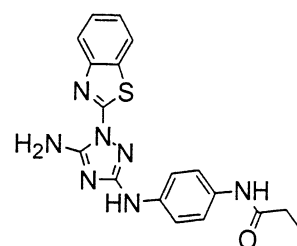
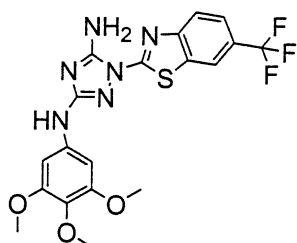
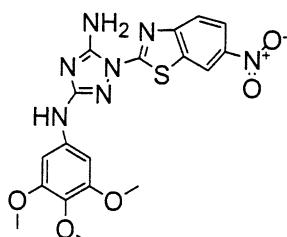
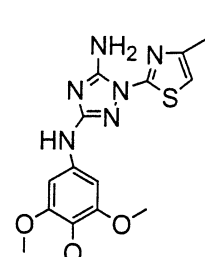
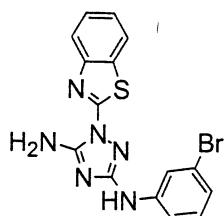
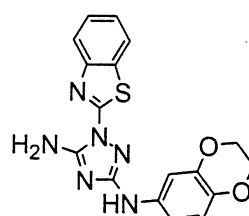
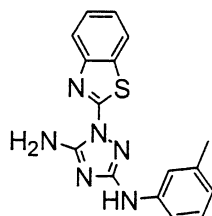
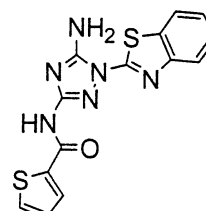
**I-671****I-672****I-673****I-674****I-675****I-676****I-677****I-678****I-679****I-680****I-681****I-682****I-683****I-684****I-685**

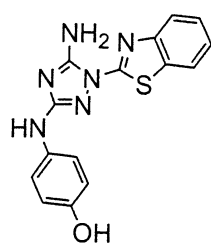
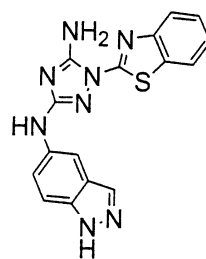
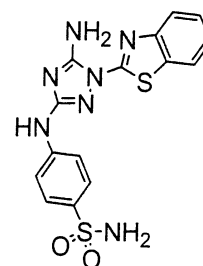
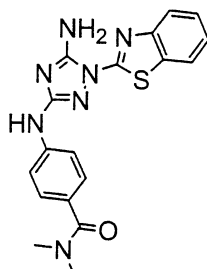
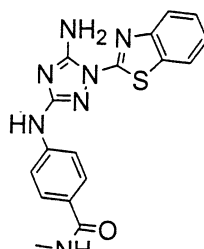
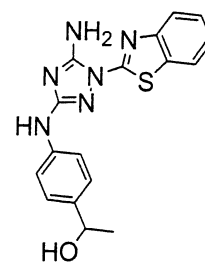
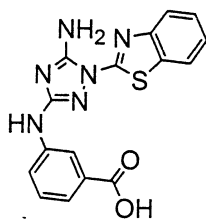
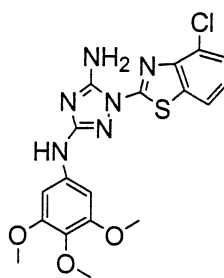
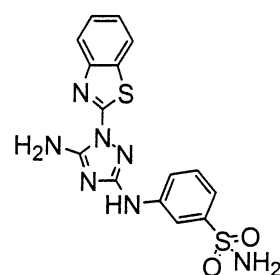
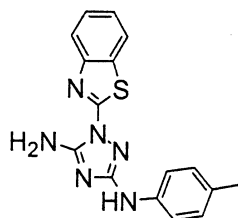
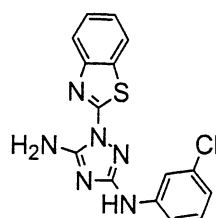
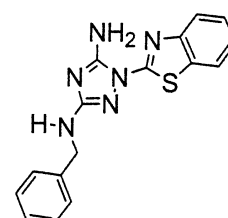
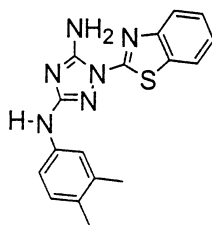
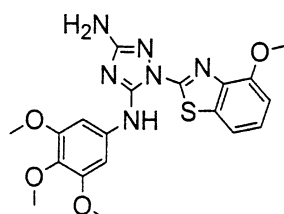
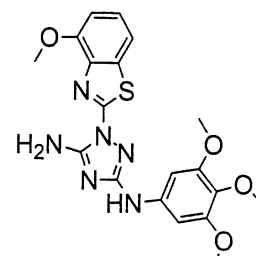
**I-686****I-687****I-688****I-689****I-690****I-691****I-692****I-693****I-694****I-695****I-696****I-697****I-698**

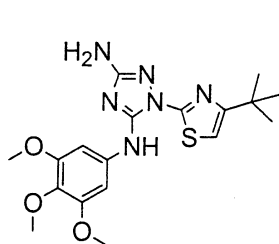
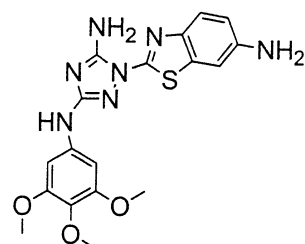
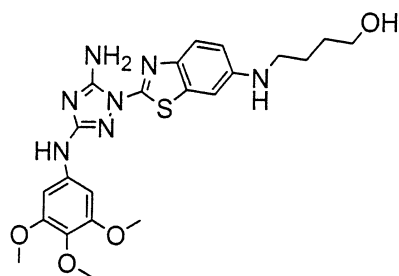
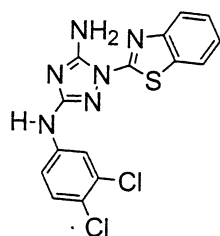
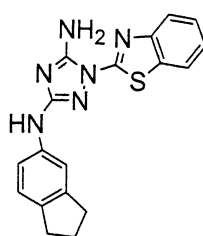
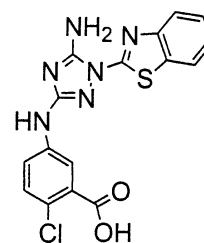
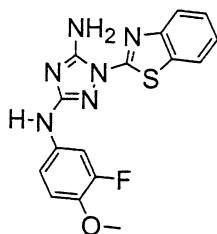
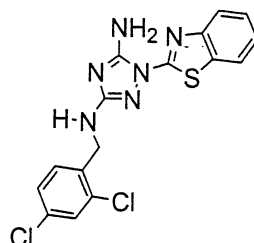
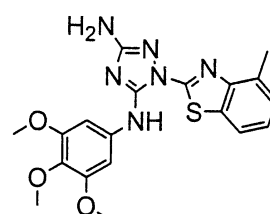
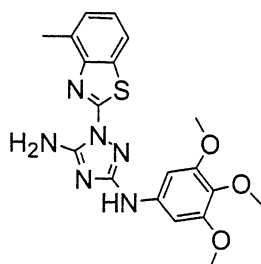
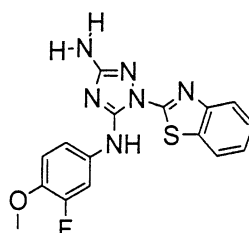
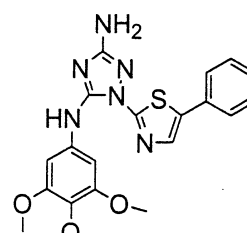
**I-699****I-700****I-701****I-702****I-703****I-704****I-705****I-706****I-707****I-708****I-709****I-710****I-711****I-712****I-713**

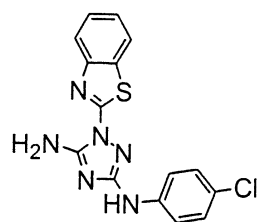
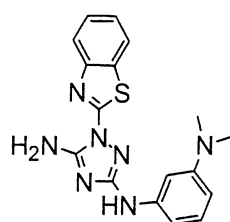
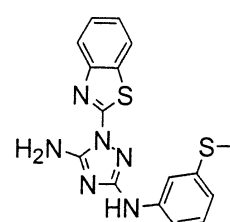
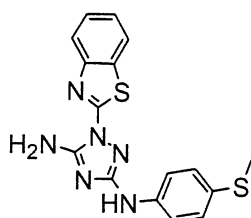
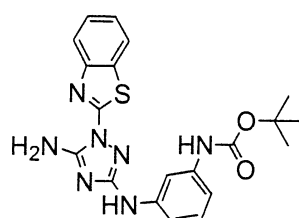
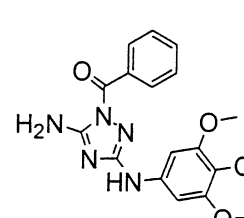
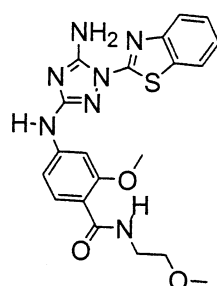
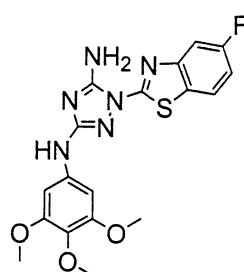
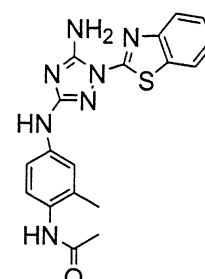
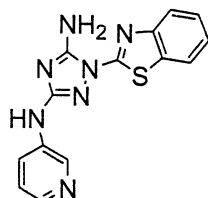
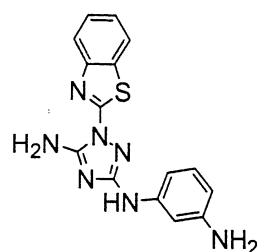
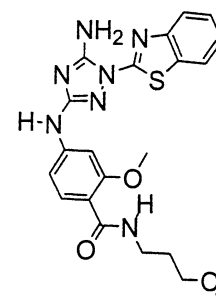
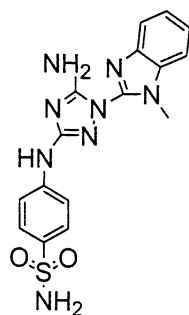
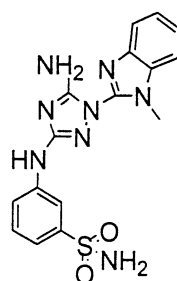
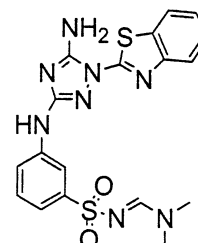
**I-714****I-715****I-716****I-717****I-718****I-719****I-720****I-721****I-722****I-723****I-724****I-725**

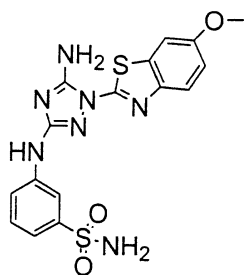
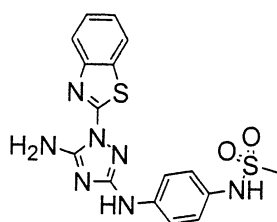
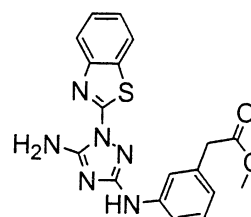
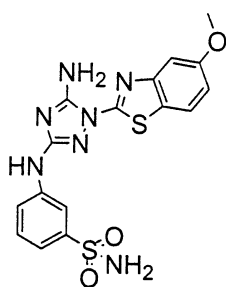
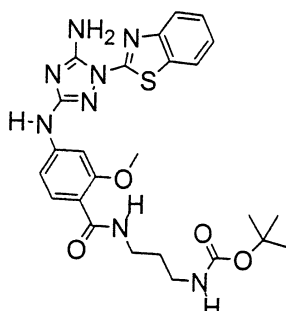
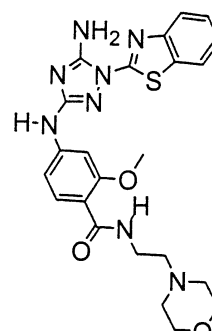
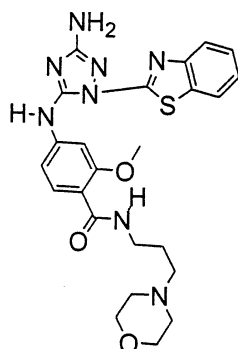
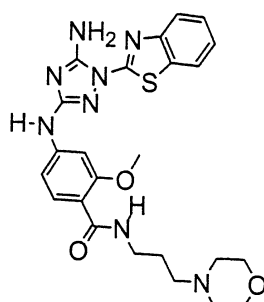
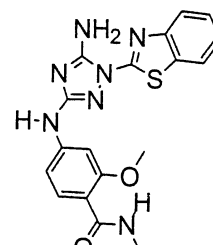
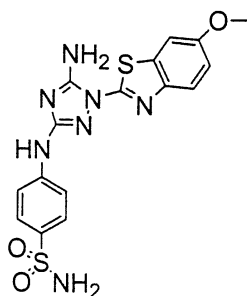
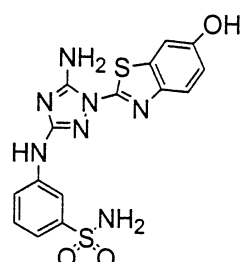
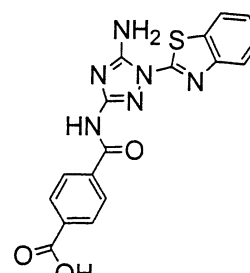
**I-726****I-727****I-728****I-729****I-730****I-731****I-732****I-733****I-734****I-735****I-736****I-737**

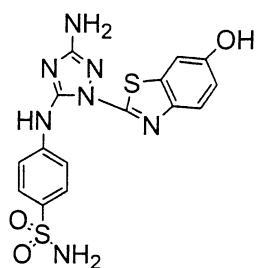
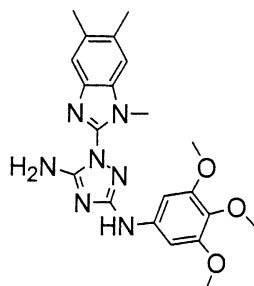
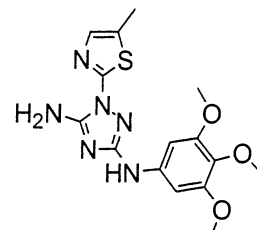
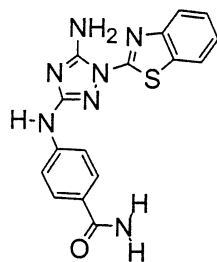
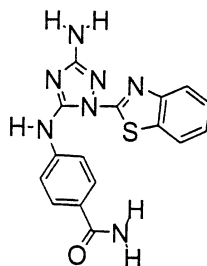
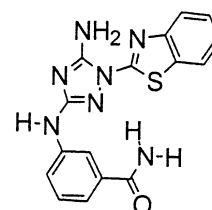
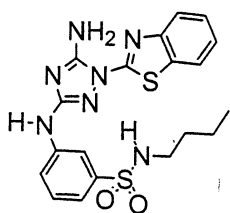
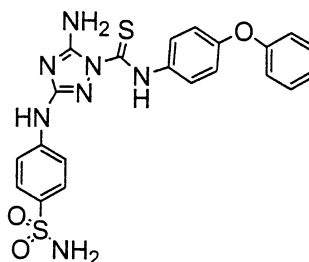
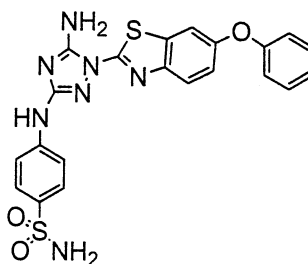
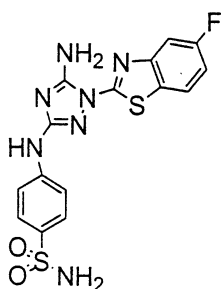
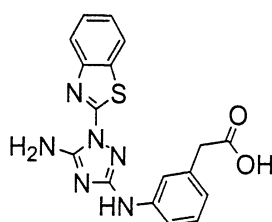
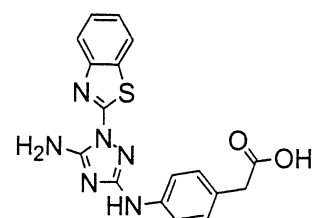
**I-738****I-739****I-740****I-741****I-742****I-743****I-744****I-745****I-746****I-747****I-748****I-749****I-750**

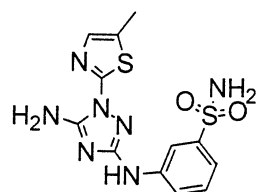
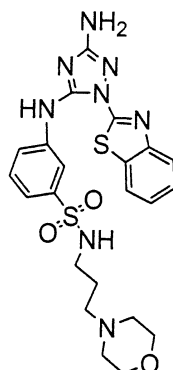
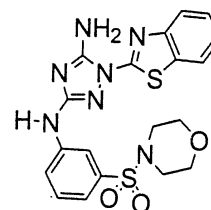
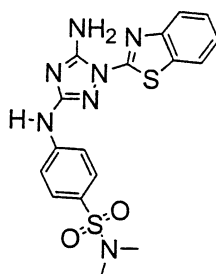
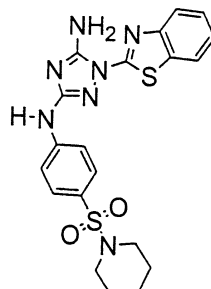
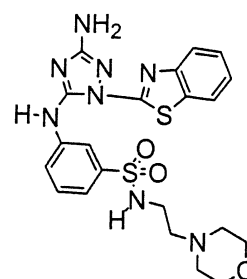
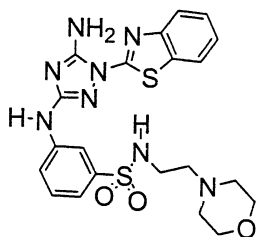
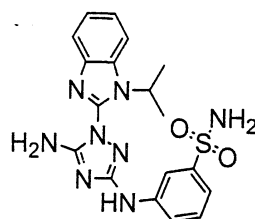
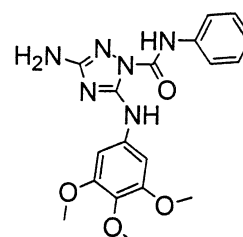
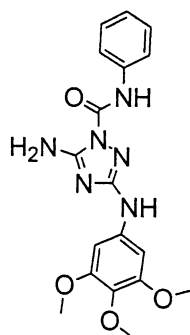
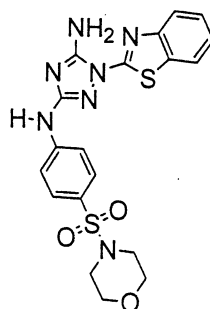
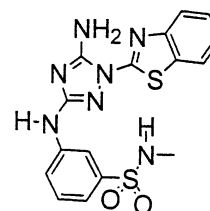
**I-751****I-752****I-753****I-754****I-755****I-756****I-757****I-758****I-759****I-760****I-761****I-762****I-763****I-764****I-765**

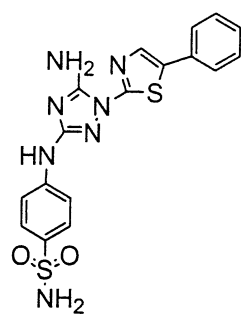
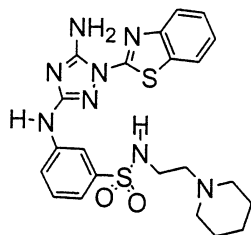
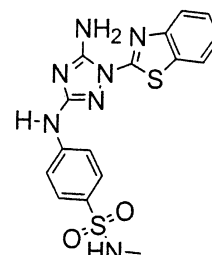
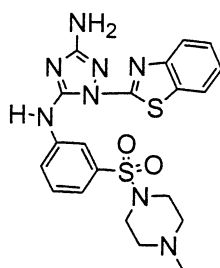
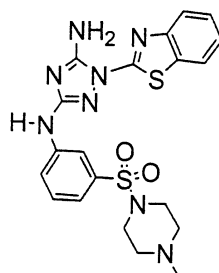
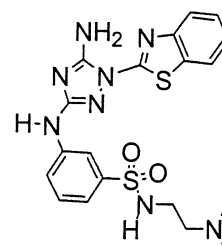
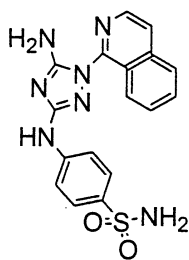
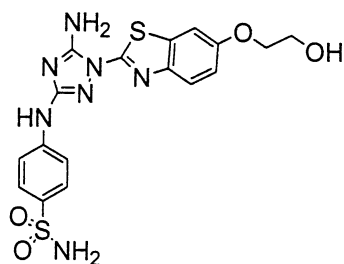
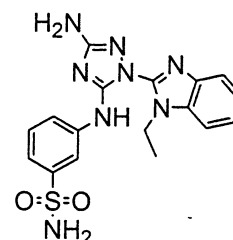
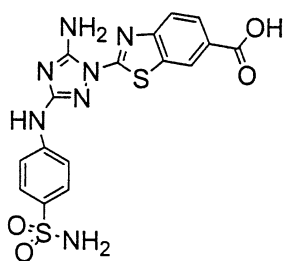
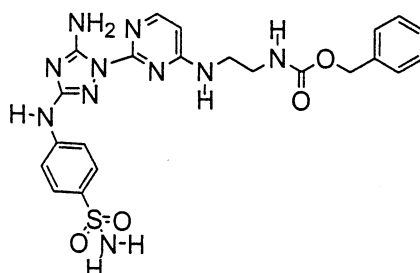
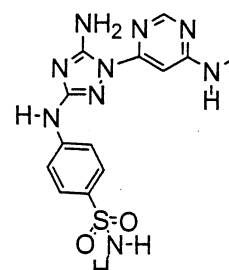
**I-766****I-767****I-768****I-769****I-770****I-771****I-772****I-773****I-774****I-775****I-776****I-777**

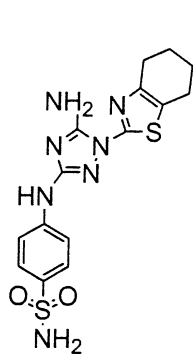
**I-778****I-779****I-780****I-781****I-782****I-783****I-784****I-785****I-786****I-787****I-788****I-789****I-790****I-791****I-792**

**I-793****I-794****I-795****I-796****I-797****I-798****I-799****I-800****I-801****I-802****I-803****I-804**

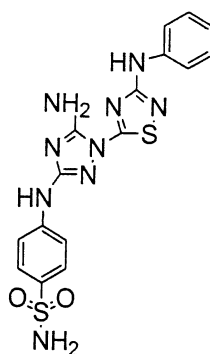
**I-805****I-806****I-807****I-808****I-809****I-810****I-811****I-812****I-813****I-814****I-815****I-816**

**I-817****I-818****I-819****I-820****I-821****I-822****I-823****I-824****I-825****I-826****I-827****I-828**

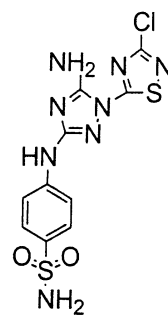
**I-829****I-830****I-831****I-832****I-833****I-834****I-835****I-836****I-837****I-838****I-839****I-840**



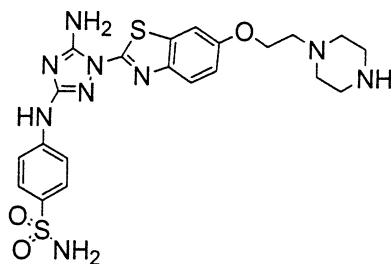
I-841



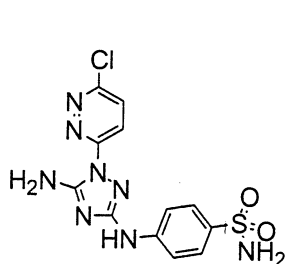
I-842



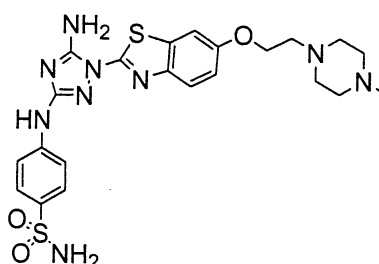
I-843



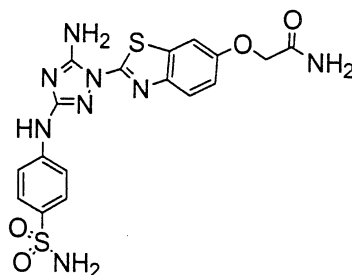
I-844



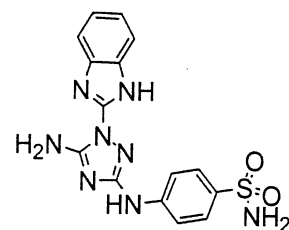
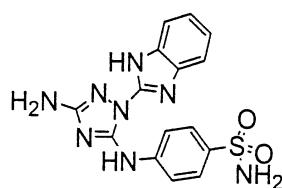
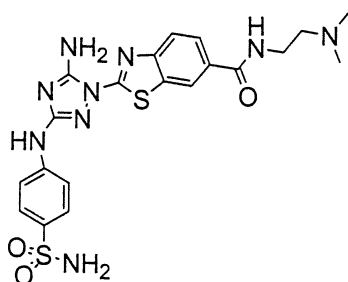
I-845



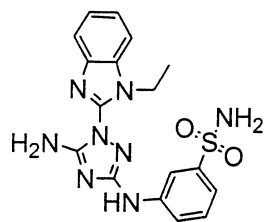
I-846



I-847

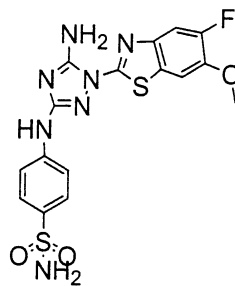


I-848



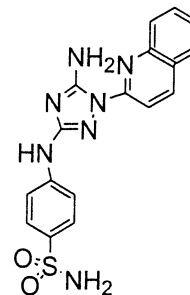
I-851

I-849

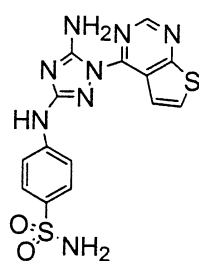


I-852

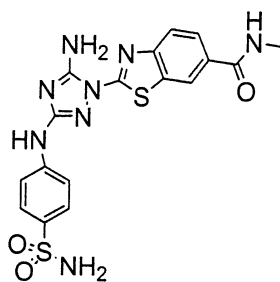
I-850



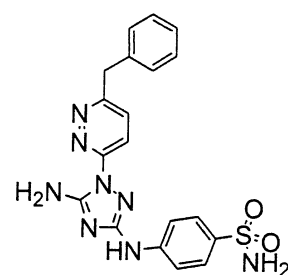
I-853



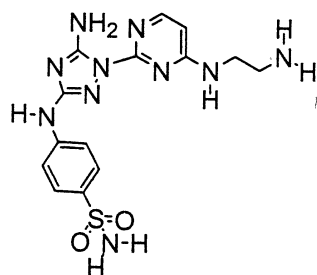
I-854



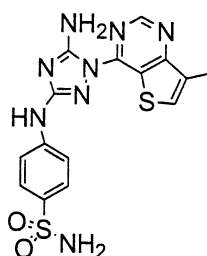
I-855



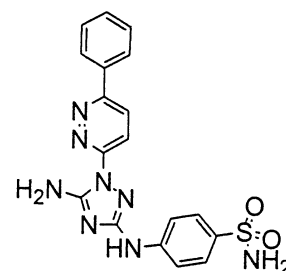
I-856



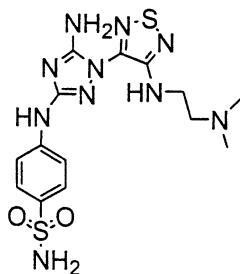
I-857



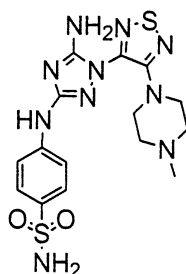
I-858



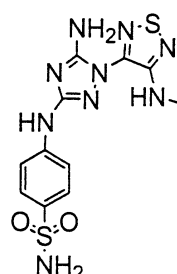
I-859



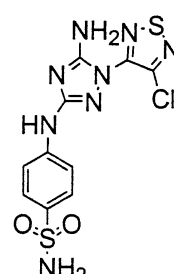
I-860



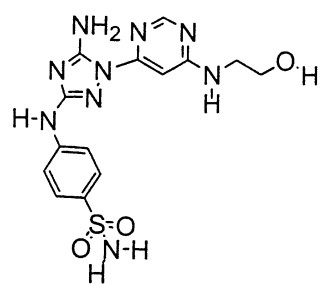
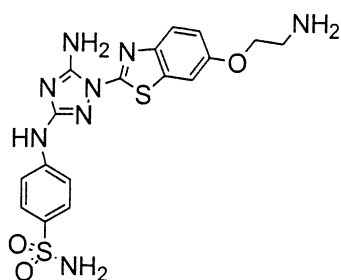
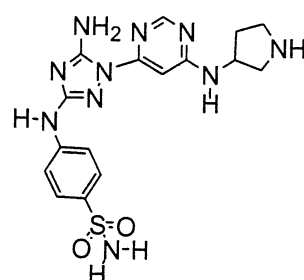
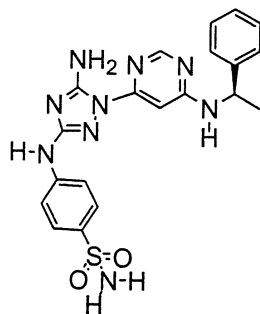
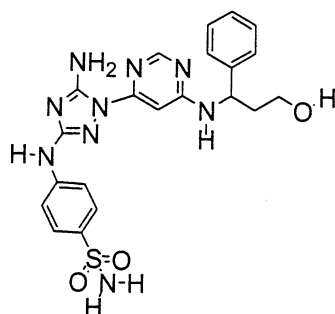
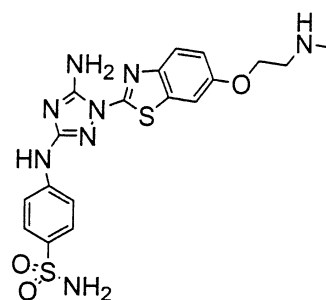
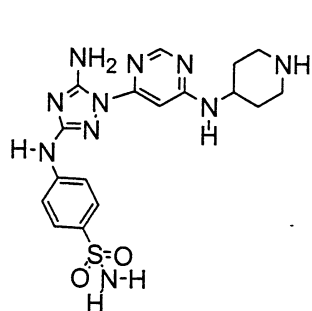
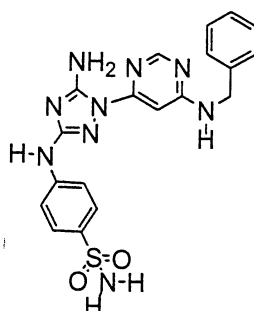
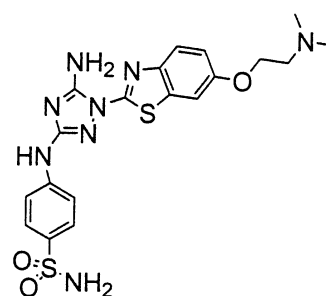
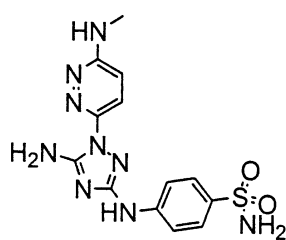
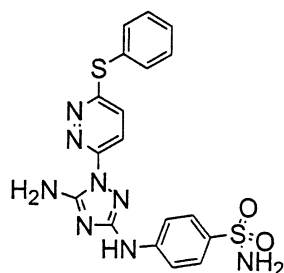
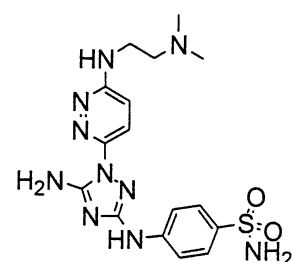
I-861

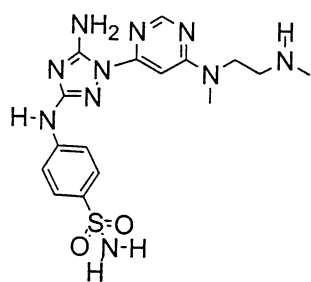
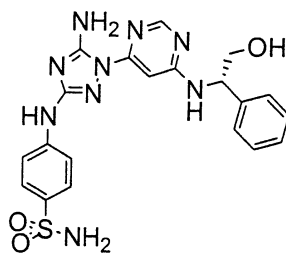
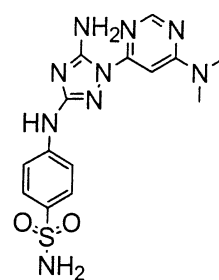
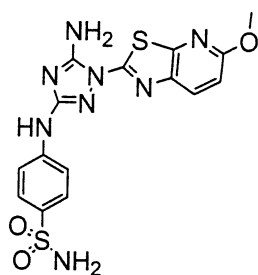
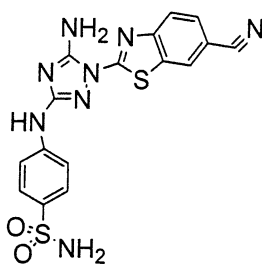
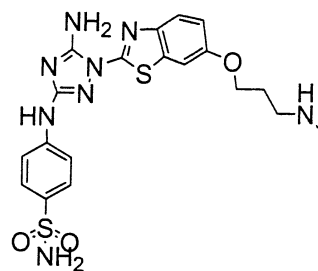
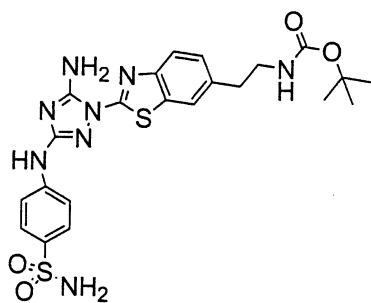
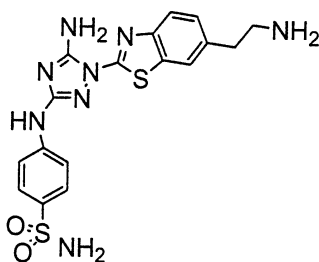
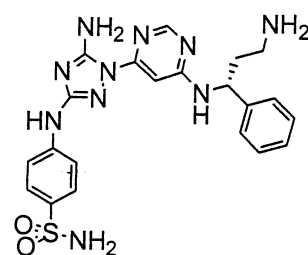
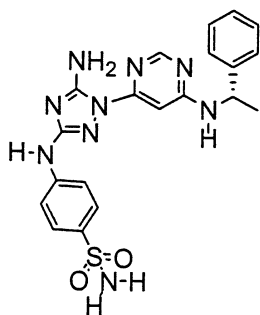
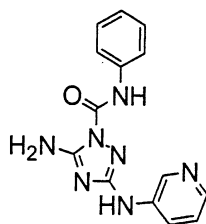
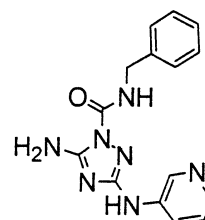


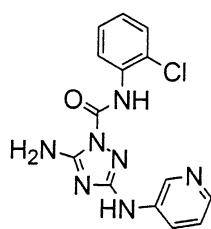
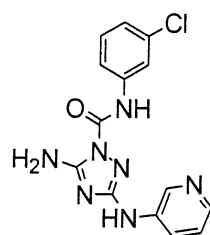
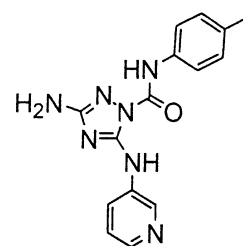
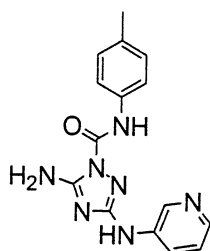
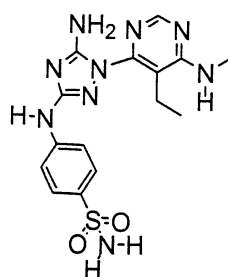
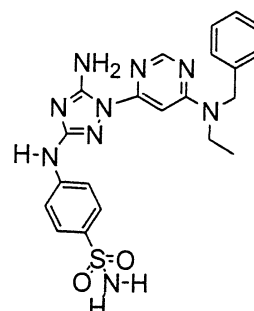
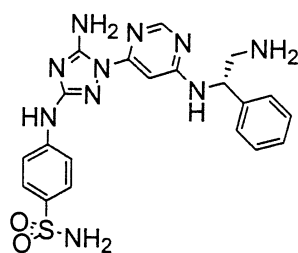
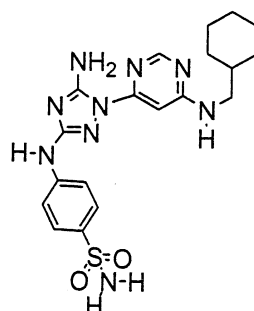
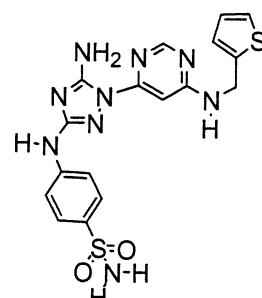
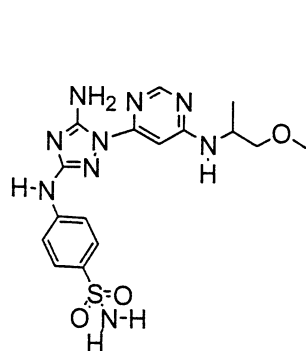
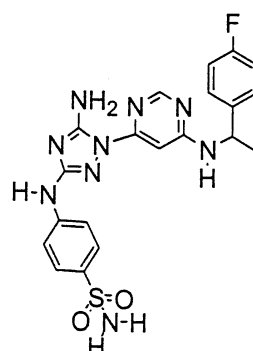
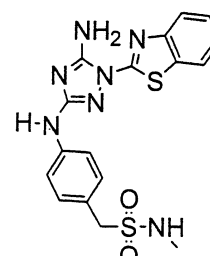
I-862

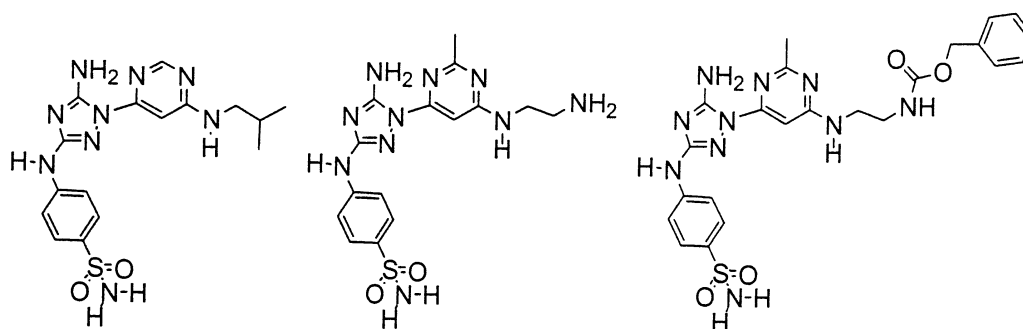


I-863

**I-864****I-865****I-866****I-867****I-868****I-869****I-870****I-871****I-872****I-873****I-874****I-875**

**I-876****I-877****I-878****I-879****I-880****I-881****I-882****I-883****I-884****I-885****I-886****I-887**

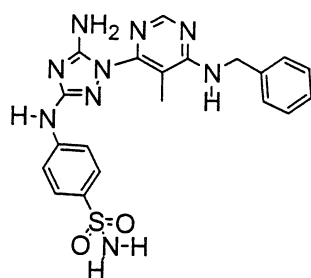
**I-888****I-889****I-890****I-891****I-892****I-893****I-894****I-895****I-896****I-897****I-898****I-899**



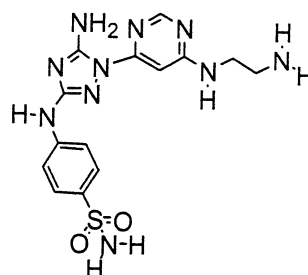
I-900

I-901

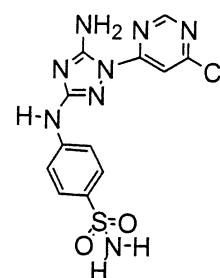
I-902



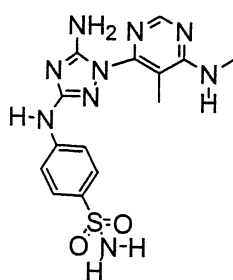
I-903



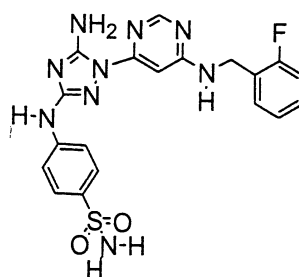
I-904



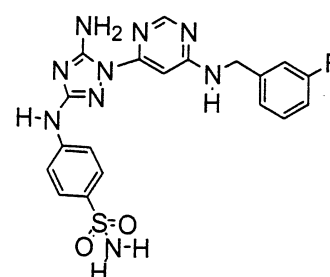
I-905



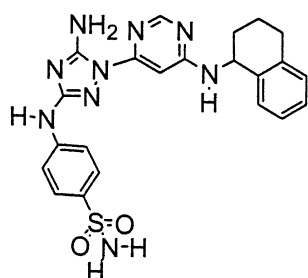
I-906



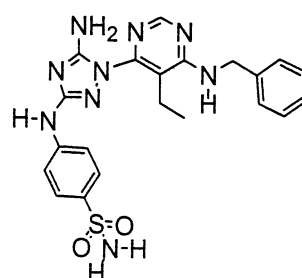
I-907



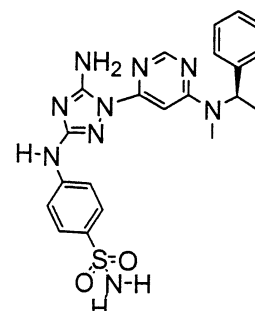
I-908



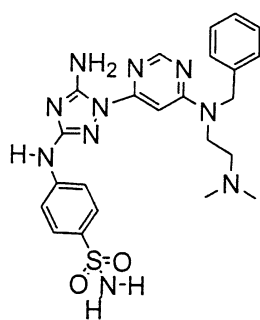
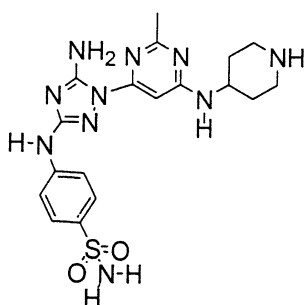
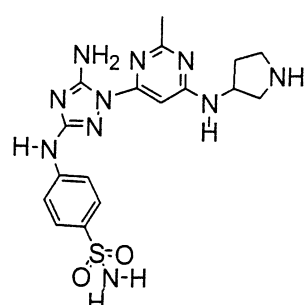
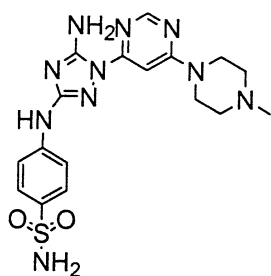
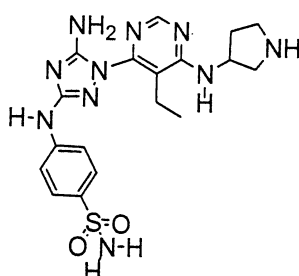
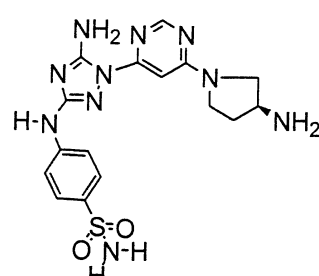
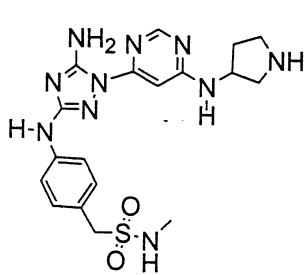
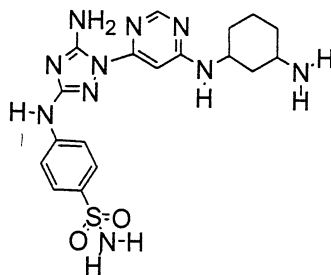
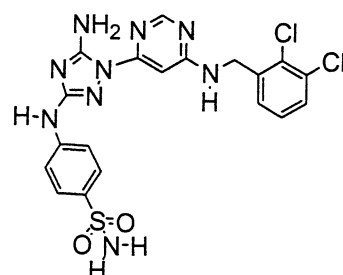
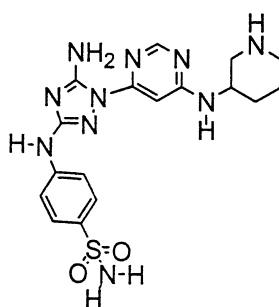
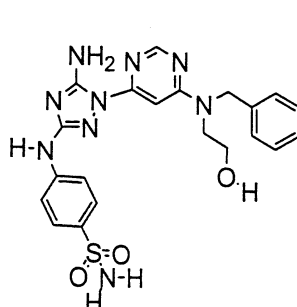
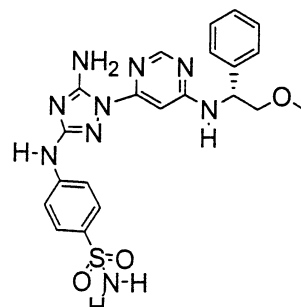
I-909

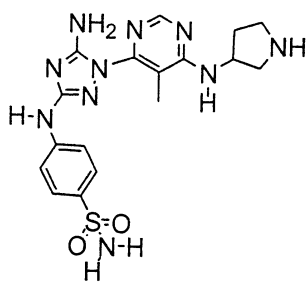


I-910

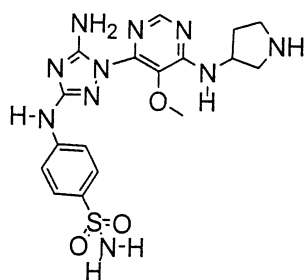


I-911

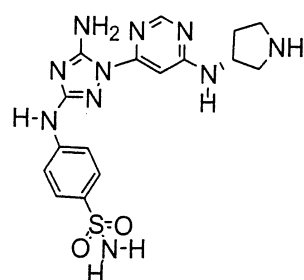
**I-912****I-913****I-914****I-915****I-916****I-917****I-918****I-919****I-920****I-921****I-922****I-923**



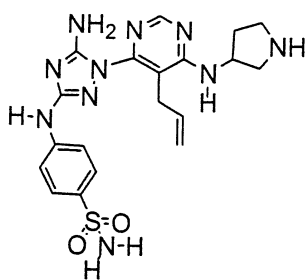
I-924



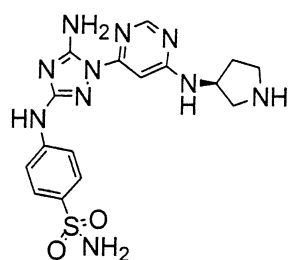
I-925



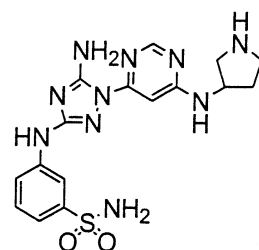
I-926



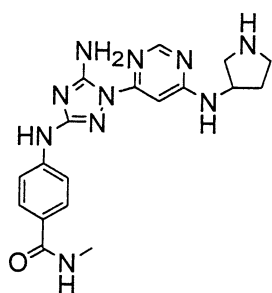
I-927



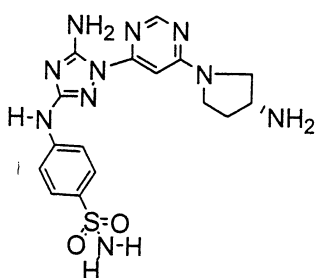
I-928



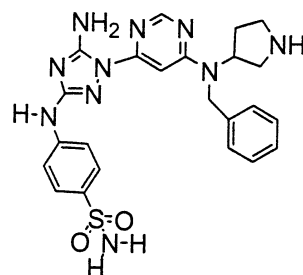
I-929



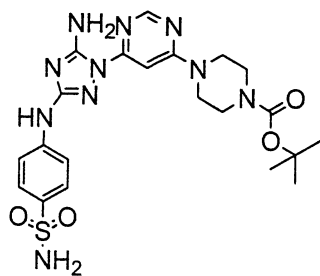
I-930



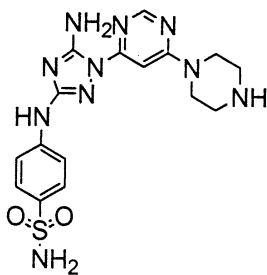
I-931



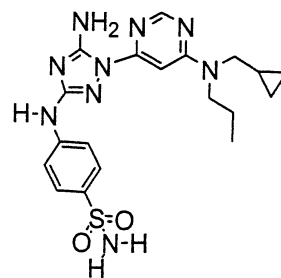
I-932



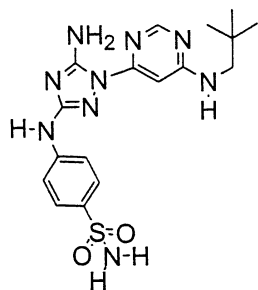
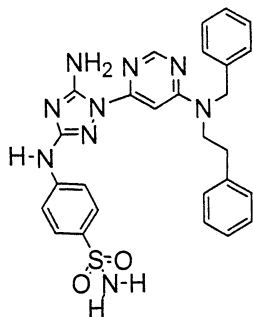
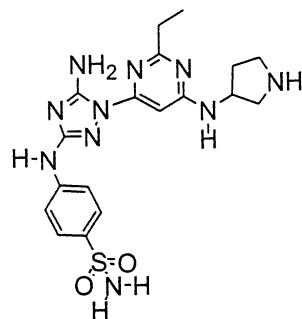
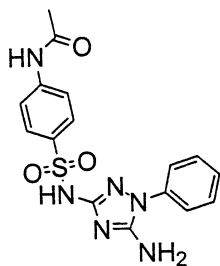
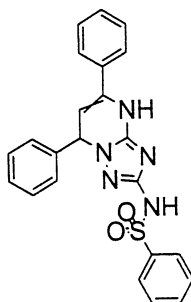
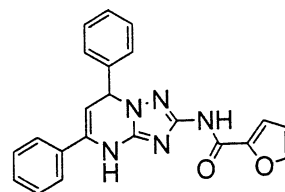
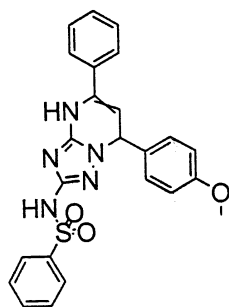
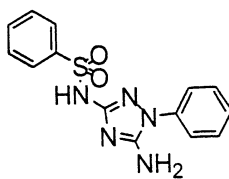
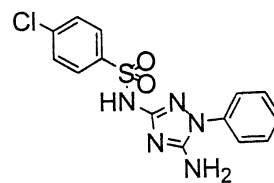
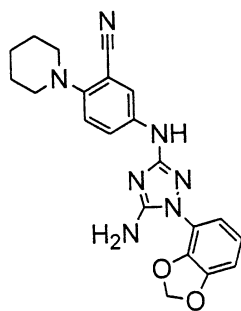
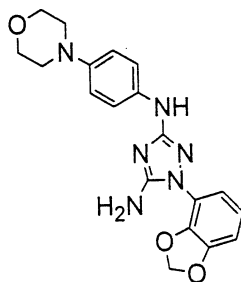
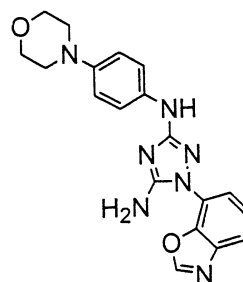
I-933

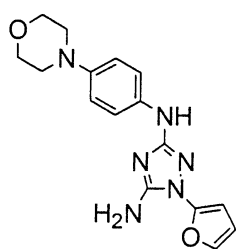
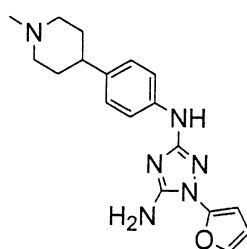
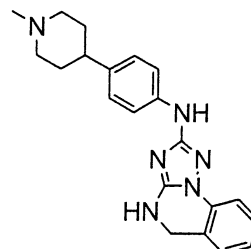
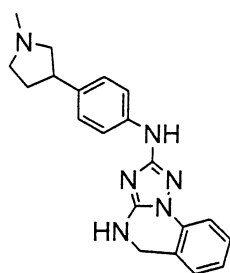
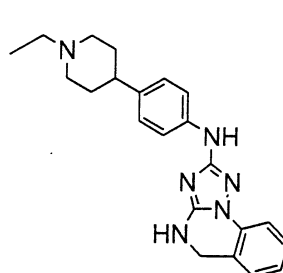
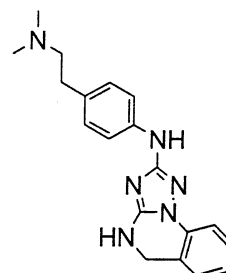
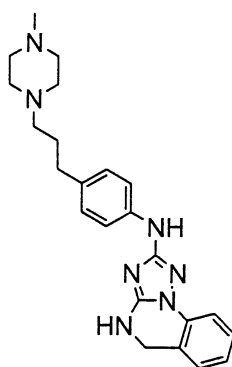
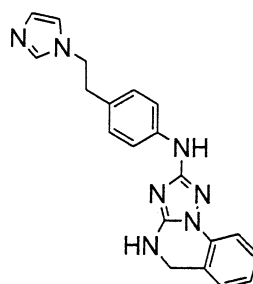
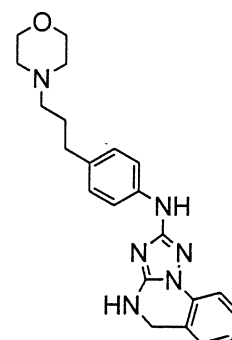
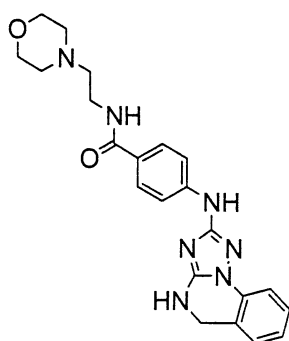
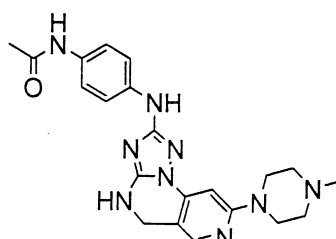
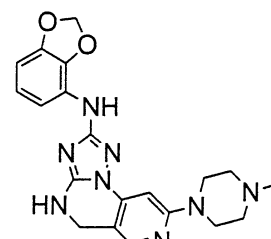


I-934



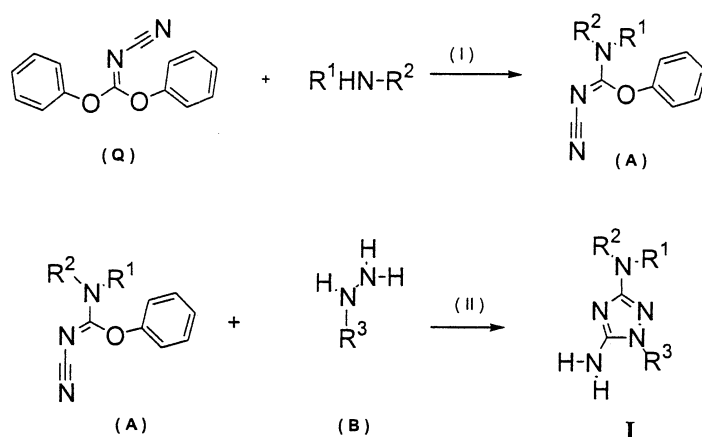
I-935

**I-936****I-937****I-938****I-939****I-940****I-941****I-942****I-943****I-944****I-945****I-946****I-947**

**I-948****I-949****I-950****I-951****I-952****I-953****I-954****I-955****I-956****I-957****I-958****I-959**

III. 一般合成方法：

本發明之化合物可以熟習類似化合物技藝者已知之方法製備，如以下一般反應圖及製備例之說明。

反應圖 1：

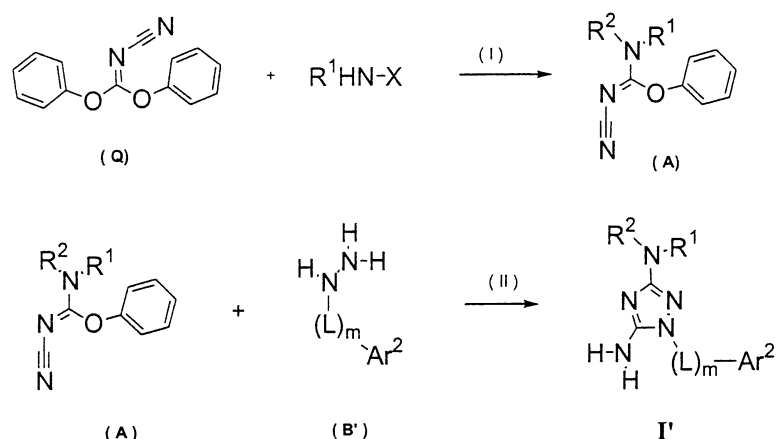
(I)=在 100°C 之異丙醇中 1 小時

(II)=在 100°C 之異丙醇中隔夜

以上反應圖 1 顯示製備式 I 化合物之一般方法。例如，本發明之化合物可藉由使起始物質 (Q) 與適當之胺反應產生中間物 (A) 製備。在 (A) 與適當之聯胺反應後產生所需之一般式 I 之化合物。

以下反應圖 2 敘述特定列舉之其中 R³ 為 -(L)_mAr² 化合物之合成，該化合物亦依據上述一般程序製備。

反應圖 2：

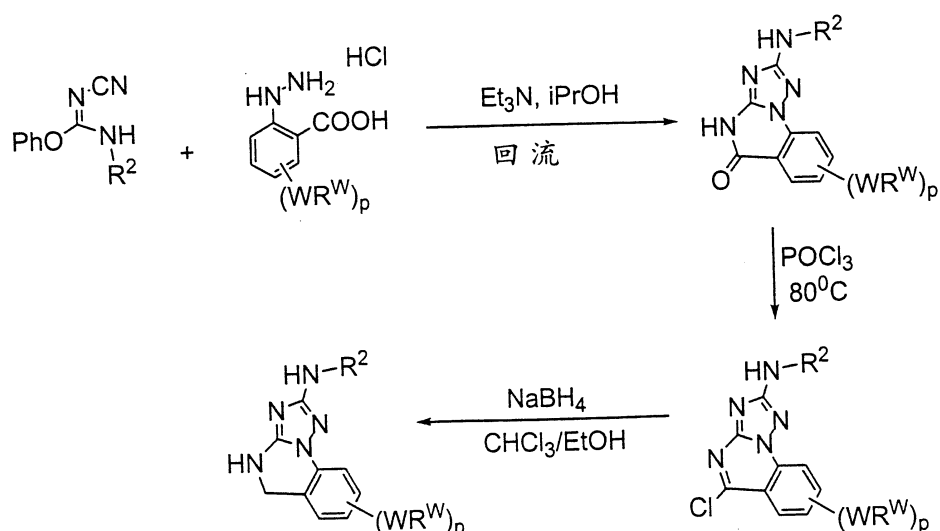


(I)=在 100°C 之異丙醇中 1 小時

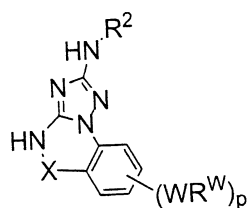
(II)=在 100°C 之異丙醇中隔夜

反應圖 3、4 及 5 某些列舉化合物 (其中 R^3 及 R^5 一起形成本文中定義之視情況取代之環) 之合成。雖然某些化合物之合成敘述於下，但應了解本文中一般定義之雙-及三環化合物亦可依據本文敘述之方法製備。

反應圖 3：

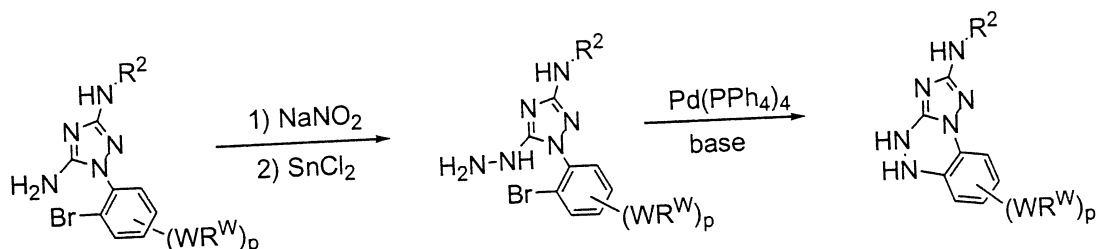


反應圖 4 及 5 敘述以下一般式化合物之合成：

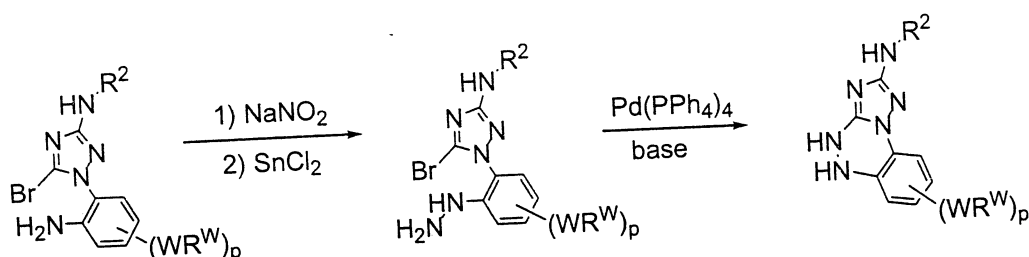


X = N, O

反應圖 4：



反應圖 5：



雖然本文已經敘述某些列舉之具體例，但應了解本發明之化合物可依據以上一般敘述之方法使用適當之起始物質製備。

5. 用途、調配物及投藥

醫藥可接受性組合物

如上述，本發明提供一種可抑制蛋白質激酶之化合物，且因此本化合物可用於治療包含(但不限)以下之疾病、失調及症狀：增生之疾病、心臟疾病、神經退化疾病、精神性疾病、自我免疫疾病、因器官移植造成之失調、發炎性疾病、免疫調節之疾病、病毒性疾病或骨骼疾病。較佳之具

體例中，該化合物可用於治療過敏、氣喘、糖尿病、阿茲海默氏症、Huntington's症、帕金森氏症、AIDS-產生之痴呆、肌萎縮性脊髓側索硬化症(AML, Lou Gehrig's症)、多發性硬化(MS)、精神分裂症、心肌肥大、在充血/局部缺血(例如中風)、禿頭、癌症、肝癌、因血管疾病包含心肌症、雲胞性纖維症、病毒性疾病、自我免疫疾病、動脈硬化、過動、牛皮癬、發炎、高血壓、心絞痛、腦血管收縮、神經末梢循環失調、早產、動脈硬化、血管痙攣(大腦血管痙攣、冠狀血管痙攣)、視網膜病、陽萎(ED)、AIDS、骨質疏鬆、Crohn's疾病及結腸炎、神經炎症及Raynaud's症。依較佳具體例，疾病、症狀及失調為動脈硬化、高血壓、陽萎(ED)、再充血/局部缺血(例如中風)或血管痙攣(大腦血管痙攣、冠狀血管痙攣)。

因此，本發明另一目的係提供一種醫藥可接受性組合物，其中此等組合物包括本文中所述之化合物，且視情況包括醫藥可接受性載體、佐藥或載劑。依特定具體例，此等組合物上可視情況包括一或多種額外之治療劑。

亦應了解某些本發明化合物可以供治療之游離形式存在，或以其治療上可接受之衍生物存在。依據本發明，醫藥可接受性衍生物包含(但不限)醫藥可接受性前藥、鹽、酯、該酯之鹽或投藥於需要之病患時可直接或間接提供本文中所述化合物或其代謝物或殘留物之任何其他加成物或衍生物。至於本文中所用之“醫藥可接受性鹽”係指適用於與人類或較低級動物之組織接觸而不會產生毒性、刺激、過敏

反應等，且同樣具有合理之效益/風險比之在醫藥判斷範圍中之鹽。“醫藥可接受性鹽”意指投藥於接受者時可直接或間接提供本發明化合物或其抗化性活性新陳代謝物或殘留物之本發明化合物任何無毒鹽或酯類之鹽。至於本文中所用之“其抗化性活性新陳代謝物或殘留物”意指其新陳代謝物或殘留物亦為FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次族(例如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK之抑制劑。

醫藥可接受性鹽為技藝中習知。例如，S. M. Berge等人於醫藥科學期刊(J. Pharmaceutical Sciences), 1977, 66, 1-19中詳述醫藥可接受性鹽，該文獻在此提出供參考。本發明化合物之醫藥可接受性鹽包含由適當之無機及有機酸及鹼衍生之鹽。醫藥可接受性無毒酸加成鹽之實例為胺基與無機酸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸或與有機酸如乙酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸形成之鹽，或藉由使用技藝中使用之其他方法如離子交換形成之鹽。其他醫藥可接受性鹽包含己二酸鹽、木質酸鹽、抗壞血酸鹽、門冬酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖醛酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸

鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫代氫酸鹽、對-甲苯磺酸鹽、十一烷磺酸鹽、戊酸鹽、等。由適當之鹼衍生之鹽包含鹼金屬、鹼土金屬、胺及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。本發明亦包含本文中揭示之化合物之任何鹼性含氮基之四級化。水或油溶性或可分散產物亦可藉由該四級化製備。代表性鹼或鹼土金屬鹽包含鈉、鋰、鉀、鈣、鎂等。其他適用之醫藥可接受性鹽包含無毒銨、季銨、及使用對等離子如鹵化物、氫氧化物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、低級烷基磺酸鹽及芳基磺酸鹽形成之胺陽離子。

如上述，本發明之醫藥可接受性組合物另包括醫藥可接受性載體、賦型劑或載劑，其用於本發明中包含任一種及所有溶劑、稀釋劑或其他液態載劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等滲壓劑、增稠劑或乳化劑、防腐劑、固體結合劑、潤滑劑等，且適用於期望之特殊劑型。Remington's 醫藥科學，第十六版，E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)揭示用於調配醫藥可接受性組合物所用之各種載體以及供其製備之已知技術。除任何慣用之載體介質範圍內與本發明化合物不相容外，如產生任何不期望之生物作用或依期望方式與醫藥可接受性組合物之任何其他化合物作用外，其用途均在本發明範圍中。可用作醫藥可接受性載劑之物質之部分實例包含(但不限)離子交換劑

、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白、如人類血清白蛋白、緩衝物質如磷酸鹽、甘油、山梨酸、或山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油醚混合物、水、鹽或電解質，如魚精蛋白硫酸鹽、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、矽膠、三矽酸鎂、聚乙烷基吡咯啉酮、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、羊毛脂、糖、如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物如羧基甲基纖維素鈉、乙基纖維素及纖維素乙酸酯；粉末狀特加康斯膠；麥牙；明膠、滑石；賦型劑如可可亞奶油及栓劑用蠟；油如花生油、棉子油、紅花油；芝麻油；橄欖油；玉米油及大豆油；二醇；如丙二醇及聚乙二醇；酯如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊膠；緩衝劑如氫氧化鎂及氫氧化鋁；藻膠；無熱源水；等滲壓食鹽水；Ringer's 溶液、乙醇、及磷酸鹽緩衝溶液，以及其他無毒可相容潤滑劑如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂，以及調色劑、離型劑、塗佈劑、增甜劑、加味劑及香料，防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中，依據調配者之判斷。

化合物及醫藥可接受性組合物之應用

在又另一目的，係提供一種治療或減輕增生疾病、心臟疾病、神經退化疾病、精神疾病、自我免疫疾病、器官移植產生之症狀、發炎性疾病、免疫調節之疾病、病毒疾病或骨骼疾病嚴重性之方法，包括將有效量之化合物或包括化合物之醫藥可接受性組合物投予其所需之標地物。依本發明之特定具體例，“有效量”之化合物或醫藥可接受性組

合物為對於治療或減輕增生疾病、心臟疾病、神經退化疾病、精神疾病、自我免疫疾病、器官移植產生之症狀、發炎性疾病、免疫調節之疾病、病毒疾病或骨骼疾病嚴重性有效之量。依據本發明之方法，化合物及組合物可使用對於治療或減輕增生疾病、心臟疾病、神經退化疾病、精神疾病、自我免疫疾病、器官移植產生之症狀、發炎性疾病、免疫調節之疾病、病毒疾病或骨骼疾病嚴重性有效之任何投藥量及投藥路徑投藥。所需之正確量隨著標地物而變，且依標地之物種、年齡及一般症狀、傳染之嚴重性、特殊劑量、其投藥路徑等而定。本發明之化合物較好依投藥之難易及劑型之均勻度調配。至於本文中所用之“單位劑型”一詞係指適用於欲治療病患之物理上非一體之單位藥劑。然而，應了解本發明化合物及組合物之全部每日劑量將由診斷之醫師在醫藥判斷之範圍內決定。任何特殊病患或生物之特定有效劑量將依各種因子而定包含欲治療之疾病及疾病之嚴重性、所用特定化合物之活性、使用之特定組合物、病患之年齡、體重、健康狀況、性別及飲食、投藥時間、投藥路徑、及所用特定化合物之分泌速率、治療期間、與所用化合物結合或相符之醫藥及醫藥技藝中習知之類似因素而定。至於本文中所用之“病患”一詞意指動物，較好為哺乳動物且最好為人類。

本發明之醫藥可接受性組合物可口服、直腸、非經腸胃、內漿胞網槽內、陰道內、腹膜內、局部(如藉由粉末、軟膏或滴劑)、頰內以口腔或鼻部噴劑投藥於人類及其他動物

，依欲治療之感染嚴重性而定。特定具體例中，本發明之化合物可以每天約0.01毫克/公斤至約50毫克/公斤，較好約1毫克/公斤至約25毫克/公斤之標地物體重之劑量口服或非經腸胃投藥，每日一或數次，以獲得所需療效。

口服投藥之液態劑型包含(但不限)醫藥可接受性乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及甘草劑。除活性化合物外，液態劑型可含技藝中慣用之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑、溶解劑及乳化劑如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧基醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺、油(尤其是棉子油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃基醇、聚乙二醇及山梨糖醇酐之脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀釋劑外，口服組合物亦可包含佐藥如濕潤劑、乳化及懸浮劑、增甜劑、加味劑及香料。

可注射製劑如無菌可注射水性或油性懸浮液可依據技藝，使用適用之分散或濕潤劑及懸浮劑調配。無菌注射製劑亦可為在無毒非經腸胃可接受之稀釋劑或溶液中之無菌注射溶液、懸浮液或乳液，例如在1,3-丁二醇中之溶液。可使用之可接受性載劑及溶劑為水、Ringer's溶液、U.S.P及等滲壓氯化鈉溶液。另外，通常使用無菌、固定油作為溶劑或懸浮介質。針對該目的，可使用任何溫和之固定油包含合成之單-或二甘油醚。另外，可注射之製劑中使用脂肪酸如油酸。

注射調配物可經消毒，例如經留住細菌之過濾器過濾，

或加入使用前可溶解或分散於消毒水或其他無菌可注射介質中之消毒固體組合物形式之消毒劑。

為延長本發明化合物之作用，通常需要減緩皮下或肌肉內注射之化合物之吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或無定型物質之液態懸浮液達成。化合物之吸收速率係依溶解速率而定，而溶解速率係依結晶大小及結晶形式而定。或者，非經腸胃投藥之化合物形式之延遲吸收係藉由將該化合物溶解或懸浮於油性載劑中達成。注射用儲槽形式係藉由形成化合物在生物可降解聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯中之微包封基質製備。依據化合物與聚合物之比以及所用特殊聚合物之性質，可控制化合物之釋出速率。其他生物可降解化合物之實例包含聚(原酯)及聚(酸酐)。儲槽注射調配物液藉由將化合物包封於與身體組織相容之脂質或微乳液中製備。

直腸或陰道投藥之組合物較好為可藉由將本發明之化合物與在常溫下為固體但在體溫下則為液體，因此可在直腸或陰道空隙內融化釋出活性化合物之適用無刺激性賦型劑或載劑如可可亞奶油、聚乙二醇或栓劑蠟混合製備。

口服投藥之固態劑型包含膠囊、錠劑、藥丸、粉末及細顆粒。該固態劑型中，活性化合物係與至少一種惰性、醫藥可接受性賦型劑或載劑如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或a)填料或延展劑如澱粉、乳糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸，b)結合劑如羧甲基纖維素、藻酸酯、明膠、聚乙烯基吡咯啉酮、蔗糖及阿拉伯膠，c)濕潤劑如甘油，d)崩解劑如瓊膠-

瓊膠、碳酸鈣、馬鈴薯及樹薯澱粉、藻酸、特定之矽酸鹽及碳酸鈉，e)溶液阻止劑如鏈烷，f)吸收加速劑如季胺化合物，g)潤濕劑如十四烷基醇及甘油單硬脂酸酯，h)吸收劑如高嶺土及膨潤土，及i)潤滑劑如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物混合。若為膠囊、錠劑及藥丸，則劑型亦可包括緩衝劑。

類似類型之固態組合物亦可使用該賦型劑如乳糖或牛奶糖以及高分子量聚乙二醇等，用作軟質或硬質填充明膠膠囊中之填料。錠劑、藥片、膠囊、藥丸及細顆粒之固態劑型可製備成包衣錠或殼如醫藥調配物技藝中已知之腸內包衣錠及其他包衣錠。其可視情況含有不透明劑，亦可為僅釋出活性成分之組合物，或者較好為視情況在腸道內為延遲方式。可使用之隱藏式組合物實例包含聚合物物質及蠟。亦可使用類似類型之固態組合物作為使用賦型劑如乳糖或牛奶糖以及高分子量聚乙二醇等之軟質及硬質填充明膠膠囊之填料。

該活性化合物亦可以上述一或多種賦型劑形成微包囊態。錠劑、糖衣錠、膠囊、丸劑及顆粒劑之固體劑型可以包衣劑及外殼製備，如醫藥調配領域悉知之腸膜包衣、釋出控制包衣及其他包衣。此固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑混合如蔗糖、乳糖或澱粉。此劑型在一般實務中亦可包括惰性稀釋劑以外之額外物質，如製錠潤滑劑及其他製錠助劑如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之例中，該劑型亦可包括緩衝劑。其又可含霧

濁劑且亦可為僅(或較好)在腸道某部分釋出活性成分(視情況以延緩釋出之方式)之組合物。可使用之具體組合物實例包含聚合物質及蠟。

局部或經皮投予本發明化合物之劑型包含軟膏、糊膏、乳霜、乳液、凝膠、粉劑、溶液、糖漿、吸入劑或貼劑。該活性成分在殺菌條件下與醫藥可接受性載劑及任何必須之保存劑或緩衝劑(若需要)混合。眼用調配物、耳滴劑及眼滴劑亦包含在本發明範圍內。此外，本發明包含經皮貼片之使用，其具有提供化合物以控制方式輸送至體內之其他優點。此劑型可藉由溶解或懸浮化合物於適當介質中而製得。亦可使用吸收促進劑以增進化合物通過皮膚。該速率可藉提供速率控制膜或藉由將化合物分散聚合物基質或凝膠中而予以控制。

如上所述，本發明化合物可作為蛋白質激酶之抑制劑。一具體例中，本發明化合物及組合物為FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次族(如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK之一或多種抑制劑，且因此不欲受理論限制，該化合物及組合物特別可用於治療或舒緩其中FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次族(如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK之一或多種活化作用與疾病、病況或失調有關聯之疾病、病況或失調之嚴重性。當FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次族(如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2及PKB)

、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK之一或多種與特定疾病、病況或失調有關，則該疾病、病況或失調亦可稱為“FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次族(如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK-調節疾病”或疾病病徵。據此，另一方面，本發明提供一種治療或舒緩其中FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次族(如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK之一或多種活化作用與疾病、病況或失調有關聯之疾病、病況或失調之嚴重性之方法。

本發明中使用化合物作為FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次族(如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK之抑制劑之活性可於體外、體內或於細胞株內分析。體外分析包含測定活化FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次族(如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK之磷酸化活性或ATP酶活性之抑制作用之分析。或者體外分析可定量該抑制劑結合至FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次族(如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK之能力。抑制劑結合可藉由在結合、單離該抑制劑/FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次族(如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK錯合物之前放射標記該抑制劑並測定放

射標記結合量予以測量。或者，抑制劑結合可藉進行競爭性實驗而測定，其中新的抑制劑以結合至已知放射配位體之FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次族群(如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK培育。

本文所用之“可測量之抑制”意指在包括該組合物及FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次族(如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK激酶之樣品與包括FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次族(如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK激酶但無該組合物之相等樣品之間，FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次族(如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK活性有可測量地變化。

本文所用之“FLT-3-調節之疾病”意指其中已知FLT-3族激酶扮演重要角色之任何疾病或其他有害病況。此病況包含(但不限於)造血失調，尤其是急性骨髓性白血病(AML)、急性前骨髓細胞白血病(APL)及急性淋巴細胞白血病(ALL)。

依據另一具體例，本發明提供一種治療或舒緩病患中FMS-調節之疾病或病況之嚴重性之方法，包括對該病患投予本發明組合物之步驟。

本文所用之“FMS-調節之疾病”意指其中FMS族激酶已知扮演重要角色之任何疾病或其他有害病況。此病況包含(但

不限於)癌症(包含但不限於卵巢癌、子宮內膜及乳癌)、發炎失調及高血壓。

依據另一具體例，本發明提供一種治療或舒緩病患中c-KIT-調節之疾病或病況之嚴重性之方法，包括對該病患投予本發明組合物之步驟。

本文所用之“c-KIT-調節之疾病”意指其中c-KIT族群激酶已知扮演重要角色之任何疾病或其他有害病況。此病況包含(但不限於) AML、慢性骨髓白血病(CML)、著色性尋麻疹、補型大細胞淋巴瘤、ALL、胃腸道基質腫瘤(GIST)、T-細胞淋巴瘤、腺樣細胞質癌瘤、血管肉瘤、子宮內膜癌瘤、小細胞肺癌瘤、前列腺癌、卵巢癌、乳癌瘤、甲狀腺癌瘤、惡性黑色素瘤及結腸癌瘤。

依據另一具體例，本發明提供一種治療或舒緩病患中CDK-2-調節之疾病或病況之嚴重性之方法，包括對該病患投予本發明組合物之步驟。

本文所用之“CDK-2-調節之疾病”意指其中CDK-2已知扮演重要角色之任何疾病或其他有害病況。據此，該等化合物可用以治療已知可受CDK-2激酶活性影響之疾病或病況。此疾病或病況包含癌症、阿茲海默氏疾病、再阻塞、血管形成、絲球體腎炎、巨細胞病毒、HIV、疱疹、牛皮癬、動脈硬化、禿髮及自動免疫疾病如風濕性關節炎、病毒感染、神經退化失調、與胸腺細胞之細胞凋亡有關之失調或因細胞循環尤其是G₁期發展至S期之向下調節所引起之增殖性失調。

依據另一具體例，本發明提供一種治療或舒緩病患中 GSK-3-調節之疾病或病況之嚴重性之方法，包括對該病患投予本發明組合物之步驟。

依據另一具體例，本發明提供一種治療或舒緩病患中 Src-調節之疾病或病況之嚴重性之方法，包括對該病患投予本發明組合物之步驟。

本文所用之“Src-調節之疾病”意指其中 Src 激酶扮演重要角色之任何疾病或其他有害病況。此疾病或病況包含(但不限於)癌症，如結腸、乳房、肝臟及胰臟癌症、自動免疫疾病如移植排斥、過敏、風濕性關節炎、白血癌、骨骼再造疾病如骨質疏鬆症及病毒疾病如 B 型肝炎感染。

依據另一具體例，本發明提供一種治療或舒緩病患中 Syk-調節之疾病或病況之嚴重性之方法，包括對該病患投予本發明組合物之步驟。

本文所用之“Syk-調節之疾病”或“Syk-調節病況”意指其中 Syk 蛋白質激酶已知扮演重要角色之任何疾病或其他有害病況。此疾病或病況包含(但不限於)過敏失調，尤其是氣喘。

本文所用之“JAK-調節之疾病”意指其中 JAK 族激酶已知扮演重要角色之任何疾病或其他有害病況。此病況包含(但不限於)免自反應如過敏或 I 型過度敏感反應、氣喘、自動免疫疾病如移植排斥、移植物對宿主疾病、風濕性關節炎、肌萎縮性側索硬化及多發性硬化、神經退化失調如 Familial 肌萎縮性側索硬化 (FALS) 以及實心及血液惡質病如白血癌

及淋巴瘤。

本文所用之“PDK1-調節之病況”或“疾病”意指其中PDK1已知扮演重要角色之任何疾病或其他有害病況。該名詞“PDK1-調節之病況”或“疾病”亦意指藉PDK1抑制劑治療而舒緩之該等疾病或病況。PDK1-調節之疾病或病況包含(但不限於)增殖失調及癌症。較好，該癌症係選自胰臟、前列腺或卵巢癌。

本文所用之“PKA-調節之病況”或“疾病”意指其中PKA已知扮演重要角色之任何疾病或其他有害病況。該名詞“PKA-調節之病況”或“疾病”亦意指藉PKA抑制劑治療而舒緩之該等疾病或病況。PKA-調節之疾病或病況包含(但不限於)增殖失調及癌症。

本文所用之“p70^{S6K}-調節之病況”或“疾病”意指其中p70^{S6K}已知扮演重要角色之任何疾病或其他有害病況。該名詞“p70^{S6K}-調節之病況”或“疾病”亦意指藉p70^{S6K}抑制劑治療而舒緩之該等疾病或病況。p70^{S6K}-調節之疾病或病況包含(但不限於)增殖失調如癌症及結節硬化。

本文所用之“GSK-3-調節之疾病”意指其中GSK-3已知扮演重要角色之任何疾病或其他有害病況。該疾病或病況包含(但不限於)自動免疫疾病、發炎疾病、代謝、神經學及神經退化疾病(如阿茲海默氏疾病、亨丁頓氏疾病、帕金森氏疾病及基底神經節移動失調、舞蹈病、肌緊張不足、威爾森疾病、皮克疾病、額葉退化、神經軸上麻痺(PSP)、Creutzfeldt-Jakob疾病、taupathology及皮質基質退化(CBD))

、精神失調(如精神分裂症、AIDS-相關痴呆、抑鬱、兩極性失調及焦慮失調)、心臟血管疾病、過敏、氣喘、糖尿病、肌萎縮性側索硬化(AML, Lou Gehrig's疾病)、多發性硬化(MS)、心肌細胞肥大、再灌注/絕血、中風及禿髮。

本文所用之“ROCK-調節之病況”或“疾病”意指其中 ROCK 已知扮演重要角色之任何疾病或其他有害病況。該名詞“ROCK-調節之病況”或“疾病”亦意指藉 ROCK 抑制劑治療而舒緩之該等疾病或病況。此疾病包含(但不限於)高血壓、心絞痛、腦血管收縮、氣喘、末梢循環失調、早產、癌症、勃起功能失調、動脈硬化、痙攣(腦血管痙攣及冠狀血管痙攣)、視網膜病(如青光眼)、發炎失調、自動免疫失調、AIDS、骨質疏鬆症、心肌肥大、絕血/再灌注引發之損傷及內皮功能失調。

其他具體例中,本發明有關一種對需要之病患增進糖原質合成及/或降低血糖量之方法,包括對該病患投予有效量之包括式I化合物之組合物。此方法尤其可用於糖尿病病患。

另一具體例中,本發明有關一種於需要之病患中抑制過度磷醯化之Tau蛋白質產生之方法,包括對該病患投予有效量之包括式I化合物之組合物。此方法尤其可用於治癒或減緩阿茲海默氏疾病之發展。

又另一具體例中,本發明有關一種於需要之病患中抑制 β -卡特因(catenin)之磷醯化作用之方法,包括對該病患投予有效量之包括式I化合物之組合物。此方法尤其可用於治療精神分裂症。

亦需了解本發明之化合物及醫藥可接受性組合物可用於組合療法，亦即該化合物及醫藥可接受性組合物可與一或多種其他所需療法或醫藥程序同時、之前或之後投藥。在組合療程中使用之特定組合療法(治療或程序)將考慮所需療法及/或程序與欲達成之所需治療效果之相容性。亦需了解所用之療法可對相同失調達到所需效果(例如本發明化合物可與用以治療相同失調之其他藥劑同時投藥)，或其可達成不同效果(如控制任何不利效果)。如本文所用者，正常投藥以治療或預防特定疾病或病況之其他治療劑稱為“對欲治療之疾病或病況為適宜者”。

例如，化學療法藥劑或其他抗增殖藥劑可與本發明化合物組合以治療增殖疾病及癌症。已知化學療法藥劑實例包含(但不限於)例如可與本發明之抗癌藥劑組合使用之其他療法或抗癌藥劑，包含手術、放射療法(於少數例中，為 γ -放射療法、中子束放射療法、電子束放射療法、質子療法、短療法及全身性放射活性同位素)、內分泌療法、生物反應改質劑(干擾素、介白素及腫瘤壞死因子(TNF))、發熱及寒冷療法、使任何不利作用弱化之藥劑(如止吐劑)及其他認可之化學療法藥劑包含(但不限於)烷化藥劑(氮芥、苯丁酸氮芥、環磷醯胺、苯丙胺酸氮芥、愛芙醯胺(Ifosfamide))、抗代謝劑(胺甲喋呤)、嘌呤拮抗劑及嘧啶拮抗劑(6-氫硫基嘌呤、5-氟脲嘧啶、阿糖胞苷、慶醯塔濱(Gemcitabine))、紡垂體毒素(長春鹼、長春新鹼、異長春鹼、帕克利塔希(Paclitaxel))、鬼白脂素(愛托塞(Etoposide)、愛爾諾酞肯

(Irinotecan)、托普肯(Topotecan)、抗生素(多索鹵濱(Doxorubicin)、博來黴素、絲裂酶素)、亞硝基尿素(卡母汀(Carmustine)、羅母汀(Lomustine))、無機離子(順氯胺鉑、順碳胺鉑)、酵素(天冬胺酸酶)及荷爾蒙(坦默希分(Tamoxifen)、鹵普來(Leuprolide)、氟他醯胺(Flutamide)及脈葛醇(Megestrol))、GleevecTM、阿霉素、地塞米松(dexamethasone)及環磷醯胺。更新之癌症療法之更現代討論參見<http://www.nci.nih.gov/>，FDA認可之腫瘤學藥物列表見於<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>及默克手冊第17版1999，其整個內容併入本文供參考。

可與本發明抑制劑組合使用之藥劑其他實例包含(但不限於)：治療阿茲海默氏疾病如Aricept[®]及Exelon[®]；治療帕金森氏疾病如L-DOPA/卡必多胺(carbidopa)、因塔卡酮(entacapone)、羅吡咯(ropinrole)、帕米普縮(pramipexole)、溴利汀(bromocriptine)、普葛來(pergolide)、催己酚地(trihexephendyl)及胺鎂他啉(amantadine)；治療多發性硬化(MS)之藥劑如 β 干擾素(如Avonex[®]及Rebif[®])、Copaxone[®]及米托森酮(mitoxantrone)；治療氣喘如舒喘寧(albuterol)及Singular[®]；治療精神分裂症之藥劑如奇普塞(zyprexa)、利普代(risperdal)、舒羅奎(seroquel)及鹵派醇(haloperidol)；消炎劑如皮質甾類、TNF阻斷劑、IL-1 RA、氮硫嘌呤、環磷醯胺及硫沙井(sulfasalazine)；免疫調節及免疫抑制劑如環胞素、塔羅母(tacrolimus)、雷帕霉素(rapamycin)、酚霉酸酯默氟替(mycophenolate mofetil)、干擾素、皮質甾類、環磷醯胺、氮硫嘌呤及硫沙井；親神經因子如乙醯膽鹼酶

抑制劑、MAO抑制劑、干擾素、抗驚厥劑、離子通道阻斷劑、利鹵唑(riluzole)及抗帕金森氏劑；治療心臟血管疾病之藥劑如 β -阻斷劑、ACE抑制劑、利尿劑、硝酸鹽、鈣通道阻斷劑及絲達汀(statins)；治療肝疾病之藥劑如皮質甾類、硝膽胺、干擾素及抗病毒劑；治療血液失調之藥劑如皮質甾類、抗-白血病劑及生長因子；及治療免疫缺乏失調之藥劑如 γ 球蛋白。

本發明組合物中存在之其他治療劑之量將不超過僅包括該活性劑之組合物中正常投藥之量。較好，本發明組合物中額外治療劑之量將為僅包括該活性劑之組合物中正常投藥之量之約50%至100%。

本發明化合物或其醫藥可接受性組合物亦可併入用以塗佈可植入醫藥裝置之組合物中，如義肢、人工閥、血管移植物、移植膜及導尿管。據此，本發明另一目的包含一種用以塗佈可植入裝置之組合物，包括上述揭示之本發明化合物及在本文一類及次一類中包括適於塗佈該可植入裝置之載劑。又其他方面，本發明包含以一種組合物塗佈之可植入裝置，該組合物包括上述揭示之本發明化合物及在本文一類及次一類中包括適於塗佈該可植入裝置之載劑。

例如血管移植物已用於克服再阻塞(損傷後之血管壁再度窄化)。然而，使用一植物或其他可植入裝置之病患有可能形成凝血或血小板活化之危險。該等不期望之作用可藉包括激酶抑制劑之醫藥可接受性組合物預先塗佈該裝置而避免或緩和。適宜塗覆劑及經塗佈之可植入裝置之一般製備述於美國專利6,099,562；5,886,026；及5,304,121。該塗覆劑

典型上為生物可相容聚合材料如水凝膠聚合物、聚甲基二矽氧烷、聚己內酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯乙酸乙烯酯及其混合物。該塗覆劑視情況又可由氟矽酮、多糖、聚乙二醇、磷脂質或其組合之適宜上塗層予以覆蓋以賦予組合物之經控制釋出特性。

本發明另一方面有關在生物樣品或病患中抑制FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次族(如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK活性之方法，該方法包括對病患投予或使該生物樣品與式I化合物或包括該化合物之組合物接觸。本文所用之“生物樣品”包含(但不限於)細胞培養物或其萃取物；由哺乳類所得之活檢體材料或其萃取物；及血液、唾液、尿液、排泄物、精液、淚液或其他體液或其萃取物。

於生物樣品中抑制FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次族(如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK激酶活性之作用可用於本技藝已知之各種目的。此目的實例包含(但不限於)輸血、器官移植、生物樣品儲存及生物分析。

實例

A)本發明列舉化合物之合成：

一般式I之化合物係依據以下一般程序(參考反應圖1及2)製備：

將起始物質(Q)溶於2-丙醇中成為1M溶液，且加熱至100℃。接著將胺添加於熱混合物中且於密封管中攪拌1小時。HPLC顯示反應完全且濃縮至乾。樣品再於Combiflash正常

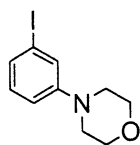
相系統上純化。溶劑系統為二氯甲烷：甲醇。於0%甲醇開始，且於一段時間內增加至最大10%甲醇，依化合物性質而定。

將起始物質(A)溶於2-丙醇中成為1M溶液。再於溶液中添加1當量之(B)。反應於密封管中及100℃下進行隔夜。當聯胺為HCl鹽時，添加1當量之三乙胺。

反應如下列操作：將反應濃縮至乾，進行LC/MS以測定反應是否完全。將產物殘留物溶於甲醇中且經預處理之SCX管洗滌。產物再以甲醇/氨溶液溶離。將該溶液濃縮至乾，且以Gilson逆相製備用層析純化。

以下實例列舉各種起始物質及本發明化合物之合成。以下各組程序係列出以本發明方法製備之特定列舉化合物。

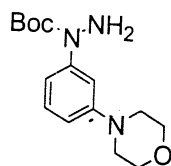
實例 1



4-(3-碘-苯基)-嗎啉：在氮氣中，於含1,3-二碘苯(5.05克，15.3毫莫耳)之異丙醇(16毫升)溶液中添加嗎啉(1.33克，1.33毫升，15.3毫莫耳)、磷酸鉀(6.50克，30.6毫莫耳)、乙二醇(1.90克，1.70毫升，30.6毫莫耳)及碘化銅(I)(146毫克，0.765毫莫耳)。混合物在80℃下加熱15小時，且冷卻至室溫。過濾移除固體且濃縮溶液。殘留物以矽膠管柱純化，以EtOAc：己烷(5至25%EtOAc)溶離，獲得無色油狀4-(3-碘-苯基)-嗎啉(1.81克，41%)。MS (ES⁺): m/z=290.0; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.15 (t, 4H), 3.85 (t, 4H), 6.87 (dd, 1H),

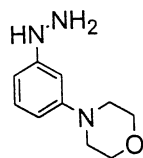
6.96-7.00 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H)。

實例 2



N-(3-嗎啉-4-基-苯基)-聯胺羧酸第三丁酯：在氮氣中於含4-(3-碘-苯基)-嗎啉(1.81克，6.26毫莫耳)之DMF (6.5毫升)溶液中添加胼基甲酸第三丁酯(993毫克，7.52毫莫耳)、碘化銅(I)(59.5毫克，0.313毫莫耳)、1,10-菲繞啉(113毫克，0.626毫莫耳)及碳酸鉍(2.85克，8.77毫莫耳)。混合物於80℃下加熱18小時，再冷卻至室溫。添加水(100毫升)且以乙酸乙酯萃取混合物。有機層以MgSO₄脫水，濃縮。殘留物以EtOAc：己烷(25至50% EtOAc)溶離之矽膠管柱層析純化，獲得黃色油狀N-(3-嗎啉-4-基-苯基)-聯胺羧酸第三丁酯(1.14克，62%)。MS (ES⁺): m/z=294.2. ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 1.44 (s, 9H), 3.06 (t, 4H), 3.73 (t, 4H), 4.97 (s, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H)。

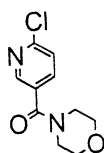
實例 3



(3-嗎啉-4-基-苯基)-聯胺HCl鹽：於含N-(3-嗎啉-4-基-苯基)-聯胺羧酸第三丁酯(468毫克，1.60毫莫耳)之甲醇(20毫升)溶液中添加含4N HCl之二噁烷溶液(10毫升)。混合物在室溫下攪拌隔夜，接著濃縮獲得黃色固態(3-嗎啉-4-基-苯

基)-聯胺 3 HCl 鹽 (484 毫克, 100%)。MS (ES+): m/z =194.1; ^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz): δ 3.60-3.71 (m, 4H), 4.06-4.15 (m, 4H), 7.06 (d, 1H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 1H)。

實例 4

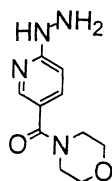


(6-氯-吡啶-3-基)-嗎啉-4-基-甲酮：於含 6-氯-菸鹼鹽氯 (0.540 克, 3.07 毫莫耳) 之二氯甲烷 (10 毫升) 溶液中添加嗎啉 (0.294 克, 1.1 當量), 接著添加三乙胺 (904 微升, 2.2 當量)。反應於室溫下攪拌隔夜, 獲得 (6-氯-吡啶-3-基)-嗎啉-4-基-甲酮。沒有起始物質 6-氯-菸鹼鹽氯 殘留, 且質譜儀顯示正確之 M^+ 離子。進行水溶液終止反應, 且將粗物質用於下一步驟中。水溶液終止反應後獲得稱重 0.610 克 (88% 產率) 之粗殘留物 (6-氯-吡啶-3-基)-嗎啉-4-基-甲酮。

同樣的製備以下化合物：

名稱	MS(M+H)	反應時間 (HPLC 法)	^1H -NMR 500 MHz (溶劑)
(6-氯-吡啶-3-基)-嗎啉 -4-基-甲酮	226.99	3.15	
(6-氯-吡啶-3-基)-(4- 甲基-哌啶-1-基)-甲酮	239.95	1.0	
6-氯-N-(2-二甲基氨基 -乙基)-菸鹼鹽胺	227.97	1.26	

實例 5

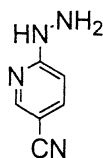


(6-聯胺基-吡啶-3-基)-嗎啉-4-基-甲酮：於含(6-氯-吡啶-3-基)-嗎啉-4-基-甲酮(0.649克，2.86毫莫耳)之乙醇(6毫升)中添加0.270微升(3.0當量)聯胺，接著添加三乙胺438.9微升(1.1當量)。反應在100℃下攪拌隔夜，獲得(6-聯胺基-吡啶-3-基)-嗎啉-4-基-甲酮。反應經過濾再濃縮至乾。獲得稱重0.372克(76%產率)之粗殘留物(6-聯胺基-吡啶-3-基)-嗎啉-4-基-甲酮。

同樣的製備以下化合物：

名稱	MS (M+H)
(6-聯胺基-吡啶-3-基)-嗎啉-4-基-甲酮	222.92
(6-聯胺基-吡啶-3-基)-(4-甲基-哌啶-1-基)-甲酮	236.00
N-(2-二甲基胺基-乙基)-6-聯胺基-菸鹼醯胺	224.01

實例 6



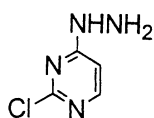
6-聯胺基-菸鹼腈(CF#H-1)：使6-氯-菸鹼腈(2.77克，20毫莫耳)及聯胺水合物(15毫升)之混合物在100℃下攪拌3小時

且蒸發。殘留物懸浮於乙醚中且過濾，再懸浮於碳酸氫鈉溶液中且過濾，以水洗滌，且乾燥獲得褐色固態6-聯胺基-菸鹼腈(1.25克，46%產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz) 8.59 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.44 (s, 2H) ppm; MS (FIA) 135.1 (M+H)。

同樣的製備以下化合物：

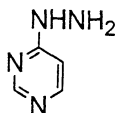
名稱	$^1\text{H-NMR}$
苯并噻唑-2-基-聯胺	(DMSO- d_6 , 500 MHz) 8.58 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.36 (t, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.86 (s, 2H) ppm
(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-聯胺	(DMSO- d_6 , 500 MHz): 8.04 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.25 (s, 2H)

實例 7



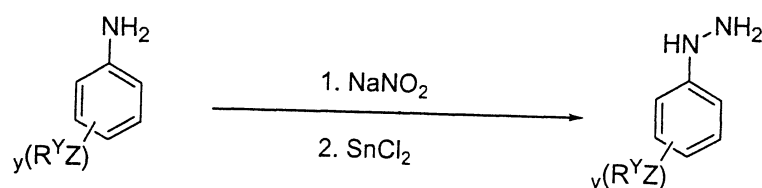
(2-氯-嘓啶-4-基)-聯胺：於含2,4-二氯嘓啶(1.49克，10.0毫莫耳)之乙醇(25毫升)溶液中添加三乙胺(2.02克，2.78毫升，20.0毫莫耳)及聯胺(321毫克，0.321毫升，10.0毫莫耳)。混合物在室溫下攪拌2小時。加水且以二氯甲烷萃取混合物。有機層以 MgSO_4 脫水、濃縮。殘留物以甲醇：二氯甲烷(2至5%甲醇)溶離之以矽膠管柱層析純化，獲得白色固態(2-氯-嘓啶-4-基)-聯胺(330毫克，23%)。MS (ES $^+$): m/z =144.9。

實例 8

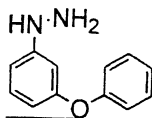


嘧啶-4-基-聯胺：於含(2-氯-嘧啶-4-基)-聯胺之甲醇溶液中添加甲酸銨及Pd/C(10%)。混合物在55°C下加熱15小時。混合物冷卻至室溫及過濾，且濃縮濾液。加水且以二氯甲烷萃取混合物。有機層以MgSO₄脫水且濃縮，獲得黃色固態嘧啶-4-基-聯胺(62.0毫克，25%)。MS (ES⁺): m/z=111.3; ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ 6.79 (s, br., 1H), 8.06 (d, 1H), 8.39 (s, 1H)。

反應圖6



實例9



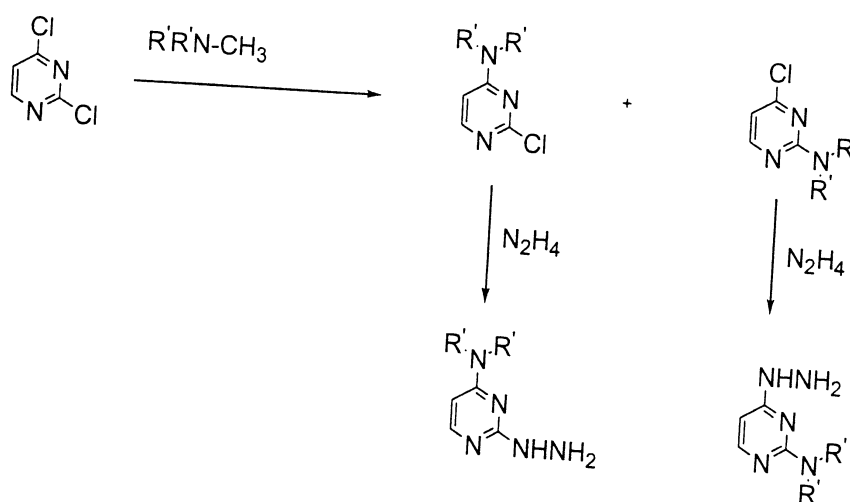
(3-苯氧基-苯基)-聯胺：在0°C下於含3-苯氧基-苯基苯胺(2.32克，12.5毫莫耳)之甲醇(5毫升)、水(10毫升)及濃HCl(3毫升)之溶液中快速滴加含硝酸鈉(0.87克，12.7毫莫耳)之水(2毫升)溶液。反應攪拌10分鐘，接著快速滴加含氯化錫二水合物(6.77克，30毫莫耳)之濃HCl(25毫升)0°C溶液。反應攪拌1小時，以6N NaOH及碳酸氫鈉調整pH至~7，再經以1：3甲醇：二氯甲烷洗滌之矽藻土過濾。分離濾液且以1：3

甲醇：二氯甲烷(2x)萃取水相。合併之有機層以硫酸鈉脫水，蒸發再以35：65乙酸乙酯：己烷溶離之快速層析(SiO_2)純化，獲得橘色油狀(3-苯氧基-苯基)-聯胺(1.78克，71%產率)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) 7.30 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.52 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.45 (m, 1H) 5.2 (br 1H), 3.5 (br 2H) ppm; MS (FIA) 201.1 (M+H); HPLC (方法A) 2.887分鐘。

同樣的製備以下化合物：

名稱	MS(M+H)	HPLC 方法 A	$^1\text{H-NMR}$
(2-氟-4-碘-苯基)-聯胺	253.0	2.373	(CDCl_3 , 500 MHz) 7.28 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.82 (t, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.49 (s, 2H) ppm

反應圖 7



實例 10

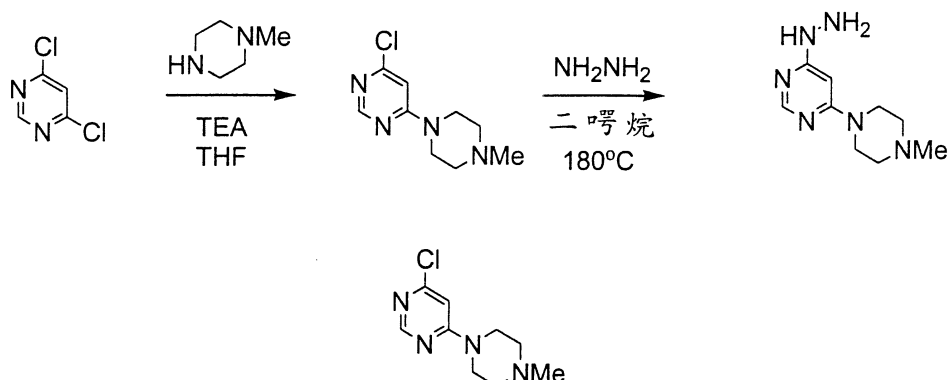


4-氯-2-哌啶-1-基-嘧啶及2-氯-4-哌啶-1-基-嘧啶：此等中間物係依據 K. Yoshida 等人，J. Chem. Soc. Perkins Transactions I., (1992), 919-922之程序製備。使含2,4-二氯嘧啶(4.00克，26.8毫莫耳)及1-甲基-哌啶(3.25毫升，29.5毫莫耳)之1,4-二噁烷(60毫升)溶液在100℃下攪拌3天，接著冷卻且蒸發。以15：85乙酸乙酯：己烷溶離之快速層析(SiO₂)純化，獲得淡黃色固態4-氯-2-哌啶-1-基-嘧啶(0.58克，12%產率)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) 8.06 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 3.70 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.53 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 198.1 (M+H); HPLC (方法A) 3.550分鐘及白色固態2-氯-4-哌啶-1-基-嘧啶(1.87克，38%產率)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) 8.01 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 3.65 (m, 4H), 1.73 (m, 2H), 1.65 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 198 (M+H); HPLC (方法A) 2.583分鐘。

同樣的製備以下化合物：

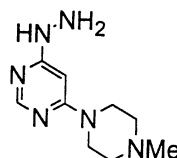
名稱	MS(M+H)	HPLC 方法 A	¹ H-NMR
4-氯-2-(4- 甲基-哌啶 -1-基)-嘧啶	213.2	2.326	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 8.30 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 3.70 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 2.21 (s, 3H) ppm

反應圖 8



4-氯-6-(4-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶

將4,6-二氯嘧啶(2克, 13.4毫莫耳)及N-甲基哌啶(1.5毫升, 13.4毫莫耳)伴隨TEA (1.9毫升, 13.4毫莫耳)溶於20毫升THF中, 且攪拌18小時。蒸發THF且添加10毫升水, 再以DCM萃取。DCM以硫酸鈉脫水, 經過濾且蒸發, 獲得2.4克黃色蠟狀固態4-氯-6-(4-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶, 其不經純化使用。



[6-(4-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-聯胺

使4-氯-6-(4-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶(200毫克, 0.94毫莫耳)及聯胺水合物(200微升, 4毫莫耳)於Personal Chemistry微波爐中加熱至180°C 6分鐘。蒸發溶劑獲得黃棕色結晶狀[6-(4-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-聯胺, 其不經純化使用。

同樣的製備以下化合物：

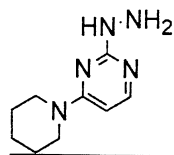
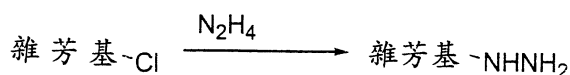
(6-嗎啉-4-基-嘧啶-4-基)-聯胺	MS ES+ 196.2
N'-(6-聯胺基-嘧啶-4-基) -N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺	MS ES+ 197.1
[1-(6-聯胺基-嘧啶-4-基)- 吡咯啶-3-基]-二甲基-胺	MS ES+ 223.2

實例 11

[6-(4-乙基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-聯胺

溶於20毫升異丙醇中之4,6-二氯嘧啶(1.1克，7.4毫莫耳)中添加碳酸鉀(2克，15毫莫耳)及N-乙基哌啶(843毫克，7.4毫莫耳)。在室溫下攪拌18小時，接著添加聯胺(1.6克，50毫莫耳)，且加熱至回流22小時。冷卻且過濾，再自濾液蒸發溶劑。將殘留物置於20毫升沸騰乙腈中且過濾。冷卻後，形成白色沉澱物。經過濾獲得約1克白色固態[6-(4-乙基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-聯胺(60%)。MS ES+ 223.2。

反應圖 9



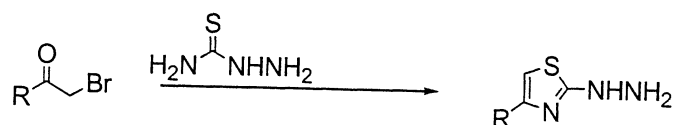
(4-哌啶-1-基-嘧啶-2-基)-聯胺：標題化合物如實例10中所述般製備：¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 7.82 (br, 1H), 7.74 (br, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.45 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 194.2 (M+H); HPLC (方法

A) 0.648分鐘。

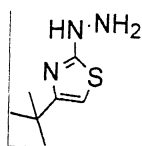
同樣的製備以下化合物：

名稱	MS (M+H)	HPLC 方法 A	¹ H-NMR
(2-哌啶-1-基-嘧啶-4-基)-聯胺	194.2	2.213	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 7.79 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.04 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.54 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.48 (m, 4H) ppm
[甲基-(哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-聯胺	209.2	2.335	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 7.8 (m, 2H), 4.8 (br, 2H), 4.2 (br, 1H), 3.63 (m, 4H), 2.29 (m, 4H), 2.18 (s, 3H) ppm

反應圖 10



實例 12：



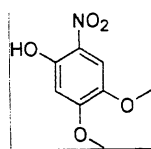
(4-第三丁基-噻唑-2-基)-聯胺：使含 1-溴-3,3-二甲基-丁-2-酮(1.35 毫升，10 毫莫耳)及硫代-半卡巴肼(0.91 克，10 毫莫耳)之乙醇(35 毫升)混合物回流 1.5 小時且蒸發。以快速層析(SiO₂)純化，獲得橘色固態(4-第三丁基-噻唑-2-基)-聯胺

(1.01克，59%產率)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 9.0 (br, 1H), 7.3 (br, 2H), 6.37 (s, 1H), 1.22 (s, 9H) ppm; MS (LC-MS) 172.1 (M+H); HPLC (方法A) 2.520分鐘。

同樣的製備以下化合物：

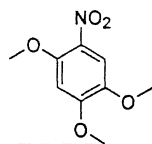
名稱	MS (M+H)	HPLC 方法 A	¹ H-NMR
(4-乙基-噻唑-2-基)-聯胺	144.0		(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 8.21 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.44 (q, 2H), 1.11 (t, 3H) ppm
(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-聯胺	184.1	2.194	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 8.92 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.04 (s, 2H) ppm
(4-苯基-噻唑-2-基)-聯胺	166.1	2.008	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 9.0 (br, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.98 (t, 1H), 5.03 (s, 2H) ppm

實例 13



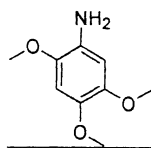
4,5-二甲氧基-2-硝基-酚：在0℃及氮氣中，於含4,5-二甲氧基-2-硝基-苯醛(3.75克，14.2毫莫耳)之二氯甲烷(75毫升)溶液中添加間-氯過氧苯甲酸(純度75%，4.90克，28.4毫莫

耳)，接著添加三氟乙酸(1.05毫升，14.2毫莫耳)。反應在室溫下攪拌18小時，接著冷卻至0℃。以5%亞硫酸氫鈉溶液使過量試劑終止反應，且以過濾移除沉澱物，以二氯甲烷洗滌。濾液之有機相以碳酸氫鈉及食鹽水洗滌，經脫水(硫酸鈉)且蒸發，獲得黃色固體。將該中間物懸浮於甲醇(50毫升)中，以2N NaOH (16毫升，32毫莫耳)處理，且在室溫下攪拌1小時。反應以1N HCl酸化且過濾，以甲醇洗滌，獲得鮮黃色固態4,5-二甲氧基-2-硝基-酚(2.00克，產率71%)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) 11.0 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 197.9 (M-H); HPLC (方法A) 3.357分鐘。



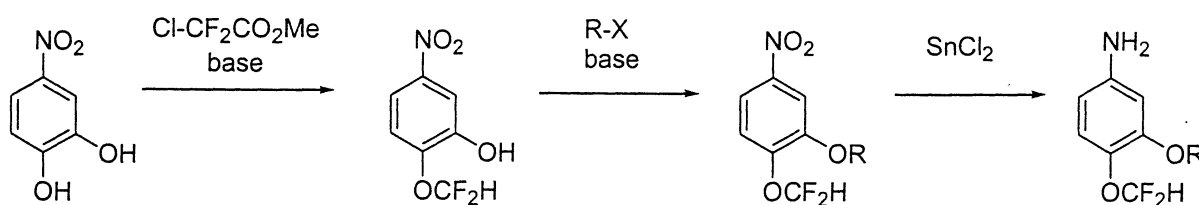
1,2,4-三甲氧基-5-硝基-苯：將含4,5-二甲氧基-2-硝基-酚(2.00克，10毫莫耳)、碳酸鉀(2.76克，20毫莫耳)及碘甲烷(0.75毫升，12毫莫耳)之DMF混合物置於密封管中，且在75-80℃下加熱20小時。使反應冷卻且經矽藻土過濾，以乙酸乙酯洗滌。濾液以水(第一次之洗滌亦以乙酸乙酯逆萃取)、碳酸氫鈉及食鹽水洗滌，經脫水(硫酸鈉)且蒸發。以1:1乙酸乙酯:己烷溶離之快速層析(SiO₂)純化，獲得黃色固態1,2,4-三甲氧基-5-硝基-苯(1.20克，產率57%)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.53 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 214.1 (M+H); HPLC

(方法 A) 3.253 分鐘。

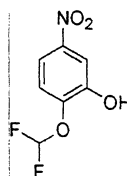


2,4,5-三甲氧基-苯基胺：在 65-70°C 下攪拌含 1,2,4-三甲氧基-5-硝基-苯 (1.20 克，5.63 毫莫耳) 及氯化錫二水合物 (3.81 克，16.9 毫莫耳) 之乙酸乙酯 (50 毫升) 20 小時。使反應冷卻且以碳酸氫鈉小心的中和，且經矽藻土過濾。有機相以食鹽水洗滌，經脫水 (硫酸鈉) 且蒸發。以 3:7 乙酸乙酯: 己烷溶離之快速層析 (SiO₂) 純化，獲得褐色固態 2,4,5-三甲氧基-苯基胺 (0.56 克，產率 54%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 6.57 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (s, 3H) ppm; HPLC (方法 A) 2.163 分鐘。

反應圖 11



實例 14

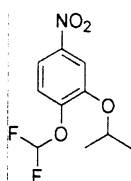


2-二氟甲氧基-5-硝基-酚：在 90°C 下加熱含 4-硝基苯-1,2-二醇 (4.18 克，27.1 毫莫耳)、氯二氟乙酸甲酯 (3.0 毫升，28.5

毫莫耳)及碳酸鉀(11.05克, 33.9毫莫耳)之DMF (75毫升)溶液24小時。使反應冷卻、蒸發且以乙酸乙酯稀釋。產物以1N NaOH萃取二次, 合併之水相經酸化、以乙酸乙酯萃取(二次), 且有機層以水(二次)及食鹽水洗滌, 經脫水(硫酸鈉)且蒸發。以2:8乙酸乙酯:己烷溶離之快速層析(SiO_2)純化, 獲得鮮黃色固態2-二氟甲氧基-5-硝基-酚(1.50克, 產率27%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) 10.9 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.28 (t, 1H) ppm; MS (FIA) 204.1 (M-H); HPLC (方法A) 3.307分鐘。

同樣的製備以下化合物:

名稱	編號	MS (M+H)	HPLC 方法 A	$^1\text{H-NMR}$
2-異丙 氧基-5- 硝基-酚	CF# N-3	198.1	3.474	(DMSO-d_6 , 500 MHz) 9.87 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.76 (m, 1H), 1.31 (d, 6H) ppm

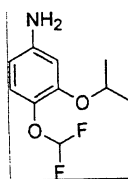


1-二氟甲氧基-2-異丙氧基-4-硝基-苯: 在 90°C 下加熱密封管中之含2-二氟甲氧基-5-硝基-酚(1.49克, 7.26毫莫耳)、碘-異丙烷(0.87毫升, 8.72毫莫耳)及碳酸鉀(3.55克, 10.9毫莫耳)之DMF (20毫升) 20小時。使反應冷卻且蒸發, 以水稀釋且以乙酸乙酯萃取(二次)。合併之有機相以水(三次)及食鹽

水洗滌，經脫水(硫酸鈉)且蒸發，獲得橘色油狀1-二氟甲氧基-2-異丙氧基-4-硝基-苯(1.712克，產率95%)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.95 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 4.80 (m, 1H), 1.54 (d, 6H) ppm; MS (FIA) 216.1 (M-H); HPLC (方法A) 4.108分鐘。

同樣的製備以下化合物：

名稱	編號	MS (M+H)	HPLC 方法 A	¹ H-NMR
2-二氟甲氧基 -1-異丙氧基 -4-硝基-苯	CF#N-4	218.2	4.084	(CDCl ₃ , 500 MHz) 8.05 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.52 (t, 1H), 4.65 (m, 1H), 1.36 (d, 6H) ppm



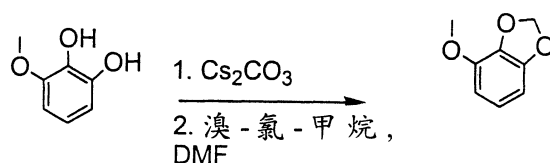
4-二氟甲氧基-3-異丙氧基-苯基胺：在0℃下於含氯化錫二水合物(5.46克，24.2毫莫耳)之濃HCl (7毫升)中添加含1-二氟甲氧基-2-異丙氧基-4-硝基-苯(1.712克，6.92毫莫耳)之乙酸乙酯(7毫升)，且使反應攪拌1小時。反應以NaOH調整至~pH 7，且經矽藻土過濾，以乙酸乙酯洗滌。分離濾液且水相以乙酸乙酯逆萃取。合併之有機相以食鹽水洗滌，經脫水(硫酸鈉)且蒸發。以2：8乙酸乙酯：己烷溶離之快速

層析(SiO_2)純化，獲得橘色油狀4-二氟甲氧基-3-異丙氧基-苯基胺(0.55克，產率37%，以回收之起始物質為準之產率為57%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) 6.94 (d, 1H), 6.41 (t, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.47 (m, 1H), 1.33 (d, 6H) ppm; MS (FIA) 218.2 (M+H); HPLC (方法A) 2.853分鐘。

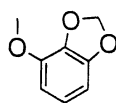
同樣的製備以下化合物：

名稱	編號	MS (M+H)	HPLC 方法A	$^1\text{H-NMR}$
3-二氟甲氧基-4-異丙氧基-苯基胺	CF#A-3	218.2	2.827	(CDCl_3 , 500 MHz) 6.75 (d, 1H), 6.50 (t, 1H), 6.45 (dd, 1H), 4.26 (m, 1H), 1.23 (d, 6H) ppm

反應圖 12



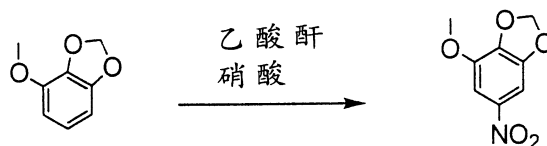
實例 15



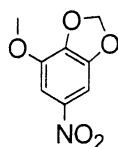
4-甲氧基-苯并[1,3]二噁茂：將含3-甲氧基-苯-1,2-二醇(1.161克，8.28毫莫耳)之DMF (10毫升)添加於溴-氯-甲烷(611微升，1.1當量)中，且在 90°C 下攪拌4小時。將混合物倒於水中，且以二氯甲烷萃取。有機層倒入相分離匣中且濃縮至乾。粗產物為黃色液體。該液體經管柱層析純化，獲得1.21克(96%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO , 500 MHz) 6.7 (t, 1H),

6.63 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.83 (s, 3H) HPLC (方法 A) 2.86分鐘。

反應圖 13

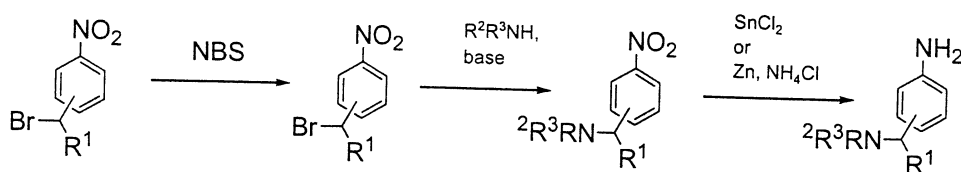


實例 16

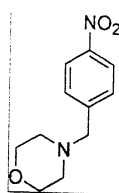


4-甲氧基-6-硝基-苯并[1,3]二噁茂：將4-甲氧基-苯并[1,3]二噁茂(2.03克，13.34毫莫耳)溶於乙酸酐(20毫升)中，且於冰浴中冷卻同時攪拌。於30分鐘內以滴加漏斗滴加硝酸(1.5毫升)。移開冰浴且使混合物攪拌隔夜，使反應加熱至室溫。將混合物倒入冰水中，且將產物粉碎及過濾，且以水洗滌。沉澱物於脫水機中真空乾燥，獲得4-甲氧基-6-硝基-苯并[1,3]二噁茂(1.21克，產率46%)。NMR-DMSO-d₆: 7.63 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)。

反應圖 14



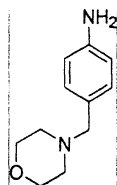
實例 17



4-(4-硝基-苄基)-嗎啉：於含1-溴甲基-4-硝基-苯(5.0克，29.1毫莫耳)及碳酸鉀(12.0克，87毫莫耳)之THF (100毫升)混合物中以緩慢流動添加嗎啉(6.35毫升，73毫莫耳)。反應於室溫下攪拌24小時，經矽藻土過濾且蒸發。以快速層析(SiO_2)純化，獲得淡黃色固態4-(4-硝基-苄基)-嗎啉(5.27克，產率81%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) 8.20 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 3.61 (m, 6H), 2.38 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 223.1 (M+H); HPLC (方法A) 1.577分鐘。

同樣的製備以下化合物：

名稱	MS (M+H)	HPLC 方法A	$^1\text{H-NMR}$
1-甲基-4-(4-硝基-苄基)-哌啶	236.3	2.202	(DMSO- d_6 , 500 MHz) 8.19 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.35 (br m, 8H), 2.15 (s, 3H) ppm
4-(4-硝基-苄基)-吡咯啉	207.2	2.262	(DMSO- D_6 , 500 MHz) 8.18 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.45 (m, 4H), 1.71 (m, 4H) ppm
4-(3-硝基-苄基)-嗎啉	223.1	1.260	(DMSO- d_6 , 500 MHz) 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 3.61 (m, 6H), 2.38 (m, 4H) ppm

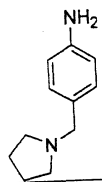


4-嗎啉-4-基甲基-苯基胺：重複實例1.C.所述程序。獲得橘色固態標題化合物(1.70克，產率98%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 6.91 (d, 2H), 6.49 (d, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.28 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 193.2 (M+H); HPLC (方法A) 1.038分鐘。

同樣的製備以下化合物：

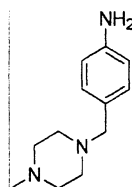
名稱	MS (M+H)	HPLC 方法A	¹ H-NMR
4-(1-嗎啉-4-基-乙基)-苯基胺	193.2	1.493	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 6.93 (t, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.41 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.56 (m, 4H), 2.31 (m, 4H) ppm

實例 18



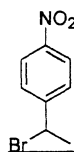
4-吡咯啉-1-基甲基-苯基胺：重複實例2.C.中所述程序製備標題化合物，獲得黃色油狀物(0.37克，產率20%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 6.92 (d, 2H), 6.49 (d, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.38 (m, 4H), 1.66 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 177.2 (M+H); HPLC (方法A) 1.162分鐘。

實例 19

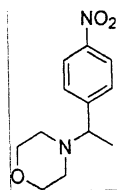


4-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基胺(CF#A-5)：使含1-甲基-4-(4-硝基-苄基)-哌啶(3.09克，13.1毫莫耳)、鋅粉(4.29克，65.6毫莫耳)及氯化銨(2.81克，52.5毫莫耳)之甲醇(100毫升)混合物回流1小時，冷卻、經矽藻土過濾(以甲醇洗滌)且蒸發，獲得淡黃色蠟狀固態4-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基胺(2.67克，產率99%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 6.89 (d, 2H), 6.49 (d, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.3 (br m, 8H) ppm; MS (FIA) 206.2 (M+H); HPLC (方法A)與先前溶劑共溶離。

實例 20



1-(1-溴-乙基)-4-硝基-苯：使含1-乙基-4-硝基-苯(3.4毫升，25毫莫耳)、N-溴丁二醯亞胺(4.38克，24.6毫莫耳)及苄基過氧化物(0.04克，0.18毫莫耳)之四氯化碳(30毫升)混合物回流1小時，經冷卻且過濾，以1：1乙酸乙酯：己烷洗滌。蒸發濾液且以2：98乙酸乙酯：己烷溶離之快速層析(SiO₂)純化，獲得黃色油狀1-(1-溴-乙基)-4-硝基-苯(5.18克，產率90%)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) 8.22 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 5.22 (q, 1H), 2.08 (d, 3H) ppm; HPLC (方法A) 3.837分鐘。

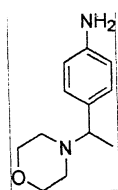


4-[1-(4-硝基-苄基)-乙基]-嗎啉：使含1-(1-溴-乙基)-4-硝

基-苯(1.24克, 5.43毫莫耳)、碳酸鉀(2.25克, 16.3毫莫耳)及嗎啉(1.2毫升, 13.6毫莫耳)之DMF (10毫升)混合物在室溫下攪拌16小時, 接著蒸發。殘留物懸浮在乙酸乙酯中, 以水及食鹽水洗滌, 經脫水(硫酸鈉)且蒸發, 獲得黃色油狀4-[1-(4-硝基-苯基)-乙基]-嗎啉(1.225克, 產率95%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 8.19 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 3.56 (m, 5H), 2.41 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.29 (d, 3H) ppm; MS (FIA) 237.2 (M+H); HPLC (方法A) 2.248分鐘。

同樣的製備以下化合物：

名稱	MS (M+H)	HPLC 方法A	¹ H-NMR
4-[1-(4-硝基-苯基)-乙基]-吡咯啉	221.2	2.359	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 8.18 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 3.37 (q, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.30 (d, 3H) ppm

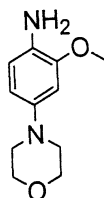


4-(1-嗎啉-4-基-乙基)-苯基胺：以實例5中所述方法製備標題化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 6.90 (d, 2H), 6.49 (d, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.51 (m, 4H), 3.14 (q, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.21 (d, 3H) ppm; MS (FIA) 207.3 (M+H)。

同樣的製備以下化合物：

名稱	MS (M+H)	HPLC 方法 A	¹ H-NMR
4-(1-吡咯 啉基-乙基) -苯基胺	191.3		(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 6.93 (d, 2H), 6.48 (d, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.21 (d, 3H) ppm

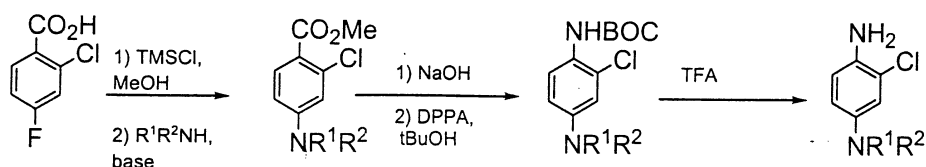
實例 21



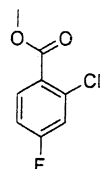
2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基胺：在 N₂ 中於含 5-嗎啉基-2-硝基苯甲醚 (0.76 克，3.21 毫莫耳) 之 MeOH (20 毫升) 懸浮液中添加 5% Pd/C。反應於 H₂ 中及室溫下攪拌 4 小時，經以 MeOH 洗滌之矽藻土過濾。真空濃縮濾液，獲得黏稠紫色固態產物 (0.63 克，產率 95%)。

名稱	MS (M+H)	HPLC 方法 A	¹ H-NMR
2-甲氧基-4-嗎 啉基-4-基-苯 基胺	209.15 (方法 B)		(DMSO-d ₆ , 500 MHz): 6.52 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.80-3.65 (m, 7H), 2.95-2.90 (m, m, 4H)
茛滿-4-基胺		2.72 (方法 A)	(CDCl ₃ , 500 MHz): 6.97 (t, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 3.54 (br s, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.20-1.97 (m, 2H)
7-甲氧基-苯并 [1,3]二噁茂-5- 基胺	168.05		

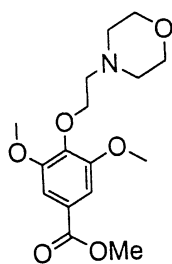
反應圖 15



實例 22



2-氯-4-氟-苯甲酸甲酯：含2-氯-4-氟苯甲酸(6.5克，37毫莫耳)之甲醇(100毫升)混合物以氯三甲基矽烷(14.0毫升，111毫莫耳)處理，在室溫下攪拌24小時且蒸發。殘留物溶於二氯甲烷中，以碳酸氫鈉洗滌，經脫水(硫酸鈉)且蒸發，獲得淡黃色油狀2-氯-4-氟-苯甲酸甲酯(7.01克，產率99%)。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) 7.93 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 3.95 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 189.1 (M+H); HPLC (方法 A) 3.37分鐘。

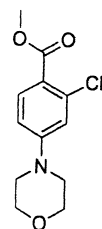


3,5-二甲氧基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)苯甲酸甲酯：於含3,5-二甲氧基-4-羥基苯甲酸甲酯(3.0克，14毫莫耳)之DMF(10毫升)溶液中添加4-(2-氯乙基)-嗎啉鹽酸鹽(3.99克，21毫莫耳)及固態 K_2CO_3 (8.4克，60毫莫耳)。混合物在 N_2 及 60°C

下加熱30小時。以EtOAc (100毫升)稀釋且以H₂O (2×50毫升)洗滌，逆萃取水相且以食鹽水洗滌合併之有機相。以Na₂SO₄脫水，經過濾且蒸發，獲得棕色固態產物(4.79克，定量)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.28 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.75-3.71 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 2.59 (br s, 4H) ppm; MS (FIA) 326.17 (M+H)。

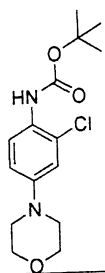
同樣的製備以下化合物：

名稱	MS (M+H)	RT (分鐘)	¹ H-NMR
4-異丙氧基-3,5-二甲氧基-苯甲酸甲酯	25.13	3.38	(DMSO-d ₆ , 500 MHz): 7.24 (s, 2H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 1.18 (d, 6H)



2-氯-4-嗎啉-4-基-苯甲酸甲酯：在120℃下攪拌含2-氯-4-氯-苯甲酸甲酯(3.51克，18.6毫莫耳)、嗎啉(1.95毫升，22.3毫莫耳)及碳酸鉀(5.12克，37.1毫莫耳)之N-甲基吡咯啉酮(20毫升)混合物5小時。將反應冷卻，以乙酸乙酯稀釋且經矽藻土過濾。濾液以水洗滌四次，以食鹽水洗滌一次且脫水(硫酸鈉)及蒸發。以2：8乙酸乙酯：己烷溶離之快速層析(SiO₂)純化，獲得白色固態2-氯-4-嗎啉-4-基-苯甲酸甲酯

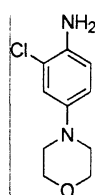
(3.08克，產率65%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) 7.79 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 3.20 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 256.1 (M+H); HPLC (方法A) 3.275分鐘。



(2-氯-4-嗎啉-4-基-苯基)-胺基甲酸第三丁酯：在室溫下攪拌含2-氯-4-嗎啉-4-基-苯甲酸甲酯(3.08克，12.0毫莫耳)及6N NaOH (2.5毫升，15毫莫耳)之甲醇(50毫升)及水(7.5毫升)混合物24小時，接著以2N HCl酸化。沉澱物經過濾，以水洗滌且乾燥，獲得白色固態2-氯-4-嗎啉-4-基-苯甲酸(2.56克，產率88%)。將中間物(10.6毫莫耳)懸浮在第三丁醇(20毫升)中，以二苯基磷鹽基疊氮化物(2.30毫升，10.6毫莫耳)處理，接著以三乙胺(1.45毫升，10.6毫莫耳)處理，在回流下攪拌20小時且蒸發。以2：8乙酸乙酯：己烷溶離之快速層析(SiO_2)純化，獲得與2-氯-4-嗎啉-4-基-苯甲酸第三丁酯之混合物(~1:1)之(2-氯-4-嗎啉-4-基-苯基)-胺基甲酸第三丁酯(2.84克)。該混合物可在未進一步純化下使用。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) 8.0 (br, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 3.87 (m, 8H), 3.26 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 1.61 (s, 9H), 1.55 (s, 9H) ppm; MS (FIA) 313.1 (M+H); HPLC (方法A) 3.70分鐘。

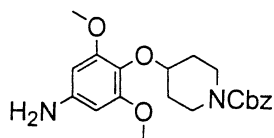
依類似方式製備以下化合物：

名稱	MS (M+H)	HPLC RT (分鐘)	¹ H-NMR
[3,5-二甲氧基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯	383.2	1.9	(DMSO-d ₆ , 500 MHz): 9.21 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.56 (t, 4H), 2.62-2.39 (m, 6H), 1.46 (s, 9H).
4-(4-第三丁氧基羰基胺基-2,6-二甲氧基-苯氧基)-哌啶-1-羧酸苄酯	487.3		



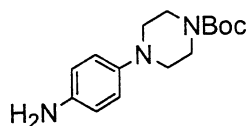
2-氯-4-嗎啉-4-基-苯基胺：以三氟乙酸(3.5毫升)處理含不純(2-氯-4-嗎啉-4-基-苯基)-胺基甲酸第三丁酯(2.84克)之二氯甲烷(30毫升)溶液，且在室溫下攪拌24小時及蒸發。殘留物溶於乙酸乙酯中，以1N NaOH、水及食鹽水洗滌，經脫水(硫酸鈉)且蒸發。以35：65乙酸乙酯：己烷溶離之快速層析(SiO₂)純化，獲得灰白色固態2-氯-4-嗎啉-4-基-苯基胺(0.77克，產率40%)。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) 6.92 (br, 1H), 6.77 (br, 2H), 3.89 (m, 6H), 3.05 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 213.1 (M+H); HPLC (方法A) 1.975分鐘。

實例23



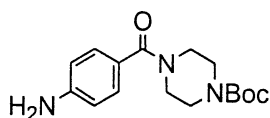
4-(4-胺基-2,6二甲氧基-苯氧基)-哌啶-1-羧酸苄酯：重複實例ST-3中所述程序，由4-(4-第三丁氧基羰基胺基-2,6-二甲氧基-苯氧基)-哌啶-1-羧酸苄酯製備標題化合物。MS (ES⁺): $m/z=387.2$ 。

實例 24



4-(4-胺基-苯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：重複實例ST-1中所述程序，由4-碘苯胺及哌啶羧酸第三丁酯製備標題化合物。MS (ES⁺): $m/z=278.2$ 。

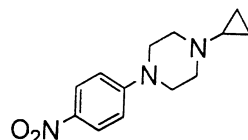
實例 25



4-(4-胺基-苄基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：在室溫下於含4-胺基苯甲酸(411毫克，3.00毫莫耳)之DMF (3.0毫升)溶液中添加EDC (862毫克，4.50毫莫耳)、HOBt (608毫克，4.50毫莫耳)、三乙胺(606毫克，0.835毫升，6.00毫莫耳)及哌啶羧酸第三丁酯(671毫克，3.60毫莫耳)。混合物攪拌22小時，接著添加2 N NaOH水溶液調整至pH>10。混合物以乙酸乙酯萃取，有機層以MgSO₄脫水，濃縮。殘留物以EtOAc：己烷(50至90% EtOAc)溶離之矽膠管柱層析純化，獲得無

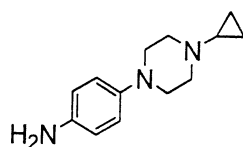
色油狀 4-(4-胺基-苄醯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (796 毫克, 87%)。MS (ES⁺): $m/z=306.2$ 。

實例 26



1-環丙基-4-(4-硝基-苯基)-哌啶：在氮氣中於含 1-(4-硝基苯基)哌啶 (1.04 克, 5.00 毫莫耳) 之甲醇 (25 毫升) 溶液中添加分子篩 (1.0 克)、乙酸 (3.00 克, 2.86 毫升, 50.0 毫莫耳)、[(1-乙氧基環丙基)氧]三甲基矽烷 (5.22 克, 5.99 毫升, 30.0 毫莫耳)、氰基硼氰化鈉 (1.41 克, 22.5 毫莫耳)。混合物於室溫下攪拌 2.5 天, 經過濾且濃縮。殘留物中添加水及 1N NaOH 水溶液, 調整 pH>11。混合物以乙酸乙酯萃取, 且有機層以 Na₂SO₄ 脫水且濃縮, 獲得黃色固態標題化合物 (1.24 克, 100%)。MS (ES⁺): $m/z=247.8$ 。

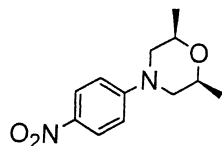
實例 27



4-(4-環丙基-哌啶-1-基)-苯基胺：含 1-環丙基-4-(4-硝基-苯基)-哌啶 (1.24 克, 5.00 毫莫耳) 之甲醇 (25 毫升) 溶液中添加 Pd/C (10%, 100 毫克) 及三氟乙酸 (1.0 毫升)。混合物在 1 atm 氮氣 (氣泡) 下攪拌隔夜, 經過濾且濃縮。殘留物加水及 1N NaOH 水溶液調整 pH>11。混合物以乙酸乙酯萃取, 且有機

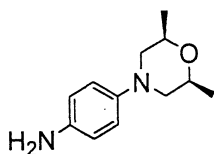
層以 Na_2SO_4 脫水、濃縮獲得棕色油狀標題化合物(1.08克, 100%)。MS (ES+): $m/z=218.1$ 。

實例 28



順式-2,6-二甲基-4-(4-硝基-苯基)-嗎啉：含 1-氯-4-硝基苯、2,6-二甲基嗎啉(購自 Aldrich)及二異丙基胺之混合物在 110°C 下加熱 16 小時。冷卻至室溫後，於混合物中加水且以 EtOAc 萃取。有機相以 MgSO_4 脫水、濃縮。殘留物以 EtOAc : 己烷(5至35% EtOAc)溶離之矽膠管柱層析純化，獲得黃色固態反式-2,6-二甲基-4-(4-硝基-苯基)-嗎啉(258毫克)及順式-2,6-二甲基-4-(4-硝基-苯基)-嗎啉(838毫克)。反式異構物：MS (ES+): $m/z=237.2$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.30 (d, 6H), 3.17 (dd, 2H), 3.46 (dd, 2H), 4.15-4.22 (m, 2H), 6.77 (d, 2H), 8.14 (d, 2H)。順式異構物：MS (ES+): $m/z = 237.2$; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.29 (d, 6H), 2.62 (dd, 2H), 3.67 (dd, 2H), 3.73-3.81 (m, 2H), 6.84 (d, 2H), 8.14 (d, 2H)。

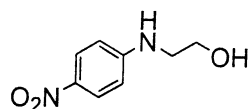
實例 29



4-(2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-苯基胺：重複實例 ST-8 中所述程序，自順式-2,6-二甲基-4-(4-硝基-苯基)-嗎啉製備標題化

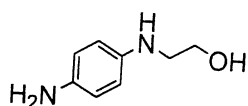
合物。MS (ES⁺): m/z=207.3。

實例 30



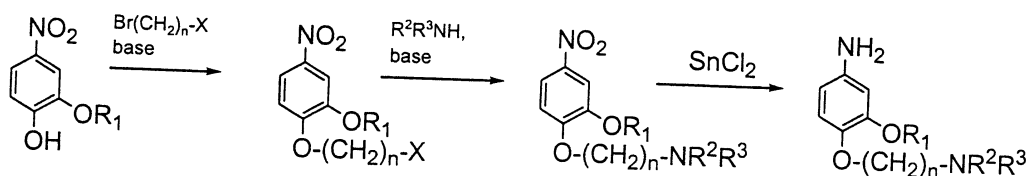
2-(4-硝基-苯基胺基)-乙醇：重複實例 ST-9 中所述程序，自 1-氟-4-硝基苯及 2-胺基乙醇製備標題化合物。MS (ES⁺): m/z=183.0; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.41 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.59 (d, 2H), 8.11 (d, 2H)。

實例 31

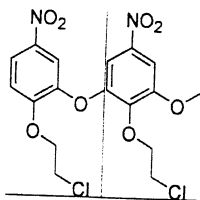


2-(4-胺基-苯基胺基)-乙醇：重複上述程序，自 2-(4-硝基-苯基胺基)-乙醇製備標題化合物。MS (ES⁺): m/z=153.0。

反應圖 16



實例 32

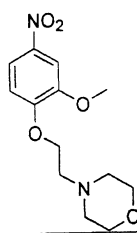


1-(2-氯-乙氧基)-2-甲氧基-4-硝基-苯：於密封管中，90℃下加熱含 2-甲氧基-4-硝基-酚(2.50 克，14.8 毫莫耳)、1-溴-2-氯-乙烷(1.35 毫升，16.3 毫莫耳)及碳酸鉀(4.08 克，29.6 毫莫

耳)之DMF (50毫升)混合物18小時。反應經冷卻且過濾，以乙酸乙酯洗滌。濾液以碳酸氫鈉、水(4次)及食鹽水洗滌，經脫水(硫酸鈉)且蒸發。以35：65乙酸乙酯：己烷溶離之快速層析(SiO_2)純化，獲得灰白色固態1-(2-氯-乙氧基)-2-甲氧基-4-硝基-苯(1.93克，產率56%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz) 7.89 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.41 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.90 (s, 3H) ppm; HPLC (方法A) 3.781分鐘。

同樣的製備以下化合物：

名稱	MS (M+H)	HPLC 方法A	$^1\text{H-NMR}$
1-(4-氯-丁氧基)-2-甲氧基-4-硝基-苯		4.204	(DMSO-d_6 , 500 MHz) 7.9 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 1.9 (m, 4H) ppm
1-(3-溴-丙氧基)-2-甲氧基-4-硝基-苯		4.121	(DMSO-d_6 , 500 MHz) 7.90 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.66 (t, 2H), 2.30 (m, 2H) ppm
1-(3-氯-丙氧基)-2-甲氧基-4-硝基-苯		3.843	(DMSO-d_6 , 500 MHz) 7.89 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (t, 2H), 2.22 (m, 2H) ppm
4-(2,6-二甲氧基-4-甲氧基羰基-苯氧基)-哌啶-1-羧酸苄酯	430.3		

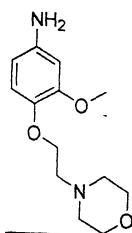


4-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-嗎啉：在密封管中及90℃下加熱含1-(2-氯-乙氧基)-2-甲氧基-4-硝基-苯(0.60克，2.59毫莫耳)、嗎啉(0.28毫升，3.11毫莫耳)、碘化鈉(0.39克，2.59毫莫耳)及碳酸鉀(0.71克，5.18毫莫耳)之乙醇(5毫升)混合物18小時，經冷卻、過濾且蒸發。以2：98甲醇：二氯甲烷溶離之快速層析(SiO₂)純化，獲得淡黃色固態4-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-嗎啉(0.37克，產率51%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 7.89 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (m, 4H), 2.73 (t, 2H), 2.50 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 283.2 (M+H); HPLC (方法A) 2.652分鐘。

同樣的製備以下化合物：

名稱	MS (M+H)	HPLC 方法A	¹ H-NMR
4-[4-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-丁基]-嗎啉	311.1		(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 7.89 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.55 (m, 4H), 2.32 (m, 6H), 1.78 (m, 2H), 1.57 (m, 2H) ppm

二乙基-[2-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-乙基]-胺	269.2	2.588	(DMSO-d6, 500 MHz) 7.89 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H) 7.20 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 2.55 (q, 4H), 0.97 (t, 6H) ppm
1-[3-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-丙基]-1H-咪唑	278.1	2.601	(DMSO-d6, 500 MHz) 7.79 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.23 (m, 2H) ppm
二乙基-[3-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-丙基]-胺	283.2	2.811	(DMSO-d6, 500 MHz) 7.88 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.44 (q, 4H), 1.85 (m, 2H), 0.93 (t, 6H) ppm
4-[3-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-丙基]-2,6-二甲基-嗎啉	325.1	2.962	(DMSO-d6, 500 MHz) 7.89 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 2.74 (d, 2H), 2.39 (t, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.57 (t, 2H), 1.04 (d, 6H) ppm
4-[3-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-丙基]-嗎啉	297.1	2.574	(DMSO-d6, 500 MHz), 7.89 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 2.41 (t, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.92 (m, 2H) ppm



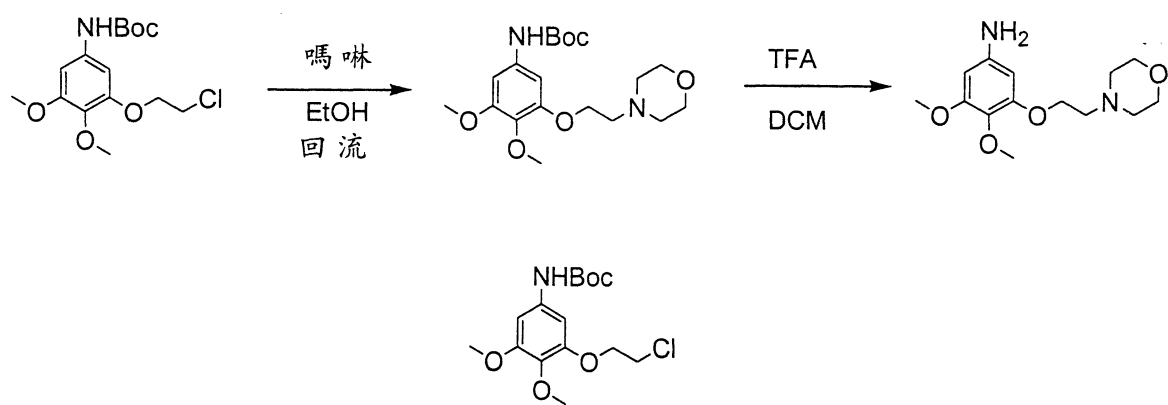
3-甲氧基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基胺：重複實例1.C. 中所述程序製備標題化合物，獲得紅色油狀物(0.14克，產率43%)。¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 6.65 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.03 (dd, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 2.58 (t, 2H), 2.44 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 253.2 (M+H); HPLC (方法A)與先前溶劑共溶離。

同樣的製備以下化合物：

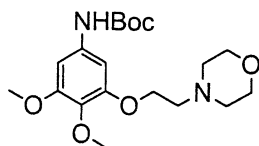
名稱	MS (M+H)	HPLC 方法A	¹ H-NMR
3-甲氧基-4-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)- 苯基胺	267.2	2.746	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 6.62 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.03 (dd, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 2.38 (t, 2H), 2.34 (m, 4H), 1.76 (m, 2H) ppm
4-[3-(2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-丙氧基]-3-甲氧基- 苯基胺	295.2	2.229	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 6.62 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.03 (dd, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.52 (m, 4H), 2.72 (d, 2H), 2.36 (t, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.56 (t, 2H), 1.03 (d, 6H) ppm
4-(3-二乙基胺基-丙氧基)-3-甲氧基- 苯基胺	253.2	2.075	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 6.63 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 6.04 (dd, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.6 (br m, 6H), 1.8 (br m, 2H), 1.00 (br m, 6H) ppm

4-(3-咪唑-1-基-丙 氧基)-3-甲氧基- 苯基胺	248.2	1.681	(DMSO-d6, 500 MHz) 7.61 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.04 (dd, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.04 (m, 2H) ppm
4-(2-二乙基胺基- 乙氧基)-3-甲氧基 -苯基胺	239.2	2.190	(DMSO-d6, 500 MHz) 6.64 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.03 (dd, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.5 (m, 4H), 0.95 (t, 6H) ppm
3-甲氧基-4-(4-嗎 啉-4-基-丁氧基)- 苯基胺	283.2		(DMSO-d6, 500 MHz) 6.62 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.03 (dd, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.55 (m, 4H), 2.28 (t, 2H), 2.32 (m, 4H), 1.62 (m, 2H), 1.53 (m, 2H) ppm

反應圖 17

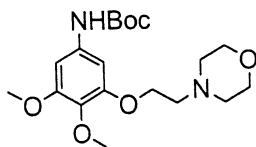


[3-(2-氯-乙氧基)-4,5-二甲氧基-苯基]-胺基甲酸第三丁酯
 : 將3-(2-氯-乙氧基)-4,5-二甲氧基-苯甲酸(500毫克, 1.9毫莫耳)、DPPA (550毫克, 2毫莫耳)及TEA (2毫莫耳)合併於5毫升第三丁醇中且回流5小時。真空去除第三丁醇, 殘留物以矽膠管柱層析(5%甲醇/DCM)純化, 獲得90毫克[3-(2-氯-乙氧基)-4,5-二甲氧基-苯基]-胺基甲酸第三丁酯。NMR CDCl_3 : 6.7 (d, 2H), 6.4 (bs, 1H), 4.3 (t, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 1.5 (s, 9H)。



[3,4-二甲氧基-5-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯

在1毫升乙醇中之[3-(2-氯-乙氧基)-4,5-二甲氧基-苯基]-胺基甲酸第三丁酯(90毫克, 0.27毫莫耳)以200微升嗎啉處理, 且回流18小時。蒸發溶劑及過量嗎啉, 殘留物以製備用TLC純化, 獲得79毫克[3,4-二甲氧基-5-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯。MS ES^+ 383。



3,4-二甲氧基-5-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基胺

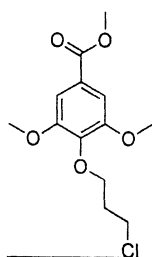
使[3,4-二甲氧基-5-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯(97毫克, 0.24毫莫耳)在1毫升DCM及1毫升TFA

中攪拌。~1小時後，蒸發TFA及DCM，且添加2毫升飽和碳酸氫鈉溶液。水層以DCM萃取，經蒸發獲得60毫克3,4-二甲氧基-5-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基胺。MS ES+ 283.1。

使用類似程序製備以下之苯胺：

名稱	MS (M+H)
3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-4,5-二甲氧基-苯基胺	241.1
3-(2-二乙基胺基-乙氧基)-4,5-二甲氧基-苯基胺	269.2
3-[2-(2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-4,5-二甲氧基-苯基胺	311.2
3,4-二甲氧基-5-[2-(4-甲基-哌咍-1-基)-乙氧基]-苯基胺	296.2
3-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-4,5-二甲氧基-苯基胺	264.1
3,4-二甲氧基-5-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基胺	297.2
3-(3-二甲基胺基-丙氧基)-4,5-二甲氧基-苯基胺	255.2

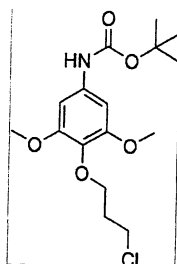
實例 33



4-(3-氯-丙氧基)-3,5-二甲氧基-苯甲酸甲酯：重複實例 8.A. 中所述程序製備標題化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) 7.22 (s, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 3.78 (t, 2H), 2.11 (m, 2H) ppm; HPLC (方法 A) 4.060分鐘。

同樣的製備以下化合物：

名稱	MS (M+H)	HPLC 方法A	¹ H-NMR
4-(4-氯-丁氧基)-3,5-二甲氧基-苯甲酸甲酯		4.227	(CDCl ₃ , 500 MHz) 7.32 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.68 (t, 2H), 2.7 (m, 2H), 1.92 (m, 2H) ppm
3-(2-氯-乙氧基)-4,5-二甲氧基-苯甲酸甲酯			NMR CDCl ₃ : 7.35 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.35 (t, 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.85 (t, 2H).

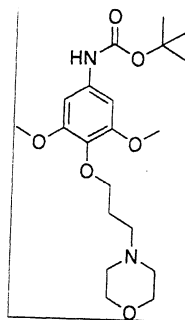


[4-(3-氯-丙氧基)-3,5-二甲氧基-苯基]-胺基甲酸第三丁酯：
重複實例 7.C. 中所述程序製備標題化合物。¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) 6.58 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.77(t, 2H), 3.75 (s, 6H), 2.08 (m, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm; MS (FIA) 246.1 (M+H-BOC); HPLC (方法 A) 4.301 分鐘。

同樣的製備以下化合物：

名稱	MS (M+H-BOC)	HPLC 方法A	¹ H-NMR
[4-(4-氯-丁氧基)-3,5-二甲氧基-苯基]-胺基甲酸第三丁酯	260.2	4.394	(CDCl ₃ , 500 MHz) 6.57 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.58 (t, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm

[3-(2-氯-乙氧基)-4,5-二甲氧基-苯基]-胺基甲酸第三丁酯			NMR CDCl ₃ : 6.7 (d, 2H), 6.4 (bs, 1H), 4.3 (t, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 1.5 (s, 9H).
------------------------------------	--	--	--



[3,5-二甲氧基-4-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯：重複實例 8.B. 中所述程序製備標題化合物。

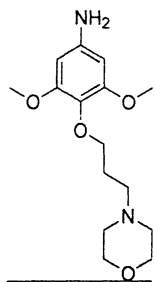
¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 9.2 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.56 (m, 4H), 2.42 (t, 2H), 2.33 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm; MS (FIA) 397.2 (M+H); HPLC (方法 A) 3.049 分鐘。

同樣的製備以下化合物：

名稱	MS (M+H)	HPLC 方法 A	¹ H-NMR
{4-[3-(2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-丙氧基]-3,5-二甲氧基-苯基}-胺基甲酸第三丁酯	425.3	3.346	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 9.20 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.51 (m, 2H), 2.70 (d, 2H), 2.39 (t, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.03 (d, 6H) ppm
[4-(3-二乙基胺基-丙氧基)-3,5-二甲氧基-苯基]-胺基甲酸第三丁酯	383.3	3.296	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 9.2 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.43 (q, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.93 (t, 6H) ppm

{3,5-二甲氧基-4-[3-(4-甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-苯基}-胺基甲酸第三丁酯	410.3	2.916	(DMSO-d6, 500 MHz) 9.2 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.40 (t, 2H), 2.3 (m, 8H), 2.13 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm
[3,5-二甲氧基-4-(4-嗎啉-4-基-丁氧基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯	411.3	3.183	(DMSO-d6, 500 MHz) 9.2 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.56 (m, 4H), 2.32 (m, 4H), 2.28 (t, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.46 (s, 9H) ppm
[4-(4-二乙基胺基-丁氧基)-3,5-二甲氧基-苯基]-胺基甲三第三丁酯	397.3	3.328	(DMSO-d6, 500 MHz) 9.2 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.42 (q, 4H), 2.36 (t, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.93 (t, 6H) ppm
(2,3,4-三乙氧基-苯基)-胺基甲酸第三丁酯	326.2	4.25	
(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-胺基甲酸第三丁酯	268.1		
(2,3,4-三甲氧基-苯基)-胺基甲酸第三丁酯	284.1	3.75	
[3-(3-氯-丙氧基)-4,5-二甲氧基-苯基]-胺基甲酸第三丁酯	346.0	4.07	
[4-(3-溴-丙氧基)-3,5-二甲氧基-苯基]-胺基甲酸第三丁酯	390.04	4.10	
(2,3,4-三乙氧基-苯基)-胺基甲酸第三丁酯	326.2	4.25	

(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-胺基甲酸第三丁酯	268.1		
(2,3,4-三甲氧基-苯基)-胺基甲酸第三丁酯	284.1	3.75	
[3-(3-氯-丙氧基)-4,5-二甲氧基-苯基]-胺基甲酸第三丁酯	346.0	4.07	
[4-(3-溴-丙氧基)-3,5-二甲氧基-苯基]-胺基甲酸第三丁酯	390.04	4.10	
(2,3,4-三乙氧基-苯基)-胺基甲酸第三丁酯	326.2	4.25	
(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-胺基甲酸第三丁酯	268.1		
(2,3,4-三甲氧基-苯基)-胺基甲酸第三丁酯	284.1	3.75	
[3-(3-氯-丙氧基)-4,5-二甲氧基-苯基]-胺基甲酸第三丁酯	346.0	4.07	
[4-(3-溴-丙氧基)-3,5-二甲氧基-苯基]-胺基甲酸第三丁酯	390.04	4.10	
(2,3,4-三乙氧基-苯基)-胺基甲酸第三丁酯	326.2	4.25	

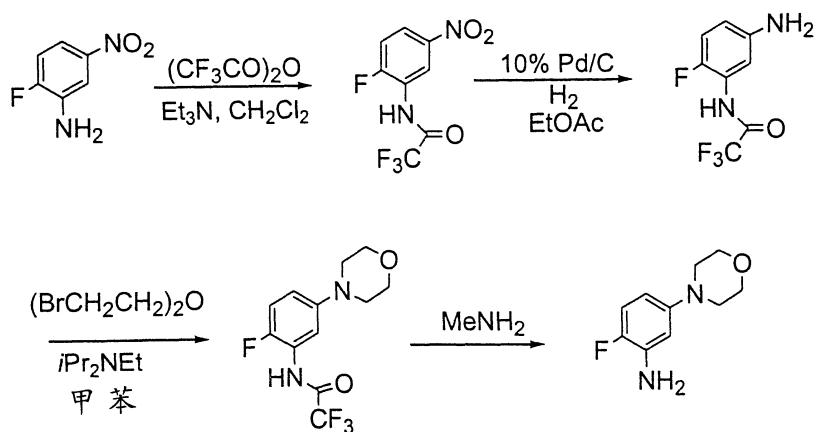


3,5-二甲氧基-4-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基胺：重複實例 7.D.中所述程序製備標題化合物。該標題化合物以粗形式使用且未進一步分析。

同樣的製備以下化合物：

名稱
4-[3-(2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-丙氧基]-3,5-二甲氧基-苯基胺
4-(3-二乙基胺基-丙氧基)-3,5-二甲氧基-苯基胺
3,5-二甲氧基-4-(3-(4-甲基-哌啶-丙氧基)-苯基胺
3,5-二甲氧基-4-(4-嗎啉-4-基-丁氧基)-苯基胺
4-(4-二乙基胺基-丁氧基)-3,5-二甲氧基-苯基胺

反應圖 18



2-氟-5-嗎啉-4-基-苯基胺

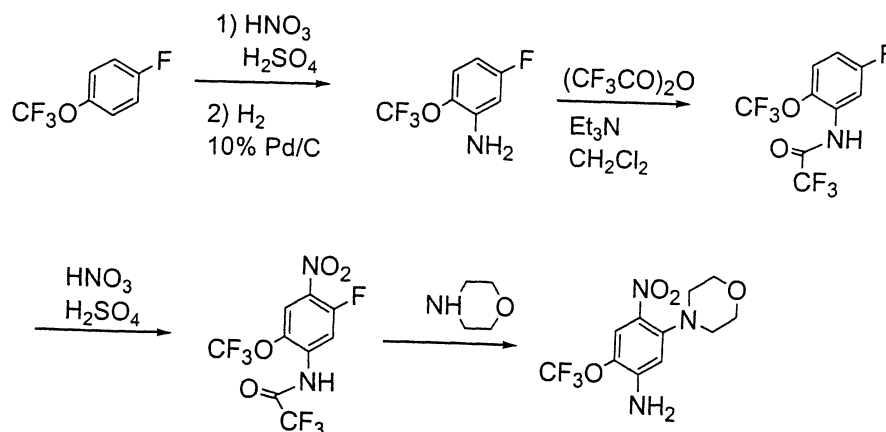
在 0°C 下，於含 2-氟-5-硝基-苯基胺 (4.68 克，30 毫莫耳)、三乙胺 (13.8 毫升，100 毫莫耳) 之二氯甲烷 (100 毫升) 溶液中滴加三氟乙酸酐 (5.7 毫升，40 毫莫耳)。1 小時後，反應混合

物以水、稀HCl (pH 2)及水洗滌，經濃縮獲得粗2,2,2-三氟-N-(2-氟-5-硝基-苯基)-乙醯胺(12.9克)。

將粗乙醯胺溶於EtOAc (50毫升)中，在H₂ (50 psi)下與10% Pd/C (450毫克)一起混合3小時。經過濾獲得N-(5-氨基-2-氟-苯基)-2,2,2-三氟-乙醯胺(8.42克)。

在甲苯(100毫升)及二甲基乙醯胺(DMA, 5毫升)中苯胺(1.5克, 6.7毫莫耳)、雙(2-溴乙基)醚(1.5克, 6.7毫莫耳)、二異丙基乙胺(4.7毫升, 31毫莫耳)之混合物回流5天。濃縮且經管柱層析(己烷/EtOAc 7:3)獲得2,2,2-三氟-N-(2-氟-5-嗎啉-4-基-苯基)-乙醯胺(1.45克)。LC-MS: m/e=291.1 (M-H), 293.2 (M+H)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO (d₆)): 11.19 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.94 (dt, 1H), 3.72 (t, 4H), 3.06 (t, 4H)。

反應圖 19



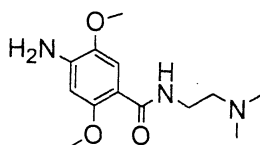
5-嗎啉-4-基-4-硝基-2-三氟甲氧基-苯基胺

在-10℃下，將90%發煙硝酸(25毫升)緩慢添加於濃硫酸(50毫升)中，且溫度維持在0℃以下。在-20℃下，逐滴添加1-氟-4-三氟甲氧基-苯(5克, 27.7毫莫耳)，且使反應混合物溫度維持在0℃以下。添加後，使反應混合物維持在0℃以

下30分鐘，倒入冰水中，以EtOAc萃取。濃縮萃取液獲得4-氟-2-硝基-1-三氟甲氧基-苯及1-氟-2-硝基-4-三氟甲氧基-苯之3：1比例混合物(6.05克)。粗製硝化產物(6.05克)溶於乙醇(40毫升)並以10% Pd/C (310毫克)及濃HCl (2.8毫升)在H₂ (50 psi)下搖晃3.5小時。過濾並濃縮，獲得5-氟-2-三氟甲氧基-苯基胺及其異構物2-氟-5-三氟甲氧基苯基胺以3:1比例之混合物(8.0克)。未經純化，將苯基胺(7克，35.8毫莫耳)懸浮在二氯甲烷(100毫升)中，以三氟乙酸酐(71毫莫耳)及三乙胺(20毫升)處理16小時。反應混合物以飽和NaHCO₃及食鹽水洗滌。有機相以矽膠層析(己烷/EtOAc 9：1)進一步純化，獲得2,2,2-三氟-N-(5-氟-2-三氟甲氧基-苯基)-乙醯胺及其異構物之1：4比例之混合物(5.29克)，其依與第一步驟相同之程序硝酸鹽化。將硝酸鹽(3克)在1,2-二氯乙烷(30毫升)中與嗎啉(10毫升)於回流下加熱3小時。蒸發移除過量嗎啉。殘留物以二氯甲烷稀釋，以HCl (0.5 N，100毫升)洗滌。有機相以FC (己烷/EtOAc 7：3至1：1)純化，獲得標題化合物5-嗎啉-4-基-4-硝基-2-三氟甲氧基-苯基胺(2.48克)。LC-MS: m/e=306.1 (M-H), 308.2 (M+H)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.04 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.54 (br. s, 1H), 3.90 (t, 4H), 3.07 (t, 4H)。

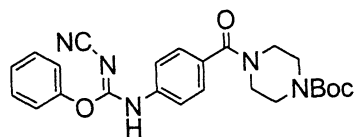
含乙醯胺(210毫克)之甲醇(2毫升)溶液以40%之甲基胺水溶液(0.5毫升)處理16小時。蒸發且將殘留物懸浮在水中且過濾，獲得標題化合物(90毫克)。FIA-MS: m/e=197.1 (M-H)。

實例 34



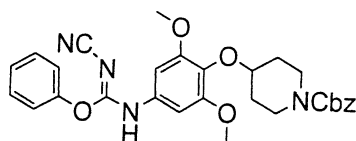
4-胺基-N-(2-二甲基胺基乙基)-2,5-二甲氧基-苄鹽胺 (DC-1787-162)：於含4-胺基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸(300毫克，1.49毫莫耳)之CH₂Cl₂ (8毫升)溶液中添加N,N-二甲基乙二胺(263毫克，2.98毫莫耳)、EDCI (428毫克，2.23毫莫耳)、HOBT水合物(201毫克，1.49毫莫耳)及二異丙基乙二胺(777微升，4.47毫莫耳)。反應在室溫下攪拌48小時。反應以CH₂Cl₂稀釋，以飽和NaHCO₃及食鹽水洗滌。有機相以MgSO₄脫水，經過濾且蒸發，獲得灰白色固體(423毫克，含微量雜質)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 8.08 (t, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.34 (q, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.25 (s, 6H) ppm; MS (FIA) 227.1 (M+H)。

實例 35



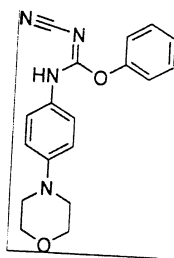
N-氰基-N'-((4-第三丁氧基羰基)哌啶基羰基)-苄基)-O-苄基異尿素：含4-(4-胺基-苄鹽基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(520毫克，1.70毫莫耳)及二苯基氰基碳鹽亞胺(406毫克，1.70毫莫耳)之二甲基乙腈(3.0毫升)混合物在150℃下加熱30分鐘。混合物經濃縮且以矽膠管柱層析(以EtOAc：己烷(5至35% EtOAc)溶離)純化，獲得白色固態標題化合物(177毫克，23%)。MS (ES⁺): m/z=450.1; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.48 (s, 9H), 3.26-3.83 (m, 8H), 7.16 (d, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.42-7.49 (m, 6H)。

實例 36



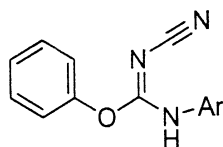
在甲苯(1.0毫升)中使4-(4-胺基-2,6-二甲氧基-苯氧基)-哌啶-1-羧酸苄酯(57.8毫克, 0.180毫莫耳)及二苯基碳醯亞胺(42.8毫克, 0.180毫莫耳)之混合物在100℃下加熱隔夜。濃縮混合物且以矽膠管柱層析(以EtOAc:己烷(40至60% EtOAc)溶離)純化, 獲得無色油狀標題化合物(65.3毫克, 82%)。MS (ES⁺): m/z=531.2。

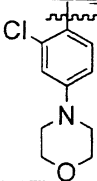
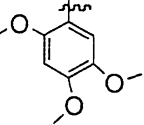
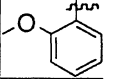
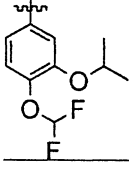
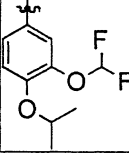
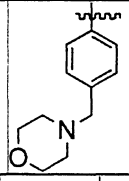
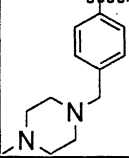
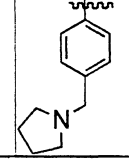
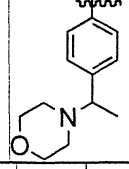
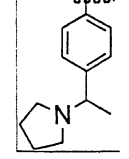
實例 37

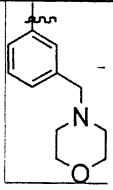
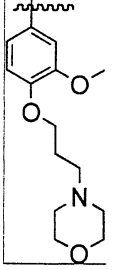
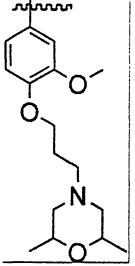
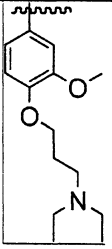
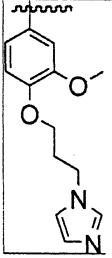
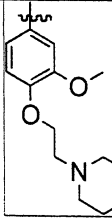


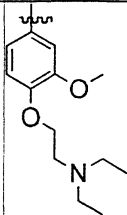
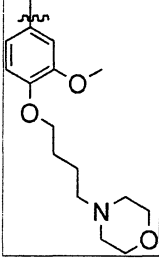
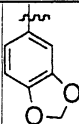
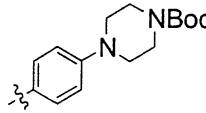
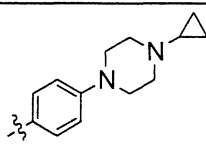
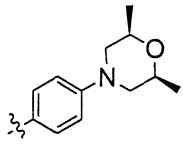
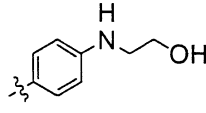
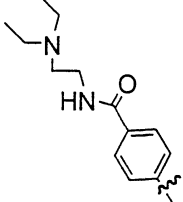
N-氰基-N'-(4-嗎啉基-苯基)-O-苯基異尿素: 於4-嗎啉-苯胺(196克, 1.10莫耳)之異丙醇(2升)中0.5小時內添加二苯基-氰基碳亞醯胺酸酯(250克, 1.05莫耳)且攪拌22小時。固體經過濾, 以異丙醇洗滌直到洗滌液無色為止, 接著於MTBE中漿料化且再度過濾。化合物經脫水獲得灰白色固態N-氰基-N'-(4-嗎啉基-苯基)-O-苯基異尿素(319克, 95%產率)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 10.6 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.29 (m, 5H), 6.95 (d, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.10 (m, 4H) ppm; MS (FIA) 323.2 (M+H); HPLC (方法A) 3.126分鐘。

同樣的製備以下化合物:

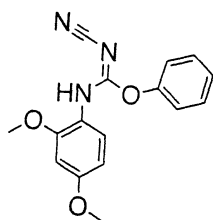


Ar	MS (M+H)	反應時間 (HPLC方法)	¹ H-NMR 500 MHz (溶劑)
	357.1	3.360 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10.6 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.17 (m, 4H) ppm
	328.1	3.527 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10.3 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H) ppm
	268.1	3.592 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10.4 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.16 (d, 2H), 7.12 (dd, 1H), 6.98 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), ppm
	362.1	4.047(A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10.8 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.60 (m, 1H), 1.29 (d, 6H) ppm
	362.2	4.039(A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10.8 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.17 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.60 (m, 1H), 1.29 (d, 6H) ppm
	337.2	2.758 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 7.43 (m, 4H), 7.30 (m, 5H), 3.57 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.36 (m, 4H) ppm
	350.2	2.622 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 7.2-7.5 (m, 5H), 6.95 (d, 2H), 6.5 (d, 2H), 2.7-2.4 (br m, 8H), 2.40 (s, 3H) ppm
	321.3	2.843 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 7.43 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.26 (m, 3H), 3.70 (m, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.73 (m, 4H) ppm
	351.2	2.805 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10.8 (s, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.30 (m, 5H), 3.54 (m, 4H), 3.35 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.26 (d, 3H) ppm
	335.2	2.858 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10.7 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.26 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.32 (d, 3H) ppm

	337.1	2.630 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10.9 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.35 (m, 4H) ppm
	411.2	2.987 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10.7 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 2.36 (m, 6H), 1.86 (m, 2H) ppm
	439.2	3.139 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10.7 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.1 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.04 (d, 6H) ppm
	397.2	3.092 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10.2 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.79 (m, 6H), 1.9 (m, 2H), 1.04 (t, 6H) ppm
	392.2	3.033 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10.7 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 6.96 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.51 (m, 2H) ppm
	397.2	2.769 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10.7 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 2.68 (t, 2H), 2.47 (m, 4H) ppm

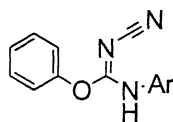
	383.2	2.867 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10.6 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.3 (m, 3H), 7.1 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 0.99 (t, 6H) ppm
	425.2	2.845 (A)	(500 MHz, DMSO-d6) 10.7 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (m, 4H), 2.31 (m, 6H), 1.71 (m, 2H), 1.56 (m, 2H) ppm
	282.1	3.488 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d6) 10.7 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.09 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.04 (s, 2H) ppm
	422.4		(CDCl ₃): δ 1.49 (s, 9H), 3.13-3.19 (m, 4H), 3.56-3.64 (m, 4H), 6.94 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.39-7.44 (m, 2H)
	362.2		(CDCl ₃): δ 0.39-0.54 (m, 4H), 1.61-1.72 (m, 1H), 2.71-2.83 (m, 4H), 3.13-3.22 (m, 4H), 6.90 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.20-7.33 (m, 3H), 7.37-7.44 (m, 2H)
	351.3		(CDCl ₃): δ 1.28 (d, 6H), 2.42-2.50 (m, 2H), 3.43-3.49 (m, 2H), 3.77-3.87 (m, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.24-7.34 (m, 3H), 7.39-7.46 (m, 2H)
	297.2		(CD ₃ SOCD ₃): δ 3.01-3.13 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 2H), 4.59-4.70 (m, 1H), 5.54-5.67 (m, 1H), 6.57 (d, 2H), 7.05-7.54 (m, 7H), 10.4 (s, 1H)
	380.2	1.77	

實例 38

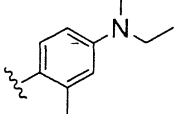
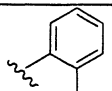
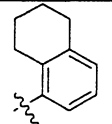
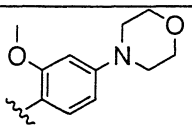
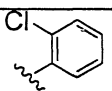
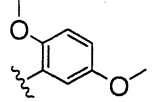
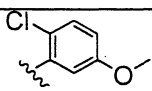
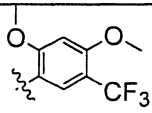
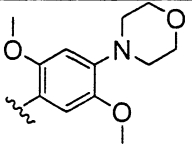
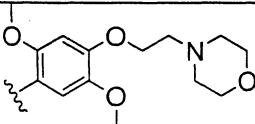


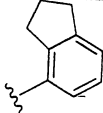
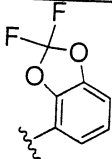
N-氰基-N'-(2,4-二甲氧基-苯基)-O-苯基異尿素：於含二苯基-氰基碳-亞鹽胺酸酯(3.0克，12.59毫莫耳)之異丙醇(15毫升)懸浮液中添加2,4-二甲氧基苯胺(2.02克，13.22毫莫耳)。反應在室溫下攪拌24-48小時。固體經過濾，以異丙醇洗滌且高度真空乾燥，獲得棕色固態標題化合物(3.55克，95%產率)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 10.60 (br s, 1H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.35-7.07 (m, 3H), 7.00 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H) ppm; LC-MS 289.12 (M+H); HPLC (方法A) 3.32分鐘。

同樣的製備以下化合物

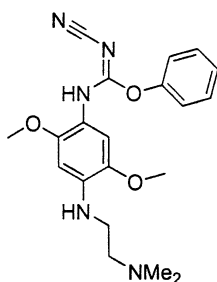


Ar	MS (M+H)	反應時間 (HPLC方法)	¹ H-NMR 500 MHz (溶劑)
	286.13	3.36	DMSO d ₆ : 10.60 (br s, 1H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.35-7.07 (m, 3H), 7.00 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H) 3.81 (s, 3H)
	289.12	3.32	DMSO d ₆ : 10.28 (s, 1H), 7.51-7.38 (m, 2H), 7.35-7.05 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 3.88 (s, 3H) 3.80 (s, 3H)
	282.13	3.34	DMSO d ₆ : 10.35 (br s, 1H), 7.55-7.04 (m, 6H), 6.86 (s, 1H), 6.85-6.75 (m, 1H)
	298.1	3.3	DMSO d ₆ : 10.47 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.28 (t, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.15-7.03 (m, 2H), 6.97 (d, 1H) 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)

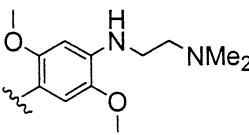
	323.2	1.94	DMSO d6: 10.21-9.95 (m, 1H), 7.55-6.95 (m, 6H), 6.57-6.43 (m, 2H), 3.39-3.22 (m, 4H), 2.31-2.09 (m, 3H), 1.12-0.97 (m, 6H)
	252.15	3.33	DMSO d6: 10.49 (s, 1H), 7.57-7.07 (m, 8H), 2.32 (s, 3H)
	292.16	3.88	DMSO d6: 10.35 (s, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.32-7.01 (m, 6H), 2.81-2.64 (m, 4H), 1.85-1.62 (m, 4H)
	353.1	3.06	DMSO d6: 10.16 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.19-7.01 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79-3.61 (m, 4H)
	271.98	3.42	DMSO d6: 10.89 (s, 1H), 7.65-7.51 (m, 2H), 7.49-7.36 (m, 4H), 7.35-7.16 (m, 3H)
	298.12	3.32	DMSO d6: 10.45 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)
	302.06	3.49	DMSO d6: 10.88 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.30-7.17 (m, 3H), 6.98 (dd, 1H), 3.78 (s, 3H)
	364.0 (M-H)	3.8	DMSO d6: 10.35 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.35-7.06 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)
	383.2	3.0	DMSO d6: 10.39 (s, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.15 (br s, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.87-3.63 (m, 7H), 3.09-2.90 (m, 4H)
	427.25	1.85	DMSO d6: 10.29 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.15 (br s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (t, 4H), 2.69 (t, 2H), 2.53-2.42 (m, 4H)

	278.2	3.73	DMSO d6: 10.55 (s, 1H), 7.49-7.35(m, 2H), 7.33-7.02 (m, 6H), 2.99-2.82 (m, 4H)
	318.1	3.78	DMSO d6: 11.23 (s, 1H), 7.51-7.13 (m, 8H)

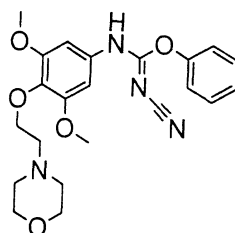
實例 39



N-氰基-1-[4-(2-二甲基胺基-乙基胺基)-2,5-二甲氧基苯基]-2-苯基異尿素：N-(2-二甲基胺基乙基)-2,5-二甲氧基苯基-1,4-二胺鹽酸鹽(0.05克，0.143毫莫耳)之蒸餾水(1毫升)溶液中添加 K_2CO_3 (0.065克，0.47毫莫耳)。以EtOAc(1毫升)稀釋且添加二苯基氰基碳亞醯胺酸酯(0.032克，0.136毫莫耳)。反應在室溫下攪拌18小時。過濾沉澱物且以最小量EtOAc洗滌，獲得淡紫色固態標題化合物(0.015克，產率29%)。
 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 10.11 (s, 1H), 7.51-7.33 (m, 2H), 7.31-6.98 (m, 3H), 6.81-6.64 (m, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.87 (br s, 1H), 3.85-3.62 (m, 5H), 3.12 (s, 3H), 2.17 (s, 6H) ppm; LC-MS 384.3 (M+H); HPLC 1.9分鐘(方法A)。

	384.3	1.9	DMSO d6: 10.11 (s, 1H), 7.51-7.33 (m, 2H), 7.31-6.98 (m, 3H), 6.81-6.64 (m, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.87 (br s, 1H), 3.85-3.62 (m, 5H), 3.12 (s, 3H), 2.17 (s, 6H)
---	-------	-----	--

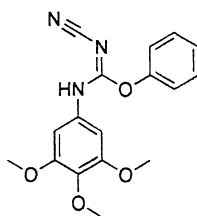
實例 40



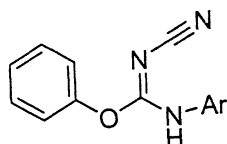
N-氰基-1-[3,5-二甲氧基-4-(2-嗎啉基-4-基-乙氧基)苯基]-2-苯基異尿素：在室溫下攪拌含3,5-二甲氧基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基胺(0.62毫莫耳)之異丙醇(5毫升)溶液及三乙胺(0.25毫升，1.79毫莫耳)10分鐘。添加含二苯基氰基碳亞醯胺酸酯(163毫克，0.68毫莫耳)之異丙醇(1毫升)溶液，且使反應在60℃下加熱3小時。蒸發溶劑且以管柱層析(以2%至5% MeOH/CH₂Cl₂溶離)純化，分離出紅色固態標題化合物(0.275克，定量)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 10.9- 10.49 (br, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.35-7.25 (m, 3H), 5.76 (s, 2H), 4.0-3.94 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.68-3.50 (br s, 4H), 2.80-2.35 (m, 6H) ppm; LC-MS 427.18 (M+H); HPLC 1.78分鐘。

Ar	MS (M+H)	反應時間 (HPLC方法)	¹ H-NMR 500 MHz (溶劑)
	427.18	1.78	DMSO d ₆ : 10.9-10.49 (br, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.35-7.25 (m, 3H), 5.76(s, 2H), 4.0-3.94 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.68-3.50 (br s, 4H), 2.80-2.35 (m, 6H)

實例 41

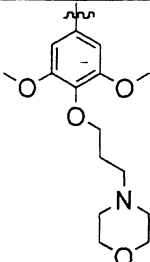
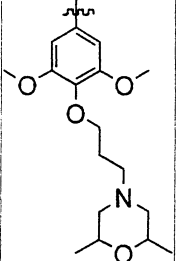
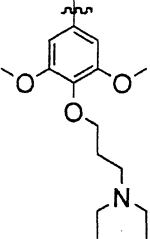
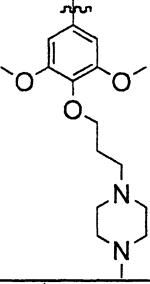
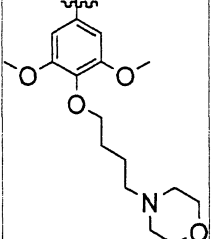
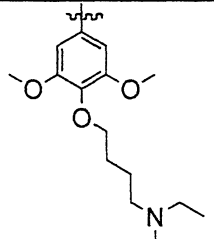
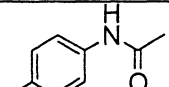


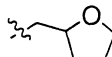
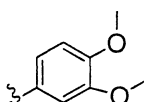
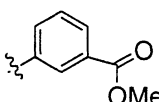
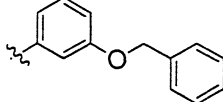
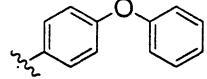
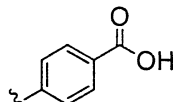
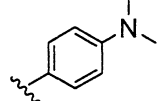
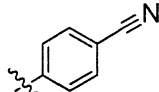
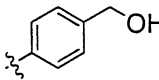
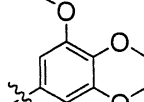
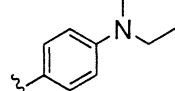
N-氰基-N'-(3,4,5-三甲氧基苯基)-O-苯基異尿素：在異丙醇(30毫升)中使3,4,5-三甲氧基苯胺(1.83克，10毫莫耳)及二苯基-氰基碳-亞鹽胺酸酯(2.62克，11毫莫耳)之混合物在100-110℃下攪拌1小時。反應經冷卻且過濾，以乙醚洗滌，獲得白色固態標題化合物(2.79克，產率85%)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 10.8 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.31 (m, 3H), 6.83 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.65 (s, 3H) ppm; MS (FIA) 328.1 (M+H); HPLC (方法A) 3.211分鐘。

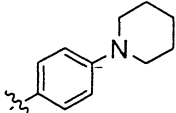
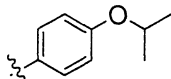
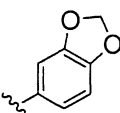
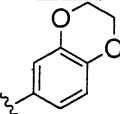
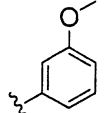
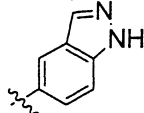
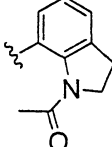
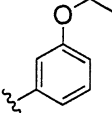
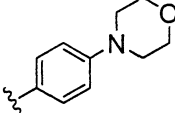
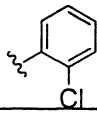
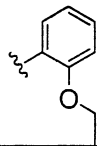
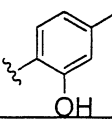


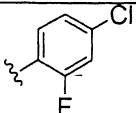
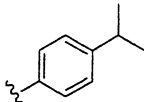
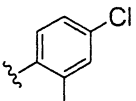
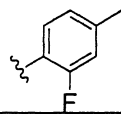
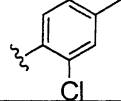
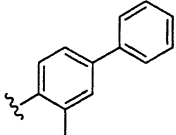
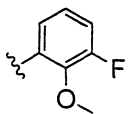
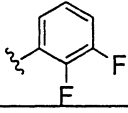
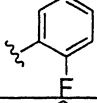
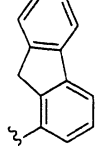
同樣的製備以下化合物

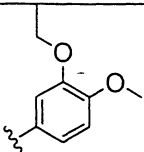
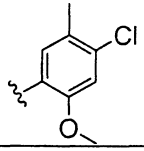
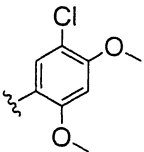
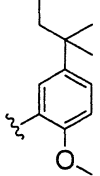
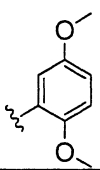
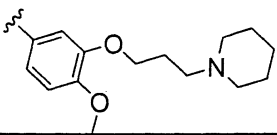
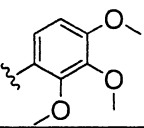
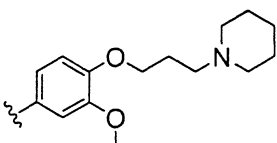
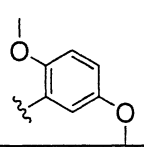
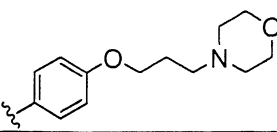
Ar	MS	反應時間 (HPLC方法)	¹ H-NMR 500 MHz (溶劑)
	298.1	3.185 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 10.7 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (m, 2H), 3.75 (s, 6H) ppm
	274.1	3.638 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 10.7 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 7.15 (m, 3H) ppm
	309.1	2.654 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 10.5 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.21 (m, 4H), 6.64 d, 2H), 3.32 (q, 4H), 1.07 (t, 6H) ppm
	280.1	3.268 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 11.2 (s, 1H), 7.99 (dd, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.35 (m, 3H), 2.57 (s, 3H) ppm
	342.1	3.629 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 11.2 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.67 (m, 3H), 7.57 (t, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.35 (m, 3H) ppm
	280.1	3.184 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) 11.0 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.31 (m, 3H), 2.59 (s, 3H) ppm

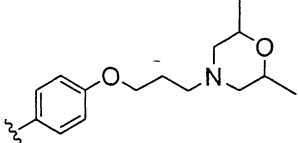
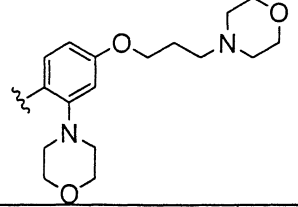
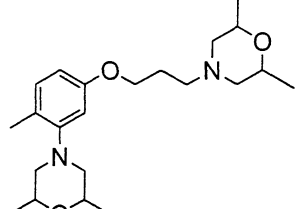
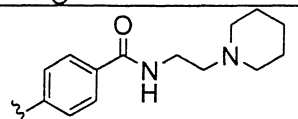
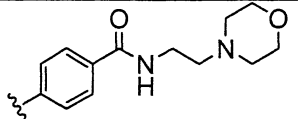
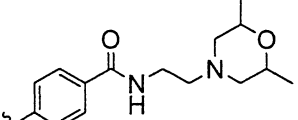
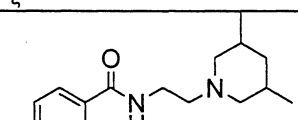
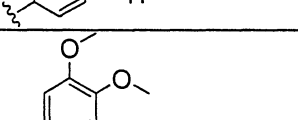
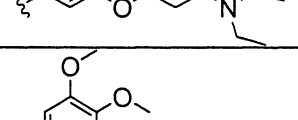
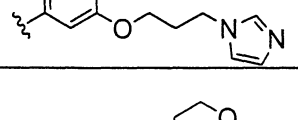
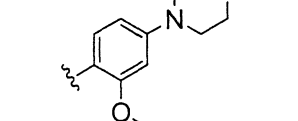
	441.2	3.017 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d6) 10.8 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.66 (t, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.01 (m, 2H) ppm
	469.2	3.194 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d6) 10.8 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.15 (t, 3H), 6.85 (s, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.50 (d, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.15 (d, 6H) ppm
	397.3	3.037 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d6) 7.44 (t, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.0 (t, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.18 (s, 2H), 2.85 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.10 (t, 6H) ppm
	454.2	2.885 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d6) 10.8 (s, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.7 (s, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.75 (m, 2H), 3.3 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 1.97 (m, 2H) ppm
	455.2	3.095 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d6) 10.8 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 4.0 (m, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.6 (t, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 2H) ppm
	441.2	3.205 (A)	NMR (500 MHz, DMSO-d6) 10.8 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.1 (m, 10H), 1.8 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.2 (t, 6H) ppm
	295.1	2.54	DMSO d6: 10.76 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.46-7.40 (m, 4H), 7.31-7.25 (m, 3H), 2.04 (s, 3H)

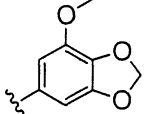
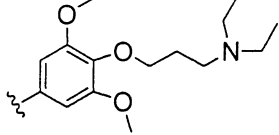
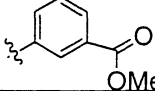
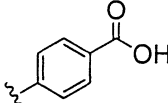
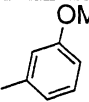
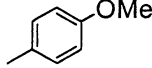
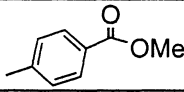
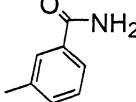
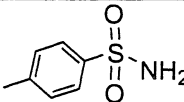
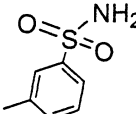
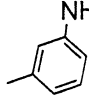
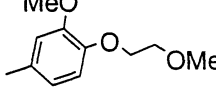
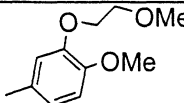
	244.2		
	204.2		
	246.2		
	252.2		
	298.2		
	296.1		
	344.2		
	330.2		
	282.0		
	281.2		
	263.2		
	268.2		
	328.0	2.01	
	309.1	1.9	

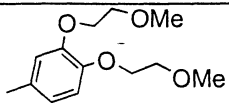
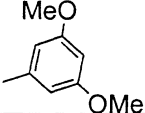
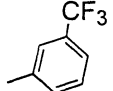
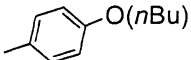
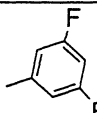
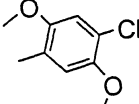
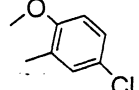
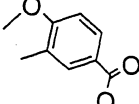
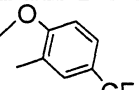
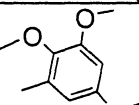
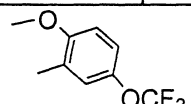
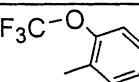
	321.1	2.1	
	296.0	3.7	
	282.0	3.2	
	296.0	3.2	
	282.0	3.6	
	278.0	2.6	
	321.0	2.9	
	282.0	3.5	
	323.0	3.0	
	272.1	3.38	
	282.1	3.60	
	268.1	4.03	
	290.1	3.64	

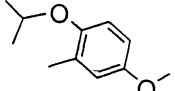
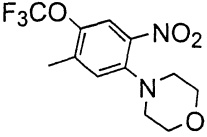
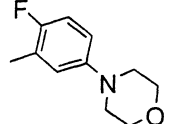
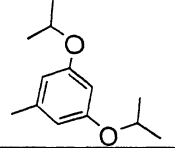
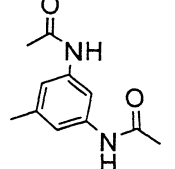
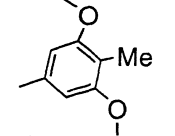
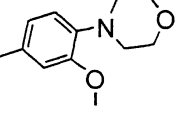
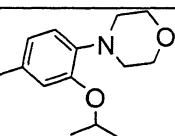
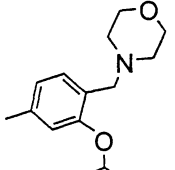
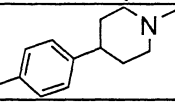
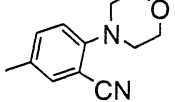
			
	280.1	4.03	
	286.1	3.73	
	270.1	3.51	
	286.1	3.68	
	328.1	4.16	
	286.1	3.42	
	274.1	3.34	
	256.1	3.25	
	268.2		
	326.2		
	312.2		

			
	316.1		
	332.1		
	338.2	4.63	
	298.0	3.39	
	409.2	2.07	
	327.8	3.28	
	409.2	2.03	
	326.1	3.94	
	381.17	1.88	

	409.22	2.10	
	466.34		
	522.3	2.47	
	392.32	1.90	
	394.21	1.76	
	422.35	2.06	
	420.26		
	427.21	2.11	
	422.22	2.04	
	353.23	3.19	
	312.04	3.33	

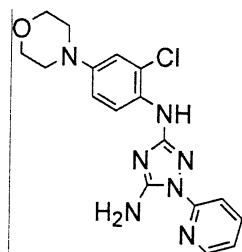
			
	427.26	2.09	
	296.1		
	282.0		
	268.1	3.45 (A)	DMSO(d6): 10.84 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.06 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H).
	268.1	3.38 (A)	DMSO(d6): 10.67 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 6.96 (d, 2H).
	296.1	3.40(A)	DMSO(d6): 11.17 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.31 (t, 1H), 3.84 (s, 3H).
	281.1	2.77(A)	DMSO(d6): 10.95 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.30 (m, 3H),
	317.0	2.80(A)	DMSO(d6): 11.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (td, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.31 (m, 3H),
	317.0	2.83(A)	DMSO(d6): 11.08 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.33 (d, 2H), 3.31 (d, 2H), 7.30 (t, 1H).
	295.1	2.94(A)	DMSO(d6): 10.85 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.13 (d, 1H), 2.04 (s, 3H).
	342.1	3.19(A)	DMSO(d6): 10.63 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.30 (s, 3H).
	342.1	3.20(A)	DMSO(d6): 10.62 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 4.06 (dd, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (dd, 2H), 3.29 (s,

			3H).
	386.2	3.21(A)	DMSO(d6): 10.60 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 4.08 (m, 4H), 3.64 (dd, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.30 (s, 3H).
	238.2	3.27(A)	DMSO(d6): 10.82 (s, 1H), 7.45 (m, 6H), 7.23 (m, 4H).
	298.1	3.39(A)	DMSO(d6): 10.77 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.29 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 6.39 (t, 1H), 3.73 (s, 6H).
	306.1	3.61(A)	DMSO(d6): 11.01 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.35 (m, 3H).
	310.1	3.86(A)	DMSO(d6): 10.62 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 3.95 (t, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).
	274.1	3.59 (A)	DMSO(d6): 10.91 (s, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.31 (m, 4H).
	332.0	3.63(A)	DMSO(d6): 10.50 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).
	302.1	3.60(A)	
	326.1	3.32(A)	
	336.1	3.71(A)	
	328.1	3.55(A)	DMSO(d6): 8.70 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.34 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.56(s, 3H).
	274.1	3.52(A)	DMSO(d6): 10.92 (s, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.30 (t, 1H), 7.23 (m, 3H).
	352.1	4.11(A)	
	322.1	3.75(A)	

	326.2	4.00(A)	
	452.2	4.08(A)	DMSO(d6): 11.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.18 (d, 2H), 3.70 (t, 4H), 3.02 (t, 4H).
	341.2	3.50(A)	
	354.2	4.30 (A)	DMSO(d6): 10.69 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 6.61 (s, 2H), 6.30 (t, 1H), 4.55 (m, 2H), 1.24 (d, 12H).
	352.2	2.35	
	312.2	3.88(A)	
	353.3	3.02 (A)	DMSO(d6): 10.66 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (t, 4H), 2.94 (t, 4H).
	381.3	3.09	
	395.3	1.96	DMSO(d6): 10.73 (s, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.41(s, 2H), 2.37 (m, 4H), 1.27 (d, 6H).
	335.3	1.82	
	348.3	3.27	DMSO(d6): 10.81 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.44 (t, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.21 (d, 1H), 3.75 (t, 4H), 3.14 (t, 4H).

以下列舉製備二胺基三唑所用之方法。此等實例亦敘述許多純化方法。此等化合物之數據均列於下表中。

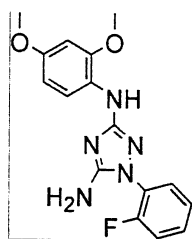
實例 42



方法 A

N3-(2-氯-4-嗎啉-4-基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺：在 115°C 下加熱含 N-氰基-N'-(2-氯-4-嗎啉基-苯基)-O-苯基異尿素 (0.10 克，0.28 毫莫耳) 及 2-聯胺基吡啶 (0.046 克，0.42 毫莫耳) 之異丙醇 (3 毫升) 混合物 20 小時。過濾沉澱物，以異丙醇洗滌且以快速層析 (SiO₂) (以 2：98 甲醇：二氯甲烷溶離) 純化，獲得白色固態標題化合物 (0.080 克，產率 79%)。

實例 43

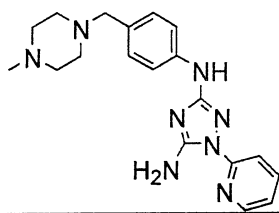


方法 A*

N3-(2,4-二甲氧基-苯基)-1-(2-氟-苯基)-1H[1,2,4]三唑-3,5-二胺：在 100°C 下加熱含 N-氰基-N'-(2,4-二甲氧基苯基)-O-苯基異尿素 (0.10 克，0.34 毫莫耳)、2-氟-苯基聯胺鹽酸

鹽(0.08克, 0.50毫莫耳)及三乙胺(0.01毫升, 0.68毫莫耳)之異丙醇(3毫升)混合物18小時且蒸發。以快速層析(SiO_2)(以1:1乙酸乙酯:己烷溶離)純化, 獲得標題化合物(0.10克, 產率85%)。

實例 44



方法 A**

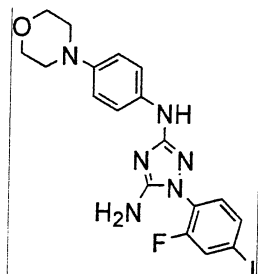
4-[5-氨基-3-(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈: 於N-氰基-N'-(3,4-二甲氧基-苯基)-O-苯基異尿素(0.215克, 0.723毫莫耳)之異丙醇(3毫升)中添加0.184克(1.5當量)4-聯胺基-苄腈鹽酸鹽, 接著添加三乙胺152微升(1.5當量)及催化(0.2當量)4-二甲基氨基吡啶。反應在 100°C 下攪拌隔夜。反應混合物濃縮至乾且以逆相管柱層析純化。純餾份經乾燥, 獲得褐色固態4-[5-氨基-3-(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈(18.3毫克, 產率7.5%)。

方法 B

N3-[4-(4-甲基-吡啶-1-基甲基)-苯基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺: 以微波(Emrys設備)在 180°C 下加熱含N-氰基-N'-(4-(4-甲基)吡啶基甲基-苯基)-O-苯基異尿素(0.60克, 1.72毫莫耳)及2-聯胺基吡啶(0.23克, 2.06毫莫耳)之異丙醇(8毫升)混合物10分鐘, 接著蒸發。以快速層析

(SiO₂)(以 0.2 : 2 : 98 NH₄OH : 甲醇 : 二氯甲烷溶離)純化，獲得淡褐色固態標題化合物(0.54克，產率 87%)。

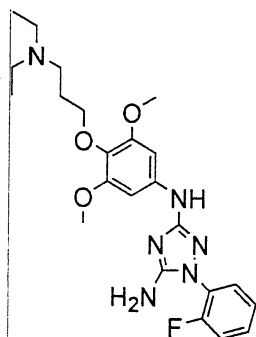
實例 45



方法 C

1-(2-氟-4-碘-苯基)-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺：在 120℃ 下加熱含 N-氰基-N'-(4-嗎啉基-苯基)-O-苯基異尿素(0.69克，21.4毫莫耳)及 2-氟-4-碘-苯基聯胺(0.65克，2.57毫莫耳)之二甲基乙醯胺(4毫升)混合物 24 小時。反應以乙酸乙酯稀釋，以水(3次)及食鹽水洗滌，經脫水(硫酸鈉)且蒸發。以快速層析(SiO₂)(以 4 : 96 甲醇 : 二氯甲烷溶離)純化，接著以半製備用 HPLC 純化，獲得白色凍乾物標題化合物(0.03克，產率 5%)。

實例 46

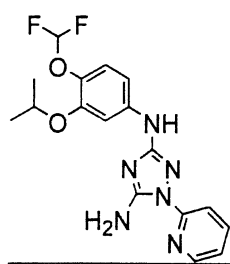


方法 C*

N3-[4-(3-二乙基胺基-丙氧基)-3,5-二甲氧基-苯基]-1-(2-

氟苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺：在室溫下攪拌含2-氟-苯基聯胺鹽酸鹽(0.15克，0.91毫莫耳)及三乙胺(0.13毫升，0.91毫莫耳)之二甲基乙醯胺(1毫升)溶液0.5小時。添加含N-氟基-N'-(4-(3-二乙基胺基-丙氧基)-3,5-二甲氧基-苯基)-O-苯基異尿素(0.30克，與三乙基胺基-三氟乙酸鹽之混合物，0.45毫莫耳)之二甲基乙醯胺(1毫升)，且使反應在120℃下攪拌20小時。移除沉澱物且濾液以乙醚洗滌。蒸發殘留之水相且以半製備用HPLC純化，獲得黃色凍乾物標題化合物(0.01克，產率4%)。

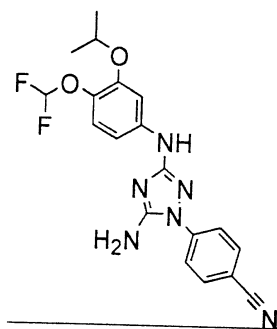
實例 47



方法 D

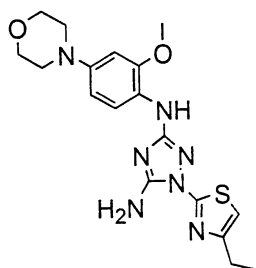
N3-(4-二氟甲氧基-3-異丙氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺：在微波裝置中及220℃下加熱含N-氟基-N'-(4-二氟甲氧基-3-異丙氧基-苯基)-O-苯基異尿素(0.10克，0.28毫莫耳)及2-聯胺基-吡啶(0.06克，0.56毫莫耳)之二甲基乙醯胺(3毫升)混合物15分鐘。反應經冷卻，倒入冰水中且攪拌0.5小時。過濾沉澱物，以冷水洗滌且乾燥，獲得淡粉紅色固態標題化合物(0.10克，產率97%)。

實例 48



方法 D*：

4-[5-胺基-3-(4-二氟甲氧基-3-異丙氧基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈：在微波裝置中及 220℃ 下加熱含 N-氰基-N'-(3-二氟甲氧基-4-異丙氧基苯基)-O-苯基異尿素(0.10 克，0.28 毫莫耳)、4-氰基-苯基-聯胺(0.09 克，0.55 毫莫耳)及三乙胺(0.08 毫升，0.55 毫莫耳)之二甲基乙醯胺(3 毫升)混合物 5 分鐘。冷卻之反應物倒入冰水中，且過濾獲得粗產物。以半製備用 HPLC 純化，獲得淡橘色固態標題化合物(0.07 克，產率 51%)。

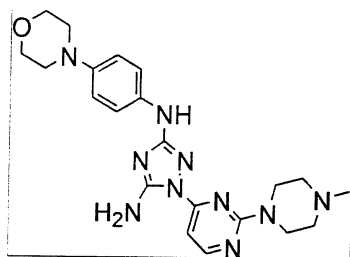


實例 49

方法 E

1-(4-乙基-噻唑-2-基)-N3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺：在微波裝置中 220℃ 下加熱含 N-氰基-N'-(2-甲氧基苯基)-O-苯基異尿素(0.10 克，0.28 毫莫耳)、(4-乙基-噻唑-2-基)-聯胺(0.060 克，0.56 毫莫耳)及 DMAP (許多結晶)之二甲基乙醯胺(3 毫升)混合物 7 分鐘。以半製備用 HPLC 純化，獲得標題化合物(0.01 克，產率 8%)。

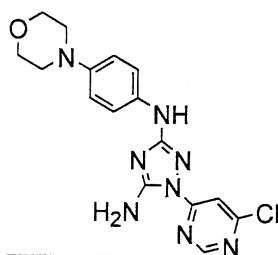
實例 50



方法 G

1-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺：在微波裝置中 220℃ 下加熱含 N-氰基-N'-(4-嗎啉基苯基)-O-苯基異尿素 (0.10 克，0.31 毫莫耳) 及 [2-(4-甲基-哌嗪-1-基)嘧啶-4-基]-聯胺 (0.08 克，0.34 毫莫耳) 之 N-甲基吡咯啶酮 (3 毫升) 混合物 5 分鐘。以半製備用 HPLC 純化，獲得標題化合物 (0.09 克，產率 2%)。

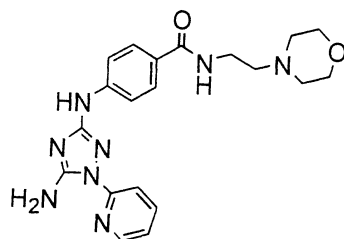
實例 51



方法 G*

1-(6-氯-嘧啶-4-基)-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺：在微波裝置中 220℃ 下加熱含 N-氰基-N'-(4-嗎啉基苯基)-O-苯基異尿素 (8.76 克，27.2 毫莫耳) 及 4-cgloro-6-聯胺基-嘧啶 (4.12 克，28.5 毫莫耳) 及 二異丙基乙胺 (18.9 毫升，109 毫莫耳) 之 N-甲基-吡咯啶酮 (50 毫升) 混合物 5 分鐘，經冷卻，倒入冰水中，攪拌 0.5 小時且過濾，獲得粗產物 (9.30 克)。以快速層析 (SiO₂) (以 2：98 甲醇：二氯甲烷溶離) 純化，獲得黃色粉末狀標題化合物 (3.91 克，產率 39%)。

實例 52



方法 H

4-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-苄醯胺：於含 4-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-苯甲酸(4.635 克，15.643 毫莫耳)之四氫呋喃(50 毫升)中添加 HBTU (7.12 克，1.2 當量)，接著添加 2-嗎啉-4-基-乙胺(2.24 克，1.1 當量)及三乙胺(5.45 毫升，2.5 當量)。反應在室溫下攪拌隔夜。固體經過濾，以四氫呋喃、冷乙醇、水、乙醇及最終之乙醚洗滌。化合物經乾燥，獲得白色固態 4-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-苄醯胺(1.17 克，產率 18%)。有機相亦含產物，但並未進一步分離。

純化程序：

1. 自溶劑沉澱

2. 矽膠

3. 半製備用 HPLC

LC-MS 之駐留時間，除非另有說明。

名稱	環化程序	純化程序	MS (M+H)	駐留時間(分)	NMR
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-(2-吡啶-1-基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	397.20	2.90	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.98 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 5H), 1.64 (t, 2H), 1.57 (m, 4H) ppm
N3-苯并[1,3]二噁茂-5-基-1-(2-吡啶-1-基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	381.10	3.20	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9.07 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 3.69 (br m, 4H), 1.65 (m, 2H), 1.57 (m, 4H) ppm

N3-苯并[1,3]二 呋茂-5-基-1-(4- 吡啶-1-基-嘧啶 -2-基)-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	A	3	381.10	2.30	(500 MHz, DMSO-d6) 9.19 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 (br s, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.76 (br m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.62 (m, 4H) ppm.
N3-(4-二乙基胺 基-苯基)-1-(2-吡 啶-1-基-嘧啶-4- 基)-1H-[1,2,4]三 唑-3,5-二胺	A	3	408.20	2.00	(500 MHz, DMSO-d6) 10.9 (br s, 1H), 9.63 (br s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.77 d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.00 (t, 6H) ppm
N3-(3,4-二甲氧 基-苯基)-1-(4- 吡啶-1-基-嘧啶 -2-基)-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	A	3	397.20	2.20	(500 MHz, DMSO-d6) 9.00 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.76 (s, 7H), 3.69 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.60 (m, 4H) ppm
1-苯并噻唑-2- 基-N3-(4-二乙 基胺基-苯基) -1H-[1,2,4]三唑 -3,5-二胺	A*	3	380.10	2.50	(500 MHz, DMSO-d6) 11.0 (br s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 1.01 (t, 6H) ppm
N3-苯并[1,3]二 呋茂-5-基-1-(4- 苯基-噻唑-2-基) -1H-[1,2,4]三唑 -3,5-二胺	A	2,3	379.10	4.20	(500 MHz, DMSO-d6) 9.22 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 8.84 (d, 1H), 5.95 (s, 2H) ppm
N3-(4-二乙基胺 基-苯基)-1-(4-苯 基-噻唑-2-基) -1H-[1,2,4]三 唑-3,5-二胺	A	3	406.10	2.70	(500 MHz, DMSO-d6) 11.2 (br s, 1H), 10.2 (br s, 1H), 7.8-8.0 (m, 5H), 7.65 (br m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 6.10 (m, 2H), 3.55 (br m, 4H), 1.03 (m, 6H) ppm.
N3-(4-二乙基胺 基-苯基)-1-(4-吡 啶-1-基-嘧啶-2- 基)-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	A	3	408.20	1.60	(500 MHz, DMSO-d6) 11.1 (br s, 1H), 9.63 (br s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.00 (t, 6H) ppm
6-[5-胺基-3-(4- 二乙基胺基-苯 基胺基)-[1,2,4]三 唑-1-基]-菸鹼腈	A	2,3	349.20	1.90	(500 MHz, DMSO-d6) 11.0 (br s, 1H), 9.73 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.52 (d, 2H), 3.63 (br m, 2H), 3.52 (br m, 2H), 1.00 (t, 6H) ppm

N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-(4-苯基-噻唑-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2,3	395.20	4.00	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 9.97 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H) ppm
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3			(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 12.5 (br s, 1H), 9.3 (br s, 1H), 7.5 (br s, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H) ppm
1-(2-氟-苯基)-N3-(4-吗啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	2	355.00	1.60	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 8.56 (s, 1H), 7.4-7.55 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.33 (t, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.28 (s, 2H), 3.71 (m, 4H), 2.95 (m, 4H) ppm
1-[4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苯基]乙酮	A	2	295.20	2.90	(DMSO-d ₆ , 500MHz) 9.73 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 2.50 (s, 3H) ppm
N3-(2,4-二甲氧基-苯基)-1-(2-氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	2	330.10	2.70	(DMSO-d ₆ , 500MHz) 7.83 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.34 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 1H) ppm
[4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苯基]-苯基-甲酮	A	3	357.10	3.70	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 9.82 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.77 (m, 7H), 7.69 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.55 (t, 2H), 7.24 (m, 1H) ppm
1-(2-氟-苯基)-N3-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3			(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 9.60 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.08 (m, 2H) ppm
N3-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3			(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 9.91 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.17 (m, 2H) ppm
1-(2-氟-苯基)-N3-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3			(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 9.79 (br s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.13 (m, 2H) ppm

N3-(2,4-二甲氧基-苯基)-1-(2-吡啶-1-基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	397.10	3.30	(DMSO-d6, 500 MHz) 8.36 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.56 (m, 4H) ppm
N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1-(2-吡啶-1-基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	422.30	2.20	(500 MHz, DMSO-d6) 9.20 (br s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.57 (br s, 2H), 7.10 (br s, 2H), 6.83 (d, 1H), 3.81 (s, 4H), 3.70 (s, 4H), 3.18 (br s, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.57 (m, 4H) ppm
N3-(2-氯-4-嗎啉-4-基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	372.20	3.10	(500 MHz, DMSO-d6) 8.40 (m 1H), 7.94 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 3.73 (t, 4H), 3.06 (t, 4H) ppm
N3-[3-甲氧基-4-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	426.20	1.70	(500 MHz, DMSO-d6) 9.6 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 3.51 (d, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.13 (m,
1-吡啶-2-基-N3-(2,4,5-三甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	343.10	2.80	(500 MHz, DMSO-d6) 8.42 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.93 (s, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H) ppm
N3-{4-[3-(2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-丙氧基]-3-甲氧基-苯基}-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	454.20	2.00	(500 MHz, DMSO-d6) 9.70 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.90, 3.98 (t, 2H), 3.80 (s, 5H), 3.54 (d, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.26 (d, 6H)
1-(2-氯-4-碘-苯基)-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	C	3	481.00	2.30	(500 MHz, DMSO-d6) 8.9 (br s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.07 (br, 2H), 6.56 (br s, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.20 (m, 4H)

N3-[3-甲氧基-4-(4-嗎啉-4-基-丁氧基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	440.20	1.80	(500 MHz, DMSO-d6) 9.60 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), ,8.41 (dd, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.41 (d, 1H),, 7.19 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 3.99 (d, 2H),, 3.93 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 3.45 (d, 2H), ,3.19 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 1.82 (
N3-[3-甲氧基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	412.20		(500 MHz, DMSO-d6) 9.99 (s, 1H), 9.05 (s, 1H) ,8.41 (dd, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.47 (d, 1H),, 7.21 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.21 (d, 2H),, 4.00 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.53 (m, 4H), ,3.22 (m, 2H), ppm
N3-[4-(2-二乙胺基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	398.30	1.80	(500 MHz, DMSO-d6) 9.34 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.47 (d, 1H),, 7.21 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.20 (d, 2H),, 3.82 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 1.25 (t, 6H) ppm
N3-[4-(3-咪唑-1-基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	407.20	1.90	(500 MHz, DMSO-d6) 9.16 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), ,8.40 (dd, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.7 (m, 3H), ,7.41 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), ,4.39 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.26 (m, 2H) ppm
N3-[4-(3-二乙胺基-丙氧基)-3,5-二甲氧基-苯基]-1-(2-氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	C*	3	459.20	1.80	(500 MHz, DMSO-d6) 9.05 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 6.94 (s, 2H), ,6.42 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.28 (m, 2H), ,3.16 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.21 (t, 6H) ppm
4-{5-胺基-3-[3,5-二甲氧基-4-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑-1-基}-苄腈	C*	3	480.20	1.90	(500 MHz, DMSO-d6) 9.65 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), ,7.94 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), ,4.00 (d, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.65 (t, 2H), ,3.48 (d, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 1.98 (m, 2H) ppm
4-(5-胺基-3-{3,5-二甲氧基-4-[3-(4-甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-苯基胺基}-[1,2,4]三唑-1-基)-苄腈	C*	3	493.20	1.50	(500 MHz, DMSO-d6) 9.00 (s, 1H), ,7.94 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), , 3.84 (t, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.7-3.7 (br, 13H), 1.92 (m, 2H) ppm

4-(5-氨基-3-{4-[3-(2,6-二甲基-噻吩-4-基)-丙氧基]-3,5-二甲氧基-苯基胺基}-[1,2,4]三唑-1-基)-苄腈	C*	3	508.20	2.10	(500 MHz, DMSO-d6) 9.77 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.76 (s, 6H), 3.51 (d, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.15 (d, 6H) ppm
N3-[4-[3-(2,6-二甲基-噻吩-4-基)-丙氧基]-3,5-二甲氧基-苯基]-1-(2-氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	C*	3	501.20	1.90	(500 MHz, DMSO-d6) 9.75 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.56 (dt, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.34 (dt, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.42 (s, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.70 (s, 6H), 3.50 (d, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.15 (d, 6H) ppm
N3-[4-[4-二乙基胺基-丁氧基]-3,5-二甲氧基-苯基]-1-(2-氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	C*	3	473.20	1.90	(500 MHz, DMSO-d6) 9.00 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.55 (dt, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.33 (dt, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.41 (s, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.13 (m, 6H), 1.78 (m, 2H), 1.65 (m, 2H) ppm
4-{5-氨基-3-[4-(4-二乙基胺基-丁氧基)-3,5-二甲氧基-苯基胺基]-[1,2,4]三唑-1-基}-苄腈	C*	3	480.20	2.10	(500 MHz, DMSO-d6) 9.05 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.13 (m, 6H), 1.80 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.21 (t, 6H)
N3-[3,5-二甲氧基-4-(3-噻吩-4-基-丙氧基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	456.20	1.90	(500 MHz, DMSO-d6) 9.66 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.00 (d, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.65 (t, 2H), 3.49 (d, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.00 (m, 2H)
N3-[4-(3-二乙基胺基-丙氧基)-3,5-二甲氧基-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	442.20	2.00	(500 MHz, DMSO-d6) 9.10 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.97 (dt, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.30 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.22 (t, 6H)
N3-{3,5-二甲氧基-4-[3-(4-甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-苯基}-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	469.20	1.50	(500 MHz, DMSO-d6) 9.05 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.97 (dt, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.06 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.79 (s, 6H), 2.8-3.7 (br, 8H), 2.81 (s, 2H), 1.94 (m, 2H)

N3-[3,5-二甲氧基-4-(4-嗎啉-4-基-丁氧基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	470.30	2.00	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9.70 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.97 (dt, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 3.99 (d, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.66 (t, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)
1-苯并噻唑-2-基-N3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B, G	3	424.20	3.43	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 8.04 (d, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.14 (m, 4H)
N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1-(3-苯氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D, G	3	429.20	2.81	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.80 (br s, 1H), 7.46 (m, 5H), 7.35 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.02 (br s, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.5 (br s, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.13 (m, 4H) ppm
N3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D*	3	442.00	3.23	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 8.11 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 3.11 (m, 4H)
1-(6-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-N3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	F	3	454.10	3.35	(500 MHz, DMSO-d ₆) 7.86 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.13 (m, 4H)
1-(4-乙基-噻唑-2-基)-N3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D*	3	402.30	3.11	(500 MHz, DMSO-d ₆) 7.79 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.68 (q, 2H), 1.23 (t, 3H)
1-(4-第三丁基-噻唑-2-基)-N5-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B, G	3	430.20	3.95	(500 MHz, DMSO-d ₆) 10.3 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 1.37 (s, 9H)
4-[5-氨基-3-(4-二氟甲氧基-3-異丙氧基-苯基)-1,2,4-三唑-1-基]-苄腈	E	3	401.30	3.86	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9.09 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.79 (br s, 2H), 4.51 (m, 1H), 1.33 (d, 6H)

N3-(4-二氟甲氧基-3-異丙氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D	1	377.30	4.00	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9.13 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 4.55 (m, 1H), 1.36 (d, 6H)
N3-(3-二氟甲氧基-4-異丙氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D	3	377.30	3.95	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9.09 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.98 (dt, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.64 (br s, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.20 (dt, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 4.43 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)
N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1-(4-哌啶-1-基-嘧啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D	3	422.30	1.67	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9.08 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.58 (d, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.82 (d, 1H), 3.75 (s, 8H), 3.07 (s, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.62 (m, 4H)
4-[5-胺基-3-(3-二氟甲氧基-4-異丙氧基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	E	3	401.30	3.82	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9.03 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 1.24 (d, 6H)
1-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	G	3	437.30	1.50	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.85 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.48 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 2.99 (m, 4H), 2.39 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)
N3-(4-嗎啉-4-基-甲基-苯基)-1-(2-哌啶-1-基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D	3	436.30	1.68	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9.42 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.96 (d, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.62 (t, 2H), 3.27 (d, 2H), 3.08 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.57 (m, 4H)
N3-(4-嗎啉-4-基-甲基-苯基)-1-(4-哌啶-1-基-嘧啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D	3	436.30	1.01	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9.34 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.35 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.97 (d, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.62 (t, 2H), 3.26 (d, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.59 (m, 4H)

1-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D	3			(500 MHz, DMSO-d ₆) 9.42 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 4.6 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.97 (d, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.53 (d, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.86 (s, 3H)
1-吡啶-2-基-N3-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	3	336.20	1.65	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9.32 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.68 (m, 5H), 7.38 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.85 (m, 2H)
N3-[4-(1-吗啉-4-基-乙基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	3		2.72	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9.36 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 7.99 (dt, 1H), 7.69 (m, 5H), 7.39 (d, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.69 (t, 1H), 3.60 (t, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 1.65 (d, 3H)
1-吡啶-2-基-N3-(4-吡咯啶-1-基甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	3	350.20	2.81	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9.31 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 7.98 (dt, 1H), 7.68 (m, 5H), 7.38 (d, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (d, 3H)
N3-[4-(3-二乙基胺基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D	3	412.30, 412.20	1.90, 1.78	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 6H), 2.03 (m, 2H), 1.21 (t, 6H)
N3-[4-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	2	365.30, 365.20	0.17, 2.04	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9.27 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.67 (m, 5H), 7.30 (d, 2H), 7.22 (m, 1H), 3.98 (br, 2H), 3.3 (br, 8H), 2.79 (s, 3H)
N3-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	1	352.20	0.24	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 9.80 (br s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.09 (m, 2H)
1-苯并噻唑-2-基-N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	2	369.10, 370.70	3.70, 3.70, 3.70	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)

4-{5-胺基-3-[4(3-二乙基胺基-丙氧基)-3,5-二甲氧基-苯基胺基]-[1,2,4]三唑-1-基}-苄腈	C*	3	466.20	1.90,2.00	(500 MHz, DMSO-d6) 9.05 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.31 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.22 (t, 6H) ppm,
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-(2-哌啶-1-基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	397.20	2.90	(500 MHz, DMSO-d6) 8.98 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 5H), 1.64 (t, 2H), 1.57 (m, 4H) ppm
N3-苯并[1,3]二噁茂-5-基-1-(2-哌啶-1-基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	381.10	3.20	(500 MHz, DMSO-d6) 9.07 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 3.69 (br m, 4H), 1.65 (m, 2H), 1.57 (m, 4H) ppm
N3-苯并[1,3]二噁茂-5-基-1-(4-哌啶-1-基-嘧啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	381.10	2.30	(500 MHz, DMSO-d6) 9.19 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 (br s, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.76 (br m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.62 (m, 4H) ppm.
N3-(4-二乙基胺基-苯基)-1-(2-哌啶-1-基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	408.20	2.00	(500 MHz, DMSO-d6) 10.9 (br s, 1H), 9.63 (br s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.00 (t, 6H) ppm
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-(4-哌啶-1-基-嘧啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	397.20	2.20	(500 MHz, DMSO-d6) 9.00 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.76 (s, 7H), 3.69 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.60 (m, 4H) ppm
1-苯并噻唑-2-基-N3-(4-二乙基胺基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3	380.10	2.50	(500 MHz, DMSO-d6) 11.0 (br s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 1.01 (t, 6H) ppm
N3-苯并[1,3]二噁茂-5-基-1-(4-苯基-噻唑-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2,3	379.10	4.20	(500 MHz, DMSO-d6) 9.22 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 8.84 (d, 1H), 5.95 (s, 2H) ppm

N3-(4-二乙基胺基-苯基)-1-(4-苯基-噻唑-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	406.10	2.70	(500 MHz, DMSO-d6) 11.2 (br s, 1H), 10.2 (br s, 1H), 7.8-8.0 (m, 5H), 7.65 (br m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 6.10 (m, 2H), 3.55 (br m, 4H), 1.03 (m, 6H) ppm.
N3-(4-二乙基胺基-苯基)-1-(4-吡啶-1-基-噻唑-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	408.20	1.60	(500 MHz, DMSO-d6) 11.1 (br s, 1H), 9.63 (br s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.00 (t, 6H) ppm
6-[5-胺基-3-(4-二乙基胺基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-菸鹼脒	A	2,3	349.20	1.90	(500 MHz, DMSO-d6) 11.0 (br s, 1H), 9.73 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.52 (d, 2H), 3.63 (br m, 2H), 3.52 (br m, 2H), 1.00 (t, 6H) ppm
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-(4-苯基-噻唑-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2,3	395.20	4.00	(DMSO-d6, 500 MHz) 9.97 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H) ppm
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3			(DMSO-d6, 500 MHz) 12.5 (br s, 1H), 9.3 (br s, 1H), 7.5 (br s, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H) ppm
1-(2-氟-苯基)-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	2	355.00	1.60	(DMSO-d6, 500 MHz) 8.56 (s, 1H), 7.4-7.55 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.33 (t, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.28 (s, 2H), 3.71 (m, 4H), 2.95 (m, 4H) ppm
1-[4-(5-胺基-1-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基]-苯基-乙酮	A	2	295.20	2.90	(DMSO-d6, 500MHz) 9.73 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 2.50 (s, 3H) ppm
N3-(2,4-二甲氧基-苯基)-1-(2-氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	2	330.10	2.70	(DMSO-d6, 500MHz) 7.83 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.34 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 1H) ppm
[4-(5-胺基-1-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基]-苯基-苯基-甲酮	A	3	357.10	3.70	(DMSO-d6, 500 MHz) 9.82 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.77 (m, 7H), 7.69 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.55 (t, 2H), 7.24 (m, 1H) ppm

1-(2-氟-苯基)-N3-(4-噻吩-4-基甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3			(DMSO-d6, 500 MHz) 9.60 (br s, 1H), 9.19, (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.08 (m, 2H) ppm
N3-(3-噻吩-4-基甲基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3			(DMSO-d6, 500 MHz) 9.91 (br s, 1H), 9.38, (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.17 (m, 2H) ppm
1-(2-氟-苯基)-N3-(3-噻吩-4-基甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3			(DMSO-d6, 500 MHz) 9.79 (br s, 1H), 9.14, (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.43 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.13 (m, 2H) ppm
N3-(2,4-二甲氧基-苯基)-1-(2-吡啶-1-基-噻吩-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	397.10	3.30	(DMSO-d6, 500 MHz) 8.36 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.52 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.56 (m, 4H) ppm
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-噻吩-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	363.10	3.60	(DMSO-d6, 500 MHz) 3.71 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.89 (d, 1H), 7.19-7.21 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.03 (s, 2H), 8.08 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.93 (s, 1H)
N3-(4-二乙基胺基-苯基)-1-噻吩-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	374.20	2.40	(DMSO-d6, 500 MHz) 1.06 (t, 6H), 3.26 (q, 4H), 6.68 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.94-7.98 (m, 4H), 8.05 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.69 (s, 1H)
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	327.20	3.10	(DMSO-d6, 500 MHz) 2.51 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.85 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.12-7.14 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.84 (t, 1H), 8.85 (s, 1H)
N3-(4-二乙基胺基-苯基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	338.30	2.10	(DMSO-d6, 500 MHz) 1.04 (s, 6H), 2.50 (s, 3H), 3.24 (q, 4H), 6.65 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.83 (t, 1H), 8.60 (s, 1H)

N3-(4-異丙氧基-苯基)-1-噻啉-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	361.2		(DMSO-d6, 500 MHz); 8.94 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.1-7.9 (m, 5H), 7.76 (t, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 6.90-6.82 (m, 2H), 4.55-4.45 (m, 1H), 1.89 (d, 6H)
N3-(4-二乙基胺基-苯基)-1-(6-乙氧基-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	2	368.25		
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-(6-苯基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	1	390.15	3.60	d6-DMSO 3.71 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.90 (d, 1H), 7.07-7.09 (dd, 1H), 7.59-7.61 (m, 4H), 7.91 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.15-8.16 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 9.14 (s, 1H)
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-(6-乙氧基-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	3	357.20	3.43	d6-DMSO 1.37 (t, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.11-7.13 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.45 (br s, 2H), 7.86 (t, 1H), 8.87 (s, 1H)
1-(3-氯-4-氟-苯基)-N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A*	2	364.09	3.13	d6-DMSO 3.67 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.68 (br s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.07-7.09 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.75-7.77 (dd, 1H), 8.77 (s, 1H)
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-(4-甲磺醯基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	2	390.06	2.10	d6-DMSO 3.25 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.88 (d, 1H), 7.04-7.06 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 8.97 (s, 1H)
4-[5-胺基-3-(4-二乙基胺基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-1-基]-苯磺醯胺	方法 A*	2	402.13	2.15	d6-DMSO 1.03 (t, 6H), 3.23 (q, 4H), 6.61-6.62 (m, 4H), 7.39-7.41 (m, 4H), 7.76 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.52 (s, 1H)

N3-(4-二乙氨基-苯基)-1-(4-甲磺酰基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	2	401.10	2.10	d6-DMSO 1.00 (t, 6H), 3.26 (s, 3H), 3.51 (br s, 2H), 3.63 (br s, 2H), 5.50 (br s, 1H), 7.53 (br s, 2H), 7.64 (br s, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 9.48 (br s, 1H), 11.10 (br s, 1H)
1-(3-氯-4-氟-苯基)-N3-(4-二乙氨基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A*	3	375.12	2.10	d6-DMSO 0.991 (t, 6H), 3.46-3.51 (m, 2H), 3.59-3.60 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.76-7.78 (dd, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.90 (s, 1H)
3-[5-氨基-3-(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	方法 A*	2	337.10	2.70	d6-DMSO 3.68 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.70 (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.10-7.12 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.92-7.94 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.77 (s, 1H)
N-[4-[5-氨基-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基]-苯基]-乙酰胺	方法 A	1	324.14	2.54	d6-DMSO 2.00 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.51-7.54 (m, 3H), 7.67 (s, 2H), 7.84 (t, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.73 (s, 1H)
N3-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	1	301.15	3.21	d6-DMSO 3.74 (s, 3H), 6.74-6.77 (dd, 1H), 6.84-6.87 (dd, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.93-7.98 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.39-8.40 (m, 1H)
N3-(2,4-二甲氧基-苯基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	1	327.16	3.47	d6-DMSO 2.50 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.52-6.54 (dd, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.84 (t, 1H), 8.01 (d, 1H)
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	2	313.15	3.28	d6-DMSO 3.77 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.62 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.70-7.71 (m, 3H), 7.86 (d, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H)
6-[5-氨基-3-(2,4-二甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	方法 A	1	338.10	3.40	d6DMSO 3.74 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.00 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.98 (d, H), 8.37 (d, 1H), 8.83 (s, 1H)
N3-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	1	297.10	2.90	d6-DMSO 2.24 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 6.72-6.74 (m, 2H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 8.38-8.39 (m, 1H)

N3-(4-二乙胺基-2-甲基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	1	338.20	1.75	d6-DMSO 1.06 (t, 6H), 2.20 (s, 3H), 3.27 (q, 4H), 6.48-6.50 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.88-7.91 (m, 1H), 8.36 (d, 1H)
1-吡啶-2-基-N3-鄰-甲苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	2	267.20	3.27	d6-DMSO 2.27 (s, 3H), 6.86 (t, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H), 8.40-8.41 (m, 1H)
1-吡啶-2-基-N3-(5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	1	307.10	3.90	d6-DMSO 1.67-1.69 (m, 2H), 1.75-1.77 (m, 2H), 2.63-2.66 (m, 2H), 2.70-2.72 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 4H), 7.77 (d, 1H), 7.93-7.95 (m, 1H), 8.39-8.40 (m, 1H)
N3-(2,4-二甲氧基-苯基)-1-(6-甲基-4-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	1	395.10	4.30	d6-DMSO 2.62 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.55-6.57 (m, 1H), 6.61-6.62 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.93 (d, 1H)
N3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	1	368.20	2.30	d6-DMSO 3.05 (t, 4H), 3.74 (t, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.50-6.52 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.67-7.68 (m, 3H), 7.95-7.98 (m, 2H), 8.39-8.40 (m, 1H)
N3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	1	436.10	3.10	d6-DMSO 3.05-3.07 (m, 4H), 3.74-3.76 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.50-6.52 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.24 (t, 1H)
1-(6-甲基-吡啶-2-基)-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	1	406.10	2.83	d6-DMSO 3.00 (t, 4H), 3.74 (t, 4H), 6.89 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.96 (s, 1H)
N3-(2-氯-苯基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 F	2	355.10	4.35	d6-DMSO 6.96-6.99 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.44-7.45 (m, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.98-7.99 (m, 2H), 8.23-8.28 (m, 2H)
6-[5-胺基-3-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-菸鹼腈	方法 F	3	363.20	2.16	d6-DMSO 3.17 (br s, 4H), 3.80 (br s, 4H), 7.10 (br s, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.85 (br s, 2H), 8.38-8.41 (m, 1H), 8.84 (d, 1H), 9.21 (br s, 1H)

6-[5-氨基-3-(2-氯-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-菸鹼脒	方法 F	3	312.11	3.72	d6-DMSO 6.97-7.00 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.92 (s, 2H), 8.21-8.23 (m, 1H), 8.38-8.41 (m, 1H), 8.85 (d, 1H)
N3-(2,5-二甲氧基-苯基)-1-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 F	2	381.11	4.03	d6-DMSO 3.75 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.43-6.45 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.30 (t, 1H)
6-[5-氨基-3-(4-嗎啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-菸鹼鹽胺	方法 A	3	381.20	1.50	d6-DMSO 3.16 (br s, 4H), 3.80 (br s, 4H), 7.09 (br s, 2H), 7.57-7.59 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.79 (br s, 2H), 8.14 (br s, 1H), 8.37-8.39 (m, 1H), 8.86-8.87 (m, 1H), 9.10 (br s, 1H)
N3-(2-氯-5-甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	1	317.10	3.80	d6-DMSO 3.80 (s, 3H), 6.53-6.55 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.42-8.44 (m, 1H)
6-[5-氨基-3-(2,5-二甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-菸鹼脒	方法 F	3	338.14	3.43	d6-DMSO 3.74 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.43-6.46 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.90 (s, 2H), 8.41-8.44 (dd, 1H), 8.69 (d, 1H)
N3-(2,4-二甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	1	381.10	3.90	d6-DMSO 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.99-8.03 (m, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.44 (s, 1H)
N3-(2,5-二甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	1	398.20	2.14	d6-DMSO 2.93-2.95 (m, 4H), 3.71-3.73 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.97-8.00 (m, 2H), 8.40-8.41 (m, 1H)
4-[5-氨基-3-[3,5-二甲氧基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄脒	方法 C	1	466.30	1.80	d6-DMSO 2.46 (br s, 4H), 2.58 (t, 2H), 3.56-3.58 (m, 4H), 3.74 (s, 6H), 3.86 (t, 2H), 6.80 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.95 (s, 1H)
N3-[2,5-二甲氧基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	1	442.20	1.90	d6-DMSO 2.49-2.50 (m, 4H), 2.66 (t, 2H), 3.58-3.60 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.06 (t, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.96-8.0 (m, 2H), 8.40-8.41 (m, 1H)

4-(5-氨基-3-[2,5-二甲氧基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基氨基]-[1,2,4]三唑-1-基)-苄腈	方法C*	3	466.21	1.93	d6-DMSO 3.22-3.24 (m, 2H), 3.53-3.60 (m, 4H), 3.72-3.74 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.02-4.04 (m, 2H), 4.26-4.28 (m, 2H), 6.86 (s, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.78-7.79 (m, 2H), 7.94-7.97 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 10.0 (s, 1H)
6-[5-氨基-3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-菸鹼鹽胺	方法C	3	411.06		d6-DMSO 3.13 (br s, 4H), 3.78 (br s, 4H), 3.87 (s, 3H), 6.62 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.91 (s, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.37-8.39 (m, 1H), 8.86-8.87 (m, 1H)
6-[5-氨基-3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-菸鹼腈	方法C	2	393.10	2.58	d6-DMSO 3.06 (s, 4H), 3.74 (s, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.50-6.52 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.73-7.74 (m, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.92-7.94 (m, 1H), 8.37-8.38 (m, 1H), 8.82 (s, 1H)
1-(6-甲基-吡啶-2-基)-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法		352.25	2.31	d6-DMSO 2.50 (s, 3H), 2.99 (t, 4H), 3.73 (t, 4H), 6.88 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.84 (t, 1H), 8.80 (s, 1H),
N3-(4-甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	283.1	3.12	DMSO(d6): 8.95 (br.s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.99 (td, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 6.86 (m, 2H), 3.70 (s, 3H)
N3-(3-甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	283.10	3.19	DMSO(d6): 9.18 (br.s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 3.75 (s, 3H)
4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苯甲酸甲酯	A	3	311.1	3.26 (A)	DMSO(d6): 9.74 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.77 (br. s, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.24 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H)
3-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苄鹽胺	A	3	296.1	2.23	DMSO(d6): 9.30 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.01 (td, 1H), 7.86 (br.s, 1H), 7.84 (dt, 1H), 7.77 (br. s, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.27 (br.s, 1H), 7.23 (dd, 1H).
3-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苄磺鹽胺	A	3	332.1	2.36	DMSO(d6): 9.66 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.73 (m, 7H), 7.23 (dd, 1H), 7.12 (br.s, 2H).

3-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-苯磺醯胺	A	3	332.1	2.47	DMSO(d6): 9.54 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H).
N3-(2,4-二甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	313.2	3.16	DMSO(d6): 8.44 (dd, 1H), 8.17 (br.s, 2H), 8.01 (td, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (br.s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)..
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-(2-氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3	330.2	2.90 (A)	DMSO(d6): 8.60 (s, 1H), 7.54 (td, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.31 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).
N-[4-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-苯基]-乙醯胺	A	3	338.1	3.09	DMSO(d6): 9.74 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.97 (td, 1H), 7.73 (d, 1H, m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.20 (dd, 1H), 2.03 (s, 3H).
N-[3-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-苯基]-乙醯胺	A	3	310.2	2.77(A)	DMSO(d6): 9.86 (s, 1H, NH), 9.13 (s, 1H, NH), 8.41 (dd, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (m, 2H, NH2), 7.24 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 2.07 (s, 3H, CH3)
1-(2-氯-苯基)-N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3	346.2	2.90(A)	DMSO(d6): 8.55 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.20 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)., CDCl3: 7.5(m, 2H), 7.4(m, 2H), 7.1(d, 1H), 6.9(dd, 1H), 6.7(d, 1H), 6.6(bs, 1H), 3.8(s, 3H), 3.7(s, 3H).
N3-[4-甲氧基-3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	357.2	2.96	DMSO(d6): 8.88 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.97 (td, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.33 (s, 3H).
N3-[3-甲氧基-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	357.2	2.83	DMSO(d6): 8.90 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.97 (td, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 3.32 (s, 3H).
N3-[3,4-雙-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	401.2	2.90	DMSO(d6): 8.91 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.98 (td, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.11 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.32 (s, 3H).

N3-苯基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	253.1	3.21	DMSO(d6): 9.12 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.98 (td, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.68 (br. s, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.21 (dd, 1H), 6.82 (t, 1H).
N3-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	313.1	3.19(A)	DMSO(d6): 9.08 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.03 (t, 1H), 6.73 (s, 6H).
1-吡啶-2-基-N3-(3-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	321.1	3.86	DMSO(d6): 9.58 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (td, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H).
N3-(4-丁氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	325.2	3.55(A)	DMSO(d6): 8.88 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.97 (td, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.52 (d, 2H), 7.17 (dd, 1H), 6.81 (d, 2H), 3.90 (t, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.93 (t, 3H).
N3-(3,5-二氟-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	289.1	3.37(A)	DMSO(d6): 9.41 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H).
1-(2-氟-苯基)-N3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	C*	3	360.1	2.97(A)	1H-DMSO(d6): 8.71 (s, 1H), 7.56 (td, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.32 (td, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.34 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.55 (s, 3H).
4-[5-氨基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-1-基]-吡啶	C*	3	367.2	3.08(A)	1H-DMSO(d6): 8.95 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.80 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.56 (s, 3H), 8.93 (1H), 7.93 (J=8.7, 2H), 7.79 (J=8.7, 2H), 6.98 (2H), 6.79 (2H), 3.73 (6H), 3.57 (3H), (500 MHz, DMSO-d6) 8.99 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).
4-[3-氨基-5-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-1-基]-吡啶	C*	3	367.2	2.83(A)	1H-DMSO(d6): 8.95 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 6.85 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.60 (s, 3H).
N3-(4-氯-2,5-二甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	347.1	3.57(A)	DMSO(d6): 8.44 (ddd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (td, 1H), 7.88 (br. s, 2H, NH2), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.25 (ddd, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).
N3-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	313.1	3.34	DMSO(d6): 8.45 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.05 (td, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H).

2-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-4-第三丁基-酚	A	3	325.2	3.53	DMSO(d6): 11.17 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.70 (br.s, 2H), 1.28 (s, 9H)
N3-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	328.1	3.51	DMSO(d6): 9.20 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.00 (s, 3H).
3-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-4-甲氧基-苯甲酸甲酯	A	3	341.1	3.29	DMSO(d6): 8.90 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.05 (td, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).
N3-(2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	351.2	4.00	DMSO(d6): 8.56 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.05 (td, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 3.97 (s, 3H)
3-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-聯苯-4-醇	A	3	345.1	3.47	DMSO(d6): 11.30 (s, 1H), 10.32 (br.s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.23 (td, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.80 (m, 2H).
1-吡啶-2-基-N3-(2,3,5-三甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	343.1	3.21	DMSO(d6): 8.46 (dd, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.04 (td, 1H), 7.95 (br.s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)
N3-(2,5-二氟-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	C	3	289.1	3.70	DMSO(d6): 9.03 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.12 (ddd, 1H), 8.01 (td, 1H), 7.80 (br.s, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.20 (ddd, 1H), 6.69 (m, 1H)
N3-(2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	367.2	3.90(A)	DMSO(d6): 8.43 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.02 (td, 1H), 7.85 (br. s, 2H, NH2), 7.81 (s, 1H, NH), 7.62 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H)
1-吡啶-2-基-N3-(2-三氟甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	337.10	3.90	DMSO(d6): 8.63 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.74 (br.s, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.34 (td, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.98 (td, 1H).

N3-(2-異丙氧基-5-甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	C	3	341.1	3.82	DMSO(d6): 8.43 (dd, 1H), 8.02 (td, 1H), 7.86 (m, 2H, NH2), 7.85 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).
N3-(2-氟-5-嗎啉-4-基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	C	3	356.2	3.24	8.49 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.76 (br.s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.50 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.09 (m, 4H).
4-[5-胺基-3-(3,5-二異丙氧基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	D*	3	393.2	4.00(A)	DMSO(d6): 8.92 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.76 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.47 (m, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).
4-[5-胺基-3-(3,5-二甲氧基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	D*	3	335.2 (M-1)	3.11	DMSO(d6): 9.00 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 6.77 (m, 2H), 6.00 (t, 1H), 3.70 (s, 6H).
3-[5-胺基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	D*	3	365.2 (M-1)	2.74	DMSO(d6): 8.86 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.94 (dt, 1H), 7.72 (dt, 1H), 7.68 (t, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.75 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.58 (s, 3H).
N-{3-乙醯基胺基-5-[5-胺基-1-(4-氟基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基]-苯基}-乙醯胺	C*	3	391.2	2.05	DMSO(d6): 9.76 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 2.02 (s, 6H).
4-[5-胺基-3-(3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	D*	3	351.3	3.50	DMSO(d6): 8.92 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.8 (br, s, 2H), 3.74 (s, 6H), 1.91 (s, 3H).
N3-(3-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D	3	368.3	1.79	DMSO(d6): 9.35 (br.s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (m, 4H), 3.38 (m, 4H).
4-[5-胺基-3-(3-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	D*	3	392.2	1.79	DMSO(d6): 9.18 (br.s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (br.s, 2H), 6.81 (m, 2H), 3.78 (m, 7H), 3.90 (m, 4H), 3.20 (m, 4H).

N3-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-(2-氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D*	3	386.3	3.90	DMSO(d6): 8.73 (s, 1H), 7.54 (td, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.4 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.21 (s, 6H)
N3-(3-异丙氧基-4-吗啉4-基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D	3	396.3	2.42	DMSO(d6): 9.27 (s, 1H, NH), 8.42 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.73 (m, 2H, NH2), 7.65 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.90 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 1.42 (d, 6H)
4-[5-氨基-3-(3-异丙氧基-4-吗啉4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	D*	3	420.3	2.31	DMSO(d6): 9.20 (s, 1H, NH), 7.96 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.82 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 3.88 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 1.38 (d, 6H)
N3-(3-异丙氧基-4-吗啉4-基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D	3	410.3	3.00(A)	DMSO(d6): 9.36 (s, 1H, NH), 8.42 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.70 (m, 2H, NH2), 7.65 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.97 (d, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.31 (d, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)
4-[5-氨基-3-(3-异丙氧基-4-吗啉4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	D*	3	434.3	3.02	DMSO(6): 9.30 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.80 (br. s, 2H, NH2), 4.60 (m, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.96 (d, 2H), 3.64 (t, 2H), 7.30 (d, 2H), 3.10 (q, 2H), 1.38 (d, 6H).
N3-[4-(1-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D	3	350.3	2.74(A)	DMSO(d6): 9.06 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.98 (td, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.10 (d, 2H), 3.50 (d, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.81 (d, 3H), 2.70 (tt, 1H), 2.00 (d, 2H), 1.80 (m, 2H).
5-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-2-吗啉4-基-苄腈	D	3	363.3	3.20	DMSO(d6): 9.32 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.02 (m, 4H).
N3-(4-甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	283.1	3.12	DMSO(d6): 8.95 (br.s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.99 (td, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 6.86 (m, 2H), 3.70 (s, 3H)
N3-(3-甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	283.10	3.19	DMSO(d6): 9.18 (br.s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.43 (m, 1H),

					3.75 (s, 3H)
4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)苯甲酸甲酯	A	3	311.1	3.26 (A)	DMSO(d6): 9.74 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.77 (br. s, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.24 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H)
3-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苄醯胺	A	3	296.1	2.23	DMSO(d6): 9.30 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.01 (td, 1H), 7.86 (br.s, 1H), 7.84 (dt, 1H), 7.77 (br. s, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.27 (br.s, 1H), 7.23 (dd, 1H).
4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苯磺醯胺	A	3	332.1	2.36	DMSO(d6): 9.66 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.73 (m, 7H), 7.23 (dd, 1H), 7.12 (br.s, 2H).
3-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苯磺醯胺	A	3	332.1	2.47	DMSO(d6): 9.54 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H).
N3-(2,4-二甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	313.2	3.16	DMSO(d6): 8.44 (dd, 1H), 8.17 (br.s, 2H), 8.01 (td, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.63 (br.s, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)..
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-(2-氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3	330.2	2.90 (A)	DMSO(d6): 8.60 (s, 1H), 7.54 (td, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.31 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).
N-[4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苯基]-乙醯胺	A	3	338.1	3.09	DMSO(d6): 9.74 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.97 (td, 1H), 7.73 (d, 1H, m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.20 (dd, 1H), 2.03 (s, 3H).
N-[3-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苯基]-乙醯胺	A	3	310.2	2.77(A)	DMSO(d6): 9.86 (s, 1H, NH), 9.13 (s, 1H, NH), 8.41 (dd, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (m, 2H, NH2), 7.24 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 2.07 (s, 3H, CH3)
1-(2-氟-苯基)-N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3	346.2	2.90(A)	DMSO(d6): 8.55 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.20 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)., CDCl3: 7.5(m, 2H), 7.4(m, 2H), 7.1(d,1H), 6.9(dd, 1H), ,6.7(d,1H), 6.6(bs,1H), 3.8(s,3H), 3.7(s,3H).

N3-[4-甲氧基-3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	357.2	2.96	DMSO(d6): 8.88 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.97 (td, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 3.33 (s, 3H).
N3-[3-甲氧基-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	357.2	2.83	DMSO(d6): 8.90 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.97 (td, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 3.32 (s, 3H).
N3-[3,4-雙-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	401.2	2.90	DMSO(d6): 8.91 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.98 (td, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.11 (t, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.32 (s, 3H).
N3-苯基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	253.1	3.21	DMSO(d6): 9.12 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.98 (td, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.68 (br. s, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.21 (dd, 1H), 6.82 (t, 1H).
N3-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	313.1	3.19(A)	DMSO(d6): 9.08 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.03 (t, 1H), 6.73 (s, 6H).
1-吡啶-2-基-N3-(3-三氟甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	321.1	3.86	DMSO(d6): 9.58 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (td, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H).

N3-(4-丁氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	325.2	3.55(A)	DMSO(d6): 8.88 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.97 (td, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.52(d, 2H), 7.17 (dd, 1H), 6.81 (d, 2H), 3.90 (t, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.93 (t, 3H).
N3-(3,5-二氟-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	289.1	3.37(A)	DMSO(d6): 9.41 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.68(d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H)
1-(2-氟-苯基)-N3-(3,4,5-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	C*	3	360.1	2.97(A)	1H-DMSO(d6): 8.71 (s, 1H), 7.56 (td, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.41 (td, 1H), 7.32 (td, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.34 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.55 (s, 3H),.
4-[5-氨基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)胺基]-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	C*	3	367.2	3.08(A)	1H-DMSO(d6): 8.95 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.80 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.56 (s, 3H)
4-[3-氨基-5-(3,4,5-三甲氧基-苯基)胺基]-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	C*	3	367.2	2.83(A)	1H-DMSO(d6): 8.95 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 6.85 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.60 (s, 3H),.
N3-(4-氯-2,5-二甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	347.1	3.57(A)	DMSO(d6): 8.44 (ddd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (td, 1H), 7.88 (br. s, 2H, NH2), 7.70 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.25 (ddd, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).
N3-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	313.1	3.34	DMSO(d6): 8.45 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.05 (td, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H)

2-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-4-第三丁基酚	A	3	325.2	3.53	DMSO(d6): 11.17 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.70 (br.s, 2H), 1.28 (s, 9H)
N3-(2-甲氧基-5-硝基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	328.1	3.51	DMSO(d6): 9.20 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.00 (s, 3H).
3-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-4-甲氧基-苯甲酸甲酯	A	3	341.1	3.29	DMSO(d6): 8.90 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.05 (td, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).
N3-(2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	351.2	4.00	DMSO(d6): 8.56 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.05 (td, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 3.97 (s, 3H)
3-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-聯苯-4-醇	A	3	345.1	3.47	DMSO(d6): 11.30 (s, 1H), 10.32 (br.s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.23 (td, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.80 (m, 2H).
1-吡啶-2-基-N3-(2,3,5-三甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	343.1	3.21	DMSO(d6): 8.46 (dd, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.04 (td, 1H), 7.95 (br.s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)
N3-(2,5-二氟-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	C	3	289.1	3.70	DMSO(d6): 9.03 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.12 (ddd, 1H), 8.01 (td, 1H), 7.80 (br.s, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.20 (ddd, 1H), 6.69 (m, 1H)

N3-(2-甲氧基-5-三 氟甲氧基-苯基)-1-吡 啶-2-基-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	A	3	367.2	3.90(A)	DMSO(d6): 8.43 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.02 (td, 1H), 7.85 (br. s, 2H, NH2), 7.81 (s, 1H, NH), 7.62 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H)
1-吡啶-2-基-N3- (2-三氟甲氧基-苯 基)-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	A	3	337.10	3.90	DMSO(d6): 8.63 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.74 (br.s, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.34 (td, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.98 (td, 1H).
N3-(2-異丙氧基-5- 甲氧基-苯基)-1-吡 啶-2-基-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	C	3	341.1	3.82	DMSO(d6): 8.43 (dd, 1H), 8.02 (td, 1H), 7.86 (m, 2H, NH2), 7.85 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).
N3-(2-氟-5-嗎啉 4-基-苯基)-1-吡 啶-2-基-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	C	3	356.2	3.24	8.49 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.76 (br.s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.50 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.09 (m, 4H).
4-[5-胺基-3-(3,5- 二異丙氧基-苯基 胺基)-[1,2,4]三 唑-1-基]-苄腈	D*	3	393.2	4.00(A)	DMSO(d6): 8.92 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.76 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.47 (m, 2H), 1.21 (s, 6H), 1.22 (s, 6H).
4-[5-胺基-3-(3,5- 二甲氧基-苯基胺 基)-[1,2,4]三唑-1- 基]-苄腈	D*	3	335.2 (M-1)	3.11	DMSO(d6): 9.00 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 6.77 (m, 2H), 6.00 (t, 1H), 3.70 (s, 6H).
3-[5-胺基-3-(3,4,5- 三甲氧基-苯基胺 基)-[1,2,4]三唑-1- 基]-苄腈	D*	3	365.2 (M-1)	2.74	DMSO(d6): 8.86 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.94 (dt, 1H), 7.72 (dt, 1H), 7.68 (t, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.75 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.58 (s, 3H).

N-{3-乙醯基氨基-5-[5-氨基-1-(4-氟基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基]-苯基}-乙醯胺	C*	3	391.2	2.05	DMSO(d6): 9.76 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 2.02 (s, 6H).
4-[5-氨基-3-(3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	D*	3	351.3	3.50	DMSO(d6): 8.92 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.8 (br, s, 2H), 3.74 (s, 6H), 1.91 (s, 3H).
N3-(3-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D	3	368.3	1.79	DMSO(d6): 9.35 (br.s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (m, 4H), 3.38 (m, 4H).
4-[5-氨基-3-(3-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	D*	3	392.2	1.79	DMSO(d6): 9.18 (br.s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (br.s, 2H), 6.81 (m, 2H), 3.78 (m, 7H), 3.90 (m, 4H), 3.20 (m, 4H).
N3-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-(2-氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D*	3	386.3	3.90	DMSO(d6): 8.73 (s, 1H), 7.54 (td, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.4 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.21 (s, 6H).
N3-(3-異丙氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D	3	396.3	2.42	DMSO(d6): 9.27 (s, 1H, NH), 8.42 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.73 (m, 2H, NH2), 7.65 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.90 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 1.42 (d, 6H).
4-[5-氨基-3-(3-異丙氧基-4-嗎啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	D*	3	420.3	2.31	DMSO(d6): 9.20 (s, 1H, NH), 7.96 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.82 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 3.88 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 1.38 (d, 6H).

N3-(3-異丙氧基-4-嗎啉-4-基-甲基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D	3	410.3	3.00(A)	DMSO(d6):9.36 (s, 1H, NH), 8.42 (dd, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.70 (m, 2H, NH2), 7.65 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.97 (d, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.31 (d, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s,
4-[5-胺基-3-(3-異丙氧基-4-嗎啉-4-基-甲基-苯基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	D*	3	434.3	3.02	DMSO(6): 9.30 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.80 (br. s, 2H, NH2), 4.60 (m, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.96 (d, 2H), 3.64 (t, 2H), 7.30 (d, 2H), 3.10 (q, 2H), 1.38 (d, 6H).
4-[5-胺基-3-(2,4-二甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	A*	1	337.00	3.18	DMSO:7.9(m,3H), 7.8(d,2H), 7.1(s,1H), 6.8(s,2H), 6.6(s,1H), 6.5(d,1H), 3.9(s,3H), 3.7(s,3H)
4-[3-胺基-5-(2-氯-苯基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	A*	1	311.00	3.04	DMSO: 8.7(s,1H), 8.0(d,2H), 7.8(d,2H), 7.6(d,1H), 7.4(d,1H), 7.3(t,1H), 7.1(t,1H), 5.7(bs,2H),
4-[3-胺基-5-(4-嗎啉-4-基-苯基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	A*	2	362.20	2.01	DMSO: 8.8(s,1H), 7.9(d,2H), 7.8(d,2H), 7.3(d,2H), 6.9(d,2H), 5.6(s,2H), 3.7(m,4H), 3.0(m,4H).
4-{5-胺基-3-[3-甲氧基-4-(3-吡啶-1-基-丙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑-1-基}-苄腈	A*	3	448.30	1.88	丙酮-d6: 10.1(bs,1H), 9.1(bs,1H), 7.9(bs,4H), 7.4(m,3H), 7.1(d,1H), 6.9(d,1H), 4.2(m,2H), 3.9(s,3H), 3.8(m,2H), 3.1(m,2H), 2.3(m,2H), 2.0-1.8(m,5H), 1.6(m,1H)

N3-(2,4-二甲氧基-苯基)-1-[4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺		3	380.20	2.61	丙酮-d6: 8.3(d,2H), 8.1(d,1H), 7.9(d,2H), 7.3(bs,1H), 6.7(bs,2H), 6.6(m,1H), 6.5(dd,1H), 3.9(s,3H), 3.8(s,3H).
4-[5-氨基-3-(2,5-二甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	A*	3	337.00	3.35	DMSO-d6: 8.0(d,2H), 7.8(m,3H), 7.3(s,1H), 6.90(d,1H), 6.85(s,2H), 6.4(dd,1H), 3.8(s,3H), 3.7(s,3H).
4-[3-氨基-5-(2,5-二甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	C	2	337.00	3.06	DMSO-d6: 8.1(s,1H), 8.0(d,2H), 7.8(d,2H), 7.5(s,1H), 6.9(d,1H), 6.5(dd,1H), 5.6(bs,2H), 3.8(s,3H), 3.7(s,3H).
N3-(2,5-二甲氧基-4-吡啶-4-基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	2	390.30	2.13	DMSO-d6: 8.55(d, 2H), 8.45(m, 1H), 8.20(s,1H), 8.0(t, 1H), 7.8(bs,2H), 7.75(d,1H), 7.70(s,1H), 7.60(m, 2H), 7.25(m,1H), 7.07(bs,1H), 3.90(s,3H), 3.85(3,3H).
N3-[3,4-二甲氧基-5-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	2	456.30	1.89	CDCl3: 8.30(m, 1H), 7.8(m, 1H), 7.7(d,1H), 7.05(m,1H), 6.8(d,1H), 6.75(s,1H), 6.70(bs,2H), 6.6(s,1H), 4.1(t, 2H), 3.85(s,3H), 3.75(s,3H), 3.70(m, 4H), 2.6(m, 2H), 2.5(m, 4H), 2.05(m,2H).
N3-[3-(3-二甲基氨基-丙氧基)-4,5-二甲氧基-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	2	414.20	1.93	CDCl3: 8.3(m,1H), 7.75(m,1H), 7.65(d,1H), 7.0(m,1H), 6.80(m,1H), 6.75(bs,2H), 6.75(m,1H), 4.0(t, 2H), 3.8(s, 3H), 3.7(s, 3H), 2.55(t,2H), 2.25(s,6H), 2.0(m, 2H).

4-{5-胺基-3-[3-(2-二甲氧基-乙氧基)-4,5-二甲氧基-苯基胺基]-[1,2,4]三唑-1-基}-苄腈	C*	2	424.20	1.84	DMSO-d6: 9.0(s,1H), 8.0 (d,2H), 7.8(d,2H), 7.05(m,1H), 7.0(m,1H), 6.8(bs,2H), 4.3(t, 2H), 3.75(s,3H), 3.65(s,3H), 3.5(m,2H), 2.9(bs, 6H).
1-吡啶-4-基-N3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	2	343.20	1.61	DMSO-d6: 9.0(s,1H), 8.6(d, 2H), 7.6(d,2H), 7.0(s,2H), 6.85(bs,2H), 3.75(s,6H), 3.6(s, 3H).
1-吡啶-4-基-N5-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	2	343.20	1.61	DMSO-d6: 9.0(s,1H), 8.6(d, 2H), 7.6(d, 2H), 6.8(s,2H), 5.6(bs, 2H), 3.7(s,6H), 3.6(s,3H),
4-{5-胺基-3-[3,4-二甲氧基-5-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑-1-基}-苄腈	C*	2	466.10	1.96	
4-(5-胺基-3-{3-[2-(2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-乙氧基]-4,5-二甲氧基-苯基胺基}-[1,2,4]三唑-1-基)-苄腈	A	2	494.30	2.10	DMSO-d6: 8.95(s,1H), 7.95(d,2H), 7.80(d,2H), 7.0(d,1H), 6.9(d,1H), 6.75(bs,2H), 4.05(t, 1H), 3.75(s, 3H), 3.6(s, 3H), 3.55(m,2H), 2.85(d,2H), 3.75(t,2H), 1.75(t,2H), 1.05(d,6H).
4-(5-胺基-3-{3,4-二甲氧基-5-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯基胺基}-[1,2,4]三唑-1-基)-苄腈	A*	2	479.30	1.75	DMSO-d6: 9.0(s,1H), 7.95(d,2H), 7.80(d,2H), 7.0(s,2H), 6.8(bs, 2H), 4.15(m, 2H), 4.05(m,2H), 3.75(s,3H), 3.65(s,3H), 3.15(s,3H), 2.8(m,4H), 2.65(m,4H).

4-[5-氨基-3-(2-甲氧基-4-吗啉-4-基甲基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	A*	3	406.20	1.77	DMSO-d6: 8.0(d,1H), 7.95(d,2H), 7.8(d,2H), 7.25(s,1H), 6.9(s,1H), 6.8(m,3H), 3.9(s,3H), 3.6(m,4H), 3.4(s,2H), 2.35(m,4H).
4-{5-氨基-3-[2-甲氧基-4-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基胺基]-[1,2,4]三唑-1-基}-苄腈	A*	3	419.30	1.34	DMSO-d6: 8.1(d,1H), 7.95(d,2H), 7.8(d, 2H), 7.55(bs,1H), 7.05(bs,1H), 6.95(d,1H), 6.85(bs,2H), 3.9(s,3H), 2.8(bs,3H),
4-{5-氨基-3-[3-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-4,5-二甲氧基-苯基胺基]-[1,2,4]三唑-1-基}-苄腈	A*	2			
4-{3-氨基-5-[3-(2-二乙基胺基-乙氧基)-4,5-二甲氧基-苯基胺基]-[1,2,4]三唑-1-基}-苄腈	A*	3			
N3-(2-甲氧基-4-吗啉-4-基甲基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B*	3	382.20	1.70	DMSO-d6: 8.4(d,1H), 8.1(d,1H), 7.95(m,1H), 7.7(m,3H), 7.3(s,1H), 7.2(m,1H), 6.9(s,1H), 6.85(d,1H), 3.85(s,3H), 3.6(m,4H), 3.4(s,2H), 2.4(bs,4H).
N3-[2-甲氧基-4-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	3	395.20	1.30	DMSO-d6: 8.45(d,1H), 8.25(d,1H), 8.0(m,1H), 7.8(bs,2H), 7.7(d,1H), 7.6(s,1H), 7.25(m,1H), 7.1(s,1H), 7.0(d,1H), 4.2(bs,2H), 3.9(s,3H), 3.8-3.0(vbs, 8H), 2.85(bs,3H).

1-[6-(2-二甲基胺基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-N3-(2-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	2	370.30	1.59	CD3CN: 8.4(s,1H), 8.2(bs,1H), 8.0(m,1H), 7.8(m,1H), 6.9(m,4H), 6.75(s,1H), 3.85(s,3H), 3.7(m,2H), 3.25(m,2H), 2.8(s,6H).
2-[5-胺基-3-(2-氟-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-5-甲腈	B	1			DMSO-d6: 9.2(s,2H), 8.75(s,1H), 8.2(m,1H), 7.9(bs,2H), 7.15(m,2H), 6.9(m,1H).
2-[5-胺基-3-(2-甲氧基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-5-甲腈	B	1	309.10	2.78	DMSO-d6: 9.2(s,2H), 8.2(m,1H), 7.9(bs,2H), 7.5(s,1H), 7.0(m,3H), 3.85(s,3H).
N3-(2-甲氧基-苯基)-1-(6-嗎啉-4-基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	G	3	369.20	3.30	DMSO-d6: 8.5(s, 1H), 8.1(d,1H), 7.9(bs,2H), 7.4(bs,1H), 7.0-6.8(m,3H), 6.8(s,1H), 3.9(s,3H), 3.7(m,4H), 3.6(m,4H).
N3-(2-甲氧基-苯基)-1-[6-(4-甲基-哌啶-1-基)嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	3	382.20	1.70	CDC13: 8.3(s,1H), 8.1(d,1H), 7.05(bs,1H), 6.95(t,1H), 6.8(m,2H), 6.75(s,1H), 6.65(bs,2H), 3.85(s,3H), 3.70(m,4H), 2.45(m,4H), 2.3(s,3H).
N3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1-[6-(4-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	2	467.20	1.50	CDC13: 8.3(s,1H), 8.0(d,1H), 6.85(s,1H), 6.75(s,1H), 6.65(bs,2H), 6.5(dd,1H), 6.45(m,1H), 3.8(m,7H), 3.7(m,4H), 3.05(m,4H), 2.45(m,4H), 2.3(s,3H), 1.5(bs,2H).

N3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	2	291.10	0.30	DMSO-d6: 11.1(bs,1H), 7.9(d,1H), 6.6(d,1H), 6.4(dd,1H), 5.8(bs,2H), 3.85(s,3H), 3.75(m,4H), 3.0(m,4H).
1-{6-[(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基]-嘧啶-4-基}-N3-(2-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	3	384.20	1.90	CD3CN: 8.45(s, 1H), 8.3(bs, 2H), 8.15(m,1H), 7.9(bs,1H), 7.05(m,3H), 6.80(m,1H), 4.0(m,2H), 3.9(s,3H), 3.35(m,2H), 3.15(s,3H), 2.9(bs,6H).
1-{6-[(2-二甲基胺基-乙基)-甲基-胺基]-嘧啶-4-基}-N3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	2	469.20	1.67	
1-[6-(3-二甲基胺基-吡咯啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(2-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	2	396.30	1.80	DMSO: 8.4(s,1H), 8.1(s,1H), 7.8(bs,2H), 7.4(s,1H), 6.9(m,3H), 6.5(s,1H), 3.9(s,3H), 3.7(m,1H), 3.4(m,1H), 3.2(m,2H), 2.8(m,1H), 2.2(bs,6H), 1.9(m,1H),.
1-[6-(2-二甲基胺基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	G	3	340.20	1.80	MeOH-d4: 8.4(s,1H), 7.5(d,2H), 7.2(m,2H), 6.9(m,1H), 6.8(s,1H), 3.8(m,2H), 3.4(m,2H), 3.0(s,6H).
1-[6-(2-二甲基胺基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-N3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	100 THF 6h	2	455.30	1.80	CD3CN: 11.1(s,1H), 8.3(s,1H), 8.1(d,1H), 6.6(s,1H), 6.4(m,2H), 5.9(bs,1H), 4.4(s,1H), 3.8(s,3H), 3.7(m,4H), 3.2(m,8H), 3.0(m,4H), 2.4(m, 2H).

N3-(4-嗎啉4-基-苯基)-1-(6-嗎啉4-基-嘧啶4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	G	3	424.20	2.70	DMSO-d6: 8.8(s,1H), 8.4(s,1H), 7.7(bs,2H), 7.5(d,2H), 6.9(d, @H), 6.7(s,1H), 3.7(m,8H), 3.6(m,4H), 3.0(m,4H).
N3-苯并[1,3]二𪔐茂-5-基-1-(6-嗎啉4-基-嘧啶4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	G	3	383.20	3.05	DMSO-d6: 9.0(s,1H), 8.4(s,1H), 7.7(bs,2H), 7.2(s,1H), 7.0(m,1H), 6.8(d, 1H), 6.7(s,1H), 5.9(s,2H), 3.7(m,4H), 3.6(m,4H).
1-[6-(4-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶4-基]-N3-(4-嗎啉4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺			298.10	2.50	acetone-d6: 8.9(s,1H), 8.8(d,1H), 8.1(bs,1H), 7.4(m, 3H), 7.1(d,1H), 6.8(d,1H), 5.9(s,2H).
N3-苯并[1,3]二𪔐茂-5-基-1-嘧啶4-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	G	1	354.20	1.39	DMSO-d6: 11.4(bs,1H), 8.75(s,1H), 7.45(m,3H), 6.85(d,2H), 6.7(bs,2H), 6.6(d,1H), 6.4(s,1H) 3.75(m,4H), 2.95(m,4H).
1-[6-(2-二甲基胺基-乙基胺基)-嘧啶4-基]-N3-(4-嗎啉4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺		2	425.20	0.30	DMSO-d6: 8.8(s,1H), 8.3(s,1H), 7.65(bs,2H), 7.5(d,2H), 6.85(d,2H), 6.65(bs,1H), 3.7(m,4H), 3.4(bs,2H), 3.0(m,4H), 2.4(m,2H), 2.2(bs,6H).
1-[6-(2-二甲基胺基-乙基胺基)-嘧啶4-基]-N5-(4-嗎啉4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺		2	425.20	0.30	DMSO-d6: 8.4(bs,1H), 7.55(m,3H), 6.95(d,2H), 6.5(bs,1H), 5.7(bs,2H), 3.75(m,4H), 3.5(bs,2H), 3.05(m,4H), 2.4(m,2H), 2.2(s,6H).

N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1-嘧啶-4-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺		2	339.40	1.60	DMSO-d6: 8.95(s,1H), 8.90(s,1H), 7.8(bs,2H), 7.6(s,1H), 7.5(d,2H), 6.9(d,2H), 3.75(m,4H), 3.0(m,4H).
N3-(4-苯基溴酸)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺		1	297.00	2.30	DMSO-d6: 9.3(bs,1H), 8.4(m,1H), 8.0(m,1H), 7.7(m,3H), 7.55(m,2H), 7.2(m,1H).
1-[2-(2-二甲基胺基-乙基胺基)-吡啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺		2	424.30	0.88	CD3CN: 7.9(d,1H), 7.5(d,2H), 7.1(m,3H), 3.9(m,4H), 3.75(m,2H), 3.25(m,2H), 3.2(m,4H), 2.8(s,6H).
1-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺		2	436.20	0.50	DMSO-d6: 9.8(bs,1H), 8.85(bs,1H), 8.2(d,1H), 7.5(d,2H), 7.0(d,1H), 6.95(s,1H), 6.90(m,2H), 6.7(bs,2H), 4.45(m,2H), 3.75(m,4H), 3.5(m,2H), 3.2-3.0(m,8H), 2.85(s,3H).
N3-(3-異丙氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺		2	494.40	2.68	DMSO-d6: 8.75(s,1H), 8.10(d,1H), 7.40(s,1H), 6.95(d,1H), 6.90(d,1H), 6.85(s,1H), 6.75(d,1H), 6.60(bs,2H), 4.50(m,1H), 3.70(m,4H), 3.50(m,4H), 2.90(m,4H), 2.40(m,4H), 2.22(s,3H), 1.32(d,6H).
N5-苯并[1,3]二噁茂-5-基-1-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺		2	395.20	1.50	CD3CN: 8.1(d,1H), 7.2(s,1H), 7.0(s,1H), 6.8(d,1H), 6.7(m,2H), 6.65(d,1H), 5.7(s,2H), 5.2(bs,2H), 3.5(m,4H), 3.2(s,3H), 2.4(m,4H).

2-[[4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苯基]-乙基-氨基}-乙醇		2	340.10	2.10	DMSO-d6: 8.55(bs,1H), 8.38(m,1H), 7.95(m,1H), 7.65(m,1H), 7.56(m,2H), 7.43(m,2H), 7.17(m,1H), 6.65(m,2H), 4.57(t,1H), 3.51(m,2H), 3.30(m,4H), 1.04(t,3H).
N3-甲基-N3-(4-吗啉-4-基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺		2	352.20	2.50	DMSO-d6: 8.37(m,1H), 7.91(m,1H), 7.58(m, 3H), 7.30(d,2H), 7.16(m,1H), 6.91(d,2H), 3.75(m,4H), 3.35(s,3H), 3.05(m,4H).
1-[6-(4-乙基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-吗啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	G	1	451.40	1.64	DMSO-d6: 8.84(s,1H), 8.37(s,1H), 7.72(bs,2H), 7.48(d,2H), 6.88(d,2H), 6.70(s,1H), 3.73(m,4H), 3.64(m,4H), 3.00(m,4H), 2.45(t,4H), 2.37(q,2H), 1.04(t,3H).
1-[6-(3-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-吗啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺		2	437.33	0.31	DMSO-d6: 8.82(s,1H), 8.35(s,1H), 7.71(bs,2H), 7.47(d,2H), 6.87(d,2H), 6.68(s,1H), 4.25(m,1H), 4.15(m,1H), 3.72(m,4H), 2.97(m,5H), 2.89(t,1H), 2.67(m,2H), 2.53m,1H), 2.34(m,1H), 1.04(d,3H).
1-[6-(3-二甲基胺基-吡咯啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-吗啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺		2	451.40	0.80	DMSO-d6: 8.82(s,1H), 8.34(s,1H), 7.70(s,2H), 7.49(d,2H), 6.87(d,2H), 6.39(s,1H), 3.71(m, 4H), 2.99(m,4H), 2.49(s,7H), 1.86(bs,1H), 3.9-2.6(5H).
1-[6-(4-甲基-[1,4]二𫔁庚因-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-吗啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺		2	451.40	0.91	CD3CN: 8.41(s,1H), 7.94(bs.(2H), 7.62(d,2H) 7.36(d,2H), 6.79(s,1H), 3.94(m,4H), 3.8-3.4(m,6H), 3.36(m,4H), 3.17(m,2H), 2.82(s,3H), 2.37(m,1H), 2.26(m,1H).

1-[6-(2-二乙基胺基-乙基)-甲基-胺基]-嘧啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺		2	467.20	1.46	CD3CN: 8.25(s,1H),7.43(d,2H), 6.83(m,3H), 6.64(bs,1H),,3.66(m,4H), 3.57(m,2H), 3.08(s,3H), 2.98(m,4H), 2.6-2.4,(m, 6H), 0.95(t,6H).
1-[6-(4-異丙基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺		1	465.20	0.30	DMSO-d6: 8.85(s,1H), 8.36(s,1H), 7.72(bs,2H), 7.45(d,2H), ,6.85(d,2H), 6.72(s,1H), 3.75(m,4H), 3.65(m,4H), 3.05(m,4H),,2.72(m,1H), 2.50(m,4H), 1.00(d,6H).
1-[6-(4-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	G	2	437.20	1.50	DMSO-d6: 9.9(bs,1H), 8.9(s,1H), 8.4(s,1H), 7.75(bs,2H), ,7.5(d,2H), 6.9(d,2H), 6.8(s,1H), 4.5(m,2H),3.75(4H), 3.5(m,2H),,3.3(m,2H), 3.1(m,6H), 2.8(s,3H)
1-[6-(2-二甲基胺基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-N3-(2-氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	G	3	357.20	3.26	DMSO-d6:8.6(s,1H), 8.45(s,1H), 8.15(m,1H), 7.8(bs,2H), 7.15(m,2H), 6.9(m,1H), 6.75(s,1H),,3.75(m,4H), 3.65(m,4H)
4-[5-胺基-3-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	125° 20h NMP	1	362.30	2.04	DMSO: 8.8(s,1H), 8.0(d,2H). 7.8(d,2H), 7.5(d,2H), 6.9(d,2H),,6.8(bs,2H), 3.8(m,4H), 3.0(m,4H),.
N3-[3,5-二甲氧基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-1-(2-氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	C	2	459.17	1.53	¹ HNMR DMSO; 10.4-10.29 (br S, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.6-7.3 (m, 4H), 6.97 (s, 2H), 4.1-3.95 (m, 2H), 3.85-3.74 (m, 2H), ,3.71 (s, 6H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.45 (br s, 2H), 3.27-3.09 (m, 2H)

4-[5-氨基-3-(4-異丙氧基-3,5-二甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	方法 C*	3	395.30	3.35	DMSO: 8.87 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.87-6.63 (br s, 2H), 4.24-3.98 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 1.15 (d, 6H)
N3-節滿4-基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 A	1	293.10	3.75	DMSO: 8.48-8.31 (m, 1H), 8.08-7.90 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.73-7.50 (m, 3H), 7.28-7.14 (m, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 2.96-2.72 (m, 4H), 2.11-1.86 (m, 2H)
N3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁咩-5-基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 B*	1	311.10	3.60	¹ H NMR: DMSO-d ₆ : 8.83 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 8.0-7.95, (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.99 (d,d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.22-4.15 (m, 4H)
1-(6-氯-嘧啶4-基)-N3-(2,2-二氟-苯并[1,3]二噁茂-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法	1	368.1	4.04	DMSO-d ₆ : 9.43 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.97 (d, 1H)
N3-(2,2-二氟-苯并[1,3]二噁茂-4-基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	方法 B	3	333.20	3.95	DMSO-d ₆ : 9.18 (s, 1H), 8.43-8.35 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 3H), 7.3-7.22 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.95-6.9 (m, 1H)
1-環己基-N3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3	348.20	2.45	NMR在甲醇-d ₄ 進行: 6.83 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 1.98-1.71 (m, 5H), 1.47 (m, 2H), 1.27 (m, 1H)

1-(6-甲基-4-三氟 甲基-吡啶-2-基) -N3-(3,4,5-三甲氧 基-苯基)-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	A	1	424.90	3.91	NMR在甲醇-d4進行: 9.12 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)
1-(4,6-二甲基-吡啶 -2-基)-N3-(3,4,5-三 甲氧基-苯基)-1H- [1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	373.10	2.27	NMR在甲醇-d4進行: 9.12 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)
1-(4-甲基-噻唑-2-基) -N3-(3,4,5-三甲氧基- 苯基)-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	A	1	363.10	3.09	NMR在甲醇-d4進行: 9.20 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.61 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)
N3-(4-二甲基胺基- 苯基)-1-(2,6-二甲 基-嘧啶-4-基)-1H- [1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	325.0	2.673	DMSO-d6: 8.80 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.71 (d, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)
N3-(4-嘧啶-1-基-苯 基)-1-吡啶-2-基-1H- [1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	336.10	1.59	DMSO-d6: 8.80 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.85 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 1.61 (m, 4H), 1.49 (m, 2H)
N3-(4-異丙氧基-苯 基)-1-吡啶-2-基 -1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	A	1	311.10	3.24	DMSO-d6: 8.89 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 6.85 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 1.25 (d, 6H)

N3-(2,3-二氯-苯并[1,4]二噁吩-6-基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	311.10	2.73	DMSO-d ₆ : 8.90 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.20 (m, 4H)
N3-(3-乙氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	297.10	3.18	DMSO-d ₆ : 9.10 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.30 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.40 (d, 1H), 4.00 (m, 2H), 1.35 (m, 3H)
N3-(4-二乙基胺基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	324.20	1.45	DMSO-d ₆ : 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 6.65 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 1.05 (m, 6H)
4-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-苄腈	A	3	278.10	2.95	DMSO-d ₆ : 9.86 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.82-7.69 (m, 7H), 7.25 (t, 1H)
N3-[4-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	351.40	1.27	DMSO-d ₆ : 8.80 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.85 (d, 2H), 3.01 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)
N3-(1H-咪唑-5-基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	293.10	2.12	DMSO-d ₆ : 12.82 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.23 (t, 1H)

1-[7-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-2,3-二氢-咪唑-1-基]-乙酮	A	1	336.10	2.55	DMSO-d6: 9.05 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 2.18 (s, 3H)
N3-(4-乙氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	297.10	3.09	DMSO-d6: 8.90 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 6.85 (m, 2H), 3.96 (q, 2H), 1.31 (t, 3H)
N3-(4-氯-3-甲基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	301.10	3.96	DMSO-d6: 9.23 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 2.31 (s, 3H)
N3-(4-乙基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	281.30	3.51	MeOH-d4: 8.38 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 2.59 (q, 2H), 1.20 (t, 3H)
5-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-2-甲氧基-酚	A	3	299.10	2.21	MeOH-d4: 8.40 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H)
N3-(3-氯-4-吗啉-4-基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	372.10	3.47	DMSO-d6: 9.21 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.67 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.72 (m, 4H), 2.90 (m, 4H)

1-吡啶-2-基-N3-(3,4,5-三乙氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	385.20	3.74	DMSO-d6: 8.91 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), ,7.69 (s, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.05 (s, 2H), ,4.05 (m, 4H), 3.86 (m, 2H), 1.35 (m, 6H), 1.22 (m, 3H)
N3-(3,4-二乙氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	341.10	3.37	DMSO-d6: 8.86 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), ,7.65 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), ,6.85 (d, 1H), 4.04 (q, 2H), 3.95 (q, 2H), 1.38 (t, 3H), ,1.29 (t, 3H)
N3-(3-氯-4-二乙基胺基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	358.10	1.70	甲 酮 -d4: 8.44 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (t, 1H), ,7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 3.70 (m, 4H), ,1.15 (m, 6H),
N3-[3-甲氧基-4-(3-吡啶-1-基-丙氧基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	424.20	1.76	甲 酮 -d4: 8.45 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), ,7.35 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), ,4.12 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (d, 2H), 3.38 (t, 2H), ,2.99 (t, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), ,1.55 (m, 1H)
N3-(2-乙氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	297.10	3.70	DMSO-d6: 8.42 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), ,7.72 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.85 (t, 1H), ,4.13 (q, 2H), 1.43 (t, 3H)
N3-(2-氟-4-甲基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	285.10	3.70	DMSO-d6: 8.43 (m, 2H), 8.05 (t, 1H), 7.98 (t, 1H), ,7.70 (m, 3H), 7.23 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), ,2.28 (s, 3H)

N3-(2-氯-4-甲基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	301.10	4.01	DMSO-d6: 8.42 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 2.27 (s, 3H)
N3-(3-甲基-聯苯-4-基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	343.10	4.30	DMSO-d6: 8.42 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.66 (m, 5H), 7.45 (m, 4H), 7.30 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 2.38 (s, 3H)
N3-(9H-苈-1-基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	341.10	4.26	DMSO-d6: 8.61 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 3.97 (s, 2H)
N3-(4-氯-2-氟-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	305.00	3.90	DMSO-d6: 8.89 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.24 (m, 2H)
N3-(4-氯-2-甲基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	301.00	3.92	DMSO-d6: 8.42 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.21 (m, 3H), 2.28 (s, 3H)
N3-(2,4-二氟-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	289.00	3.50	DMSO-d6: 8.68 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.05 (t, 1H)

N3-(2-氯-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	287.10	3.72	DMSO-d6: 8.43 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), ,7.81 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), ,7.25 (t, 1H), 6.95 (t, 1H)
N3-(4-异丙基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	295.20	3.98	DMSO-d6: 9.05 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), ,7.80 (s, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), ,7.13 (d, 2H), 2.82 (m, 1H), 1.20 (d, 6H)
N3-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	301.10	3.60	DMSO-d6: 8.43 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (m, 2H), ,7.74 (m, 3H), 7.25 (t, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.77 (t, 1H), ,3.89 (s, 3H)
N3-(2-乙基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	281.20	3.55	DMSO-d6: 8.41 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), ,7.65 (m, 3H), 7.19 (m, 3H), 6.92 (t, 1H), 2.71 (q, 2H), ,1.15 (t, 3H)
N3-(2-氟-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	271.20	3.35	DMSO-d6: 8.60 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), ,7.99 (t, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.24 (t, 1H), 7.15 (m, 2H), ,6.90 (m, 1H)
N3-(2-甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	283.20	3.35	DMSO-d6: 8.42 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), ,7.74 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.97 (m, 2H), ,6.89 (t, 1H), 3.88 (s, 3H)

N3-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	327.10	3.00	DMSO-d6: 8.85 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), , 7.65 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), , 6.85 (d, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.38 (t, 3H)
N3-(4-氯-2-甲氧基-5-甲基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	331.00	4.20	DMSO-d6: 8.43 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.01 (t, 1H), , 7.94 (s, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), , 7.05 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)
N3-(5-氯-2,4-二甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	346.90	3.70	DMSO-d6: 8.43 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), , 7.85 (s, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), , 6.88 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)
4-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-N-(2-二乙基胺基-乙基)-苄腈	A	1	395.30	1.80	MeOH-d4: 8.43 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.85 (m, 3H), , 7.70 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), , 3.32 (m, 4H), 1.35 (m, 6H)
N3-[5-(1,1-二甲基-丙基)-2-甲氧基-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	353.20	4.70	DMSO-d6: 8.44 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (t, 1H), , 7.95 (s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), , 6.92 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.65 (q, 2H), , 1.29 (s, 6H), 0.69 (t, 3H)
1-吡啶-2-基-N3-(2,3,4-三甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	343.10	3.10	DMSO-d6: 8.42 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), , 7.79 (s, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), , 6.78 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)

1-(2,4-二氟-苯基)-N3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	378.20	2.70	DMSO-d6: 8.78 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.55 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.55 (s, 3H)
N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	337.30	1.80	DMSO-d6: 8.61 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.28 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 6.38 (s, 2H), 3.71 (m, 4H), 2.98 (m, 4H)
1-(2-氟-苯基)-N3-[3-甲氧基-4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3	441.20	1.70	甲 酮 -d4: 7.63 (t, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.65 (d, 2H), 3.35 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.55 (m, 1H)
N3-(2,5-二乙氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	341.20	4.00	甲 酮 -d4: 8.45 (d, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.05 (m, 4H), 1.43 (m, 6H)
N3-[3-甲氧基-4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	423.30	1.90	甲 酮 -d4: 7.59 (m, 4H), 7.47 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.89-1.50 (m, 4H)
N3-{4-[3-(2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-丙氧基]-苯基}-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	424.30	2.00	MeOH-d4: 8.42 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.92 (d, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.25 (d, 6H)

N3-[2-嗎啉-4-基-4-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	481.20	2.00	DMSO-d6: 8.4 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 2.82 (m, 4H), 2.4 (m, 6H), 1.87 (m, 2H)
N3-[4-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	396.20	1.80	甲 酮 -d4: 8.42 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 6.92 (d, 2H), 4.11 (m, 4H), 3.76 (t, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.25 (m, 2H)
4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-N-[2-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-乙基]-苄醯胺	A	3	435.20	2.20	甲 酮 -d4: 8.43 (d, 1H), 7.96 (t, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.70 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.56 (t, 2H), 1.95 (m, 3H), 1.03 (d, 6H), 0.93 (m, 1H)
N3-(4-二乙基氨基-苯基)-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	323.00	1.40	DMSO-d6: 8.41 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.35 (s, 2H), 3.24 (m, 4H), 1.02 (t, 6H)
1-苯基-N3-(4-哌啶-1-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	335.00	1.60	DMSO-d6: 8.56 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.38 (s, 2H), 2.96 (m, 4H), 1.62 (m, 4H), 1.49 (m, 2H)
N3-(4-異丙氧基-苯基)-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	310.10	3.20	DMSO-d6: 8.67 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.29 (t, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.40 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 1.23 (d, 6H)

N3-(2,3-二氯-苯并[1,4]二噻吩-6-基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	310.10	2.70	DMSO-d6: 8.68 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.15 (m, 4H)
N3-(3-乙氧基-苯基)-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	296.10	3.20	DMSO-d6: 8.90 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.45 (s, 2H), 6.35 (m, 1H), 3.90 (q, 2H), 1.32 (t, 3H)
N3-[4-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基]-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	350.1	0.67	DMSO-d6: 9.71 (bs, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.68 (bs, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.86 (m, 5H)
N3-(4-乙氧基-苯基)-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	296.10	2.90	DMSO-d6: 8.65 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.29 (t, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.40 (s, 2H), 3.95 (q, 2H), 1.30 (t, 3H)
4-[5-氨基-3-(苯并[1,3]二噻吩-5-基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	A**	3	320.90	3.10	DMSO-d6: 8.96 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.80 (m, 3H), 5.92 (s, 2H)
4-[5-氨基-3-(2,3-二氯-苯并[1,4]二噻吩-6-基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	A**	3	335.00	3.00	DMSO-d6: 8.84 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.19 (dd, 4H)

4-[5-胺基-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	A**	3	337.00	2.80	DMSO-d6: 8.87 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.85 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)
4-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-N-(3-嗎啉-4-基-丙基)-苄醯胺	A	3	423.20	1.77	甲 酮 -d4: 8.42 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.69 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.23 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.07 (m, 2H)
4-(5-胺基-3-(3,4-二甲氧基-5-[3-(4-甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-苯基)-[1,2,4]三唑-1-基)-苄腈	A**	3	493.20	1.70	甲 酮 -d4: 7.89 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.49 (m, 7H), 3.35 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.24 (m, 2H)
4-(5-胺基-3-[3-(3-二乙基胺基-丙氧基)-4,5-二甲氧基-苯基]-[1,2,4]三唑-1-基)-苄腈	A**	3	466.30	2.10	甲 酮 -d4: 7.90 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 6.95 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 1.35 (t, 6H)
6-[5-胺基-3-(4-異丙氧基-苯基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	B*	3	336.10	3.70	DMSO-d6: 9.02 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.52 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.48 (m, 1H), 1.26 (d, 6H)
4-[5-胺基-3-(7-甲氧基-苯并[1,3]二噁茂-5-基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈	G*	1	351.20	3.10	DMSO-d6: 8.91 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)

6-[5-氨基-3-(2-甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-菸鹼腈	B*	1	308.10	3.50	DMSO-d ₆ : 8.85 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), ,7.85 (s, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.03-6.88 (m, 3H),,3.88 (s, 3H)
{4-[5-氨基-3-(2-甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苯基}-嗎啉-4-基甲酮	H	3	395.30	2.65	甲 酮 -d ₄ : 8.05 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), ,7.01-6.89 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.82-3.45 (m, 8H)
{4-[5-氨基-3-(2-甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苯基}-(4-甲基-哌啶-1-基)-甲酮	H	3	408.30	1.66	甲 酮 -d ₄ : 8.05 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), ,7.01-6.89 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.65-3.25 (m, 8H),,2.95 (s, 3H)
4-[5-氨基-3-(2-甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-N-甲基-苄醯胺	H	3	339.10	2.50	甲 酮 -d ₄ : 8.05 (m, 3H), 7.73 (d, 2H), ,7.05-6.93 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.95 (s, 3H),
4-[5-氨基-3-(2-甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-N-(2-二甲基氨基乙基)-苄醯胺	H	3	396.20	1.80	甲 酮 -d ₄ : 8.05 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), ,7.0-6.89 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (t, 2H), 3.4 (t, 2H), ,3.0 (s, 6H),
{4-[5-氨基-3-(2-甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苯基}-哌啶-1-基-甲酮	H	3	393.20	3.20	甲 酮 -d ₄ : 8.0 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), ,7.58(d, 2H), 7.02-6.89 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), ,3.75 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 1.78-1.55 (m, 6H)

6-[5-胺基-3-(2-氟-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-菸鹼腈	B*	1	296.10	3.40	DMSO-d ₆ : 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.95 (m, 1H)
{4-[5-胺基-3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苯基}-(4-甲基-哌啶-1-基)-甲酮	H	3	493.40	2.10	甲 酮-d ₄ : 8.07 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 6.97 (m, 2H), 3.95 (m, 7H), 3.45 (m, 6H), 3.44-3.25 (m, 6H), 2.95 (s, 3H),
{4-[5-胺基-3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苯基}-嗎啉-4-基-甲酮	H	3	480.40	2.00	甲 酮-d ₄ : 8.05 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 6.95 (m, 2H), 3.95 (m, 7H), 3.72 (m, 6H), 3.57-3.3 (m, 6H),
{4-[5-胺基-3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苯基}-哌啶-1-基-甲酮	H	3	478.30	2.40	甲 酮-d ₄ : 8.05 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 6.98 (m, 2H), 3.98 (m, 7H), 3.74 (m, 2H), 3.55-3.3 (m, 6H), 1.75-1.5 (m, 6H),
4-[5-胺基-3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-N-(2-甲基胺基-乙基)-苄醯胺	H	3	481.30	1.10	甲 酮-d ₄ : 8.05 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), 6.92 (m, 2H), 3.95 (m, 7H), 3.80 (t, 2H), 3.48-3.3 (m, 6H), 2.98 (s, 6H),
4-[5-胺基-3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-N,N-二甲基-苄醯胺	H	3	438.30	3.10	甲 酮-d ₄ : 8.08 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.98 (m, 7H), 3.48 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.04 (s, 3H)

6-[5-胺基-3-(苯并[1,3]二噁茂-5-基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-菸鹼腈	D*	1	322.00	3.40	DMSO-d6: 9.1 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.8 (s, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 5.92 (s, 2H)
N3-(7-甲氧基-苯并[1,3]二噁茂-5-基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B*	3	327.00	3.30	DMSO-d6: 8.86 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.2 (t, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.9 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)
1-(5-甲基-吡啶-2-基)-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	1	352.30	2.30	DMSO-d6: 8.74 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.5 (m, 4H), 6.87 (d, 2H), 3.74 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 2.3 (s, 3H)
N3-苯并[1,3]二噁茂-5-基-1-(5-甲基-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	1	311.20	3.30	DMSO-d6: 8.9 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.93 (s, 2H), 2.3 (s, 3H)
N3-(7-甲氧基-苯并[1,3]二噁茂-5-基)-1-(5-甲基-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	1	341.20	3.38	DMSO-d6: 8.91 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.57 (m, 3H), 6.96 (s, 2H), 5.9 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.3 (s, 3H)
N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	1	406.30	2.85	DMSO-d6: 8.93 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.51 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.0 (m, 4H)

N3-苯并[1,3]二噁茂-5-基-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	1	365.20	3.86	DMSO-d6: 9.07 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.93 (s, 2H),
N3-苯并[1,3]二噁茂-5-基-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	1	311.20	3.35	DMSO-d6: 8.9 (s, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.8 (d, 1H), 5.9 (s, 2H), 2.5 (s, 3H)
N3-(7-甲氧基-苯并[1,3]二噁茂-5-基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	1	341.20	3.40	DMSO-d6: 8.91 (s, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.9 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.5 (s, 3H)
N3-(7-甲氧基-苯并[1,3]二噁茂-5-基)-1-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	3	395.14	3.84	DMSO-d6: 9.08 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.80 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)
[4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苯基]-吗啉-4-基-甲酮	H	3	366.20	3.30	甲酮-d4: 8.45 (m, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 3.85-3.6 (m, 8H)
4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-N-甲基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苄酰胺	H	3	407.30	1.40	甲酮-d4: 8.42 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 2.0 (m, 2H)

[4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苯基]-(3-氨基-吡咯啉-1-基)-甲酮	H	3	365.20	1.00	甲 酮-d4: 8.42 (m, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.88-3.62 (m, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.1 (m, 1H)
[4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苯基]-(4-甲基-[1,4]二吡庚因-1-基)-甲酮	H	3	393.30	1.00	甲 酮-d4: 8.42 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 4.35-3.35 (m, 8H), 2.95 (s, 3H), 2.2 (m, 2H)
[4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苯基]-(4-吡咯啉-1-基)-甲酮	H	3	433.30	1.50	甲 酮-d4: 8.42 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 4.4 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.25-3.0 (m, 4H), 2.28-1.97 (m, 6H), 1.66 (m, 2H)
{6-[5-氨基-3-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-基}-吗啉-4-基-甲酮	D	3	451.20	1.80	甲 酮-d4: 8.5 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 4.02 (m, 4H), 3.87-3.47 (m, 12H)
{6-[5-氨基-3-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-吡啶-3-基}-(4-甲基-哌啶-1-基)-甲酮	D	3	463.90	1.80	甲 酮-d4: 8.56 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 4.0 (m, 4H), 3.47 (m, 4H), 3.46-3.2 (m, 8H), 2.96 (s, 3H)
6-[5-氨基-3-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-菸鹼鹽胺	D	3	452.30	2.00	甲 酮-d4: 8.9 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 4.01 (t, 4H), 3.8 (t, 2H), 3.5 (m, 4H), 3.41 (t, 2H), 3.01 (s, 6H)

N3-(2,5-二甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	313.10, 313.10	3.40,3.40	DMSO-d ₆ : 8.45 (d, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), DMSO(d ₆): 8.43 (dd, 1H), 8.02 (td, 1H), 7.93 (br. s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.54
N3-苯并[1,3]二𫓇茂-5-基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	297.10, 297.20	2.82,3.06	DMSO-d ₆ : 9.02 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.80-7.65 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.95 (s, 2H), DMSO: 8.9 (s, 1H), 8.46-8.26 (d, d, 1H), 8.06-7.88 (m, 1H), 7.72-7.52 (m, 3H), 7.41-7.24 (d, 1H), 7.24-7.10 (d, d,
1-吡啶-2-基-N3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	343.20, 343.10	2.90,2.90	(DMSO-d ₆): 9.0 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.05 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), (DMSO-d ₆): 9.0 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.05 (s, 2H), 3.79 (s,
N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	338.50,	2.00	DMSO-d ₆ : 9.85 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.51 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 6.90 (m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.00 (m, 4H),
4-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-苄醯胺	A	3	409.30,	1.70,2.	甲 酮-d ₄ : 8.42 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.85-3.65 (m, 6H), 3.39 (m, 2H), 3.2 (m, 2H)
1-(3-嗎啉-4-基-苯基)-N3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D*		427.30	2.70	¹ H NMR (CD ₃ SOCD ₃ , 500 MHz): 3.13-3.19 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.72-3.78 (m, 4H), 3.74 (s, 6H), 6.88-6.93 (m, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 8.86 (s, br., 1H).

4-[4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苄基]-吡啶-1-羧酸第三丁酯	D		465.2		
4-[4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苄基]-吡啶-1-羧酸第三丁酯	D		465.2		
4-{4-[5-氨基-1-(4-氟基-苄基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基]-2,6-二甲氧基-苄基}-吡啶-1-羧酸苄酯	D		570.2		
N3-(4-吡啶-1-基-苄基)-1-嘧啶-4-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺			338.00	2.50	¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): 3.30-3.41 (m, 8H), 7.02 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.96 (s, 1H).
N3-[4-(4-環丙基-吡啶-1-基)-苄基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D	HPLC 95-5	377.30	2.40	¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): 0.97-1.10 (m, 4H), 2.89-2.96 (m, 1H), 3.18-3.73 (m, br., 8H), 6.84-7.20 (m, br., 2H), 7.24-7.36 (m, 1H), 7.41-7.68 (m, br., 2H), 7.81 (d, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H), 8.46 (d, 1H).
2-[4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苄基氨基]-乙醇	D	HPLC 90-10	312.10	2.00	¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): 3.42-3.49 (m, 2H), 3.73-3.80 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.44-7.83 (m, 3H), 7.91-7.99 (m, 1H), 8.39-8.45 (m, 1H).

N3-[4-(2,6-二甲基-嗎啉-4-基)-苯基]-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	D	HPLC 90-10	366.30	2.50	¹ H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz): 1.30 (d, 6H), 2.07 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.97-4.06 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H), 8.43 (d, 1H).
1-苯基-N3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	342.10, 342.20	2.62,2.60	DMSO-d ₆ : 8.80 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.47 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.59 (s, 3H), (500 MHz, DMSO-d ₆) 8.87 (s, 1H), 7.61 (dd, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.30 (t, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.65 (br s,
1,N3-二苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	252.2		DMSO-d ₆ : 8.92 (s, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.5 (t, 2H), 7.3 (t, 1H), 7.2 (t, 2H), 6.77 (t, 1H), 6.44 (s, 2H)
3-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苯甲酸甲酯	A	1	311.2		DMSO-d ₆ : 9.43 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.43, (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 3.86 (s, 3H)
3-[5-氨基-1-(3-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基]-苯甲酸甲酯	A	3	340.2		DMSO-d ₆ : 9.33 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.52 (s, 2H), 3.83 (s, 6H)
3-[5-氨基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基]-苯甲酸甲酯	A	3	340.2		DMSO-d ₆ : 9.33 (s, 1H), 8.13 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.65 (bs, 2H), 3.81 (s, 6H)

3-(5-氨基-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苯甲酸甲酯	A	3	310.2		DMSO-d6: 9.3 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 6.69 (bs, 2H), 3.82 (s, 3H)
N3-(3-苄基氧基-苯基)-1-(3-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3	388.3		DMSO-d6: 9.0 (s, 1H), 7.4 (m, 7H), 7.1 (m, 4H), 6.85 (d, 1H), 6.65 (bs, 2H), 6.45 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.8 (s, 3H)
N3-(3-苄基氧基-苯基)-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3	388.3		DMSO-d6: 9.1 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 8H), 7.05 (m, 4H), 6.7 (bs, 2H), 6.45 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)
N3-(3-苄基氧基-苯基)-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	358.3		DMSO-d6: 9.0 (s, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.1 (m, 2H), 6.65 (bs, 2H), 6.45 (d, 1H), 5.05 (s, 2H)
1-(3-甲氧基-苯基)-N3-(4-苯氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3	374.3		DMSO-d6: 9.15 (s, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.0-6.6 (m, 7H), 3.8 (s, 3H)
1-(4-甲氧基-苯基)-N3-(4-苯氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3	374.3		DMSO-d6: 9.1 (s, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (m, 3H), 6.95-6.90 (m, 4H), 6.65 (bs, 2H), 3.8 (s, 3H)

N3-(4-苯氧基-苯基)-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	344.2		DMSO-d6: 9.1 (s, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.5 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 4H), 6.75 (bs, 2H)
4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苯甲酸	A	3	297.2		DMSO-d6: 9.7 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.1-7.7 (m, 7H), 7.25 (m, 1H)
4-[5-氨基-1-(3-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基]-苯甲酸	A*	3	326.2		DMSO-d6: 9.53 (s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.2-7.1 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 6.6 (bs, 2H), 3.85 (s, 3H)
4-[5-氨基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基]-苯甲酸	A*	3	326.2		DMSO-d6: 9.45 (s, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.35 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)
4-(5-氨基-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苯甲酸	A	3	296.2		DMSO-d6: 9.5 (s, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.65-7.45 (m, 6H), 7.33 (m, 1H), 6.55 (s, 2H)
1-(3-甲氧基-苯基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3	282.2		DMSO-d6: 8.95 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.25-7.1 (m, 3H), 6.85 (d, 1H), 6.75 (t, 1H), 6.45 (s, 2H), 3.8 (s, 3H)

1-(4-甲氧基-苯基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3	282.2		DMSO-d6: 8.85 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.2 (t, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.75 (t, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.8 (s, 3H)
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-(3-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3	342.2		DMSO-d6: 8.7 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.45 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3	342.2		DMSO-d6: 8.6 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.8 (d, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	312.2		DMSO-d6: 8.7 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.5 (t, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.41 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)
N3-(4-苯氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	345.2		DMSO-d6: 9.17 (s, 1H), 8.4 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.7 (m, 5H), 7.35 (m, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.0 (d, 2H), 6.92 (m, 2H)
[4-(5-氨基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-苯基]-甲醇	A	3	283.2		DMSO-d6: 9.08 (s, 1H), 8.4 (m, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.7 (m, 3H), 7.59 (d, 2H), 7.2 (m, 3H), 5.0 (m, 1H), 4.4 (m, 2H)

N3-苄基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	267.2		DMSO-d6: 8.32 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.56 (t, 1H), 4.32 (d, 2H)
N3-苄基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	296.2		DMSO-d6: 7.4-7.27 (m, 6H), 7.2 (t, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.15 (t, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 3.76 (s, 3H)
N3-苄基-1-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	266.2		DMSO-d6: 7.5-7.18 (m, 10H), 6.25 (m, 3H), 4.35 (d, 2H)
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	313.2		DMSO-d6: 8.88 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)
N3-(3-苄基氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	359.3		DMSO-d6: 9.15 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.7 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.3 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.5 (d, 1H), 5.1 (s, 2H)
N3-聯苯-3-基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	3	329.2		DMSO-d6: 9.25 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.72 (m, 4H), 7.65 (d, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.11 (m, 1H)
1-(3-甲氧基-苯基)-N3-(四氫-呋喃-2-基甲基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A*	3	290.2		DMSO-d6: 7.65 (bs, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.1 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.68 (bs, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.55 (m, 1H)
1-(2-氟-4-碘-苯基)-N3-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	486.0	3.2	(500 MHz, DMSO-d6) 8.74 (s, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.34 (t, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.42 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.57 (s, 3H) ppm.

4-[5-胺基-3-(苯并[1,3]二噁茂-5-基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苯甲酸	G	1	340.1	2.49	(500 MHz, DMSO-d6) 8.83 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.71 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.91 (s, 2H) ppm.
1-(6-氯-嘧啶-4-基)-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	G*	2	373.2	2.751	(500 MHz, DMSO-d6) 9.04 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.01 (m, 4H) ppm.
1-(6-氯-嘧啶-4-基)-N3-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	G*	1	324.1	3.58	(500 MHz, DMSO-d6) 8.84 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.07 (m, 1H) ppm
1-(6-氯-嘧啶-4-基)-N3-(2-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	G*	1	318.1	3.58	(500 MHz, DMSO-d6) 8.82 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 3.87 (s, 3H) ppm
1-(6-氯-嘧啶-4-基)-N3-茚滿-4-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	G*	1	328.2	4.02	(500 MHz, DMSO-d6) 8.81 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 2.88 (m, 4H), 2.01 (m, 2H) ppm
4-[5-胺基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苯甲酸	C	2	386.1		
N5-(3,5-二甲基-苯基)-1-噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	287.10	3.8	DMSO: 9.96, s, 1H; 7.64, d, 1H; 7.43, d, 1H; 7.28, s, 2H; 6.68, s, 1H; 6.08, bs, 2H; 2.22, s, 6H
N3-(3,5-二甲基-苯基)-1-(4-甲基-噻唑-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	301.10	4.2	丙酮-d6: 7.32, s, 2H; 6.87, s, 1H; 6.71, s, 1H; 2.38, s, 3H; 2.26, s, 6H
1-苯并噻唑-2-基-N3-(3,5-二甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	337.10	4.6	DMSO-d6: 9.25 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.78 (bs, 2H); 7.51 (dd, 1H); 7.34 (dd, 1H); 7.21 (s, 2H); 6.50 (s, 1H); 2.22 (s, 6H)

1-苯并噻唑-2-基 -N3-(3,5-二甲氧 基-苯基)-1H- [1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	369.2	4.1	DMSO-d6: 9.41 (s, 1H); 8.06 (d, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.76 (bs, 2H); 7.48 (dd, 1H); 7.39 (dd, 1H); 6.88 (s, 2H); 6.03 (s, 1H); 3.76 (s, 6H), 1H NMR (DMSO-d6): 3.74 (6H, s), 6.06 (1H, t), 6.89 (2H, d), 7.37 (1H, t), 7.50 (1H, t), 7.81 (2H, s), 7.87 (1H, d), 8.
1-苯并噻唑-2-基 -N3-(3-甲氧基-5- 三氟甲基-苯基)-1H- [1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	407.10	4.7	DMSO-d6: 9.82 (s, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.91 (bs, 2H); 7.86 (d, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.50 (dd, 1H); 7.34 (dd, 1H); 6.74 (s, 1H); 3.86 (s, 3H)
3-(5-氨基-1-苯并噻 唑-2-基)-1H-[1,2,4] 三唑-3-基胺基) -5-三氟甲基-酚	A	1	393.10	4	DMSO-d6: 10.00 (bs, 1H); 9.69 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.80-7.95 (m, 3H); 7.45-7.53 (m, 2H); 7.35 (dd, 1H); 7.30 (s, 1H); 6.55 (s, 1H)
3-[3-(5-氨基-1-苯 并噻唑-2-基)-1H- [1,2,4]三唑-3-基胺 基)-5-三氟甲基- 苯氧基]-丙-1-醇	A	1	451.20	4.1	DMSO-d6: 9.85 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.88 (bs, 2H); 7.86 (d, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.48-7.52 (m, 2H); 7.39 (dd, 1H); 6.73 (s, 1H); 4.11 (t, 2H); 3.57 (t, 2H); 1.91 (m, 2H)
N3-(3,5-二甲基-苯 基)-1-(5-甲基-噻唑 -2-基)-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	A	2	301.10	4.14	DMSO-d6: 9.03 (s, 1H); 7.42 (bs, 2H); 7.24 (s, 1H); 7.18 (s, 2H); 6.47 (s, 1H); 2.41 (s, 3H); 2.24 (s, 6H)
N5-(3,5-二甲基-苯 基)-1-(5-甲基-噻唑 -2-基)-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	A	2	301.10	4.22	DMSO-d6: 9.85 (s, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.27 (s, 2H); 6.68 (s, 1H); 5.99 (bs, 2H); 2.36 (s, 3H); 2.26 (s, 6H)
N3-(3,5-二甲氧基- 苯基)-1-(5-甲基-噻 唑-2-基)-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	A	2	333.1	3.61	DMSO-d6: 9.18 (s, 1H); 7.43 (bs, 2H); 7.22 (s, 1H); 6.82 (s, 2H); 6.01 (s, 1H); 3.72 (s, 6H); 2.42 (s, 3H), DMSO-d6: 9.19 (s, 1H); 7.42 (bs, 2H); 7.22 (s, 1H); 6.82 (s, 2H); 6.02 (s, 1H); 3.71 (s, 6H); 2.36 (s, 3H)
N5-(3,5-二甲氧基- 苯基)-1-(5-甲基-噻 唑-2-基)-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	A	2	333.10	3.61	DMSO-d6: 9.88 (s, 1H); 7.31 (s, 1H); 6.92 (s, 2H); 6.18 (s, 1H); 5.98 (bs, 2H); 3.76 (s, 6H); 2.39 (s, 3H)
N3-(3-甲氧基-5-三 氟甲基-苯基)-1-(5- 甲基-噻唑-2-基)-1H- [1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	371.10	4.3	DMSO-d6: 9.66 (s, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.48 (bs, 2H); 7.46 (s, 1H); 7.28 (s, 1H); 6.66 (s, 1H); 3.78 (s, 3H); 2.37 (s, 3H)

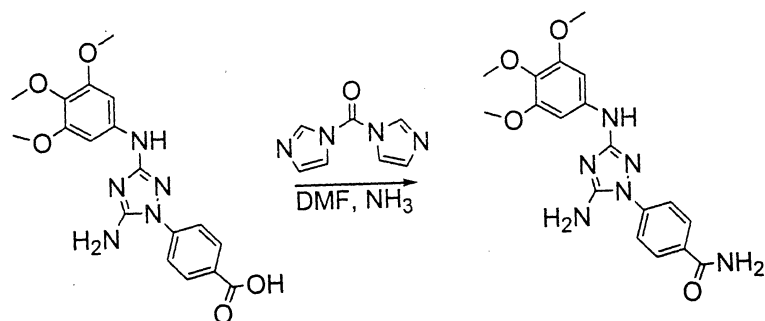
ne					
N5-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-1-(5-甲基-噻唑-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	371.10	4.37	DMSO-d6: 10.05 (s, 1H); 7.72 (s, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.32 (s, 1H); 6.89 (s, 1H); 6.02 (BS 2H); 3.86 (s, 3H); 2.38 (s, 3H)
N3-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	319.10	3.31	DMSO-d6: 9.22 (s, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.48 (bs, 2H); 7.40 (d, 1H); 6.86 (s, 2H); 6.00 (s, 1H); 3.72 (s, 6H)
N5-(3,5-二甲氧基-苯基)-1-噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	319.10	3.36	DMSO-d6: 9.96 (s, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 6.92 (s, 2H); 6.20 (s, 1H); 5.97 (bs, 2H); 3.78 (s, 6H)
N3-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-1-噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	357.10		DMSO-d6: 9.68 (s, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.56 (bs, 2H); 7.53 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.42 (d, 1H); 6.69 (s, 1H); 3.82 (s, 1H)
N5-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-1-噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	357.10	4.06	DMSO-d6: 10.19 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.66 (s, 1H); 7.42 (d, 1H); 6.89 (s, 1H); 6.06 (bs, 2H); 3.84 (s, 3H)
N3-(3-苄基氧基-苯基)-1-噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	365.20	4.11	DMSO-d6: 7.60 (bs, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.46 (s, 1H); 7.30-7.40 (m, 6H); 7.22 (dd, 1H); 7.08 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 6.64 (d, 1H); 5.10 (s, 2H)
N3-(2-甲氧基-苯基)-1-(5-甲基-噻唑-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	303.10	3.85	DMSO-d6: 8.02 (d, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.48 (bs, 2H); 7.22 (s, 1H); 6.99 (d, 1H); 6.87-6.93 (m, 2H); 3.86 (s, 3H); 2.38 (s, 3H)
N3-(3-甲氧基-苯基)-1-(5-甲基-噻唑-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	303.2	3.59	DMSO-d6: 9.23 (s, 1H); 7.43 (bs, 2H); 7.34 (s, 1H); 7.23 (s, 1H); 7.12 (dd, 1H); 7.03 (d, 1H); 6.41 (d, 1H); 3.78 (s, 3H); 2.39 (s, 3H), DMSO-d6: 9.21 (s, 1H); 7.42 (bs, 2H); 7.31 (s, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.11 (dd, 1H); 7.03 (d, 1H); 6.42 (d, 1H); 3.74 (s, 3)
N3-(4-甲氧基-苯基)-1-(5-甲基-噻唑-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	303.20	3.47	DMSO-d6: 8.99 (s, 1H); 7.45 (d, 2H); 7.38 (bs, 2H); 7.24 (s, 1H); 6.86 (d, 2H); 3.68 (s, 3H); 2.38 (s, 3H)

N3-(3,5-二甲基-苯基)-1-噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	287.20	4.69	DMSO-d6: 9.05 (s, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.50 (bs, 2H); 7.37 (d, 1H); 7.18 (s, 2H); 6.48 (s, 1H); 2.22 (s, 6H)
N3-(2,4-二甲氧基-苯基)-1-噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	319.20	4.07	DMSO-d6: 7.85(d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.49 (bs, 2H); 7.36 (d, 1H); 7.32 (s, 1H); 6.60 (d, 1H); 6.50 (m, 1H); 3.82 (s, 3H); 3.72 (s, 3H);
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	319.20	3.49	DMSO-d6: 9.02 (s, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.49 (bs, 2H); 7.42 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 6.88 (d, 1H); 3.77 (s, 3H); 3.70 (s, 3H)
N3-(2,5-二甲氧基-苯基)-1-噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	319.20	4.2	DMSO-d6: 7.80 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.56 (m, 3H); 7.42 (d, 1H); 6.88 (d, 1H); 6.43 (d, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.75 (s, 3H)
N3-(2,3-二氢-苯并[1,4]二-羟基喹啉-5-基)-1-噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	317.10	3.77	DMSO-d6: 9.02 (s, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.51 (bs, 2H); 7.39 (d, 1H); 7.21 (s, 1H); 6.92 (dd, 1H); 6.76 (d, 1H); 4.18-4.14(m, 4H)
N3-(2-甲氧基-苯基)-1-噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	289.20	4.29	DMSO-d6: 8.02 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.57 (bs, 2H); 7.51 (s, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 6.95-6.88 (m, 2H); 3.86 (s, 3H)
N3-(3-甲氧基-苯基)-1-噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	289.20	3.99	DMSO-d6: 9.22 (s, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.50 (bs, 2H); 7.40 (d, 1H); 7.37 (s, 1H); 7.13 (dd, 1H); 7.08 (d, 1H); 6.42 (d, 1H); 3.72 (s, 3H)
N3-(4-甲氧基-苯基)-1-噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	289.20	3.81	DMSO-d6: 9.02 (s, 1H); 7.52 (d, 1H); 7.49 (m, 4H); 7.32 (d, 1H); 6.82 (d, 2H); 3.70 (s, 3H)
5-(5-氨基-1-噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基氨基)-2-甲氧基-酚	A	2	305.20	3.01	DMSO-d6: 8.92 (s, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.50 (bs, 2H); 7.42 (d, 1H); 7.02 (d, 1H); 6.98 (dd, 1H); 6.86 (d, 1H); 3.69 (s, 3H)
N3-(3,4-二甲氧基-苯基)-1-噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	333.20	3.18	DMSO-d6: 8.98 (bs, 1H); 7.37 (bs, 3H); 7.23 (s, 1H); 7.01 (d, 1H); 6.82 (d, 1H); 3.72 (s, 3H); 3.62 (s, 3H); 2.32 (s, 3H)

N5-(3,5-二甲基-苯基)-1-噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	287.10	3.8	DMSO: 9.96, s, 1H; 7.64, d, 1H; 7.43, d, 1H; 7.28, s, 2H; 6.68, s, 1H; 6.08, bs, 2H; 2.22, s, 6H
N3-(3,5-二甲基-苯基)-1-(4-甲基-噻唑-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	2	301.10	4.2	丙酮-d ₆ : 7.32, s, 2H; 6.87, s, 1H; 6.71, s, 1H; 2.38, s, 3H; 2.26, s, 6H
1-苯并噻唑-2-基-N3-(3,5-二甲基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	337.10	4.6	DMSO-d ₆ : 9.25 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.78 (bs, 2H); 7.51 (dd, 1H); 7.34 (dd, 1H); 7.21 (s, 2H); 6.50 (s, 1H); 2.22 (s, 6H)
1-苯并噻唑-2-基-N3-(3,5-二甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	1	369.2	4.1	DMSO-d ₆ : 9.41 (s, 1H); 8.06 (d, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.76 (bs, 2H); 7.48 (dd, 1H); 7.39 (dd, 1H); 6.88 (s, 2H); 6.03 (s, 1H); 3.76 (s, 6H), 1H NMR (DMSO-d ₆): 3.74 (6H, s), 6.06 (1H, t), 6.89 (2H, d), 7.37 (1H, t), 7.50 (1H, t), 7.81 (2H, s), 7.87 (1H, d), 8.

實例 53

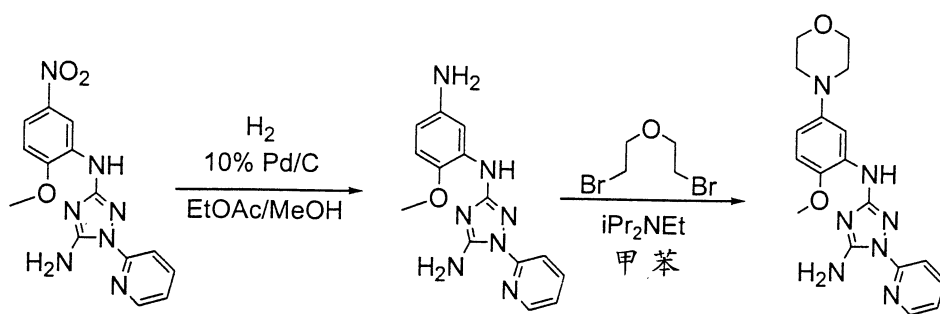
反應圖 20



4-[5-胺基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-
 苯醯胺：在 0°C 下，將 1,1'-羰基二咪唑 (83 毫克，0.5 毫莫耳)
 添加於含 4-[5-胺基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基胺基)-[1,2,4]三
 唑-1-基]-苯甲酸 (100 毫克，0.25 毫莫耳) 之 DMF (3 毫升) 溶液
 中。反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，且添加氨 (MeOH 中 7.0
 M，1 毫升)。反應混合物在室溫下攪拌 2 天。混合物以半製
 備用 HPLC 純化。FIA-MS: m/e=385.1 (M+H), 383.1 (ES-)。

$R_f=360$ 分鐘(方法A)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}(d_6)$): 8.87 (s, 1H), 8.02 (br.s, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.39 (br.s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.62 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.65 (s, 3H)。

反應圖 21



N3-(5-胺基-2-甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺及N3-(2-甲氧基-5-嗎啉-4-基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺

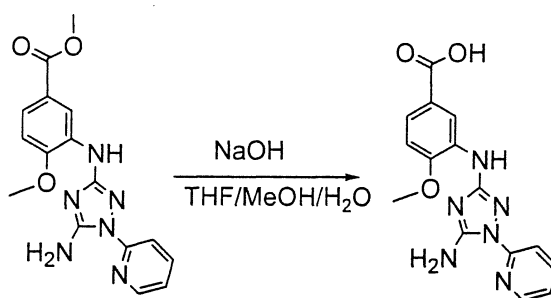
在EtOAc/MeOH (1 : 1)之混合溶劑中以10% Pd/C使N3-(5-硝基-2-甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺氫化，獲得N3-(5-胺基-2-甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺。FIA-MS: $m/e=298.2$ ($M+H$)。 $R_t=2.40$ 分鐘(方法A)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}(d_6)$): 9.93 (br.s, 2H), 8.45 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.00 (td, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.82 (br.s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H)。

在 110°C 下加熱含N3-(5-胺基-2-甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺(160毫克，0.5毫莫耳)及雙(2-溴乙基)醚(140毫克，0.6毫莫耳)及異丙基乙胺(258毫克，2毫莫耳)之甲苯(30毫升)與DMAC (3毫升)混合物之溶液70小時

。經濃縮。殘留物以 HPLC 純化，獲得標題化合物 (26 毫克)

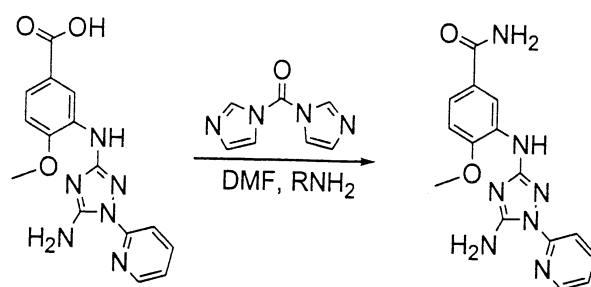
。FIA-MS: $m/e=368.2$ ($M+H$)。 $R_t=2.13$ 。 1H -NMR (500 MHz, DMSO(d_6)): 8.43 (dd, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.56 (br.s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.28 (br.s, 4H)。

反應圖 22



3-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-4-甲氧基-苯甲酸：含 3-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-4-甲氧基-苯甲酸甲酯 (1.31 克，3.85 毫莫耳) 之 THF (40 毫升)、MeOH (5 毫升) 及水 (10 毫升) 混合溶劑之溶液在 50℃ 下以 2N NaOH (8 毫升) 處理 1 小時。反應混合物冷卻至室溫，以 6N HCl 中和。產生沉澱且以過濾收集，獲得 95% 產率之標題化合物 (1.20 克)。進一步以 HPLC 純化小量。FIA-MS: $m/e=327.1$ ($M+H$), 325.0 ($M-H$)。 $R_t=3.09$ 分鐘 (方法 A)。 1H -NMR (500 MHz, DMSO(d_6)): 12.53 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.01 (td, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.353 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H)。

反應圖 23



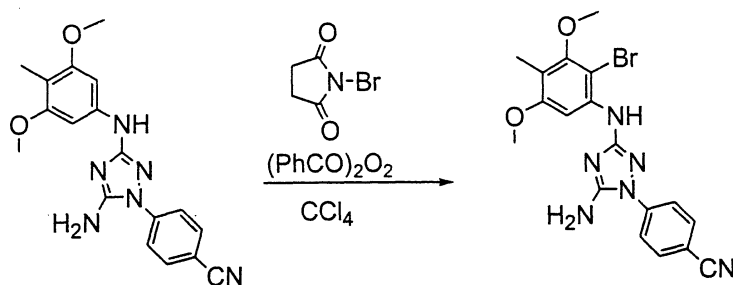
3-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-4-甲氧基-苄醯胺：在室溫下以1,1'-羰基二咪唑(194毫克，1.2毫莫耳)處理含3-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-4-甲氧基-苯甲酸(108毫克，0.8毫莫耳)之THF (50毫升)及DMF (15毫升)混合溶劑之懸浮液。1小時後，添加含氯之MeOH (7.0 M，1毫升)。反應混合物在50℃下攪拌16小時，倒入水中。以過濾收集沉澱物且以HPLC進一步純化，獲得3-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-4-甲氧基-苄醯胺(112毫克)。FIA-MS: $m/e=326.1$ ($M+1$)。 $R_t=2.65$ 分鐘(方法A)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO(d_6)): 8.65 (d, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.02 (td, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.27 (ff, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 3.90 (s, 1H)。

同樣的製備以下化合物：

名稱	MS ($M+H$)	駐留時間(分)	NMR
[3-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-4-甲氧基-苄基]-嗎啉-4-基-甲酮	396.1	3.06 (方法A)	DMSO- d_6 : 8.44 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.02 (t, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.30 (td, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.55 (m, 4H)。

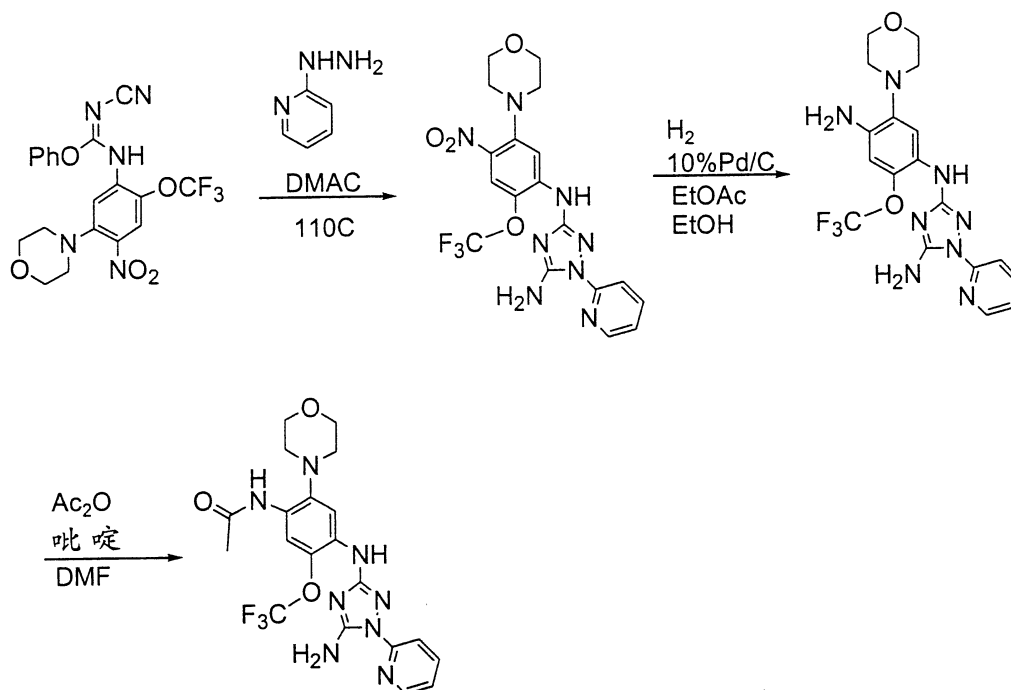
3-(5-胺基-1-吡啶 -2-基-1H-[1,2,4] 三唑-3-基胺基) -N-(2-二甲基胺 基-乙基)-4-甲氧 基-苄醯胺	397.2	2.79分鐘 方法A	DMSO-d6: 9.52 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.02 (td, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.60 (q, 2H), 3.29 (q, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.86 (s, 3H)。
---	-------	---------------	---

反應圖 24



4-[5-胺基-3-(2-溴-3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈。

於含 4-[5-胺基-3-(3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈(155毫克, 0.44毫莫耳)之 CCl_4 (10毫升)及苯(10毫升)之懸浮液中添加 N-溴丁二醯亞胺(100毫克, 0.56毫莫耳)及苄基過氧化物(10毫克)。使反應混合物回流16小時。經濃縮。殘留物以 HPLC 純化, 獲得標題化合物(80毫克)。FIA-MS: $m/e=429.1$ 及 431.1 ($M+H$), 427.1 及 429.1 ($M-H$)。 $R_t=3.89$ 分鐘(方法 A)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO(d_6)): 7.95 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.88 (br.s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)。

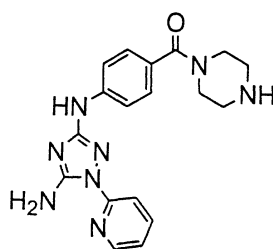


在 110°C 下攪拌含 1-氰基-3-(5-嗎啉-4-基-4-硝基-2-三氟甲氧基-苯基)-2-苯基-異尿素(3.60克，8毫莫耳)、2-聯胺吡啶(2.0克，18.3毫莫耳)之DMA (50毫升)溶液18小時。高度真空蒸發且將殘留物懸浮在水(200毫升)中且過濾。固體懸浮在EtOH (50毫升)及EtOAc (30毫升)之混合物中，在H₂ (50 psi)下與10% Pd/C (835毫克)及6N HCl (2毫升)一起搖晃18小時。反應混合物經矽藻土過濾，且以DMF洗滌矽藻土。合併濾液及洗滌液且高度真空蒸餾，接著凍乾獲得標題化合物(2.35克)。以HPLC進一步將小量純化供生物分析用。

FIA-MS: $m/e=437.2$ ($M+H$)。 $R_t=3.14$ 分鐘(方法A)。 1H -NMR (500 MHz, DMSO(d_6)): 8.41 (d, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.0 (t, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.75 (br.s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.93 (m, 1H), 5.0 (br.s, 2H), 3.79 (m, 4H), 2.86 (m, 4H)。

含 N3-(4-胺基-5-嗎啉-4-基-2-三氟甲氧基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺(150毫克, 0.34毫莫耳)之 DMF(6毫升)溶液在 $23^{\circ}C$ 下以吡啶(0.1毫升)及乙酸酐(0.040毫升)處理4小時。經濃縮且以HPLC將殘留物純化, 獲得標題化合物(43毫克)。 FIA-MS: $m/e=479.2$ ($M+H$)。 $R_t=3.30$ 分鐘(方法A)。 1H -NMR (500 MHz, DMSO(d_6)): DMSO (d_6): 8.89 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (td, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 3.82 (m, 4H), 2.88 (m, 4H), 2.11 (s, 3H)。

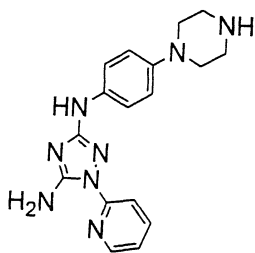
實例 54



[4-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-苯基]-吡唑-1-基-甲酮: 4-[4-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-苄醯基]-吡唑-1-羧酸第三丁酯(22.1毫克)及三氟乙酸(0.50毫升)之混合物在室溫下攪拌1小時。濃縮反應混合物, 獲得白色固態標題化合物(13.6毫克)。 MS (ES⁺): $m/z=365.1$; 1H NMR (CD_3SOCD_3 , 500 MHz): δ 3.09-3.23 (m,

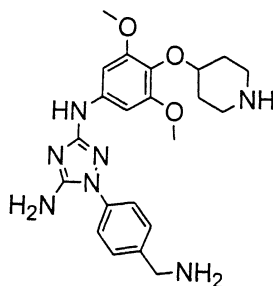
4H), 3.63-3.76 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.64-7.74 (m, 4H), 7.95-8.02 (m, 1H), 8.39-8.44 (m, 1H), 8.66-8.95 (m, 2H), 9.44-9.48 (m, 1H)。

實例 55



N³-(4-哌啶-1-基-苯基)-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺：重複實例ST-12中所述程序，自4-[4-(5-胺基-1-吡啶-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-苯基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯製備標題化合物。MS (ES⁺): m/z=337.20; ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ 3.34-3.41 (m, 8H), 7.06 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.97-8.02 (m, 1H), 8.45-8.48 (m, 1H)。

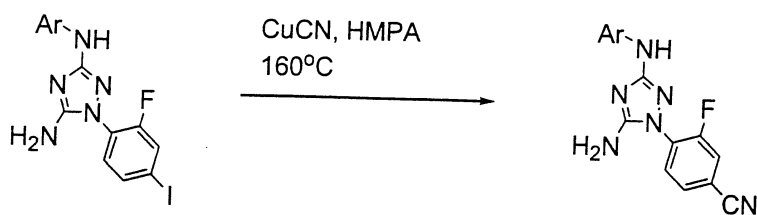
實例 56



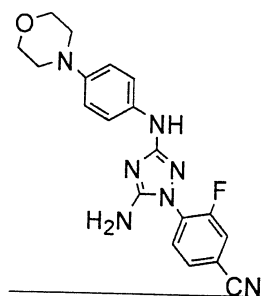
1-(4-胺基甲基-苯基)-N³-[3,5-二甲氧基-4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺：重複實例ST-8中所述程序，自4-{4-[5-胺基-1-(4-氰基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基]-2,6-二甲氧基-苯氧基}-哌啶-1-羧酸苄酯製備標題化合物。

。 MS (ES⁺): m/z=440.20; ¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz): δ 1.90-2.09 (m, 4H) 3.13-3.21 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 4.19 (s, 2H), 4.29-4.35 (m, 1H), 6.93 (s, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.70 (d, 2H)。

反應圖 26



實例 57

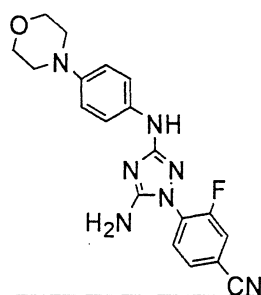


4-[5-胺基-3-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-3-氟-苄腈：在 55°C 下加熱含 1-(2-氟-4-碘-苯基)-N3-(4-嗎啉基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺 (0.48 克，0.99 毫莫耳) 及氰化銅(I) (0.09 克，0.99 毫莫耳) 之 HMPA (3 毫升) 混合物 2 小時，接著倒入水 (75 毫升) 中且過濾，以水洗滌。將濾餅懸浮於氯仿 (100 毫升) 及甲醇 (5 毫升) 中，回流 2 小時，經冷卻、過濾且蒸發。以半製備用 HPLC 純化，獲得淡褐色凍乾物標題化合物 (0.04 克，產率 9%)。

使用同樣方法製備以下化合物：

名稱	MS (M+H)	駐留時 間(分)	NMR
4-[5-胺基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-3-氟-苄腈	385.20	2.80	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.88 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.82 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.70 (br s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.57 (s, 3H) ppm
4-[5-胺基-3-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-3-氟-苄腈	380.10	1.80	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.85 (br s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 6.96 (m, 2H), 6.66 (br s, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.09 (m, 4H) ppm

實例 58

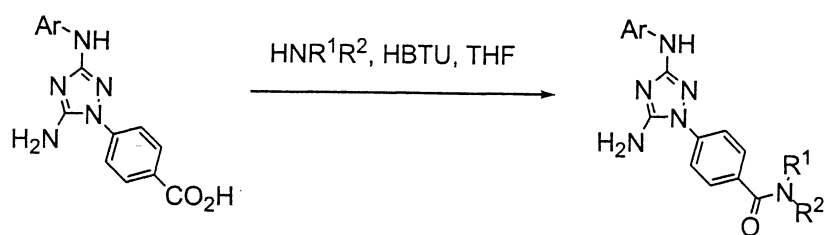


4-[5-胺基-3-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-3-氟-苄腈：在 55°C 下加熱含 1-(2-氟-4-碘-苯基)-N3-(4-嗎啉基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺 (0.48 克，0.99 毫莫耳) 及氰化銅 (I) (0.09 克，0.99 毫莫耳) 之 HMPA (3 毫升) 混合物 2 小時，接著倒入水 (75 毫升) 中且過濾，以水洗滌。將濾餅懸浮於氯仿 (100 毫升) 及甲醇 (5 毫升) 中，回流 2 小時，經冷卻、過濾且蒸發。以半製備用 HPLC 純化，獲得淡褐色凍乾物標題

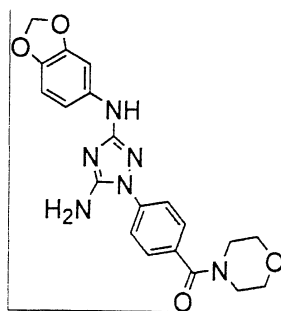
化合物(0.04克，產率9%)。

名稱	MS (M+H)	駐留時 間(分)	NMR
4-[5-胺基-3-(3,4,5-三甲氧基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-3-氟-苄腈	385.20	2.80	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.88 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.82 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 6.70 (br s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.57 (s, 3H) ppm
4-[5-胺基-3-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-3-氟-苄腈	380.10	1.80	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.85 (br s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 6.96 (m, 2H), 6.66 (br s, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.09 (m, 4H) ppm

反應圖 27



實例 59



{4-[5-胺基-3-(苯并[1,3]二噁茂-5-基胺基)-[1,2,4]三唑-1-

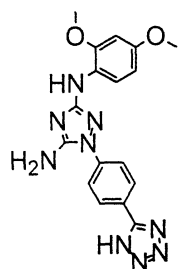
基]-苯基}-嗎啉-4-基-甲酮：在室溫下攪拌含4-[5-胺基-3-(苯并[1,3]二𫓇茂-5-基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苯甲酸(0.15克，0.44毫莫耳)、嗎啉(0.05毫升，0.55毫莫耳)及HBTU(0.21克，0.55毫莫耳)之THF(5毫升)混合物4小時。反應以水稀釋，以甲醇/二氯甲烷萃取，經脫水(硫酸鈉)且蒸發。以2連續半製備用HPLC純化，獲得淡粉紅色凍乾物標題化合物(0.008克，產率5%)。

使用類似方法製備以下化合物：

名稱	MS (M+H)	駐留時 間(分)	NMR
{4-[5-胺基-3-(苯并[1,3]二𫓇茂-5-基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苯基}-嗎啉-4-基-甲酮	409.20	2.38	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.79 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.4-3.6 (br m, 8H) ppm
{4-[5-胺基-3-(苯并[1,3]二𫓇茂-5-基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苯基}-(4-甲基-哌啶-1-基)-甲酮	422.20	1.27	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.79 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.5 (br m, 4H), 2.3 (br m, 4H), 2.21 (s, 3H) ppm
4-[5-胺基-3-(苯并[1,3]二𫓇茂-5-基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-N-甲基-苄醯胺	353.20	2.22	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.80 (s, 1H), 8.44 (q, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 2.80 (d, 3H) ppm

4-[5-胺基-3-(苯并[1,3]二𫓇茂-5-基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄醯胺	339.10	2.09	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.80 (s, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.64 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.91 (s, 2H) ppm
4-[5-胺基-3-(苯并[1,3]二𫓇茂-5-基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-N,N-二甲基-苄醯胺	367.20	2.36	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.79 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.49 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 2.98 (s, 6H) ppm

實例 60

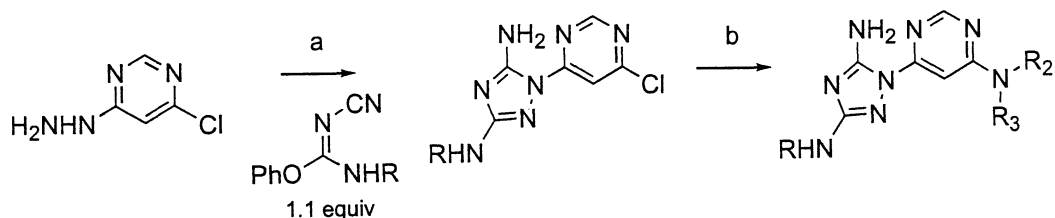


N3-(2,4-二甲氧基-苯基)-1-[4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺

將 4-[5-胺基-3-(2,4-二甲氧基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-苄腈 (52 毫克, 0.15 毫莫耳) 及三甲基矽烷基疊氮化物 (20 毫克, 0.165 毫莫耳) 懸浮在具有催化量二丁基錫氧化物之 1 毫升甲苯中, 且加熱至 110°C 18 小時。蒸發甲苯且殘留物以製備用 HPLC 純化, 獲得 13 毫克 TFA 鹽之產物。

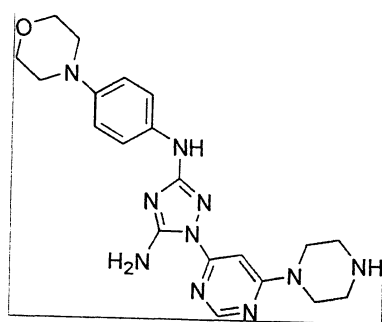
名稱	純化 程序	MS (M+H)	駐留時 間(分)	NMR
N3-(2,4-二甲氧 基-苯基)-1-[4- (1H-四唑-5-基)- 苯基]-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	3	380.20	2.61	丙酮-d6: 8.3 (d, 2H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.3 (bs, 1H), 6.7 (bs, 2H), 6.6 (m, 1H), 6.5 (dd, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.8 (s, 3H)。

反應圖 28



(a) NMP, 220°C, 微波 (b) 取代法 A: 胺、THF、DIEA、回流; 取代法 B: 胺、NMP, 220°C, 微波

實例 61



N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1-(6-哌啶-1-基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5二胺: 在回流下攪拌含 1-(6-氯-嘧啶-4-基)-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺 (0.11 克, 0.30 毫莫耳)、哌啶 (0.26 克, 3.0 毫莫耳) 及二-異丙基乙胺

(0.21毫升)之 THF (100毫升)混合物3天，接著冷卻且蒸發。

以半製備用 HPLC 純化，獲得淡黃色固態標題化合物 (0.13 克，產率 64%)。

使用類似方法如所示(反應圖 28)般製備以下化合物：

名稱	置換方法	MS (M+H)	驟留時間(分)	¹ H NMR
N3-(2,4-二氟-苯基)-1-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	388.30	1.63	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.62 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), ,8.13 (m, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), ,6.86 (s, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.54 (d, 2H), 3.29 (t, 2H), ,3.11 (m, 2H), 2.86 (s, 3H) ppm
1-(6-二乙基胺基-嘧啶-4-基)-N3-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	361.20	3.91	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.66 9s, 1H), 8.36 (s, 1H), ,8.04 (m, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), ,6.56 (s, 1H), 3.54 (m, 4H), 1.15 (t, 6H) ppm
N3-(2-甲氧基-苯基)-1-[6-(2-吡咯啶-1-基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	396.30	1.81	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), ,8.12 (dd, 1H), 7.87 (sd, 1H), 7.77 (s, 2H), &.38 (s, 1H), ,7.01 (dd, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), ,3.70 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.08 (m, 2H),, 2.02 (m, 2H), 1.87 (m, 2H) ppm

N3-(2,4-二氟-苯基)-1-[6-(2-吡咯啶-1-基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	402.30	1.85	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.62 (s, 1H), 8.39 (s, 3H), , 8.06 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.24 (m, 1H), , 6.99 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), , 3.34 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 2H) ppm
N3-節滿-4-基-1-[6-(2-吡咯啶-1-基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	406.30	2.70	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.39 (s, 1H), 8.08 (s, 3H), , 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.05 (t, 1H), , 6.81 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), , 3.35 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.86 (, m, 4H), 2.01 (m, 4H), , 1.86 (m, 2H) ppm
N3-節滿-4-基-1-[6-(4-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	392.30	2.61	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.48 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), , 7.80 (d, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.08 (t, 1H), , 6.84 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), , 3.30 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.85 (, m, 7H), 1.99 (m, 4H), ppm
1-[6-(4-環丙基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-節滿-4-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	418.30	2.15	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.48 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), , 7.80 (d, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.07 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), , 6.81 (d, 1H), 4.53 (br m, 2H), 3.59 (br m, 2H), , 3.30 (br m, 4H), 2.86 (m, 5H), 1.99 (m, 2H), , 0.97 (br m, 2H), 0.84 (br m, 2H) ppm
1-[6-(4-環丙基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(2-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	408.30	1.88	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.48 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), , 7.84 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), , 6.99 (m, 3H), 4.6 (br m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.6 (br m, 2H), , 3.30 (br m, 4H), 2.9 (br m, 1H), , 0.98 (br m, 2H), 0.85 (br m, 2H) ppm
1-[6-(4-環丙基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	414.30	2.45	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.64 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), , 7.82 (s, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), , 6.83 (s, 1H), 4.5 (br m, 2H), 3.6 (br m, 2H), , 3.30 (br m, 4H), 2.85 (br m, 1H), , 0.95 (br m, 2H), 0.83 (br m, 2H) ppm
N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1-[6-(2-吡咯啶-1-基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	451.30	0.24	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.91 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), , 7.84 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.50 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), , 6.66 (s, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.69 (m, 2H), , 3.62 (br m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.04 (m, 6H), , 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 2H) ppm
N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1-(6-哌啶-1-基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	423.30	1.98	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.93 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), , 8.45 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.53 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), , 6.82, (s, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), , 3.05 (m, 4H) ppm

1-[6-(4-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N5-(4-吗啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	437.30	2.30	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 10.85 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58 (dd, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.80 (br, 2H), 4.5 (br m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.85 (s, 3H) ppm
1-[6-(4-環丙基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	463.40	2.07	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.92 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.53 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.5 (br m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.6 (br m, 2H), 3.3 (br m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.9 (br m, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.86 (m, 2H) ppm
1-[6-(1-苄基-吡咯啶-3-基胺基)-嘧啶-4-基]-N3-苄基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	428		¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.32 (1 H, s), 7.50 (2 H, d), 7.31 (7 H, m), 6.95 (1 H, t), 6.65 (1 H, s), 6.63 (1 H, s), 3.75 (2 H, dd), 2.90 (1 H, m), 2.75 (1 H, m), 2.70 (1 H, m), 2.40 (2 H, m) ppm.
2-[6-(5-胺基-3-苄基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基胺基]-2-苄基-乙醇	B	389		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.10 (1 H, s), 8.28 (1 H, s), 8.10 (1 H, br s), 7.65 (5 H, m), 7.43 - 7.20 (7 H, m), 6.85 (1 H, t), 5.21 (1 H, br s), 4.95 (1 H, br s), 3.65 (2 H, br s) ppm
2-[6-(5-胺基-3-苄基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基胺基]-2-苄基-乙醇	B	389		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.10 (1 H, s), 8.28 (1 H, s), 8.10 (1 H, br s), 7.65 (5 H, m), 7.43 - 7.20 (7 H, m), 6.85 (1 H, t), 5.21 (1 H, br s), 4.95 (1 H, br s), 3.65 (2 H, br s) ppm
1-[6-[1-(4-甲氧基-苄基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基]-N3-苄基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	403.3	3.5	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.08 (1 H, s), 8.26 (1 H, s), 8.04 (1 H, d), 7.66 (2 H, s), 7.59 (2 H, m), 7.34-7.20 (4 H, m), 6.89 (3 H, m), 3.70 (3 H, s), 1.44 (3 H, d) ppm.
1-[6-(節滿-1-基胺基)-嘧啶-4-基]-N3-苄基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	385.2	3.83	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.10 (1 H, s), 8.39 (1 H, s), 8.01 (1 H, d), 7.70 (2 H, s), 7.61 (2 H, d), 7.30-7.10 (8 H, m), 6.80 (1 H, m), 6.70 (1 H, s), 3.30 (2 H, m), 3.10-2.80 (3 H, m) ppm
1-[6-[1-(4-氟-苄基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基]-N3-苄基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	391.3	3.61	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (1 H, s), 8.26 (1 H, s), 8.11 (1 H, d), 7.66 (2 H, s), 7.59 (2 H, m), 7.42 (2 H, m), 7.25 (2 H, m), 7.15 (2 H, t), 6.89 (1 H, m), 5.30 (1 H, br s), 1.45 (3 H, d) ppm.
N3-苄基-1-[6-(1-苄基-丙基胺基)-嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	387.3	3.76	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (1 H, s), 8.26 (1 H, s), 8.05 (1 H, d), 7.62 (2 H, s), 7.59 (2 H, m), 7.45-7.18 (8 H, m), 6.89 (1 H, m), 5.30 (1 H, br s), 1.80 (2 H, m), 0.9 (3 H, m) ppm.

N3-苯基-1-[6-(1-苯基-丙基氨基)-嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	387.3	3.76	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (1 H, s), 8.26 (1 H, s), 8.05 (1 H, d), 7.62 (2 H, s), 7.59 (2 H, m), 7.45-7.18 (8 H, m), 6.89 (1 H, m), 5.30 (1 H, br s), 1.80 (2 H, m), 0.9 (3 H, m) ppm.
3-[6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基氨基]-3-苯基丙-1-醇	B	403.2	2.87	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (1 H, s), 8.26 (1 H, s), 8.12 (1 H, d), 7.62 (2 H, s), 7.59 (2 H, m), 7.45-7.18 (8 H, m), 6.89 (1 H, m), 5.30 (1 H, br s), 4.55 (1 H, m), 3.50 (2 H, m), 1.90 (2 H, m) ppm.
1-[6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基氨基]-2-醇	B	401.3	3.27	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (1 H, s), 8.32 (1 H, s), 7.70 (3 H, s), 7.60 (3 H, m), 7.32-7.10 (6 H, m), 6.89 (1 H, m), 5.60 (1 H, br s), 5.08 (1 H, br s), 4.50 (1 H, br s), 3.05 (1 H, dd), 2.85 (1 H, dd) ppm.
1-[6-[1-(4-氟-苯基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基]-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	391.3	3.61	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (1 H, s), 8.26 (1 H, s), 8.11 (1 H, d), 7.66 (2 H, s), 7.59 (2 H, m), 7.42 (2 H, m), 7.25 (2 H, m), 7.15 (2 H, t), 6.89 (1 H, m), 5.30 (1 H, br s), 1.45 (3 H, d) ppm.
1-[6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基氨基]-2-醇	B	401.3	3.27	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (1 H, s), 8.32 (1 H, s), 7.70 (3 H, s), 7.60 (3 H, m), 7.32-7.10 (6 H, m), 6.89 (1 H, m), 5.60 (1 H, br s), 5.08 (1 H, br s), 4.50 (1 H, br s), 3.05 (1 H, dd), 2.85 (1 H, dd) ppm.
2-[6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基氨基]-丙烷-1,3-二醇	B	343.2	1.9	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.30 (1 H, s), 7.56 (2 H, d), 7.23 (2 H, t), 6.89 (1 H, t), 6.81 (1 H, s), 3.71 (5 H, m) ppm.
2-[6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基氨基]-丙-1-醇	B	327.2	2.39	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.30 (1 H, s), 7.56 (2 H, d), 7.23 (2 H, t), 6.89 (1 H, t), 6.77 (1 H, s), 4.10 (1 H, m), 3.55 (2 H, m), 1.23 (3 H, d) ppm.
2-[6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基氨基]-4-甲基-戊-1-醇	B	369.3	3.26	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.29 (1 H, s), 7.53 (2 H, d), 7.23 (2 H, t), 6.89 (1 H, t), 6.74 (1 H, s), 3.55 (2 H, m), 1.71 (1 H, m), 1.50 (2 H, t), 0.95 (7 H, m) ppm.
2-[6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基氨基]-4-甲基-戊-1-醇	B	369.3	3.26	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.29 (1 H, s), 7.53 (2 H, d), 7.23 (2 H, t), 6.89 (1 H, t), 6.74 (1 H, s), 3.55 (2 H, m), 1.71 (1 H, m), 1.50 (2 H, t), 0.95 (7 H, m) ppm.
{1-[6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基氨基]-环戊基}-甲醇	B	367.3	3.13	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.70 (1 H, s), 7.57 (2 H, d), 7.34 (2 H, t), 7.30 (1 H, t), 7.05 (1 H, s), 3.81 (2 H, s), 2.03 (4 H, m), 1.85 (4 H, m) ppm.

2-[6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基氨基]-3-苯基-丙-1-醇	B	403.28	3.31	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.20 (1 H, s), 7.57 (2 H, d), 7.30-7.20 (6 H, m), 7.15 (1 H, t), 6.89 (1 H, t), 6.69 (1 H, s), 3.61 (2 H, m), 3.40 (1 H, t), 3.00 (1 H, dd), 2.85 (1 H, dd), 2.31 (1 H, t), 2.0 (1 H, m) ppm.
2-[6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基氨基]-3-苯基-丙-1-醇	B	403.28	3.31	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.20 (1 H, s), 7.57 (2 H, d), 7.30-7.20 (6 H, m), 7.15 (1 H, t), 6.89 (1 H, t), 6.69 (1 H, s), 3.61 (2 H, m), 3.40 (1 H, t), 3.00 (1 H, dd), 2.85 (1 H, dd), 2.31 (1 H, t), 2.0 (1 H, m) ppm.
2-[6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基氨基]-3-甲基-丁-1-醇	B	355.3	2.87	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.11 (1 H, s), 7.40 (2 H, d), 7.38 (1 H, m), 7.21 (3 H, m), 7.0 (2 H, br s), 6.81 (1 H, t), 6.55 (1 H, s), 3.76 (1 H, dd), 3.65 (1 H, dd), 0.90 (7 H, m) ppm.
2-[6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基氨基]-环己醇	B	367.3	3.22	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.27 (1 H, s), 7.57 (2 H, d), 7.25 (2 H, t), 6.89 (1 H, t), 6.79 (1 H, br s), 4.01 (1 H, m), 1.90-1.40 (9 H, m) ppm.
2-[6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基氨基]-3-苯基-丙-1-醇	B	416.3	3.42	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.24 (1 H, s), 7.31-7.20 (6 H, m), 7.17 (1 H, t), 6.89 (1 H, t), 6.82 (1 H, br s), 3.30 (1 H, dd), 3.23 (1 H, dd), 2.99 ppm.
{1-[6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-4-基}-甲醇	B	367.3	2.79	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.30 (1 H, s), 7.50 (2 H, d), 7.25 (2 H, t), 6.89 (1 H, t), 6.80 (1 H, br s), 3.40 (2 H, dd), 2.99 (2 H, t), 1.82 (4 H, m), 1.22 (4 H, m) ppm.
1-[6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-3-羧酸酐	B	380.3	2.87	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.12 (1 H, s), 8.39 (1 H, s), 7.75 (2 H, s), 7.59 (2 H, d), 7.38 (1 H, br s), 7.20 (2 H, t), 6.90 (1 H, s), 6.80 (1 H, t), 6.75 (1 H, s), 3.05 (2 H, m), 2.31 (1 H, m), 1.95 (1 H, m), 1.78 (1 H, m), 1.67 (1 H, m), 1.41 (1 H, m) ppm.
1-[6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-4-羧酸酐	B	380.3	2.65	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.10 (1 H, s), 8.37 (1 H, s), 7.75 (2 H, s), 7.58 (2 H, d), 7.30 (1 H, br s), 7.24 (2 H, t), 6.81 (1 H, s), 6.80 (1 H, t), 6.73 (1 H, s), 4.35 (2 H, m), 3.05 (2 H, m), 2.41 (1 H, m), 1.81 (2 H, m), 1.55 (2 H, m) ppm.
3-{4-[6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基]哌啶-1-基}-3-氧代-丙腈	B	405.2	2.72	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.31 (1 H, s), 7.40 (2 H, d), 7.25 (2 H, t), 6.89 (1 H, t), 6.77 (1 H, s), 6.65 (2 H, br s), 6.45 (1 H, s), 3.82 (2 H, m), 3.70 (4 H, m), 3.52 (2 H, m), 3.40 (2 H, s) ppm.

(1-{6-[5-氨基-3-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基}-哌啶-4-基)-甲醇	B	470.3	2.53	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.28 (1 H, s), 8.00 (1 H, t), 6.80 (2 H, br s), 6.71 (1 H, s), 6.70-6.55 (3 H, m), 4.42 (2 H, m), 3.87 (4 H, m), 3.50 (2 H, m), 3.40 (3 H, m), 3.00 (4 H, m), 2.86 (2 H, m), 1.80 (2 H, m) ppm.
(1-{6-[5-氨基-3-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基}-吡咯啶-2-基)-甲醇	B	456.3	2.42	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.20 (1 H, s), 7.99 (1 H, t), 6.77 (2 H, br s), 6.62 (2 H, m), 6.53 (2 H, d), 3.77 (4 H, m), 3.69 (1 H, dd), 3.60 (1 H, t), 3.50 (1 H, m), 3.00 (4 H, m), 2.05 (2 H, m), 1.70 (4 H, m) ppm.
(1-{6-[5-氨基-3-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基}-吡咯啶-2-基)-甲醇	B	456.3	2.42	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.20 (1 H, s), 7.99 (1 H, t), 6.77 (2 H, br s), 6.62 (2 H, m), 6.53 (2 H, d), 3.77 (4 H, m), 3.69 (1 H, dd), 3.60 (1 H, t), 3.50 (1 H, m), 3.00 (4 H, m), 2.05 (2 H, m), 1.70 (4 H, m) ppm.
1-{6-[5-氨基-3-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基}-吡咯啶-3-醇	B	442.3	2.13	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.40 (1 H, s), 7.93 (1 H, t), 6.90 (2 H, br s), 6.63 (1 H, s), 4.48 (1 H, s), 3.85 (4 H, m), 3.65 (2 H, br s), 3.42 (4 H, m), 3.20 (1 H, m), 2.40 (2 H, m), 2.15 (2 H, m), 2.0 (2 H, m) ppm.
1-{6-[5-氨基-3-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基}-吡咯啶-3-醇	B	442.3	2.13	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.40 (1 H, s), 7.93 (1 H, t), 6.90 (2 H, br s), 6.63 (1 H, s), 4.48 (1 H, s), 3.85 (4 H, m), 3.65 (2 H, br s), 3.42 (4 H, m), 3.20 (1 H, m), 2.40 (2 H, m), 2.15 (2 H, m), 2.0 (2 H, m) ppm.
(1-{6-[5-氨基-3-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基氨基}-環戊基)-甲醇	B	470.3	2.76	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.29 (1 H, s), 8.02 (1 H, t), 6.82-6.70 (3 H, m), 3.82 (4 H, m), 3.77 (2 H, s), 3.09 (4 H, m), 2.00 (2 H, m), 1.90 (2 H, m), 1.8 (2 H, m), 1.70 (2 H, m) ppm.
1-{6-[5-氨基-3-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧酸乙酯	B	512.3	3.57	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.28 (1 H, s), 7.96 (1 H, t), 6.88 (1 H, br s), 6.73 (1 H, s), 6.70-6.62 (2 H, m), 4.05 (2 H, q), 3.80 (4 H, m), 3.28 (1 H, dd), 3.15 (1 H, t), 3.02 (4 H, m), 2.49 (1 H, m), 2.05 (1 H, m), 1.76 (2 H, m), 1.52 (1 H, m), 1.20 (3 H, t) ppm
1-{6-[5-氨基-3-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧酸乙酯	B	512.3	3.57	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.28 (1 H, s), 7.96 (1 H, t), 6.88 (1 H, br s), 6.73 (1 H, s), 6.70-6.62 (2 H, m), 4.05 (2 H, q), 3.80 (4 H, m), 3.28 (1 H, dd), 3.15 (1 H, t), 3.02 (4 H, m), 2.49 (1 H, m), 2.05 (1 H, m), 1.76 (2 H, m), 1.52 (1 H, m), 1.20 (3 H, t) ppm

2-{6-[5-氨基-3-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基}-甲基-胺基-4-甲基-戊-1-醇	B	468.3	2.65	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.21 (1 H, s), 7.33 (2 H, d), 6.84 (2 H, d), 6.70 (2 H, br s), 6.66 (1 H, s), 6.40 (1 H, s), 3.80 (4 H, m), 3.62 (2 H, m), 3.02 (4 H, m), 2.89 (3 H, s), 1.50 (2 H, m), 1.42 (1 H, m), 1.21 (1 H, m), 0.85 (6 H, m) ppm.
2-{6-[5-氨基-3-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基胺基}-4-甲基-戊-1-醇	B	454.3	2.31	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.13 (1 H, s), 7.33 (2 H, d), 7.12 (1 H, br s), 6.97 (2 H, br s), 6.80 (2 H, d), 6.57 (1 H, s), 3.80 (5 H, m), 3.53 (1 H, m), 3.00 (4 H, m), 1.60 (1 H, m), 1.34 (2 H, m), 0.90 (3 H, m), 0.85 (4 H, m) ppm.
2-{6-[5-氨基-3-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基胺基}-4-甲基-戊-1-醇	B	454.3	2.31	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.13 (1 H, s), 7.33 (2 H, d), 7.12 (1 H, br s), 6.97 (2 H, br s), 6.80 (2 H, d), 6.57 (1 H, s), 3.80 (5 H, m), 3.53 (1 H, m), 3.00 (4 H, m), 1.60 (1 H, m), 1.34 (2 H, m), 0.90 (3 H, m), 0.85 (4 H, m) ppm.
1-{6-[5-氨基-3-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基}-哌啶-3-基)-甲醇	B	452.3	2.05	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.24 (1 H, s), 7.35 (2 H, d), 6.84 (4 H, m), 6.72 (1 H, s), 3.92 (1 H, dd), 3.78 (4 H, m), 3.48 (1 H, m), 3.41 (1 H, m), 3.29 (1 H, m), 3.00 (4 H, m), 1.80 (2 H, m), 1.67 (1 H, m), 1.50 (1 H, m), 1.36 (1 H, m) ppm.
1-{6-[5-氨基-3-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基}-哌啶-3-基)-甲醇	B	452.3	2.16	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.24 (1 H, s), 7.35 (2 H, d), 6.84 (4 H, m), 6.72 (1 H, s), 3.92 (1 H, dd), 3.78 (4 H, m), 3.48 (1 H, m), 3.41 (1 H, m), 3.29 (1 H, m), 3.00 (4 H, m), 1.80 (2 H, m), 1.67 (1 H, m), 1.50 (1 H, m), 1.36 (1 H, m) ppm.
1-(4-{6-[5-氨基-3-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基}-哌啶-1-基)-乙酮	B	465.4	2.02	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.38 (1 H, s), 7.47 (2 H, d), 6.95 (2 H, d), 6.82 (1 H, s), 3.81 (6 H, m), 3.78-3.62 (6 H, m), 3.08 (4 H, m), 2.12 (3 H, s) ppm.
4-{6-[5-氨基-3-(4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基}-哌啶-1-基)-羧酸-乙酯	B	495.4	2.61	¹ H NMR (500 MHz, MeOD-d ₄) δ 8.38 (1 H, s), 7.47 (2 H, d), 6.95 (2 H, d), 6.82 (1 H, s), 4.15 (2 H, q), 3.81 (4 H, m), 3.74 (4 H, m), 3.59 (4 H, m), 3.08 (4 H, m), 1.25 (3 H, t) ppm.
1-(6-[5-氨基-3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基)-哌啶-3-基)-甲醇	B	482.4	2.39	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.24 (1 H, s), 7.97 (1 H, d), 6.82 (1 H, s), 6.75 (1 H, s), 6.63 (2 H, s), 6.50 (1 H, dd), 6.46 (1 H, s), 3.90 (1 H, dd), 3.80 (7 H, m), 3.48 (3 H, m), 3.35 (1 H, m), 3.0 (4 H, m), 1.82 (2 H, m), 1.68 (1 H, m), 1.50 (1 H, m), 1.40 (1 H, m) ppm.

2-{6-[5-氨基-3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基胺基}-4-甲基-戊-1-醇	B	484.4	2.57	1 H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.20 (1 H, s), 7.99 (1 H, d), 6.89 (1 H, s), 6.70 (2 H, s), 6.60 (1 H, s), 6.43 (2 H, m), 3.80 (7 H, m), 3.72 (1 H, dd), 3.53 (1 H, dd), 3.0 (4 H, m), 1.64 (1 H, m), 1.40 (2 H, m), 0.93 (3 H, d), 0.87 (3 H, d) ppm.
2-(((6-[5-氨基-3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基)-甲基-胺基)-4-甲基-戊-1-醇	B	498.4	2.9	1 H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.29 (1 H, s), 8.04 (1 H, d), 6.90 (1 H, s), 6.80 (2 H, s), 6.70 (1 H, s), 6.43 (2 H, m), 3.89 (7 H, m), 3.70 (2 H, m), 3.10 (4 H, m), 2.92 (3 H, s), 1.61 (2 H, m), 1.30 (1 H, m), 0.90 (6 H, t) ppm.
1-{4-[4-(5-氨基-3-苯基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-吡啶-2-基]-哌啶-1-基}-乙醇	B	379.2	1.88	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.20 (1 H, d), 7.93 (1 H, s), 7.41 (2 H, d), 7.21 (2 H, t), 6.89 (1 H, t), 6.81 (1 H, s), 6.80 (1 H, d), 6.39 (1 H, s), 3.70 (2 H, m), 3.63 (2 H, m), 3.51 (4 H, m), 2.10 (3 H, s) ppm.
[4'-(5-氨基-3-苯基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2]雙吡啶基-3-基]-甲醇	B	366.3	1.84	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.05 (1 H, d), 7.35 (2 H, d), 7.20 (2 H, t), 7.01 (1 H, m), 6.83 (1 H, t), 6.75 (1 H, s), 6.61 (1 H, d), 3.75 (1 H, dd), 3.70 (1 H, dd), 3.50-3.20 (4 H, m), 1.79 (2 H, m), 1.60 (1 H, m), 1.45 (1 H, m), 1.25 (1 H, m) ppm.
1-[6-(4-氯-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-N3-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	482	4.4	
1-[6-(2,5-二甲氧基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-N3-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	453.2	3.7	
N3-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-1-[6-(5-甲氧基-2-甲基-苯基胺基)-嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	437.2	3.7	
N3-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-1-(6-苯基胺基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	B	393.2	3.8	

2(R)-{6-[5-氨基-3-(2-氟-4-甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基氨基}-4-甲基-戊-1-醇	B	417	3.15	500MHz DMSO-d6: 8.8(br m,1H), 8.459br m,1H), 8.4 (s,1H), 7.83(t,1H), 6.9(d,1H), 6.75(m,2H), 4.2(m,1H), 3.75 (s,3H), 3.4(br d,2H), 1.65(m,1H), 1.4(m,2H), 0.9(d,6H)
2(S)-{6-[5-氨基-3-(2-氟-4-甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基氨基}-4-甲基-戊-1-醇	B	417	3.15	500MHz DMSO-d6: 8.8(br m,1H), 8.459br m,1H), 8.4 (s,1H), 7.83(t,1H), 6.9(d,1H), 6.75(m,2H), 4.2(m,1H), 3.75 (s,3H), 3.4(br d,2H), 1.65(m,1H), 1.4(m,2H), 0.9(d,6H)
(1-{6-[5-氨基-3-(2-氟-4-甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基氨基}-環戊基)-甲醇	B	415	3.07	500MHz DMSO-d6: 8.7(br m,1H), 8.45(br m,1H), 7.9(t,1H), 6.9(d,1H), 6.75(m,2H), 3.75(s,3H),3.6(m,2H), 1.95(m,2H), 1.75(m,2H), 1.65(m,2H), 1.54(m,2H)
(1-{6-[5-氨基-3-(2-氟-4-甲氧基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基}-哌啶-4-基)-甲醇	B	415	2.94	500MHz DMSO-d6: 8.65(br m,1H), 8.4(s,1H), 7.9(t,1H), 6.9(d,1H), 6.77(d,1H), 6.67(s,1H), 4.4(m br,1H), 3.75(s,3H) 3.3(m,2H), 3.0(t,2H), 2.0(d m,1H), 1.77(d,2H), 1.7(m,1H), 1.1(quant,2H)
2(S)-{6-[5-氨基-3-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基氨基}-2-苯基-乙醇	B	492.2	2.73	500 MHz (dmso) 8.25 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.31 (dd, 2H), 7.23 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.73 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.08 (m, 4H) ppm
4-{6-[5-氨基-3-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基氨基}-哌啶-1-羧酸乙酯	B	527.3	3	500 MHz (dmso) 8.31 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.11-4.02 (burried m, 1H), 4.04 (q, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.18 (t, 3H) ppm
2(R)-{6-[5-氨基-3-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基氨基}-丙-1-醇	B	430.2	2.05	500 MHz (dmso) 8.29 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.58 (br s, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.45 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 1.12 (d, 3H) ppm
2(S)-{6-[5-氨基-3-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基氨基)-[1,2,4]三唑-1-基]-嘧啶-4-基氨基}-3-甲基-丁-1-醇	B	458.3	2.51	500 MHz (dmso) 8.27 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.67 (br s, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.46 (d, 2H), 3.07 (m, 4H), 1.92 (m, 1H), 0.90 (t, 6H) ppm

N3-苯基-1-(2-苯基 胺基-吡啶-4-基) -1H-[1,2,4]三唑 -3,5-二胺	B	344.2	2.38	500 MHz (DMSO) 10.27 (bs s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.49 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.23 (t, 2H), 7.09 (br s, 2H), 6.86 (t, 1H) ppm
N3-(2,4-二氟-苯基) -1-[6-(4-甲基-哌啶 -1-基)-嘧啶-4-基] -1H-[1,2,4]三唑 -3,5-二胺	A	388.30	1.63	(500 MHz, DMSO-d6) 8.62 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.54 (d, 2H), 3.29 (t, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.86 (s, 3H) ppm
1-(6-二乙基胺基- 嘧啶-4-基)-N3-(2,4- 二氟-苯基)-1H- [1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	361.20	3.91	(500 MHz, DMSO-d6) 8.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.54 (m, 4H), 1.15 (t, 6H) ppm
N3-(2-甲氧基-苯基) -1-[6-(2-吡咯啶-1- 基-乙基胺基)-嘧啶 -4-基]-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	A	396.30	1.81	(500 MHz, DMSO-d6) 9.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.87 (sd, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.87 (m, 2H) ppm
N3-(2,4-二氟-苯基) -1-[6-(2-吡咯啶-1- 基-乙基胺基)-嘧啶 -4-基]-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	A	402.30	1.85	(500 MHz, DMSO-d6) 8.62 (s, 1H), 8.39 (s, 3H), 8.06 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 2H) ppm
N3-苄基-4-基-1-[6- (2-吡咯啶-1-基-乙 基胺基)-嘧啶-4- 基]-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	A	406.30	2.70	(500 MHz, DMSO-d6) 8.39 (s, 1H), 8.08 (s, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.86 (m, 4H), 2.01 (m, 4H), 1.86 (m, 2H) ppm
N3-苄基-4-基-1-[6- (4-甲基-哌啶-1-基)- 嘧啶-4-基]-1H- [1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	392.30	2.61	(500 MHz, DMSO-d6) 8.48 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.85 (m, 7H), 1.99 (m, 4H) ppm
1-[6-(4-環丙基-哌 啶-1-基)-嘧啶-4- 基]-N3-苄基-4-基 -1H-[1,2,4]三 唑-3,5-二胺	A	418.30	2.15	(500 MHz, DMSO-d6) 8.48 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.07 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.53 (br m, 2H), 3.59 (br m, 2H), 3.30 (br m, 4H), 2.86 (m, 5H), 1.99 (m, 2H), 0.97 (br m, 2H), 0.84 (br m, 2H) ppm
1-[6-(4-環丙基-哌 啶-1-基)-嘧啶-4- 基]-N3-(2-甲氧基- 苯基)-1H-[1,2,4] 三唑-3,5-二胺	A	408.30	1.88	(500 MHz, DMSO-d6) 8.48 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.99 (m, 3H), 4.6 (br m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.6 (br m, 2H), 3.30 (br m, 4H), 2.9 (br m, 1H), 0.98 (br m, 2H), 0.85 (br m, 2H) ppm

1-[6-(4-環丙基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	414.30	2.45	(500 MHz, DMSO-d6) 8.64 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), , 7.82 (s, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), , 6.83 (s, 1H), 4.5 (br m, 2H), 3.6 (br m, 2H), , 3.30 (br m, 4H), 2.85 (br m, 1H), , 0.95 (br m, 2H), 0.83 (br m, 2H) ppm
N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1-[6-(2-吡咯啶-1-基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	451.30	0.24	(500 MHz, DMSO-d6) 8.91 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), , 7.84 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.50 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), , 6.66 (s, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.69 (m, 2H), , 3.62 (br m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.04 (m, 6H), , 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 2H) ppm
N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1-(6-哌啶-1-基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	423.30	1.98	(500 MHz, DMSO-d6) 8.93 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), , 8.45 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.53 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), , 6.82 (s, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), , 3.05 (m, 4H) ppm
1-[6-(4-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N5-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	437.30	2.30	(DMSO-d6, 500 MHz) 10.85 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), , 7.58 (dd, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.80 (br, 2H), , 4.5 (br m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), , 3.29 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.85 (s, 3H) ppm
1-[6-(4-環丙基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	463.40	2.07	(500 MHz, DMSO-d6) 8.92 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), , 7.76 (s, 2H), 7.53 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), , 6.86 (s, 1H), 4.5 (br m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.6 (br m, 2H), , 3.3 (br m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.9 (br m, 1H), , 0.98 (m, 2H), 0.86 (m, 2H) ppm
1-[6-(2-二甲基胺基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-N3-(2-甲氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	455.3	1.8	CD3CN: 11.1(s,1H), 8.3(s,1H), 8.1(d,1H), 6.6(s,1H), 6.4(m,2H), , 5.9(bs,1H), 4.4(s,1H), 3.8(s,3H), 3.7(m,4H), 3.2(m,8H), , 3.0(m,4H), 2.4(m, 2H).
1-[6-(2-二甲基胺基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	425.3		DMSO-d6: 8.8(s,1H), 8.3(s,1H), 7.65(bs,2H), 7.5(d,2H), 6.85(d,2H), , 6.65(bs,1H), 3.7(m,4H), 3.4(bs,2H), 3.0(m,4H), 2.4(m,2H), , 2.2(bs,6H).

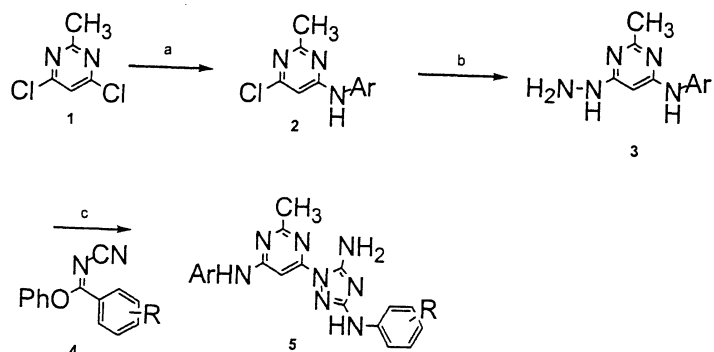
1-[6-(2-二甲基胺基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-N5-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	425.3		DMSO-d6: 8.4(bs,1H), 7.55(m,3H), 6.95(d,2H), 6.5(bs,1H), 5.7(bs,2H), 3.75(m,4H), 3.5(bs,2H), 3.05(m,4H), 2.4(m,2H), 2.2(s,6H).
1-[6-(3-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	437.33	0.31	DMSO-d6: 8.82(s,1H), 8.35(s,1H), 7.71(bs,2H), 7.47(d,2H), 6.87(d,2H), 6.68(s,1H), 4.25(m,1H), 4.15(m,1H), 3.72(m,4H), 2.97(m,5H), 2.89(t,1H), 2.67(m,2H), 2.53m,1H), 2.34(m,1H), 1.04(d,3H)
1-[6-(3-二甲基胺基-吡咯啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	451.40	0.80	DMSO-d6: 8.82(s,1H), 8.34(s,1H), 7.70(s,2H), 7.49(d,2H), 6.87(d,2H), 6.39(s,1H), 3.71(m, 4H), 2.99(m,4H), 2.49(s,7H), 1.86(bs,1H), 3.9-2.6(5H).
1-[6-(4-甲基-[1,4]二吡庚因-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	467.20	1.46	CD3CN: 8.25(s,1H), 7.43(d,2H), 6.83(m,3H), 6.64(bs,1H), 3.66(m,4H), 3.57(m,2H), 3.08(s,3H), 2.98(m,4H), 2.6-2.4,(m, 6H), 0.95(t,6H).
1-[6-[(2-二乙基胺基-乙基)-氨基-胺基]-嘧啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	467.20	1.46	CD3CN: 8.25(s,1H), 7.43(d,2H), 6.83(m,3H), 6.64(bs,1H), 3.66(m,4H), 3.57(m,2H), 3.08(s,3H), 2.98(m,4H), 2.6-2.4,(m, 6H), 0.95(t,6H).
1-[6-(4-異丙基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	437.20	1.50	DMSO-d6: 9.9(bs,1H), 8.9(s,1H), 8.4(s,1H), 7.75(bs,2H), 7.5(d,2H), 6.9(d,2H), 6.8(s,1H), 4.5(m,2H), 3.75(4H), 3.5(m,2H), 3.3(m,2H), 3.1(m,6H), 2.8(s,3H)
N3-(2,4-二氟-苯基)-1-[6-(4-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	388.30	1.63	(500 MHz, DMSO-d6) 8.62 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.54 (d, 2H), 3.29 (t, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.86 (s, 3H) ppm
1-(6-二乙基胺基-嘧啶-4-基)-N3-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	361.20	3.91	(500 MHz, DMSO-d6) 8.66 9s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.54 (m, 4H), 1.15 (t, 6H) ppm

N3-(2-甲氧基-苯基)-1-[6-(2-吡咯啉-1-基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	396.30	1.81	(500 MHz, DMSO-d6) 9.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), ,8.12 (dd, 1H), 7.87 (sd, 1H), 7.77 (s, 2H), &.38 (s, 1H), ,7.01 (dd, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), ,3.70 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.08 (m, 2H),, 2.02 (m, 2H), 1.87 (m, 2H) ppm
N3-(2,4-二氟-苯基)-1-[6-(2-吡咯啉-1-基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	402.30	1.85	(500 MHz, DMSO-d6) 8.62 (s, 1H), 8.39 (s, 3H), ,8.06 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.24 (m, 1H), ,6.99 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), ,3.34 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 2H) ppm
N3-茚滿-4-基-1-[6-(2-吡咯啉-1-基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	406.30	2.70	(500 MHz, DMSO-d6) 8.39 (s, 1H), 8.08 (s, 3H), ,7.85 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.05 (t, 1H), ,6.81 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), ,3.35 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.86 (, m, 4H), 2.01 (m, 4H), ,1.86 (m, 2H) ppm
N3-茚滿-4-基-1-[6-(4-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	392.30	2.61	(500 MHz, DMSO-d6) 8.48 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), , 7.80 (d, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.08 (t, 1H), ,6.84 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), ,3.30 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.85 (, m, 7H), 1.99 (m, 4H), ppm
1-[6-(4-環丙基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-茚滿-4-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	418.30	2.15	(500 MHz, DMSO-d6) 8.48 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), ,7.80 (d, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.07 (t, 1H), 6.84 (s, 1H), ,6.81 (d, 1H), 4.53 (br m, 2H), 3.59 (br m, 2H), ,3.30 (br m, 4H), 2.86 (m, 5H), 1.99 (m, 2H), ,0.97 (br m, 2H), 0.84 (br m, 2H) ppm
1-[6-(4-環丙基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(2-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	408.30	1.88	(500 MHz, DMSO-d6) 8.48 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), , 7.84 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), ,6.99 (m, 3H), 4.6 (br m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.6 (br m, 2H), ,3.30 (br m, 4H), 2.9 (br m, 1H), ,0.98 (br m, 2H), 0.85 (br m, 2H) ppm
1-[6-(4-環丙基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(2,4-二氟-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	414.30	2.45	(500 MHz, DMSO-d6) 8.64 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), , 7.82 (s, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), ,6.83 (s, 1H), 4.5 (br m, 2H), 3.6 (br m, 2H), ,3.30 (br m, 4H), 2.85 (br m, 1H), ,0.95 (br m, 2H), 0.83 (br m, 2H) ppm
N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1-[6-(2-吡咯啉-1-基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	451.30	0.24	(500 MHz, DMSO-d6) 8.91 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), ,7.84 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.50 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), ,6.66 (s, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.69 (m, 2H), ,3.62 (br m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.04 (m, 6H),, 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 2H) ppm
N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1-(6-哌啶-1-基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	423.30	1.98	(500 MHz, DMSO-d6) 8.93 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), ,8.45 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.53 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), ,6.82 (s, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.24 (m, 4H),, 3.05 (m, 4H) ppm

1-[6-(4-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N5-(4-吗啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	437.30	2.30	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) 10.85 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58 (dd, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.80 (br, 2H), 4.5 (br m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.85 (s, 3H) ppm
1-[6-(4-環丙基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-吗啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	463.40	2.07	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.92 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.53 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.5 (br m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.6 (br m, 2H), 3.3 (br m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.9 (br m, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.86 (m, 2H) ppm
1-[6-(2-二甲基胺基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-N3-(2-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	455.3	1.8	CD ₃ CN: 11.1(s,1H), 8.3(s,1H), 8.1(d,1H), 6.6(s,1H), 6.4(m,2H), 5.9(bs,1H), 4.4(s,1H), 3.8(s,3H), 3.7(m,4H), 3.2(m,8H), 3.0(m,4H), 2.4(m, 2H).
1-[6-(2-二甲基胺基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-吗啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	425.3		DMSO-d ₆ : 8.8(s,1H), 8.3(s,1H), 7.65(bs,2H), 7.5(d,2H), 6.85(d,2H), 6.65(bs,1H), 3.7(m,4H), 3.4(bs,2H), 3.0(m,4H), 2.4(m,2H), 2.2(bs,6H).
1-[6-(2-二甲基胺基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-N5-(4-吗啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	425.3		DMSO-d ₆ : 8.4(bs,1H), 7.55(m,3H), 6.95(d,2H), 6.5(bs,1H), 5.7(bs,2H), 3.75(m,4H), 3.5(bs,2H), 3.05(m,4H), 2.4(m,2H), 2.2(s,6H).
1-[6-(3-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-吗啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	437.33	0.31	DMSO-d ₆ : 8.82(s,1H), 8.35(s,1H), 7.71(bs,2H), 7.47(d,2H), 6.87(d,2H), 6.68(s,1H), 4.25(m,1H), 4.15(m,1H), 3.72(m,4H), 2.97(m,5H), 2.89(t,1H), 2.67(m,2H), 2.53m,1H), 2.34(m,1H), 1.04(d,3H)
1-[6-(3-二甲基胺基-吡咯啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-吗啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	451.40	0.80	DMSO-d ₆ : 8.82(s,1H), 8.34(s,1H), 7.70(s,2H), 7.49(d,2H), 6.87(d,2H), 6.39(s,1H), 3.71(m, 4H), 2.99(m,4H), 2.49(s,7H), 1.86(bs,1H), 3.9-2.6(5H).

1-[6-(4-甲基-[1,4]二吡啶因-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	467.20	1.46	CD3CN: 8.25(s,1H),7.43(d,2H), 6.83(m,3H), 6.64(bs,1H),,3.66(m,4H), 3.57(m,2H), 3.08(s,3H), 2.98(m,4H), 2.6-2.4,(m, 6H), 0.95(t,6H).
1-[6-[(2-二乙胺基-乙基)-甲基-胺基]-嘧啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	467.20	1.46	CD3CN: 8.25(s,1H),7.43(d,2H), 6.83(m,3H), 6.64(bs,1H),,3.66(m,4H), 3.57(m,2H), 3.08(s,3H), 2.98(m,4H), 2.6-2.4,(m, 6H), 0.95(t,6H).
1-[6-(4-異丙基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	A	437.20	1.50	DMSO-d6: 9.9(bs,1H), 8.9(s,1H), 8.4(s,1H), 7.75(bs,2H), ,7.5(d,2H), 6.9(d,2H), 6.8(s,1H), 4.5(m,2H),3.75(4H), 3.5(m,2H),,3.3(m,2H), 3.1(m,6H), 2.8(s,3H)
1-(6-氯-嘧啶-4-基)-N3-(2-氟-4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺		391.2	3.02	500 MHz (dmso) 8.79 (s, H), 8.44 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.82 9t, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.77 (dd, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.07 (m, 4H) ppm
1-(6-氯-嘧啶-4-基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺		288.15	3.31	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) □ 9.30 (1 H, s), 8.81 (1 H, s), 7.91 (2 H, s), 7.62 (3 H, m), 7.28 (2 H, t), 6.87 (1 H, t) ppm
1-(6-氯-嘧啶-4-基)-N3-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺				¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) □ 8.80 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.79 (dd, 1H) ppm

反應圖 29



(a)胺，DIEA，對-二噁烷，100℃ (b)聯胺，THF，回流 (c) 4，DMF，220℃ (微波)

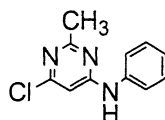
如反應圖 1 中所述般製備以下化合物：

名稱	MS (M + H ⁺)	Rt (分)	NMR
N3-(3-甲氧基-苯基)-1-(2-甲基-6-苯基胺基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	389	3.40	500MHz DMSO-d6: 9.75 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.8 (s, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.45 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)
N3-(3-二甲胺基-苯基)-1-(2-甲基-6-苯基胺基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	402	2.86	500MHz DMSO-d6: 9.7 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.8 (s, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.03 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.25 (d, 1H), 2.8 (s, 6H), 2.55 (s, 3H)
N3-(2,4-二甲氧基-苯基)-1-(2-甲基-6-苯基胺基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	419	3.52	500MHz DMSO-d6: 9.7 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.8 (s, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)
N3-[3-甲氧基-4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-1-(2-甲基-6-苯基胺基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	518	2.82	500MHz DMSO-d6: 10.0 (br m, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.1 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.5 (s, 3H)
N3-(2-甲氧基-苯基)-1-(2-甲基-6-苯基胺基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	389	3.57	500MHz DMSO-d6: 9.7 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.83 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.5 (s, 3H)
1-(2-甲基-6-苯基胺基-嘧啶-4-基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	359	3.46	500MHz DMSO-d6: 9.73 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.8 (s, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.83 (t, 1H), 6.81 (s, 2H), 2.53 (s, 3H)
N3-(3-胺基-苯基)-1-(2-甲基-6-苯基胺基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	374	2.80	500MHz DMSO-d6: 10.05 (s, 1H), 9.7 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.5 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 2.55 (s, 3H)
1-(6-環己基胺基-2-甲基-嘧啶-4-基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	365.30	3.19	(dms) 9.10 (s, 1H), 7.23 (br s, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.23 (dd, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.47 (br s, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.33 (m, 2H), 1.21 (m, 3H) ppm
1-(6-環己基胺基-2-甲基-嘧啶-4-基)-N3-(2-甲氧基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	395.30	3.42	(dms) 8.14 (dd, 1H), 7.77 (br s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.48 (br s, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.32 (m, 2H), 1.18 (m, 3H) ppm

1-[6-(1-苄基-吡啶-4-基氨基)-2-甲基-嘧啶-4-基]-N3-苄基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	456.30	2.13	(dmso) 9.11 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.323 (complex m, 4H), 7.25 (m, 3H), 6.84 (dd, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (dd, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.45 (m, 2H) ppm
1-[6-(1-苄基-吡啶-4-基氨基)-2-甲基-嘧啶-4-基]-N3-(2-甲氧基-苄基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	486.30	2.28	8.13 (dd, 1H), 7.76 (br s, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.25 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.07 (dd, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.44 (m, 2H) ppm
1-[6-(1-苄基-吡啶-4-基氨基)-2-甲基-嘧啶-4-基]-N3-[3-甲氧基-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苄基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	532.40	2.20	(dmso) (9.66 (s, 1H), 9.48 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.08 (dd, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.11 (dd, 2H), 2.09 (m, 2H) ppm
1-[6-(1-苄基-吡啶-4-基氨基)-2-甲基-嘧啶-4-基]-N3-[3-甲氧基-4-(4-吗啉-4-基-丁氧基)-苄基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	546.40	2.24	(dmso) 9.66 (s, 1H), 9.53 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.36 (dd, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.92 (dd, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (t, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 1.82 (m,
1-[2-甲基-6-(吡啶-4-基氨基)-嘧啶-4-基]-N3-苄基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	366.30	1.52	(dmso) 9.20 (s, 1H), 8.74 (m, 2H), 8.10-7.70 (m, 3H), 7.60 (d, 2H), 7.25 (dd, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.68 (m, 2H) ppm
N3-(3-异丙基-苄基)-1-(2-甲基-6-苄基氨基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	417.22	4.09	500 MHz (dmso) 9.73 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.11-7.03 (complex m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.41 (dd, 1H), 4.52 (m, 1H), 2.47 (buried s, 3H), 1.25 (d, 6H) ppm
N3-(2-氟-苄基)-1-(2-甲基-6-苄基氨基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	377.20	3.91	500 MHz (dmso) 9.78 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.5 (obscured s, 3H) ppm,
1-(2-甲基-6-苄基氨基-嘧啶-4-基)-N3-(4-吗啉-4-基-苄基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	444.22	2.72	500 MHz (dmso) 9.65 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), (7.72 s, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.04 (dd, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 2.5 (obscured s, 3H) ppm
N3-(2-氟-4-吗啉-4-基-苄基)-1-(2-甲基-6-苄基氨基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	462.10	3.51	500 MHz (MeOD) 7.59 (m, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.16 (dd, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.16 (m, 4H), 2.56 (s, 3H) ppm

1-(2-甲基-6-苯基氨基-嘧啶-4-基)-N3-m-甲苄基-1H-[1,2,4]-三唑-3,5-二胺	373.30	3.90	
1-(2-甲基-6-苯基氨基-嘧啶-4-基)-N3-p-甲苄基-1H-[1,2,4]-三唑-3,5-二胺	373.30	3.90	

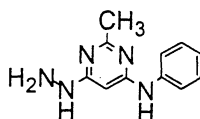
實例 62



(6-氯-2-甲基-嘧啶-4-基)-苯基-胺

2-甲基-4,6-二氯嘧啶(430毫克, 2.64毫莫耳)在對-二噶烷10毫升中與DIEA(575微升, 426毫克, 3.3毫莫耳)及苯胺(239微升, 247毫克, 2.65毫莫耳)一起於N₂中回流48小時。減壓移除溶劑且將殘留物分配在乙酸乙酯及0.5 N HCl中。有機餾份以水、食鹽水洗滌, 且以Na₂SO₄脫水, 且減壓移除溶劑。粗物質以MTBE分散, 抽氣過濾至分離, 且以更多MTBE洗滌且空氣乾燥, 獲得375毫克白色固體, 產率64.5%。¹H NMR (500 MHz DMSO-d₆) δ 8.9 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.27 (t, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.0 (s, 1H) 2.25 (s, 3H) ppm。

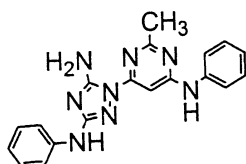
實例 63



在N₂中使(6-聯胺基-2-甲基-嘧啶-4-基)-苯基-胺(6-氯-2-甲基-嘧啶-4-基)-苯基-胺(2.83克, 12.9毫莫耳)在THF(35毫升)中與無水聯胺(5毫升, 4.9毫克, 153毫莫耳)回流26小時

。將反應冷卻且減壓移除溶劑。殘留物分配在乙酸乙酯及水中，有機相再度以水、食鹽水洗滌，且脫水(Na_2SO_4)及減壓移除溶劑。將粗物質溶於最小量二氯甲烷(熱)中，且添加100毫升熱己烷，且攪拌物質同時冷卻至週遭溫度。經抽氣過濾分離固體，且以更多己烷洗滌且空氣乾燥，獲得2.5克白色粉末，產率89%。 ^1H NMR (500MHz-DMSO- d_6) δ 8.9 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.26 (t, 2H), 6.9 (t, 1H), 6.0 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.3 (s, 3H) ppm; MS (M+H) 216。

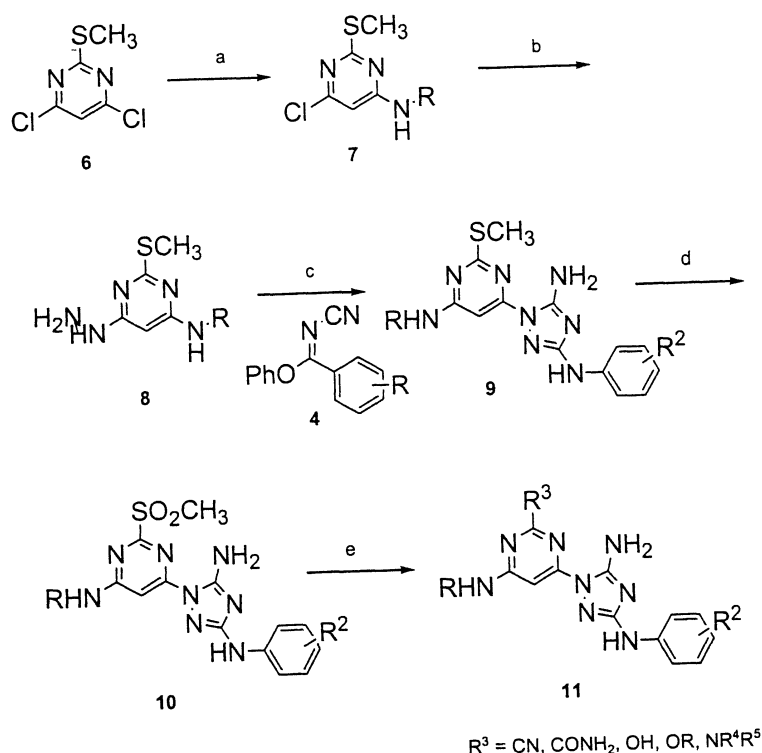
實例 64



1-(2-甲基-6-苯基胺基-嘧啶-4-基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺

在密封瓶中使(6-聯胺基-2-甲基-嘧啶-4-基)-苯基-胺(50毫克, 0.232毫莫耳)與2毫升2-丙醇及60毫克N-氰基-N'-苯基-O-苯基異尿素加熱8小時。使反應冷卻且以水終止反應，且抽氣過濾分離固體。將粗物質分散在溫熱2-丙醇中，且經抽氣過濾收集，獲得15毫克白色物質，產率18%。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.73 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.8 (s, 2H), 7.7 (d, 2H) 7.62 (d, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.83 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 2.53 (s, 3H); MS (M+H) 359。

反應圖 30



胺，DIEA，對二噁烷，100℃ (b) 聯胺，THF，回流 (c) 4，DMF，220℃ (微波) (d) mCPBA，THF/對二噁烷 (e) 針對 R³=CN，CONH₂: i) KCN，DMSO ii) K₂CO₃，30% H₂O₂，DMSO; 針對 R³=OR: iii) NaOR，DMF; 針對 R³=OH: iv) NaOH，DMF; 針對 R³=NR⁴R⁵: v) HNR⁴R⁵，THF，80℃

如反應圖 29 中所述般製備以下化合物：

名稱	MS(M + H)	HPLC Rt (分)	NMR
N3-(2-甲氧基-苯基)-1-(2-甲基硫基-6-苯基氨基-嘓啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	421	4.17	500MHz DMSO-d ₆ : 9.9(s,1H), 8.12(d,meta spl,1H), 7.85,(br s,2H), 7.65(d,2H), 7.63(s,1H), 7.35(t,2H), 7.05(t,1H), 7.02(d, meta spl,1H), 6.95(m,2H), 6.75(s,1H), 3.85(s,3H), 2.55(s,3H)
N3-(3-甲氧基-苯基)-1-(2-甲基硫基-6-苯基氨基-嘓啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	421	4.08	500MHz DMSO-d ₆ : 9.9(s,1H), 9.2(s,1H), 7.73(br s,1H), 7.63(d,2H), 7.33(t,2H), 7.0(s,1H), 7.19(m,2H), 7.07(t,1H), 6.7(s,1H), 6.45(m,1H), 3.75(s,3H), 2.55(s,3H)

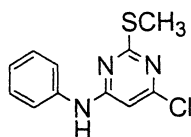
1-(2-甲基硫基-6-苯基氨基-嘧啶-4-基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	391	4.10	500MHz DMSO-d6: 10.0(br s,1H), 9.38(br m,1H), 7.7,(d,2H), 7.63(d,2H), 7.36(t,2H), 7.27(t,2H), 7.08(t,1H),,6.88(t,1H), 6.77(s,1H), 2.6(s,3H)
N3-[3-甲氧基-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-1-(2-甲基硫基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	473	2.80	500MHz DMSO-d6: 9.05(s,1H), 8.6(d,1H), 7.7(s,2H),,7.37(d,1H), 7.27(d,1H), 7.1(dd,1H), 6.85(1H), 3.93(t,2H),,3.78(s,3H), 3.59(m,4H), 2.55(s,3H), 2.43-2.35(2m,6H),,1.83(m,2H)
1-(2-甲基硫基-嘧啶-4-基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	300	3.40	500MHz DMSO-d6: 9.2(s,1H), 8.6(d,1H), 7.7(s,2H),,7.6(d,2H), 7.35(d,1H), 7.25(t,2H), 6.9(t,1H), 2.53(s,3H)
1-(2-甲基硫基-嘧啶-4-基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	315	3.05	500MHz DMSO-d6: 9.1(s,1H), 7.6(m,4H), 7.2(t,2H), ,7.15(br m,2H), 6.83(t,1H), 6.3(s,1H), 2.42(s,3H)
1-(6-氨基-2-甲基硫基)-嘧啶-4-基)-N3-[3-甲氧基-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	488		500MHz (DMSO-d6) 7.3(s, 1H), 7.1(d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.4 (1H), 4.03 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.77, (t, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.15 (m ,2H)
N3-(3-氨基-苯基)-1-(2-甲基硫基-6-苯基氨基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	406	3.25	500MHz (DMSO-d6) 10.15(s,1H), 9.7(s,1); 8.18(s,1H),,7.75(d,2H), 7.45(s,1H), 7.44(d,1H), 7.3(t,3H), 7.03(t,1H),6.85(d,1H), 2.55(s,5H) 2 exh
6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-N2-甲基-N4-苯基-嘧啶-2,4-二胺	374	3.39	500MHz DMSO-d6: 9.6(br s,1H), 9.15(br s,1H), 7.72,(d,2H), 7.6(d,2H), 7.35(t,2H), 7.25(t,2H), 7.03(t,1H),,6.85(t,1H), 6.3(s,1H), 2.9(s,3H)
6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-N2-乙基-N4-苯基-嘧啶-2,4-二胺	388	3.68	500MHz DMSO-d6: 9.7(br s,1H), 9.25(br s,1H), 7.7,(d,2H), 7.53(d,2H), 7.35(t,2H), 7.25(t,2H), 7.05(br t,1H),,6.85(t,1H), 6.3(s,1H), 3.3(br quatr,2H), 1.15(t,3H)
6-(5-氨基-3-苯基氨基-[1,2,4]三唑-1-基)-N2-乙基-N2-甲基-N4-苯基-嘧啶-2,4-二胺	402	4.01	500MHz DMSO-d6: 9.45(br s,1H), 9.05(br s,1H), 7.7,(d,2H), 7.65(br m,2H), 7.61(d,2H), 7.35(t,2H), 7.25(t,2H), ,6.97(t,1H), 6.85(t,1H), 6.33(s,1H), 3.6(br quatr,2H),,3.1(br s,3H), 1.15(t,3H)

6-(5-氨基-3-苯基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-N4-苯基-N2-丙基-嘧啶-2,4-二胺	402	4.46	500MHz DMSO-d6: 9.5(br s,1H), 9.1(br s,1H), 7.7,(d,2H), 7.61(d,2H), 7.35(t,2H), 7.25(t,2H), 7.0(br t,1H),, 6.85(t,1H), 6.33(s,1H), 3.3(br quat,2H),1/6(m,2H),,0.95(t,3H)
6-(5-氨基-3-苯基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-N2-乙基-N2-甲基-嘧啶-2,4-二胺	326	2.79	500MHz DMSO-d6: 9.23(br s,1H), 7.65(br m,2H), 7.6,(d,2H), 7.25(t,2H), 6.86(t,1H), 6.2(s,1H), 3.6(quad,2H),,3.17(s,3H), 1.15(t,3H)
6-(5-氨基-3-苯基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-N2-甲基-嘧啶-2,4-二胺	298	2.65	500MHz DMSO-d6: 9.25(br s, 1H), 7.55(d,2H), 7.24,(t,2H), 6.87(t,1H), 6.15(brs,1H), 2.9 (br m,3H),
6-(5-氨基-3-苯基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-N2-丙基-嘧啶-2,4-二胺	326	2.75	500MHz MeOD-d4: 7.55(d,2H), 7.34(t,2H), 7.05(t,1H),,6.5(br s,1H), 3.4(t,2H), 3.2(s,2H), 1.7(quin,2H),,1.05(br t,3H)
6-(5-氨基-3-苯基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-N2-乙基-嘧啶-2,4-二胺	312	2.70	500MHz DMSO-d: 6:9.25(s,1H), 8.8(br s,1H), 8.4(br s,,2H), 7.9(br s, 2H), 7.6(d,2H), 7.25(t,2H), 6.84(t,1H), 6.2,(s,1H), 3.38(m,2H), 1.2(t,3H)
4-(5-氨基-3-苯基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-6-苯基胺基-嘧啶-2-醇		3.19	500MHz DMSO-d6: 10.5(br s,1H) 9.15(s,1H), 7.9(br s,2H),7.66(d,4H), 7.4(t,2H), 7.2(t,2H), 7.18(br s,1H), 6.8(t,1H),6.35(br s,1H)
1-(2-甲氧基-6-苯基胺基-嘧啶4-基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	375	3.68	500MHz DMSO-d6: 9.8(s,1H) 9.15(s,1H), 7.7(m,7H),7.37(t,2H), 7.25(t,2H), 7.02(t,1H), 6.83(t,1H), 6.64(s,1H),3.9(s,3H)
1-(2-异丙氧基-6-苯基胺基-嘧啶4-基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	403	4.01	500MHz DMSO-d6: 9.8(s,1H) 9.15(s,1H), 7.7(m,6H),7.37(t,2H), 7.25(t,2H), 7.02(t,1H), 6.83(t,1H), 6.64(s,1H),5.15(m,1H), 1.35(d,6H)
N3-甲基-1-(2-甲基硫基-6-苯基胺基-嘧啶4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	329	3.30	500MHz DMSO-d6: 9.83(s,1H), 7.93(br m,2H), 7.68,(d,2H), 7.35(t,2H), 7.02(t,1H), 6.64(s,1H), 2.77(s,3H), ,2.52(s,3H),
N3-环己基-1-(2-甲基硫基-6-苯基胺基-嘧啶4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	397	3.86	500MHz DMSO-d6: 9.93(s,1H), 8.2(br m,1H), 7.65,(d,2H), 7.35(t,2H), 7.05(t,1H), 6.4(s,1H), 4.35(m,1H), ,2.55(s,3H), 1.93(m,2H), 1.72(m,2H), 1.55(m,1H),,1.25(m,4H), 1.16(m,2H)
N3-环己基甲基-1-(2-甲基硫基-6-苯基胺基-嘧啶4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	411	4.04	500MHz DMSO-d6: 9.7(s,1H), 7.65(d,2H), 7.5(s,2H),,7.32(t,2H), 7.05(t,1H), 6.5(s,1H), 6.02(m,1H), 3.3(s,3H),,2.95(m,2H), 1.7(m,6H), 1.6(m,1H), 1.2(m,4H), 0.9(m,2H)

6-[5-胺基-3-(2-氯-4-嗎啉-4-基苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-基]-N4-苯基-嘧啶-2,4-二胺	494.20	4.19	500 MHz (dmso) 9.78 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.05 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.52 (s, 3H) ppm
---	--------	------	--

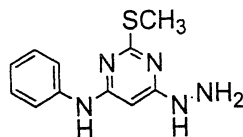
實例 65

(6-氯-2-甲基硫基-嘧啶-4-基)-苯基-胺



在 20 毫升對-二噁烷中及 N_2 下，將 2.00 克 (10.2 毫莫耳) 2-硫代甲基-4,6-二氯嘧啶與 (1.8 毫升；1.35 克，10.2 毫莫耳) DIEA 及 (0.93 毫升，0.96 克，10.3 毫莫耳) 苯胺一起在 100°C 下加熱 24 小時。使反應冷卻且減壓移除溶劑。殘留物分配在水及乙酸乙酯中，有機層以 0.1 N HCl、水及食鹽水洗滌，經脫水 (Na_2SO_4)；減壓移除溶劑。物質於靜置後固化，獲得 2.57 克白色粉末，產率 88%。MS m/e (FIA+) 250/252。

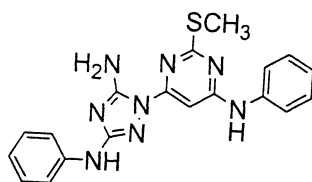
(6-聯胺基-2-甲基硫基-嘧啶-4-基)-苯基-胺



使 (6-氯-2-甲基硫基-嘧啶-4-基)-苯基-胺 (2.7 克，11 毫莫耳) 在 25 毫升 THF 中與 (2.5 毫升，2.44 克，76 毫莫耳) 無水聯胺與 N_2 氣體中回流加熱 5 小時。使反應冷卻且減壓移除溶劑。混合物在 100 毫升水中攪拌，此時形成白色固體。抽氣過濾收集該物質，以更多水洗滌且空氣乾燥，獲得 2.69 克白色粉末，產率 95%。

MS m/e (FIA+) 246; ^1H NMR (500 MHz DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.25 (2H), 6.9 (t, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.26 (br s, 2H), 2.45 (s, 3H) ppm。

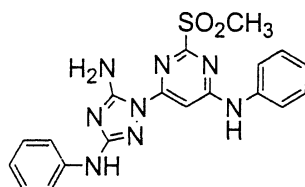
1-(2-甲基硫基-6-苯基氨基-嘓啶-4-基)-N³-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺



使(6-聯胺基-2-甲基硫基-嘓啶-4-基)-苯基-胺(100毫克，0.40毫莫耳)與(96毫克，0.44毫莫耳) N-氰基-N'-苯基-O-苯基異尿素於密封管中及0.5毫升DMSO中在100℃下加熱4小時。以水終止反應且經抽氣過濾收集所得固體。固體以水洗滌且移到含乙腈之圓底瓶中，且減壓移除溶劑。經HPLC(梯度：水-乙腈，0.1% TFA溶離液)獲得15毫克米白色粉末，產率11%。

MS m/e (FIA+) 391, m/e (FIA-) 389; ^1H NMR (500 MHz DMSO-d₆) δ 10.0 (br s, 1H), 9.38 (br m, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.36 (t, 2H), 7.27 (t, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.77(s, 1H), 2.6 (s, 3H) ppm。

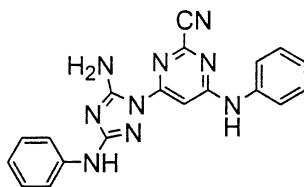
1-(2-甲烷磺基-6-苯基氨基-嘓啶-4-基)-N³-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺



於含(240毫克，0.615毫莫耳) 1-(2-甲基硫基-6-苯基胺基-嘓啉-4-基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺之10毫升對-二噶烷及10毫升THF中添加(413毫克，2.4毫莫耳) 77% mCPBA。使反應在周圍溫度下攪拌2小時。以水終止反應。以抽氣過濾收集所得固體，且以更多水洗滌固體。將固體移到含乙腈之圓底瓶中，且減壓移除溶劑。將所得固體分散在MTBE中，以抽氣過濾收集固體且空氣乾燥，獲得214毫克灰白色粉末(產率82.3%)。

MS m/e (FIA+) 423, m/e (FIA-) 421; ^1H NMR (500 MHz DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.13 (t, 4H), 7.43 (t, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.85 (t, 1H), 3.3 (s, 3H) ppm。

4-(5-胺基-3-苯基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-6-苯基胺基-嘓啉-2-甲腈

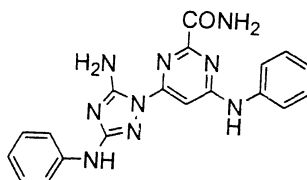


於含(50毫克，0.12毫莫耳) 1-(2-甲硫基-6-苯基胺基-嘓啉-4-基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺之2毫升DMSO中添加8毫克(0.13毫莫耳)氯化鉀，且使反應在周圍溫度下攪拌1小時。減壓移除溶劑。殘留物分散在水中且以抽氣過濾分離固體。經管柱層析(SiO₂，5% EtOH-CH₂Cl₂)接著分散於乙醚中，獲得5毫克灰白色粉末(產率11%)。

MS m/e (FIA+) 370, m/e (FIA-) 368; ^1H NMR (500 MHz

DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.63 (m, 6H), 7.4 (t, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.88 (t, 1H) ppm。

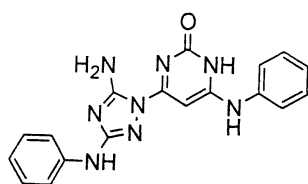
4-(5-胺基-3-苯基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-6-苯基胺基-嘧啶-2-羧酸鹽胺



在周圍溫度下，於含(20毫克，0.054毫莫耳) 4-(5-胺基-3-苯基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-6-苯基胺基-嘧啶-2-甲腈之500微升DMSO中添加(5毫克，0.036毫莫耳)無水K₂CO₃，接著添加10滴30% H₂O₂水溶液。攪拌10分鐘且以水終止反應。水層以EtOAc (2X)萃取。合併有機餾份且以水、食鹽水洗滌，再經脫水(Na₂SO₄)、過濾且濃縮。將固體分散於熱2-丙醇中，使之冷卻且以抽氣過濾收集固體，以2-丙醇及MTBE洗滌，且經空氣乾燥，獲得灰白色粉末(產率61%)。

MS m/e (FIA+) 388, 410 (M+Na), m/e (FIA-) 386; ¹H NMR (500 MHz DMSO-d₆) δ 10.0 (br s, 1H), 9.2 (s, 1H), 7.83 (d, 4H), 7.68 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.4 (t, 2H), 7.23 (t, 2H), 7.1 (t, 1H), 6.85 (t, 1H) ppm。

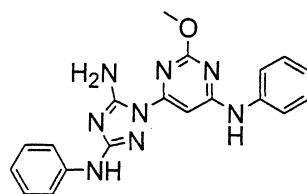
4-(5-胺基-3-苯基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-6-苯基胺基-1H-嘧啶-2-酮



在周圍溫度下，使1-(2-甲磺醯基-6-苯基胺基-嘓啶-4-基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺(12毫克，0.028毫莫耳)於500微升DMF中與200微升1N NaOH攪拌2小時。以水終止反應，且使沉澱物自溶液分離出，傾析出濾液，且使固體再懸浮於水中，使之沉澱且再度傾析。將固體移到含乙腈之圓底瓶中，且減壓移除溶劑。獲得米黃色固態物質，產率90%。

MS m/e (FIA-) 359; ^1H NMR (500 MHz DMSO-d₆) δ 10.5 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.9 (br s, 2H), 7.66 (d, 4H), 7.4 (t, 2H), 7.2 (t, 2H), 7.18 (br s, 1H), 6.8 (t, 1H), 6.35 (br s, 1H) ppm。

1-(2-甲氧基-6-苯基胺基-嘓啶-4-基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺

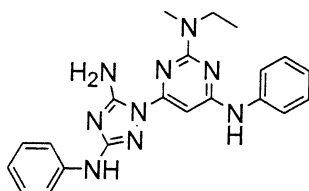


在周圍溫度下，使1-(2-甲磺醯基-6-苯基胺基-嘓啶-4-基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺(12毫克，0.028毫莫耳)於500微升DMF中與200微升新製備之甲氧化鈉溶液攪拌2小時。以水終止反應，且使沉澱物自溶液分離出，傾析出濾液，以水洗滌物質，再度傾析，且將固體移到含乙腈之圓底瓶中，且減壓移除溶劑。經製備用HPLC (梯度：乙腈-水，0.1% TFA溶離液)，獲得12毫克米色固體，產率90%。

MS m/e (FIA+) 375; ^1H NMR (500 MHz DMSO-d₆) δ 9.8 (s,

1 H), 9.15 (s, 1H), 7.7 (m, 7H), 7.37 (t, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.02 (t, 1H), 6.83 (t, 1H), 6.64 (s, 1H) ppm。

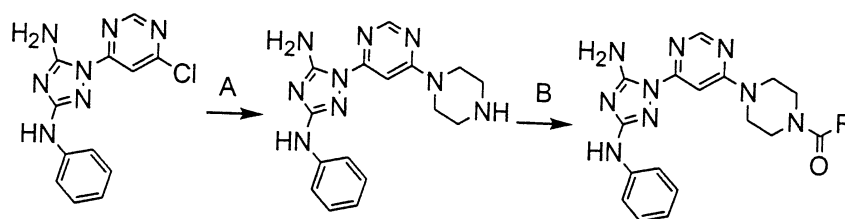
6-(5-胺基-3-苯基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-N2-乙基-N2-甲基-N4-苯基-嘧啶-2,4-二胺



在密封管及1毫升THF中，使1-(2-甲磺基-6-苯基胺基-嘧啶-4-基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺(75毫克，0.18毫莫耳)與(200微升，1.5毫莫耳)之N-乙基-甲基胺在80℃下攪拌10小時。以1N HCl終止反應且使所得沉澱物離心成片狀物。將該片狀物懸浮於水中且再度離心成片狀物。經製備用HPLC(梯度：乙腈-水，0.1%TFA溶離液)獲得標題化合物。添加1N HCl將純化物質轉化成鹽酸鹽，且減壓移除溶劑。獲得灰白色固態物質(5毫克，產率6%)。

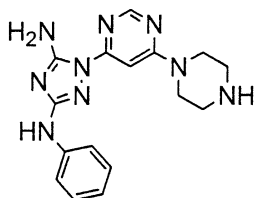
MS m/e (FIA+) 402, m/e (FIA-) 400; HNMR (500 MHz DMSO-d₆) δ 9.45 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.65 (br s, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.25 (t, 2H), 6.97 (t, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.6 (br quart, 2H), 3.1 (br s, 3H), 1.15 (t, 3H) ppm

反應圖 30



反應條件：A. 哌啶，NMP，220℃，6分鐘；B. 酸性氯化物，Hunig's鹼，CH₂Cl₂。

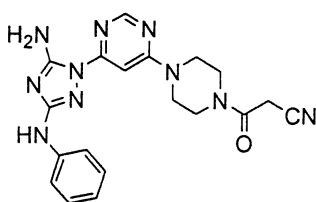
實例 66



N3-苯基-1-(6-哌啶-1-基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺。於含200毫克1-(6-氯-嘧啶-4-基)-N3-苯基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺(0.69毫莫耳，1當量)之5毫升NMP溶液中添加200毫克哌啶(2.32毫莫耳，3.3當量)。將反應槽密封且經過微波輻射升溫至220℃ 6分鐘，且使之冷卻。將所得溶液倒入50毫升水中，過濾沉澱物，且以水(3×20毫升)洗滌。所得蠟狀固體(150毫克)在未進一步純化下使用。

LCMS: Rt= 1.35分，338.24 (M+H)。

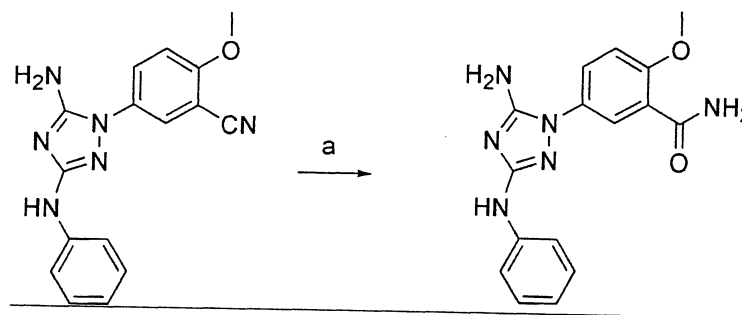
實例 67



3-{4-[6-(5-胺基-3-苯基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶-4-基]-哌啶-1-基}-3-氧代-丙腈。於含100毫克2-氰基乙酸(1.2毫莫耳，7.9當量)之10毫升CH₂Cl₂攪拌溶液中依序添加300微升草醯氯(435毫克，3.45毫莫耳，23當量)及1滴DMF。使反應在25℃下攪拌，直到停止起泡沫為止。反應經濃縮且與CH₂Cl₂ (3×10毫升)共沸，接著再溶解於10毫升CH₂Cl₂中。

該溶液中添加含 50 毫克 N3-苯基-1-(6-哌啶-1-基-嘓啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺 (0.148 毫莫耳, 1 當量) 之 5 毫升 CH_2Cl_2 。再添加 200 微升 Hunig's 鹼後, 使反應在 25°C 下攪拌 12 小時。再使反應濃縮且以矽膠層析純化, 獲得 2.9 毫克 (0.007 毫莫耳, 產率 5%)。LCMS: 2.72 分 / 405.2 ($\text{M}+\text{H}$)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (1 H, s), 7.40 (2 H, d), 7.25 (2 H, t), 6.89 (1 H, t), 6.77 (1 H, s), 6.65 (2 H, br s), 6.45 (1 H, s), 3.82 (2 H, m), 3.70 (4 H, m), 3.52 (2 H, m), 3.40 (2 H, s) ppm。

反應圖 31



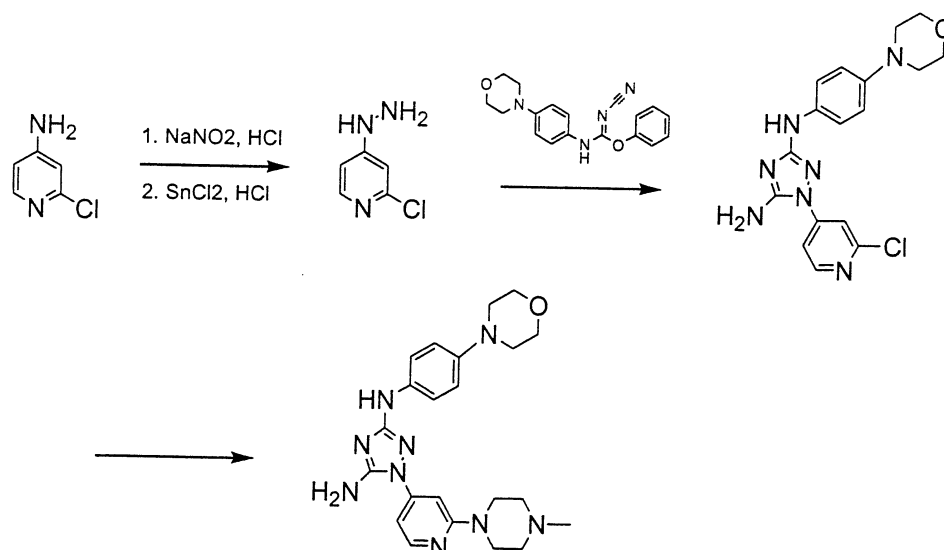
(a) K_2CO_3 , 30% H_2O_2 , DMSO

5-(5-胺基-3-苯基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-2-甲氧基-苄醯胺:

在室溫下於含 5-(5-胺基-3-苯基胺基-[1,2,4]三唑-1-基)-2-甲氧基-苄腈 (20 毫克, 0.065 毫莫耳) 及 K_2CO_3 (2 毫克) 之 DMSO (0.3 毫升) 攪拌溶液中添加 30% H_2O_2 水溶液 (0.3 毫升)。1 小時後, 添加額外 30% H_2O_2 水溶液 (0.15 毫升)。40 分鐘後, 加水及 5% Na_2CO_3 水溶液, 且使混合物攪拌數分鐘。收集固體且以數份水洗滌, 且真空乾燥, 獲得白色固體 (18 毫克, 0.055 毫莫耳, 產率 85%)。 ^1H NMR 500 MHz (dmso) 8.82 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.60 (br

s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (t, 2H), 6.75 (t, 1H), 6.28 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H) ppm。LC/MS: Rt=2.27 分, (M+H)=325.2。

反應圖 32



(2-氯-吡啶-4-基)-聯胺

將 2-氯-吡啶-4-基胺 (2 克, 15.6 毫莫耳) 溶於 20 毫升 1M HCl 及 4 毫升濃 HCl 中, 且冷卻至 0°C。將硝酸鈉 (1 克, 17 毫莫耳) 溶於 2 毫升水中且滴加吡啶溶液。混合物在 0-5°C 下攪拌 2 小時, 再於 0°C 下滴加含 SnCl₂ 之 35 毫升濃 HCl 懸浮液。使混合物在 0°C 下攪拌 1 小時, 且使用有效率之冷卻及攪拌, 以 NaOH 使 pH 小心上升至 pH 9-10。水性混合物以 10% MeOH/氯仿萃取, 且分離有機層, 經脫水 (硫酸鈉) 且蒸發。粗產物混合物以管柱層析 (矽膠, 5% MeOH/DCM) 純化, 獲得 400 毫克 (2-氯-吡啶-4-基)-聯胺。MS ES+ 144.0, 146.3。

二胺基三唑 1-(2-氯-吡啶-4-基)-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺及反應圖與表中所示之其他二胺

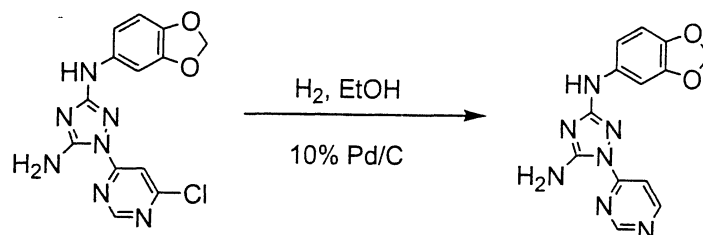
基三唑均使用本文獻中所述之程序，自(2-氯-吡啶-4-基)-聯胺及脒形成。

5-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-4-基]-N2-(4-嗎啉-4-基-苯基)-5H-咪唑-2,4-二胺：使1-(2-氯-吡啶-4-基)-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺(100毫克，0.27毫莫耳)及N-甲基哌啶(101毫克，1毫莫耳)於1毫升正丁醇中混合，且於Personal微波設備中加熱至230℃ 360秒。真空蒸發溶劑，殘留物以製備用TLC (1% NH₄OH/10% MeOH/DCM)純化，獲得45毫克5-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-4-基]-N2-(4-嗎啉-4-基-苯基)-5H-咪唑-2,4-二胺。

依類似方式製備以下化合物：

結構名稱	MS	NMR
5-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-4-基]-N2-(4-嗎啉-4-基-苯基)-5H-咪唑-2,4-二胺	433.2	CD ₃ CN: 7.9 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.1 (m, 3H), 3.9 (m, 4H), 3.75 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.2 (m, 4H), 2.8 (s, 6H)。
1-[2-(2-二甲基胺基-乙基胺基)-吡啶-4-基]-N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	424.5	DMSO-d ₆ : 9.8 (bs, 1H), 8.85 (bs, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.7 (bs, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.5 (m, 2H), 3.2-3.0 (m, 8H), 2.85 (s, 3H)。
N3-(3-異丙氧基-4-嗎啉-4-基-苯基)-1-[2-(4-甲基-哌啶-1-基)-吡啶-4-基]-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	494.5	DMSO-d ₆ : 8.75 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.60 (bs, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 2.90 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (d, 6H)。

實例 68



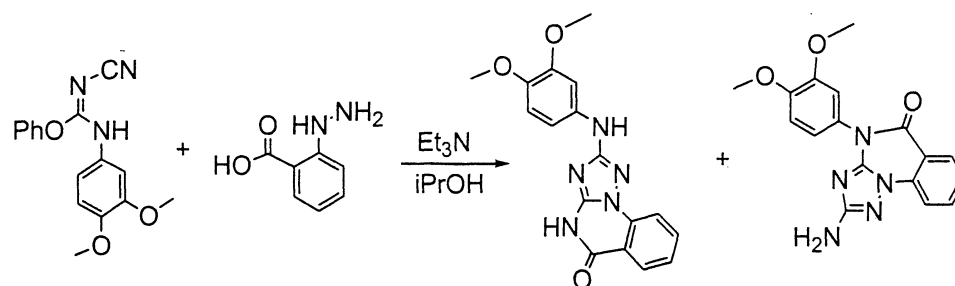
N3-苯并[1,3]二𫓇茂-5-基-1-嘧啶-4-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺。使N3-苯并[1,3]二𫓇茂-5-基-1-(6-氯-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺(40毫克，0.12毫莫耳)在1 atm氮氣下及1毫升乙醇中，與10% Pd/C攪拌18小時。以過濾移除觸媒且蒸發溶劑。粗產物以製備用HPLC純化，獲得11毫克N3-苯并[1,3]二𫓇茂-5-基-1-嘧啶-4-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺之TFA鹽。

$^1\text{H-NMR}$ 丙酮- d_6 : 8.9 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.1 (bs, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.1 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 5.9 (s, 2H)

依類似方式製備以下化合物：

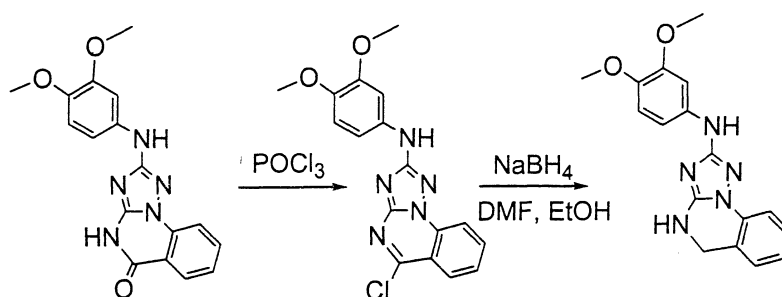
名稱	MS (M+H)	HPLC 方法A	$^1\text{H-NMR}$
N3-(4-嗎啉-4-基-苯基)-1-嘧啶-4-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺	339.40	1.60	DMSO- d_6 : 8.95 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.8 (bs, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.0 (m, 4H)。

2-(3,4-二甲氧基-苯基胺基)-4H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹啉-5-酮及2-胺基-4-(3,4-二甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹啉-5-酮



在回流下加熱含 1-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-氰基-2-苯基-異尿素(600毫克, 2毫莫耳)、2-聯胺基苯甲酸鹽酸鹽(760毫克, 4毫莫耳)及三乙胺(1.6毫升)之異丙醇(20毫升)溶液 24 小時。殘留物懸浮在水(50毫升)中。經過濾。固體以 HPLC 純化, 獲得 2-(3,4-二甲氧基-苯基胺基)-4H-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]喹唑啉-5-酮(263毫克)及其異構物(72毫克)。2-(3,4-二甲氧基-苯基胺基)-4H-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]喹唑啉-5-酮之數據為 FIA-MS; $m/e=338.2$ (M+H), 336.1 (M-H)。Rt=3.09 分鐘 (方法 A)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO(d_6)): 12.90 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。2-胺基-4-(3,4-二甲氧基-苯基)-4H-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]喹唑啉-5-酮之數據為 LC-MS; $m/e=338.2$ (M+H), 336.1 (M-H)。Rt=2.34 min。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO(d_6)): 8.17 (d, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)。

(4,5-二氫-[1,2,4]三唑并 [1,5-a]喹唑啉-2-基)-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺



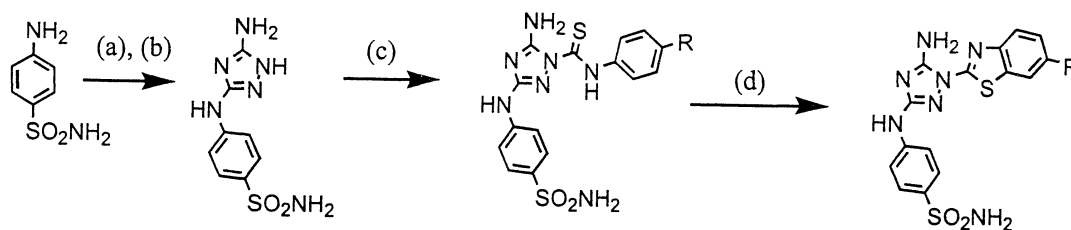
在 90°C 下加熱含 2-(3,4-二甲氧基-苯基胺基)-4H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹唑啉-5-酮(57毫克)之氧基氯化磷(5毫升)懸浮液2小時。經蒸發。殘留物懸浮在二氯甲烷中，以冷碳酸氫鈉、食鹽水洗滌，且脫水(Na_2SO_4)。經過濾且濃縮，獲得粗(5-氯-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹唑啉-2-基)-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺(68毫克)。LC-MS: $m/e=356.1$ ($M+H$)。

在 0°C 下，將硼氫化鈉溶液(2.0 M，0.25毫升)添加於含上述氯化物(38毫克，0.107毫莫耳)之氯仿(5毫升)及乙醇(2毫升)(或 DMF 及 MeOH)溶液。反應混合物在室溫下維持1小時(以分析用 HPLC 監測)，以三氟乙酸酸化，且以 HPLC 純化，獲得標題化合物(12毫克)。FIA-MS: $m/e=324.1$ ($M+H$)。 $R_t=3.08$ (方法 A)。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}(d_6)$): 8.90 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.08 (td, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。

同樣的製備以下化合物：

名稱	MS (M+H)	HPLC Rt(分鐘) 方法A	¹ H-NMR
(4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[1,5-s]喹唑啉-2-基)-(3,5-二甲氧基-苯基)-胺	324.2	3.32	DMSO (d6): 7.99 (d, 1H), 7.94 (br.s, 1H, NH), 7.43 (br.s, 1H, NH), 7.34 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.11 (ddd, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H) °
(4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹唑啉-2-基)-苯基-胺	347.1	2.71	DMSO (d6): 9.15 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.10 (ddd, 1H), 6.81 (t, 1H), 4.51 (s, 2H) °
(4,5-二氫-[1,2,4]三唑并[1,5-a]喹唑啉-2-基)-(4-嗎啉-4-基-苯基)-胺	349.1	2.71	DMSO (d6): 8.85 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.08 (td, 1H), 6.88 (d, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 2.98 (m, 4H) °

反應圖 33

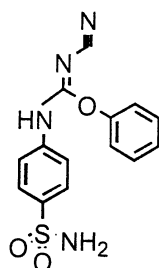


試劑：(a) $(\text{PhO})_2\text{CN}(\text{CN})$ ， $i\text{PrOH}$ ， 75°C ；(b) 聯胺單水合物，

iPrOH, 70°C; (c) Im₂CS, 咪唑, DMF, RT接著苯胺, 0°C; (d) Br₂, DMF, RT

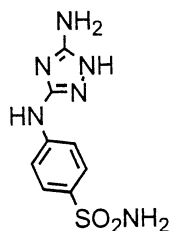
上述反應圖33顯示製備某些6-取代之三唑基苯并噻唑之一般方法, 其中R為醚或胺基。

實例 69



4-(3-氰基-2-苯基-異脲基)-苯磺醯胺：將4-胺基-苯磺醯胺(2毫莫耳)一次添加於含二苯氧基氰基亞醯胺酸酯(2毫莫耳)之異丙醇中。反應混合物在75°C下攪拌4小時。再使反應混合物冷卻至室溫。沉澱出固體且過濾。以異丙醇洗滌, 獲得標題化合物(0.33克, 產率70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30-7.40 (5H, m), 7.45-7.50 (2H, t), 7.65-7.70 (2H, d), 7.80-7.85 (2H, d), 11.20 (1H, s); MS (ES⁺) m/e=317。

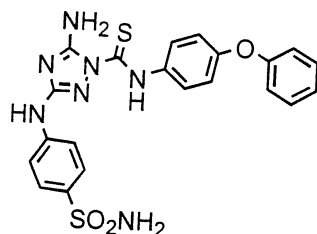
實例 70



4-(5-胺基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-苯磺醯胺：於含4-(3-氰基-2-苯基-異脲基)-苯磺醯胺(1.35毫莫耳)之THF (5毫升)

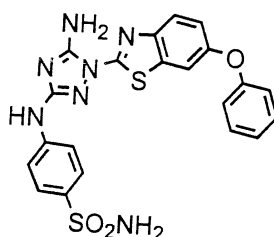
溶液中添加含聯胺單水合物(2毫莫耳，1.5當量)之溶液。溶液在70℃下攪拌16小時。使反應混合物冷卻至室溫。沉澱出白色固體。以過濾移除且以乙醇洗滌，獲得標題化合物(300毫克，產率87%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.95-6.00 (2H, s), 7.00-7.05 (2H, s), 7.55-7.65 (4H, m), 9.15-9.20 (1H, s); MS (ES+) m/e=255。

實例 71



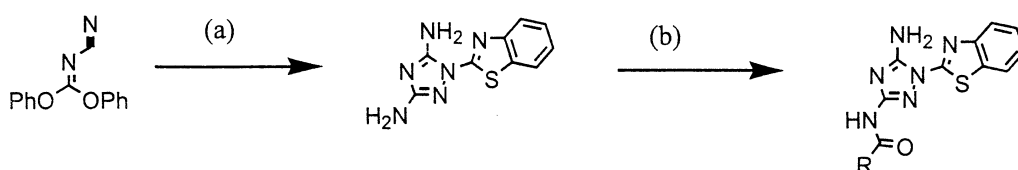
5-氨基-3-(4-胺磺醯基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-硫代碳酸(4-苯氧基-苯基)-醯胺：將硫代羰基二咪唑(0.56毫莫耳，1.5當量)添加於含4-苯氧基苯胺(0.6毫莫耳，1.6當量)及咪唑(0.07毫莫耳，0.2當量)之乙腈(5毫升)溶液中。反應混合物在室溫下攪拌三小時。一次添加4-(5-氨基-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基)-苯磺醯胺(0.3 mM，1當量)。反應混合物在50℃下攪拌16小時。添加DMF(1毫升)後，使反應混合物在80℃下攪拌1小時。真空濃縮反應混合物。殘留物以矽膠層析純化，以EtOAc：戊烷(30：70至0：100)溶離，獲得標題化合物(40毫克，40%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.05-7.18 (6H, m), 7.20-7.23 (1H, t), 7.40-7.50 (4H, m), 7.70-7.75 (2H, d), 7.80-7.85 (2H, d), 8.45-8.50 (2H, s), 9.80-9.85 (1H, s), 10.90 (1H, s); MS (ES+) m/e=482。

實例 72



4-[5-胺基-1-(6-苯氧基-苯并噁唑-2-基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基胺基]-苯磺醯胺：將溴(7微升，1當量)添加於含5-胺基-3-(4-胺磺醯基-苯基胺基)-[1,2,4]三唑-1-硫代碳酸(4-苯氧基-苯基)-醯胺之二氯甲烷(3毫升)攪拌懸浮液中。反應混合物在室溫下攪拌18小時。再添加含溴(7微升)之乙酸(1毫升)溶液以促進反應完全。反應混合物再攪拌四小時。沉澱出白色固體，且以過濾移除，獲得標題化合物(5毫克，產率7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.05-7.20 (8H, m), 7.35-7.50 (4H, m), 7.70-7.75 (2H, d), 7.80-7.85 (2H, d), 9.90-9.95 (1H, s); MS (ES⁺) m/e=480。

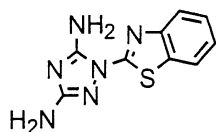
反應圖 34



試劑：(a) NH₃，EtOH，90°C，接著苯并噁唑-2-基-聯胺，NMM，110°C；RCOCl，吡啶

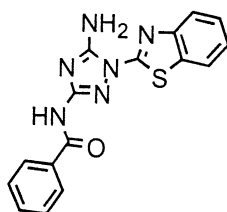
上述反應圖 34 顯示製備 N-(5-胺基-1-苯并噁唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-醯胺之一般方法。

實例 73



1-苯并噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺：在密封安瓶中，於含二苯氧基氰基噻亞胺酸酯(2毫莫耳)之乙醇(3毫升)懸浮液中添加2 M 氰乙醇溶液(4毫莫耳)。使反應混合物在90℃下攪拌48小時，接著真空濃縮。將殘留物置於N-甲基嗎啉(5毫升)中。於該溶液中添加苯并噻唑-2-基-聯胺(2毫莫耳)。反應混合物在110℃下攪拌24小時。冷卻後，於反應混合物中添加蒸餾水(20毫升)，接著分配在乙酸乙酯及食鹽水(100毫升/100毫升)中。該階段時，以過濾移除固體。該白色固體以更多乙酸乙酯洗滌且真空乾燥，獲得純標題化合物(170毫克，產率37%)。¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.85 (2H, s), 7.30-7.35 (1H, t), 7.45-7.50 (1H, t), 7.60 (2H, s), 7.80-7.85 (1H, d), 7.98-8.02 (1H, d)。MS (ES⁺) m/e=233。

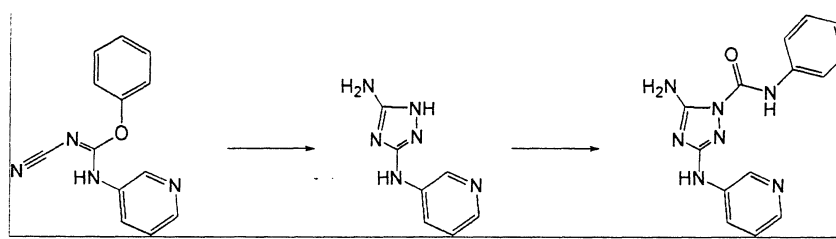
實例 74



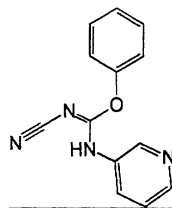
N-(5-胺基-1-苯并噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-苄醯胺：將苄醯氯(0.34毫莫耳)滴加於含1-苯并噻唑-2-基-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺(0.34毫莫耳)之吡啶(3毫升)攪拌溶液中。反應混合物在室溫下攪拌2小時，接著真空濃縮。殘留物

分配在乙酸乙酯及10%檸檬酸水溶液中。於此階段過濾白色固體。真空乾燥固體，獲得純標題化合物(10毫克，產率15%)。
 ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.40-7.45 (1H, t), 7.50-7.70 (3H, m), 7.85-8.00 (6H, m), 8.1 (1H, d), 10.95 (1H, s)。MS (ES+) $m/e=337$ 。

反應圖 35

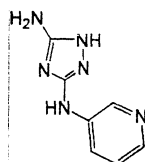


實例 75



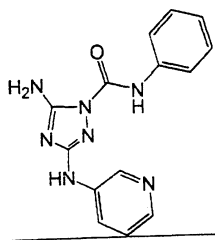
苯基-(3-吡啶基)-N-氰基碳亞醯胺酸酯：於含二苯基-N-氰基碳亞醯胺酸酯(1.85毫莫耳)之第三丁醇(4毫升)溶液中添加3-胺基吡啶(1.85毫莫耳)，且使混合物加熱至回流3小時。冷卻至室溫後，減壓過濾收集所得白色沉澱物，且以少量冷卻 Et_2O 洗滌，再於 40°C 下真空乾燥3小時，獲得標題化合物(0.23克，54%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33 (3H, m), 7.91 (1H, d), 8.43 (1H, d), 8.67 (1H, s), 10.99 (1H, s); MS (ES+): $m/e=239.2$ (100%)。

實例 76



N3-(3-吡啶基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺：於含苯基-(3-吡啶基)-N-氰基碳亞醯胺酸酯(1.0毫莫耳)之異丙醇(10毫升)溶液中添加聯胺水合物(1毫莫耳)，且使混合物加熱至回流2.5小時。冷卻至室溫後，減壓過濾收集所得白色沉澱物，且以少量冷卻異丙醇洗滌，再於40°C下真空乾燥6小時，獲得標題化合物(0.15克，產率87.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.93 (2H, s), 7.17 (1H, m), 7.94 (2H, m), 8.64 (1H, d), 8.88 (1H, s), 11.24 (1H, s); MS (ES⁺): m/e=177.2 (100%)。

實例 77



5-胺基-3-(3-吡啶基胺基)-[1,2,4]三唑-1-羧酸苯基醯胺：於含N3-(3-吡啶基)-1H-[1,2,4]三唑-3,5-二胺(0.43毫莫耳)之無水THF (3毫升)及無水DCM (3毫升)溶液中於1分鐘內滴加苯基異氰酸酯(0.43毫莫耳)，且使混合物在室溫下攪拌2小時。真空濃縮反應混合物，殘留物以管柱層析[Merck矽膠，以EtOAc及己烷(4:1)溶離]純化，獲得標題化合物(22.0毫克，17%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.17 (1H, t), 7.28 (1H, m), 7.39 (4H, m), 7.65 (2H, d), 8.09 (1H, m), 8.23 (1H, m), 8.79 (1H, d), 9.44 (1H, s), 9.64 (1H, s); MS (ES⁺): m/e=296.3 (100%)。

本發明化合物之額外數據：

1E 391

Compound #	¹ H NMR	M + 1 (obs)
I-692	3.71 (3H, s), 6.89 (2H, d), 7.37 (1H, t), 7.51 (3H, m), 7.78 (2H, s), 7.86 (1H, d), 8.06 (2H, s), 9.20 (1H, s)	339.2
I-693	2.04 (3H, s), 7.09 (1H, d), 7.17 (1H, t), 7.36 (1H, t), 7.38 (1H, t), 7.42 (1H, t), 7.70 (1H, s), 7.81 (2H, s), 7.87 (1H, d), 8.07 (1H, d), 9.40 (1H, s), 9.86 (1H, s)	366.3
I-694	3.61 (3H, s), 3.80 (6H, s), 7.04 (2H, s), 7.37 (1H, t), 7.51 (1H, t), 7.80 (2H, s), 7.87 (1H, d), 8.07 (1H, d), 9.31 (1H, s)	399.3
I-695	2.01 (3H, s), 7.35 (1H, t), 7.47 (5H, m), 7.80 (2H, s), 7.87 (1H, d), 8.05 (1H, d), 9.33 (1H, s), 9.78 (1H, s)	366.2
I-696	6.33 (1H, s), 7.27 (3H, m), 7.35 (1H, t), 7.48 (1H, t), 7.77 (2H, s), 7.84 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.07 (1H, d), 9.09 (1H, s), 10.88 (1H, s)	348.3
I-697	6.30 (1H, m), 7.03 (2H, d), 7.07 (1H, t), 7.37 (1H, t), 7.48 (1H, t), 7.79 (2H, s), 7.87 (1H, d), 8.07 (1H, d), 9.25 (1H, s), 9.32 (1H, s)	325.3
I-698	3.78 (3H, s), 6.46 (1H, dd), 7.08 (1H, m), 7.17 (1H, t), 7.38 (1H, t), 7.40-7.41 (1H, m), 7.49 (1H, t), 7.82 (2H, brs), 7.86 (1H, d), 8.07 (1H, d), 9.43 (1H, s)	339
I-699	3.88 (3H, s), 7.38-7.51 (5H, m), 7.87-7.89 (3H, m), 8.09 (1H, d), 8.31 (1H, s), 9.71 (1H, s)	367
I-700	7.38 (1H, t), 7.52 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.86-7.93 (6H, m), 8.08 (1H, d), 9.94 (1H, s), 12.55 (1H, brs)	353
I-701	3.46 (3H, s), 7.08 (1H, t), 7.35 (3H, t), 7.49 (3H, m), 7.82 (2H, s), 7.86 (1H, d), 8.04 (1H, s)	323.3
I-702	7.18 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.50 (1H, t), 7.58 (1H, d), 7.90 (4H, m), 8.49 (1H, s), 8.64 (1H, d), 9.61 (1H, s), 12.81 (1H, s)	349.3
I-703	3.01 (4H, m), 3.72 (4H, m), 6.91 (2H, d), 7.37 (1H, t), 7.49 (3H, m), 7.78 (2H, s), 7.86 (1H, d), 8.06 (1H, d), 9.15 (1H, s)	394.3
I-704	1.47 (9H, s), 7.37 (4H, m), 7.48 (4H, m), 7.79 (2H, s), 7.86 (1H, d), 8.05 (1H, d), 9.12 (1H, s), 9.26 (1H, s)	424.3

I-705	3.62 (3H, s), 3.79 (6H, s), 7.03 (2H, s), 7.38 (2H, m), 7.67 (1H, m), 7.75 (3H, m), 9.22 (1H, s)	383.29
I-706	3.63 (3H, s), 3.76 (6H, s), 5.80 (1H, s), 6.55 (1H, s), 7.25 (2H, m), 7.43 (1H, br s), 7.59 (1H, d), 7.98 (1H, br s), 8.44 (1H, d)	382.32
I-707	3.61 (3H, s), 3.84 (6H, s), 7.00 (2H, s), 7.18 (2H, m), 7.47 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.70 (1H, s), 9.02 (1H, s), 12.4 (1H, br s)	382.31
I-708	5.95 (2H, s), 6.85 (1H, d), 7.01 (1H, d.o.d), 7.33 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.49 (1H, t), 7.80 (2H, s), 7.86 (1H, d), 8.04 (1H, d), 9.31 (1H, s)	353.3
I-709	6.51 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.53 (1H, t), 7.70 (5H, m), 7.86 (2H, s), 7.88 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.39 (1H, d), 9.62 (1H, s)	375.3
I-710	7.08 (1H, s), 7.37 (1H, t), 7.51 (3H, t), 7.54 (2H, d), 7.66 (1H, s), 7.70 (2H, d), 7.86 (2H, s), 7.88 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.15 (1H, s), 9.65 (1H, s)	375.3
I-711	7.37 (1H, t), 7.49 (1H, t), 7.77 (2H, d), 7.89 (3H, m), 8.18 (3H, m), 9.45 (1H, s), 9.76 (1H, s)	393.3
I-712	4.64 (2H, s), 6.61 (2H, d), 7.26 (2H, d), 7.39 (1H, t), 7.48 (1H, t), 7.72 (2H, s), 7.93 (1H, d), 8.04 (1H, d), 8.86 (1H, s)	324.3
I-713	7.33-7.38 (2H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.93 (2H, brs), 8.06 (1H, m), 8.10 (1H, d), 9.92 (1H, s).	334
I-714	6.88 (1H, t), 7.28 (2H, t), 7.36 (1H, t), 7.51 (1H, t), 7.59-7.61 (2H, m), 7.83 (2H, brs), 7.86 (1H, d), 8.06 (1H, d), 9.45 (1H, s).	309
I-715	2.79 (3H, s), 7.30 (1H, d), 7.33-7.39 (2H, m), 7.51 (1H, t), 7.78 (1H, m), 7.86-7.88 (4H, m), 8.00 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.45 (1H, d), 9.57 (1H, s).	366
I-716	2.97 (3H, brs), 3.01 (3H, brs), 6.89 (1H, d), 7.31-7.37 (2H, m), 7.51 (1H, t), 7.63-7.64 (3H, m), 8.08 (1H, d), 9.60 (1H, s).	380
I-717	4.42 (2H, d), 5.02 (1H, t), 7.22 (2H, d), 7.36 (1H, t), 7.48 (1H, t), 7.55 (2H, d), 7.82 (2H, brs), 7.86 (1H, d), 8.06 (1H, d), 9.39 (1H, s).	339
I-718	7.06 (1H, t), 7.26 (1H, t), 7.35-7.40 (2H, m), 7.51 (1H, t), 7.71 (1H, m), 7.87 (2H, m), 8.09 (1H, d), 9.67 (1H, brs), 12.50 (1H, vbrs).	387
I-719	4.47 (2H, d), 5.15 (1H, t), 6.84 (1H, d), 7.23 (1H, t), 7.36 (1H, t), 7.49-7.52 (3H, m), 7.82 (2H, brs), 7.86 (1H, d), 8.07 (1H, d), 9.40 (1H, s).	339

I-720	¹ H NMR (CDCl ₃) 3.24 (3H, d J 5.01 Hz), 3.89 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.63 (1H, br), 6.81-6.88 (2H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.45-7.49 (1H, m), 7.57-7.58 (1H, m), 7.70-7.74 (1H, m), 7.80-7.84 (2H, m).	383.24
I-721	3.74 (3H, s), 4.29 (2H, d, J = 6.2Hz), 6.77-6.82 (1H, m), 6.90-7.01 (3H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.68 (2H, brs), 7.79-7.81 (1H, m), 7.99-8.01 (1H, m).	353.18
I-722	4.22 (2H, d, J = 6.3Hz), 5.98 (2H, s), 6.80-6.95 (4H, m), 7.29-7.36 (1H, m), 7.41-7.50 (1H, m), 7.67 (2H, brs), 7.80 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.0Hz).	367.22
I-723	3.71 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.24 (2H, d, J = 6.2Hz), 5.75-5.78 (1H, m), 6.84-6.91 (3H, m), 7.00-7.03 (1H, m), 7.29-7.36 (1H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 7.67 (2H, brs), 7.79-7.82 (1H, m), 7.90-8.11 (1H, m).	383.23
I-724	3.62 (3H, s), 3.81 (6H, s), 7.03 (2H, s), 7.52 - 7.55 (1H, m), 7.81 - 7.85 (3H, m), 8.22 (1H, d), 9.34 (1H, s)	433.16
I-725	3.61 (3H, s), 3.81 (6H, s), 7.03 (2H, s), 7.34 - 7.39 (1H, m), 7.78 (2H, s), 7.85 - 7.88 (1H, m), 7.98 - 8.01 (1H, m), 9.32 (1H, s)	417.24
I-726	(CDCl ₃ /CD ₃ OD): 7.33 (1H, t), 7.46 (1H, t), 7.62 (2H, m), 7.69 (2H, m), 7.82 (2H, t), 8.08 (1H, s), 8.52 (1H, s)	376.3
I-727	3.61 (3H, s), 3.81 (6H, s), 3.82 (3H, s), 7.04 (2H, s), 7.07 - 7.10 (1H, m), 7.68 - 7.76 (4H, m), 9.30 (1H, s)	429.21
I-728	(CDCl ₃) 3.85-4.97 (6H,d), 6.45-6.50 (1H,dd), 6.50-6.55 (2H,s), 6.8-6.85 (1H,d), 7.3-7.4 (1H,t), 7.45-7.50 (1H,t), 7.8-7.9 (2H,m), 8.0 (1H,s)	369
I-729	(CDCl ₃) 1.25 (3H,s), 3.97 (3H, s), 6.38-6.4.2 (1H, s), 6.50-6.60 (3H, m), 7.05 (1H,d), 7.35-7.40 (1H, t), 7.45-7.50ppm (1H, t), 7.8-7.9 (2H,m), 8.0 (1H,s)	353
I-730	7.30-7.60 (6H, m), 7.82-7.90 (3H, m), 8.08 (1H, m), 9.62 (1H, s)	389.09
I-731	3.60 (3H, s), 3.77 (6H, s), 4.21 (3H, s), 6.98 (2H, br s), 7.26 (2H, m), 7.59 (2H, m), 7.72 (2H, s), 9.12 (1H, br s)	396.29
I-732	3.53 (9H, m), 6.20 (2H, s), 6.84 (2H, s), 7.25 (7H, m), 7.43 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.88 (2H, s), 9.18 (1H, s)	472.42
I-733	2.42 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.81 (6H, s), 7.04 (2H, br s), 7.32 (1 H, d), 7.76 (3H, m), 7.86 (1H, s), 9.30 (1H, s)	413.31
I-734	3.27 (3H, s), 3.62 (6H, s), 3.81 (6H, s), 7.06 (2H, s), 7.90 (2H, br s), 8.02 (2H, m), 8.72 (1H, s), 9.40 (1H, s)	477.28

I-735	0.85 - 0.90 (4H, m), 2.01 - 2.05 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.76 (6H, s), 6.93 (1H, s), 7.00 (2H, s), 7.41 (2H, s), 9.17 (1H, s)	389.23
I-736	6.95-7.05 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.32-7.40 (1H, t), 7.45-7.52 (1H, t), 7.8-7.9 (3H, m), 8.05-8.10 (1H,d), 8.10-8.14 (1H,t), 9.0 (1H,s)	326
I-737	3.62 (3H, s), 3.81 (6H, s), 7.04 (2H, s), 7.49 (1H, m), 7.82 (2H, brs), 7.93 (1H, d), 8.21 (1H, s), 9.30 (1H, s)	483.22
I-738	7.40-7.45 (1H, t), 7.50-7.70 (3H, m), 7.85-8.00 (6H, m), 8.1 (1H, d), 10.95 (1H, s)	337
I-739	2.85 (2H, t), 3.33 (2H, m), 6.52 (1H, t), 7.34 (6H, m), 7.46 (1H, t), 7.66 (2H, s), 7.82 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.52 (1H, s)	337.3
I-740	2.74 (2H, m), 3.24 (2H, m), 6.46 (1H, m), 6.70 (2H, d), 7.05 (2H, d), 7.33 (1H, t), 7.46 (1H, t), 7.65 (2H, s), 7.82 (1H, d), 8.01 (1H, d), 9.17 (1H, s)	353.3
I-741	2.94 (2H, m), 3.38 (2H, m), 6.55 (1H, m), 7.32 (3H, m), 7.49 (3H, m), 7.71 (2H, s), 7.77 (2H, d), 7.82 (1H, d), 8.01 (1H, d)	416.3
I-742	3.90 (2H, s), 7.24 (1H, m), 7.39 (3H, m), 7.56 (2H, m), 7.63 (1H, d), 7.77 (2H, m), 7.86 (4H, m), 8.08 (1H, t), 9.58 (1H, s)	397.4
I-743	1.10 (3H, t), 2.28 (2H, q), 7.34 (1H, t), 7.49 (5H, m), 7.80 (2H, s), 7.87 (1H, d), 8.06 (1H, d), 9.33 (1H, s), 9.70 (1H, s)	380.3
I-744	3.62 (3H, s), 3.81 (6H, s), 7.05 (2H, s), 7.82 (1H, dd), 7.89 (2H, brs), 8.01 (1H, d), 8.58 (1H, s), 9.38 (1H, s)	467.22
I-747	7.06 (1H, d), 7.23 (1H, t), 7.35 (1H, t), 7.51 (2H, m), 7.86 (1H, d), 7.91 (2H, s), 7.92 (1H, m), 8.10 (1H, d), 9.69 (1H, s)	387.2
I-748	4.19 (4H, m), 6.76 (1H, d), 6.95 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.49 (1H, t), 7.78 (2H, s), 7.86 (1H, d), 8.07 (1H, d), 9.20 (1H, s)	367.3
I-749	2.29 (3H, s), 6.71 (1H, d), 7.17 (1H, t), 7.29 (1H, t), 7.39 (1H, s), 7.42 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.81 (2H, s), 7.87 (1H, d), 8.06 (1H, d), 9.35 (1H, s)	323.3
I-750	7.20 (1H, m), 7.37-7.40 (1H, t), 7.50-7.55 (1H, t), 7.90-8.00 (4H, m), 8.1 (2H, m)	343
I-751	6.69 (2H, d), 7.33-7.41 (3H, m), 7.49 (1H, t), 7.76 (2H, brs), 7.84 (1H, d), 8.04 (1H, d), 9.06 (1H, s)	325
I-752	7.32 (1H, t), 7.40 (2H, brs), 7.78 (2H, brs), 7.82 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.06 (1H, s), 9.34 (1H, s), 12.84 (1H, brs)	349
I-753	7.17 (2H, s), 7.40 (1H, t), 7.52 (1H, t), 7.69-7.74 (4H, m), 7.88 (1H, d), 7.91 (2H, brs), 8.07 (1H, d), 9.95 (1H, s)	388

I-754	2.97 (6H, s), 7.36-7.38 (3H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.62 (2H, d), 8.07 (1H, d), 9.71 (1H, s).	380
I-755	3.17 (3H, d), 7.36 (1H, t), 7.51 (1H, t), 7.62 (2H, d), 7.77 (2H, d), 7.87-7.89 (3H, m), 8.07 (1H, d), 8.22 (1H, m), 9.77 (1H, s).	366
I-756	1.36 (3H, d), 4.67-4.69 (1H, m), 5.13 (1H, d), 6.87 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.36 (1H, t), 7.48-7.52 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.81 (2H, brs), 7.86 (1H, d), 8.07 (1H, d), 9.37 (1H, s).	353
I-757	7.15 (1H, t), 7.34-7.39 (2H, m), 7.50 (1H, t), 7.72-7.73 (1H, m), 7.81 (2H, brs), 7.85-7.87 (2H, m), 8.06 (1H, d), 9.25 (1H, d).	353
I-758	3.62 (3H, s), 3.81 (6H, s), 7.04 (2H, s), 7.37 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.84 (2H, s), 8.07 (1H, m), 9.40 (1H, s)	433.33
I-759	7.31(2H, s), 7.33 (1H, t), 7.35 (1H, t), 7.48 (1H, t), 7.49 (1H, t), 7.80 (1H, d.o.d), 7.87 (1H, d), 7.89 (2H, s), 8.07 (1H, d), 8.09 (1H, s), 9.80 (1H, s)	388.3
I-760	2.24 (3H, s), 7.09 (2H, d), 7.37 (1H, t), 7.49 (3H, m), 7.80 (2H, s), 7.86 (1H, d), 8.07 (1H, d), 9.30 (1H, s)	323.3
I-761	6.93 (1H, d), 7.29 (1H, t), 7.39 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.53 (1H, t), 7.78 (1H, t), 7.86 (1H, d), 7.88 (2H, s), 8.10 (1H, d), 9.71 (1H, s)	343.2
I-762	4.34 (2H, d, J = 6.4Hz), 6.93-6.98 (1H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.29-7.49 (6H, m), 7.65 (2H, brs), 7.79-7.82 (1H, m), 7.98-8.03 (1H, m)	323.26
I-763	2.18 (3H, s), 2.21 (3H, s), 7.02 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.32-7.39 (3H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.78 (2H, brs), 7.87 (1H, d, J = 8.0Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.8Hz), 9.17 (1H, s)	337.24
I-764	3.66 (3H, s), 3.84 (6H, s), 4.01 (3H, s), 6.17 (2H, s), 6.99 (2H, s), 7.12 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.62 (1H, d), 10.42 (1H, s)	429.39
I-765	3.62 (3H, s), 3.81 (6H, s), 3.97 (3H, s), 7.04 (2H, br s), 7.10 (1H, d), 7.32 (1H, t), 7.62 (1H, dd), 7.74 (2H, br s), 9.28 (1H, s)	429.34
I-766	1.37 (9H, s), 3.64 (3H, s), 3.81 (6H, s), 6.00 (2H, br s), 6.94 (2H, s), 6.99 (1H, s), 10.23 (1H, s)	405.39
I-767	3.62 (3H, s), 3.80 (6H, s), 5.28 (2H, s), 6.75 (1H, dd), 7.02 (2H, s), 7.07 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.59 (2H, s), 9.16 (1H, s)	414.31
I-768	1.52 - 1.63 (4H, m), 3.03 - 3.08 (2H, m), 3.43 - 3.47 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.80 (6H, s), 4.40 (1H, t), 5.82 (1H, t), 6.78 (1H, dd), 7.03 (2H, s), 7.07 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.59 (2H, s), 9.17 (1H, s)	486.37
I-769	7.34-7.41 (1H, m), 7.44-7.55 (3H, m), 7.85-7.92 (3H, m), 7.98 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.10 (1H, d, J = 7.8Hz), 9.81 (1H, s)	377.20

I-770	2.0 (2H, m), 2.75-2.9 (4H, m), 7.1 (1H, d), 7.4 (2H, m), 7.5 (2H, m), 7.75 (2H, bs), 7.85 (1H, d), 8.05 (1H, d), 9.2 (1H, s)	349
I-771	7.36 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.5 (1H, m), 7.74 (1H, m), 7.84-7.9 (3H, m), 8.02 (1H, d), 8.07 (1H, d), 9.74 (1H, s)	387
I-772	3.79 (3H, s), 7.07-7.14 (1H, m), 7.21-7.29 (1H, m), 7.32-7.49 (1H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.56-7.64 (1H, m), 7.81 (2H, brs), 7.83-7.89 (1H, m), 8.03-8.09 (1H, m), 9.40 (1H, s)	357.27
I-773	34.39 (2H, d, J = 6.2Hz), 7.04-7.10 (1H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.40-7.51 (3H, m), 7.58-7.61 (1H, m), 7.69 (2H, brs), 7.79-7.82 (1H, m), 7.98-8.08 (1H, m)	391.25
I-774	2.72 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.83 (6H, s), 6.14 (2H, bs), 7.06 (2H, s), 7.28 (1H, t), 7.37 (1H, m), 7.88 (1H, d), 10.36 (1H, s)	413.35
I-775	2.63 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.82 (6H, s), 7.05 (2H, s), 7.27 (2H, m), 7.75 (2H, bs), 7.87 (1H, d), 9.25 (1H, s)	413.36
I-776	3.83 (3H, s), 6.19 (2H, brs), 7.18-7.28 (1H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.45-7.58 (2H, m), 7.83-7.94 (1H, m), 7.98-8.09 (2H, m), 10.15 (1H, s)	357.28
I-777	3.65 (3H, s), 3.82 (6H, s), 6.05 (2H, br), 7.12 (2H, s), 7.37-7.39 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.66-7.68 (2H, m), 8.06 (1H, s), 9.77 (1H, br)	425.38
I-778	7.33 (2H, d), 7.37 (1H, t), 7.50 (1H, t), 7.62 (2H, d), 7.83 (2H, s), 7.88 (1H, d), 8.07 (1H, d), 9.58 (1H, s)	343.2
I-779	2.93 (6H, d), 6.27 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 7.07 (1H, t), 7.26 (1H, m), 7.35 (1H, t), 7.48 (1H, t), 7.63 (2H, s), 7.87 (1H, d), 8.07 (1H, d), 9.15 (1H, s)	352.4
I-780	2.50 (3H, s), 6.78 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.29 (1H, m), 7.36 (1H, t), 7.49 (1H, t), 7.69 (1H, s), 7.81 (2H, s), 7.88 (1H, d), 8.08 (1H, d), 9.45 (1H, s)	355.3
I-781	2.44 (3H, s), 7.24 (2H, d), 7.38 (1H, t), 7.50 (1H, t), 7.56 (2H, d), 7.80 (2H, s), 7.87 (1H, d), 8.07 (1H, d), 9.43 (1H, d)	355.3
I-782	1.49 (9H, s), 6.91 (1H, d), 7.13 (1H, t), 7.38 (2H, m), 7.50 (1H, t), 7.70 (1H, s), 7.77 (2H, s), 7.87 (1H, d), 8.03 (1H, d), 9.22 (1H, s), 9.29 (1H, s)	424.4
I-783	3.57 (3H, s), 3.65 (6H, s), 6.90 (2H, s), 7.49 (2H, t), 7.62 (2H, t), 7.78 (2H, s), 8.14 (2H, d), 9.14 (1H, s)	370.4
I-784	3.23-3.48 (7H, m), 4.00 (3H, s), 7.08-7.11 (1H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.68-7.71 (1H, m), 7.79-7.91 (4H, m), 8.05-8.12 (2H, m), 9.80 (1H, s)	440.33
I-785	3.62 (3H, s), 3.81 (6H, s), 7.04 (2H, s), 7.25 (1H, td), 7.68 (1H, dd), 7.80 (2H, brs), 8.09 (1H, dd), 9.30 (1H, s)	417.29

I-786	1.98 (3H, s), 2.15 (3H, s), 7.15 (H, d), 7.3 (2H, m), 7.4 (H, s), 7.5 (H, t), 7.75 (2H, s), 7.9 (H, d), 8.05 (H, d), 9.1 (H, s), 9.3 (H, s)	380
I-787	7.3 (2H, m), 7.5 (1H, t), 7.85 (3H, m), 8.05 (3H, m), 8.8 (1H, s) and 9.65 (1H, s)	310
I-788	4.89 (2H, s), 6.14 (1H, d), 6.76 (1H, s), 6.88 (2H, m), 7.35 (1H, t), 7.49 (1H, t), 7.74 (2H, s), 7.86 (1H, d), 8.05 (1H, d), 9.03 (1H, s)	324.3
I-789	1.70-1.83 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.30-3.45 (4H, m), 4.00 (3H, s), 7.06-7.10 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.68-7.71 (1H, m), 7.76-7.91 (4H, m), 8.05-8.12 (2H, m), 9.79 (1H, s)	454.31
I-790	4.15 (3H, s), 7.10 (2H, br), 7.25-7.32 (2H, m), 7.60-7.74 (8H, m), 9.73 (1H, br)	385.34
I-791	4.19 (3H, s), 7.24 (2H, br), 7.26-7.34 (3H, m), 7.42-7.46 (1H, m), 7.58-7.64 (3H, m), 7.70 (2H, m), 8.39 (1H, br), 9.63 (1H, br)	385.32
I-792	3.95 (3H, s), 4.20 (3H, s), 7.25-7.30 (1H, d), 7.38-7.45 (2H, m), 7.50-7.55 (1H, t), 7.70-7.75 (1H, d), 7.85-7.95 (3H, m), 8.25 (1H, s), 9.75 (1H, s)	
I-793	4.85 (3H, s), 7.12-7.18 (1H, d), 7.20-7.30 (2H, s), 7.45-7.55 (1H, t), 7.70 (1H, s), 7.75-7.90 (3H, m), 8.12ppm (1H, s), 8.3-8.5 (1H, s), 9.75 (1H, s)	
I-794	(CD3OD/CDCl3): 2.93 (3H, d), 7.21 (2H, d), 7.23 (2H, d), 7.44 (1H, t), 7.50 (1H, t), 7.52 (2H, d), 7.81 (2H, m)	403.4
I-795	3.62 (2H, s), 3.64 (3H, s), 6.79 (1H, d), 7.23 (1H, t), 7.38 (1H, t), 7.48 (1H, s), 7.52 (1H, t), 7.56 (1H, d), 7.80 (2H, s), 7.88 (1H, d), 8.08 (1H, d), 9.40 (1H, s)	381.3
I-796	3.85 (3H, s), 7.00 (1H, dd), 7.28 (2H, brs), 7.35 (1H, d), 7.46 - 7.49 (2H, m), 7.81 (1H, d), 7.82 (2H, brs), 7.93 (1H, d), 8.09 (1H, s), 9.36 (1H, s)	418.23
I-797	1.40 (9H, s), 1.54-1.66 (2H, m), 2.94-3.04 (2H, m), 3.24-3.35 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.82 (1H, brt, J = 5.5Hz), 7.05-7.62 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.68-7.70 (1H, m), 7.77-7.81 (1H, m), 7.81-7.91 (3H, m), 8.05-8.10 (1H, m), 9.80 (1H, s)	539.41
I-798	2.38-2.52 (6H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.58-3.68 (4H, m), 4.04 (3H, s), 7.08-7.12 (1H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.70-7.74 (1H, m), 7.80-7.92 (4H, m), 8.04-8.10 (1H, m), 8.23-8.29 (1H, m), 9.80 (1H, s)	495.39
I-800	1.62-1.74 (2H, m), 2.29-2.41 (6H, m), 3.25-3.36 (2H, m), 3.52-3.61 (4H, m), 4.00 (3H, s), 7.05-7.61 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.68-7.71 (1H, m), 7.73-7.80 (1H, m), 7.81-7.90 (3H, m), 8.00-8.10 (2H, m), 9.78 (1H, s)	509.37

I-801	2.81 (3H, d, J = 5.3Hz), 3.99 (3H, s), 7.04-7.10 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.69-7.71 (1H, m), 7.78-7.91 (1H, m), 7.82-7.91 (3H, m), 7.95-8.00 (1H, m), 8.06-8.10 (1H, m), 9.78 (1H, s)	396.31
I-802	3.85 (3H, s), 7.12-7.18 (3H, m), 7.70-7.85 (8H, m), 9.75 (1H, s)	
I-803	6.45-6.50 (2H, s), 6.95-7.0 (1H, d), 7.30 (1H, s), 7.33-7.37 (1H, d), 7.4 (1H, s), 7.45-7.50 (1H, t), 7.65-7.70 (1H, d), 7.70-7.75 (1H, s), 7.78-7.83 (1H, d), 8.07 (1H, s), 9.75 (2H, m)	
I-804	7.40-7.45 (1H, t), 7.50-7.55 (1H, t), 7.90-7.95 (3H, m), 8.05-8.15 (5H, m)	
I-805	6.60 (1H, d), 6.98-7.05 (1H, d), 7.25-7.30 (2H, s), 7.40ppm (1H, s), 7.5 (1H, d), 7.80-7.90 (3H, m), 7.95-8.00 (2H, d), 9.8-9.9 (1H, s), 10.45 (1H, s)	404
I-806	2.32 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.77 (6H, s), 4.16 (3H, s), 6.97 (2H, s), 7.36 (2H, d), 7.62 (2H, br s), 9.05 (1H, br s)	363.34
I-807	2.40 (3H, d), 3.61 (3H, s), 3.78 (6H, s), 7.00 (2H, s), 7.27 (1H, d), 7.42 (2H, br s), 9.11 (1H, s)	363.34
I-808	7.04-7.15 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.59-7.67 (2H, m), 7.70-7.92 (6H, m), 8.04-8.11 (1H, m), 9.74 (1H, s)	352.27
I-809	6.24 (2H, s), 7.16-7.29 (1H, m), 7.31-7.42 (1H, m), 7.49-7.59 (1H, m), 7.80-7.99 (4H, m), 8.00-8.10 (2H, m), 10.416 (1H, s)	352.23
I-810	7.25 (1H, m), 7.30-7.40 (3H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.75-7.91 (4H, m), 7.99-8.02 (1H, m), 8.04-8.10 (1H, m), 9.51 (1H, s)	352.23
I-811	0.81 (3H, t), 1.19-1.45 (4H, m), 2.79-2.89 (2H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.41-7.55 (3H, m), 7.76-7.91 (4H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 9.79 (1H, s)	444.27
I-812	7.05-7.18 (6H, m), 7.20-7.23 (1H, t), 7.40-7.50 (4H, m), 7.70-7.75 (2H, d), 7.80-7.85 (2H, d), 8.45-8.50 (2H, s), 9.80-9.85 (1H, s), 10.9 (1H, s)	482
I-813	7.05-7.20 (8H, m), 7.35-7.50 (4H, m), 7.70-7.75 (2H, d), 7.80-7.85 (2H, d), 9.90-9.95 (1H, s)	480
I-814	7.14 (2H, brs), 7.27 (1H, td), 7.69 - 7.74 (5H, m), 7.90 (2H, brs), 8.11 (1H, dd), 9.92 (1H, s)	406.22
I-815	3.51 (2H, s), 6.79 (1H, d), 7.21 (1H, t), 7.36 (1H, t), 7.47 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.80 (2H, s), 7.87 (1H, d), 8.07 (1H, d), 9.38 (1H, s), 12.27 (1H, s)	367.3
I-816	3.48 (2H, s), 7.20 (2H, d), 7.34 (1H, t), 7.38 (1H, t), 7.48 (1H, t), 7.50 (2H, d), 7.79 (2H, s), 7.87 (1H, d), 8.06 (1H, d), 9.35 (1H, s), 12.18 (1H, s)	367.3
I-817	2.42 (3H, s), 7.25 (2H, s), 7.29 (2H, m), 7.42 (1H, t), 7.49 (2H, bs), 7.77 (1H, dd), 8.06 (1H, s), 9.62 (1H, s)	352.24

I-818	1.5-1.6 (2H, m), 2.2-2.3 (6H, m), 2.8-2.9 (2H, m), 3.45-3.5 (4H, m), 6.2 (2H, s), 7.35-7.7 (5H, m), 8.0-8.1 (3H, m), 8.25 (1H, s) and 10.4 (1H, s)	515
I-819	2.91-3.10 (4H, m), 3.61-3.71 (4H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 7.49-7.59 (2H, m), 7.75-7.60 (1H, m), 7.85-7.93 (3H, m), 8.08-8.10 (1H, m), 8.19-8.21 (1H, m), 9.89 (1H, s).	458.24
I-820	3.3 (6H, s), 7.4 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.78-7.8 (2H, m), 7.88-7.9 (3H, m), 8.1 (1H, m) and 10.5 (1H, s)	416
I-821	1.3-1.4 (2H, m), 1.5-1.6 (4H, m), 2.8-2.9 (4H, m), 7.4 (1H, m), 7.5 (H, m), 7.6-7.65 (2H, m), 7.78-7.8 (2H, m), 7.9-7.95 (3H, m), 8.1 (1H, d), 10.05 (H, s)	456
I-822	2.22-2.38 (6H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.42-3.53 (4H, m), 6.21 (2H, brs), 7.35-7.42 (1H, m), 7.49-7.68 (4H, m), 7.98-8.12 (3H, m), 8.29 (1H, brs), 10.40 (1H, brs)	501.28
I-823	2.24-2.38 (6H, m), 2.91-3.00 (2H, m), 3.43-3.50 (4H, m), 7.28-7.56 (5H, m), 7.75-7.81 (4H, m), 8.04-8.10 (1H, m), 8.11-8.18 (1H, m), 9.79 (1H, s)	501.29
I-824	1.61 (6H, d), 5.59 (1H, m), 7.16 (2H, bs), 7.28 (5H, m), 7.42 (1H, t), 7.66 (2H, m), 7.81 (1H, m), 8.14 (1H, t), 9.54 (1H, s)	413.39
I-825	3.63 (3H, s), 3.79 (6H, s), 5.83 (2H, s), 7.13 (3H, m), 7.36 (2H, t), 7.68 (2H, d), 9.57 (1H, s), 9.68 (1H, s)	385.4
I-826	3.60 (3H, s), 3.80 (6H, s), 7.00 (2H, s), 7.15 (1H, t), 7.37 (4H, m), 7.63 (2H, d), 9.01 (1H, s), 9.40 (1H, s)	385.4
I-827	2.8-2.9 (4H, m), 3.6-3.7 (4H, m), 7.4 (H, m), 7.5 (H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.75-7.8 (2H, m), 7.9-7.95 (2H, m, NH), 8.1 (H, m) and 10.1 (H, s)	458
I-828	2.40-2.55 (3H, d), 7.25-7.30 (1H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.48-7.55 (2H, m), 7.78-7.91 (4H, m), 8.06-8.15 (2H, m), 9.79 (1H, s)	402.24
I-829	7.13 (2H, s), 7.35-7.39 (3H, m), 7.45-7.48 (1H, m), 7.65 (2H, br), 7.68-7.74 (6H, m), 8.03 (1H, br), 9.84 (1H, br)	414
I-830	1.20-1.46 (6H, m), 2.15-2.39 (6H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 7.26-7.55 (5H, m), 7.76-7.93 (4H, m), 8.05-8.18 (2H, m), 9.80 (1H, s)	499.33
I-831	2.4 (3H, d), 7.15 (H, m), 7.4 (H, m), 7.5 (H, m), 7.7 (2H, m), 7.75 (2H, m), 7.9 (3H, m), 8.05 (H, m) and 9.95 (H, s)	402,
I-832	2.14 (3H, s), 2.23-2.42 (4H, m), 2.92-3.02 (4H, m), 6.21 (2H, s), 7.34-7.48 (2H, m), 7.50-7.58 (1H, m), 7.65-7.71 (1H, m), 8.00-8.10 (3H, m), 8.28-8.31 (1H, m), 10.40 (1H, s)	471.27

I-833	2.14 (3H, s), 2.33-2.43 (4H, m), 2.93-3.03 (4H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.49-7.58 (2H, m), 7.71-7.79 (1H, m), 7.81-7.91 (3H, m), 8.09-8.12 (1H, m), 8.19-8.24 (1H, m), 9.86 (1H, s)	471.31
I-834	2.08 (6H, s), 2.25-2.32 (2H, m), 2.88- 2.98 (2H, m), 7.28-7.58 (5H, m), 7.78-7.92 (4H, m), 8.02-8.16 (2H, m), 9.79 (1H, s)	459.37
I-835	7.44 (2H, brs), 7.65 - 7.69 (4H, m), 7.74 - 7.88 (3H, m), 8.05 (1H, d), 8.36 (1H,ds), 9.22 (1H, d)	382.29
I-836	3.65-3.72 (2H, m), 3.95-4.00 (2H, t), 4.80-4.85 (1H, t), 6.85-6.95 (4H, m), 7.55-7.70 (4H, dd), 9.0 (1H,s)	448
I-837	1.37 (3H, t), 4.66 (2H, q), 5.91 (2H, s), 7.30 (2H, m), 7.39 (2H, br s), 7.47 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.69 (2H, m), 8.02 (1H, d), 8.08 (1H, s), 10.75 (1H, s)	399.29
I-838	7.21 (2H, s), 7.47 (2H, brs), 7.73 - 7.75 (2H, m), 7.83 - 7.85 (2H, m), 8.02 - 8.06 (2H, m), 10.07 (1H,brs), 12.96 (1H, brs)	432.20
I-839	3.13-3.54 (4H, m), 5.02 (2H, s), 6.21-6.40 (1H, m), 7.00-7.18 (2H, m), 7.20-7.50 (6H, m), 7.60-8.23 (5H, m), 9.50-9.60 (1H, m)	525.3
I-840	2.86 (3H, brs), 6.60-6.70 (1H, m), 7.15 (2H, brs), 7.56-7.93 (7H, m), 8.28-8.40 (1H,m), 9.69 (1H, s)	362.32
I-841	1.81 (4H, m), 2.67-2.72 (4H, m), 7.14 (2H, s), 7.52 (2H, br), 7.63-7.70 (4H, m), 9.81 (1H, s)	392.2
I-842	7.14-7.16 (3H, m), 7.45-7.49 (6H, m), 7.67-7.73 (4H, m), 9.68 (1H, s), 11.36 (1H, br)	430.3
I-843	6.57 (2H, s), 7.32 (2H, m), 7.82-7.88 (4H, m), 9.54 (1H, br)	373.2
I-844	3.4-3.7 (10H, m), 4.4-4.5 (2H, s), 7.1-7.2 (4H, m), 7.4-7.5 (1H, d), 7.70-7.75 (2H, d), 7.80-7.85 (2H, d), 9.45-9.55 (2H, s), 10.0 (1H,s)	516
I-845	2.8 (3H, s), 3.0-3.4 (10H, m), 4.2-4.3 (2H, s), 7.1-7.2 (2H, d), 7.2-7.25 (1H, d), 7.4-7.45 (2H, d), 7.70-7.75 (2H, d), 7.80-7.85 (2H, d), 10.0 (1H,s)	530
I-846	4.40 (2H, s), 7.05-7.10 (2H, d), 7.15 (2H, s), 7.35-7.45 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.70-7.75 (2H, d), 7.85-7.90 (2H, d), 10.0 (1H,s)	461
I-847	7.13 (2H, br s), 7.74 (4H, m), 7.83 (2H, s), 8.06 (1H, d), 8.17 (1H, d), 9.78 (1H, s)	367.2
I-848	3.15 - 3.19 (2H, m), 3.41 - 3.47 (2H, m), 7.00 - 7.03 (2H, m), 7.10 (2H, s), 7.63 - 7.68 (2H, m), 7.76 - 7.79 (4H, m), 8.30 (1H, brs), 9.43 (1H, s)	502.32
I-853	7.15 (2H, s), 7.54 - 7.58 (1H, m), 7.72 - 7.80 (5H, m), 7.99 - 8.04 (2H, m), 8.10 - 8.12 (3H, m), 8.64 (1H, d), 9.70 (1H, s)	382.32
I-854	7.16 (2H, s), 7.72 (2H, d), 7.79 (2H, d), 8.00 (1H, d), 8.29 (2H, brs), 8.37 (1H, d), 8.86 (1H, s), 9.88 (1H, s)	389.24

I-855	2.80 (3H, d), 7.10 (2H, s), 7.42 (2H, brs), 7.68 - 7.74 (2H, m), 7.83 - 7.85 (2H, m), 7.92 - 7.94 (2H, m), 8.45 (1H, brs), 10.00 (1H, brs), 11.99 (1H, brs)	445.32
I-852	2.25ppm (3H, s), 3.95ppm (3H, s), 7.6-7.8ppm (4H, m), 7.8-7.9ppm (2H, s), 7.90-7.95ppm (2H, d), 10.0ppm (1H, s)	436
I-851	1.44 (3H, t), 4.78 (2H, q), 7.29 (5H, m), 7.45 (1H, t), 7.62 (3H, m), 7.79 (1H, bs), 8.19 (1H, m), 9.67 (1H, s)	
I-849	5.75 (2H, s), 7.21 (5H, m), 7.25 (1H, t), 7.45 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.62 (2H, d), 8.00 (1H, s), 8.32 (1H, d)	371.4
I-850	6.01 (2H, s), 7.20 (2H, m), 7.28 (2H, s), 7.44 (1H, br s), 7.64 (1H, br s), 7.76 (2H, d), 7.93 (2H, d), 10.98 (1H, s), 12.85 (1H, s)	371.4
I-856	4.31 (2H, s), 7.08 (2H, s), 7.20 (2H, m), 7.30 (5H, m), 7.72 (4H, m), 7.79 (1H, d), 8.02 (1H, d), 9.78 (1H, s)	423.4
I-857	3.07-3.18 (2H, m), 3.49-3.51 (2H, m), 6.36-6.43 (1H, m), 7.10-7.17 (2H, m), 7.60-8.21 (8H, m), 9.62 (1H, brs).	391.3
I-858	2.45 (3H, d), 7.16 (2H, s), 7.80 (2H, s), 7.86 (2H, d), 8.20 - 8.21 (3H, m), 8.93 (1H, s), 9.93 (1H, s)	403.23
I-859	7.14 (2H, s), 7.58 (3H, d), 7.74 (4H, m), 7.94 (2H, s), 8.16 (3H, m), 8.45 (1H, d), 9.78 (1H, s)	409.3
I-864	3.33-3.61 (4H, m), 4.76-4.86 (1H, m), 6.70-6.76 (1H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.65-7.87 (7H, m), 8.28-8.35 (1H, m), 9.69 (1H, s)	392.28
I-860	2.86 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.37-3.41 (2H, m), 3.80-3.85 (2H, m), 7.16 (2H, s), 7.49 (2H, s), 7.58-7.60 (2H, m), 7.67 (1H, t J 5.8 Hz), 7.72-7.74 (2H, m), 9.36 (1H, br), 9.76 (1H, br)	425.3
I-861	2.81 (3H, s), 3.12-3.25 (4H, m), 3.48-3.51 (2H, m), 3.86-3.90 (2H, m), 7.00 (2H, s), 7.13 (2H, s), 7.62-7.64 (2H, m), 7.71-7.75 (2H, m), 9.65 (1H, s), 9.78 (1H, br)	437.3
I-862	3.05 (3H, d J 5.0 Hz), 7.14 (2H, s), 7.49 (2H, s), 7.57-7.59 (2H, m), 7.71-7.74 (2H, m), 9.74 (1H, br)	368.3
I-863	7.11 (2H, s), 7.23 (2H, s), 7.69 (4H, m), 9.70 (1H, br)	373.2
I-865	3.17 - 3.20 (2H, m), 3.84 - 3.90 (2H, m), 6.85 - 6.91 (4H, m), 7.64 - 7.67 (2H, m), 7.74 - 7.76 (2H, m), 9.31 (1H, s)	447.29
I-866	1.95 (1H, m), 2.2 (1H, m), 3.1 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.35 (1H, m), 3.45 (1H, m), 4.6 (1H, brs), 6.7 (1H, brs, ar), 7.2 (2H, brs), 7.7-7.95 (4H, m), 8.1 (1H, brs), 8.4 (1H, brs), 8.4 (1H, s), 9.2 (1H, brs) 9.45 (1H, s)	417

I-867	1.49 (3H, brd, J = 5.9Hz), 5.20-5.35 (1H, m), 6.72-6.80 (1H, m), 7.10-7.80 (10H, m), 8.09-8.30 (2H, m), 9.68 (1H, s)	452.3
I-868	1.86-2.20 (2H, m), 3.35-3.60 (2H, m), 4.58-4.80 (1H, m), 6.40, 6.80, 1H, brsX2), 7.16-7.58 (10H, m), 7.68-7.90 (4H, m), 8.12-8.38 (2H, m), 9.74 (1H, s)	482.4
I-869	2.64 (3H, s), 4.18 (2H, t), 6.95 (4H, s), 7.66 (2H, d), 7.76 (2H, d), 8.42 (2H, brs), 9.36 (1H, s)	461.3
I-870	0.9-1.9 (4H, m), 2.6-3.1 (4H, m), 3.8 (1H, m, CH), 4.3 (, (2H, brs), 6.8 (1H, s), 7.1 (2H, brs) 7.7-7.9 (6H, m), 8.4 (1H, s), 9.7 (1H, s)	431
I-871	4.39-4.68 (2H, m), 6.70-6.83 (1H, m), 7.10-7.48 (6H, m), 7.60-7.84 (5H, m), 8.09-8.39 (2H, m), 9.69(1H, s)	438
I-872	2.69 (6H, brs), 4.22 (2H, t), 6.96 - 7.05 (4H, m), 7.11 (2H, s), 7.67 (2H, d), 7.77 (2H, d), 9.46 (1H, s)	475.3

B) 生物數據：

實例 1：FLT-3 之抑制作用：

使用放射計過濾器結合分析篩選化合物抑制 FLT-3 活性之能力。此分析追蹤 ^{33}P 併入受質聚 (Glu, Tyr) 4:1 (pE4Y) 之量。反應在含 100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl_2 、25 mM NaCl、1 mM DTT、0.01% BSA 及 2.5% DMSO 之溶液中進行。該分析中之最終受質濃度為 90 μM ATP 及 0.5 毫克/毫升 pE4Y (均得自 Sigma 化學公司，聖路易，MO)。化合物之終濃度一般在 0.01 至 5 μM 之間。典型上，藉由自試驗化合物之 10 mM DMSO 料液製備連續稀釋進行 12-點滴定。反應在室溫進行。

製備兩個分析溶液。溶液 1 含 100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl_2 、25 mM NaCl、1 毫克/毫升 pE4Y 及 180 μM ATP (各反應含 0.3 μCi 之 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$)。溶液 2 含 100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl_2 、25 mM NaCl、2 mM DTT、0.02% BSA

及 3 nM FLT-3。此分析在 96 洞盤上藉混合 50 微升各溶液 1 及 2.5 毫升試驗化合物而進行。反應以溶液 2 起始。在室溫培育 20 分鐘後，反應藉含 50 微升之含 0.4 mM ATP 之 20% TCA 終止。所有反應體積接著移至過濾盤中並以 5% TCA 藉得自 TOMTEC (Hamden, CT) 之 Harvester9600 洗滌。藉 Packard TopCount 微盤閃爍計數器 (Meriden, CT) 分析 ^{33}P 併入 pE4Y 之量。該數據使用 Prism 軟體套入獲得 IC_{50} 或 K_i 。

通常，本發明化合物(包含表 1 之化合物)可有效抑制 FLT-3。

實例 2：c-KIT 之抑制作用：

使用放射計過濾器結合分析篩選化合物抑制 c-KIT 活性之能力。此分析追蹤 ^{33}P 併入受質聚 (Glu, Tyr) 4:1 (pE4Y) 之量。反應在含 100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl_2 、25 mM NaCl、1 mM DTT、0.01% BSA 及 2.5% DMSO 之溶液中進行。該分析中之最終受質濃度為 700 μM ATP 及 0.5 毫克/毫升 pE4Y (均得自 Sigma 化學公司，聖路易，MO)。化合物之終濃度一般在 0.01 至 5 μM 之間。典型上，藉由自試驗化合物之 10 mM DMSO 料液製備連續稀釋進行 12-點滴定。反應在室溫進行。

製備兩個分析溶液。溶液 1 含 100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl_2 、25 mM NaCl、1 毫克/毫升 pE4Y 及 1.4 mM ATP (各反應含 0.5 μCi 之 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$)。溶液 2 含 100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl_2 、25 mM NaCl、2 mM DTT、0.02% BSA 及 25 nM c-KIT。此分析在 96 洞盤上藉混合 33 微升溶液 1 及 1.65 微升試驗化合物而進行。反應以 33 微升溶液 2 起始。在

室溫培育20分鐘後，反應藉50微升之含0.2 mM ATP之10% TCA終止。所有反應體積接著移至過濾盤中並以5% TCA藉得自TOMTEC (Hamden, CT)之Harvester9600洗滌。藉Packard TopCount微盤閃爍計數器(Meriden, CT)分析³³P併入pE4Y之量。該數據使用Prism軟體套入獲得IC₅₀或K_i。

通常，本發明化合物(包含表1之化合物)可有效抑制c-KIT。

實例3：GSK-3之抑制作用：

使用標準偶合酵素系統(Fox等人, (1998)蛋白質科學, 7, 2249)篩選化合物抑制GSK-3 β (AA 1-420)活性之能力。反應在含100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、25 mM NaCl、300 μ M NADH、1 mM DTT及1.5% DMSO之溶液中進行。該分析中之最終受質濃度為20 μ M ATP (Sigma化學公司, 聖路易, MO)及300 μ M肽(American Peptide, Sunnyvale, CA)。反應在30°C及20 nM GSK-3 β 進行。偶合酵素系統之成分終濃度為2.5 mM磷苯酚丙酮酸酯、300 μ M NADH、30微克/毫升丙酮酸酯激酶及10微克/毫升乳酸酯脫氫酶。

製備含所有上述試劑之分析料液緩衝溶液，但ATP及相關試驗化合物除外。該分析緩衝溶液(175微升)於96洞盤中以5微升終濃度在0.002 μ M至30 μ M間之相關試驗化合物在30°C培育10分鐘。典型上，於子盤上藉試驗化合物之DMSO製備連續稀釋(自10 mM試驗化合物料液開始)製備12點滴定。反應藉添加20微升ATP (終濃度20 μ M)起始反應。使用分子裝置Spectramax盤讀取機(Sunnyvale, CA)在30°C讀取10分鐘獲得反應速率。以抑制劑濃度作為函數自該速率數據測定

K_i 值。

通常，本發明化合物(包含表1之化合物)可有效抑制 GSK-3。

實例4：CDK-2之抑制作用：

使用標準偶合酵素系統(Fox等人,(1998)蛋白質科學, 7, 2249)篩選化合物抑制CDK-2/胞轉蛋白A之能力。反應在100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM $MgCl_2$ 、25 mM NaCl、1 mM DTT 及1.5% DMSO中進行。該分析中之最終受質濃度為100 μ M ATP (Sigma化學公司)及100 μ M 肽(American Peptide, Sunnyvale, CA)。在30°C及25 nM CDK-2/胞轉蛋白A中進行分析。偶合酵素系統之成分終濃度為2.5 mM磷苯酚丙酮酸酯、350 μ M NADH、30微克/毫升丙酮酸酯激酶及10微克/毫升乳酸酯脫氫酶。

製備含所有上述試劑之分析料液緩衝溶液，但CDK-2/胞轉蛋白A、DTT及相關試驗化合物除外。56微升試驗反應置於384洞盤上接著添加1微升含試驗化合物之2 mM DMSO料液(化合物終濃度為30 μ M)。該盤在30°C培育約10分鐘且藉添加10微升酵素(終濃度25 nM)起始反應。使用BioRad Ultramark盤讀取機(Hercules, CA)在30°C讀取5分鐘獲得反應速率。依據標準方法測定 K_i 值。

通常，本發明化合物(包含表1之化合物)可有效抑制 CDK-2。

實例5：SRC之抑制作用：

使用放射活性為準之分析或分光計分析評估化合物作為

人類 Src 激酶之抑制劑之能力。

Src 抑制分析 A：放射活性為準之分析

分析該化合物作為自桿病毒細胞表現並純化之全長重組人類 Src 激酶(得自 Upstate 生物技術公司，批次編號 14-117)之抑制劑之能力。藉由測定 ^{33}P 自 ATP 併入組合物(Glu:Tyr=4:1) (Sigma，批次編號 P-0275)之隨機聚 Glu-Tyr 聚合物受質之酪胺酸中之量而追蹤 Src 激酶活性。下列為分析成分之終濃度：0.05 M HEPES (pH 7.6)、10 mM MgCl_2 、2 mM DTT、0.25 毫克/毫升 BSA、10 μM ATP (每反應 1-2 μCi ^{33}P -ATP)、5 毫克/毫升聚 Glu-Tyr 及 1-2 單位之重組人類 Src 激酶。典型分析中，除 ATP 以外之所有反應成分預混合並加入分析盤洞中。於洞中添加溶於 DMSO 之抑制劑，獲得最終 DMSO 濃度為 2.5%。該分析盤在 30°C 培育 10 分鐘後，以 ^{33}P -ATP 起始反應。反應 20 分鐘後，反應以 150 微升含 20 mM Na_3PO_4 之 10% 三氯乙酸(TCA)驟冷。驟冷之樣品接著移至插在過濾器盤真空歧管上之 96-洞過濾器盤(Whatman，UNI-過濾器 GF/F 玻璃纖維過濾器，批次編號 7700-3310)中。過濾器盤以含 20 mM Na_3PO_4 之 10% TCA 洗滌 4 次接著以甲醇洗滌 4 次。接著於各洞中添加 200 微升閃爍流體。密封該盤且在 TopCount 閃爍計數器上定量與該過濾器相關之放射活性量。併入之放射活性以抑制劑濃度為函數作圖。該數據套入競爭性抑制動力學模型中獲得化合物之 K_i 。

Src 抑制分析 B：分光計分析

藉聚 Glu-Tyr 受質之人類重組 Src 激酶-催化之磷醯化作用

自 ATP 產生之 ADP 使用偶合酵素分析 (Fox 等人, (1998) 蛋白質科學, 7, 2249) 定量。此分析中, 對該激酶反應中產生之每分子 ADP 使一分子 NADH 氧化成 NAD。NADH 之消失宜在 340 nm 追蹤。

下列為分析成分之終濃度: 0.025 M HEPES (pH 7.6)、10 mM MgCl_2 、2 mM DTT、0.25 毫克/毫升聚 Glu-Tyr 及 25 nM 重組人類 Src 激酶。偶合酵素系統之成分終濃度為 2.5 mM 磷苯酚丙酮酸酯、200 μM NADH、30 微克/毫升丙酮酸酯激酶及 10 微克/毫升乳酸酯脫氫酶。

典型分析中, 除 ATP 以外之所有反應成分預混合並加入分析盤洞中。於洞中添加溶於 DMSO 之抑制劑, 獲得最終 DMSO 濃度為 2.5%。該分析盤在 30°C 培育 10 分鐘後, 以 100 μM ATP 起始反應。隨時間改變之在 340 nm 之吸收度在分子裝置盤讀取機上追蹤。速率數據以抑制劑濃度為函數作圖並套入競爭性抑制動力學模型中獲得化合物之 K_i 。

通常, 本發明化合物(包含表 1 化合物)可有效抑制 SRC。

實例 6: SYK 之抑制作用:

使用標準偶合酵素 (Fox 等人, (1998) 蛋白質科學, 7, 2249) 篩選化合物抑制 Syk 之能力。反應在 100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl_2 、25 mM NaCl、1 mM DTT 及 1.5% DMSO 中進行。該分析中之最終受質濃度為 200 μM ATP (Sigma 化學公司) 及 4 μM 聚 Gly-Tyr 肽 (Sigma 化學公司)。在 30°C 及 200 nM Syk 中進行分析。偶合酵素系統之成分終濃度為 2.5 mM 磷苯酚丙酮酸酯、300 μM NADH、30 微克/毫升丙酮酸酯激

酶及10微克/毫升乳酸酯脫氫酶。

製備含所有上述試劑之分析料液緩衝溶液，但Syk、DTT及相關試驗化合物除外。56微升試驗反應置於96洞盤上接著添加1微升含試驗化合物之2 mM DMSO料液(化合物終濃度為30 μ M)。該盤在30°C預培育約10分鐘且藉添加10微升酵素(終濃度25 nM)起始反應。使用BioRad Ultramark盤讀取機(Hercules, CA)在30°C讀取5分鐘獲得反應速率並依據標準方法測定 K_i 值。

通常，本發明化合物(包含表1之化合物)可有效抑制SYK。

實例7：FMS之抑制作用：

使用放射計過濾器結合分析篩選化合物抑制FMS活性之能力。此分析追蹤 ^{33}P 併入受質聚(Glu, Tyr) 4:1 (pE4Y)之量。反應在含100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl_2 、25 mM NaCl、1 mM DTT、0.01% BSA及2.5% DMSO之溶液中進行。該分析中之最終受質濃度為90 μ M ATP及0.5毫克/毫升pE4Y (均得自Sigma化學公司，聖路易，MO)。化合物之終濃度一般在0.01至5 μ M之間。典型上，藉由自試驗化合物之10 mM DMSO料液製備連續稀釋進行12-點滴定。反應在室溫進行。

製備兩個分析溶液。溶液1含100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl_2 、25 mM NaCl、1毫克/毫升pE4Y及180 μ M ATP (各反應含0.3 μ Ci之 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{ATP}$)。溶液2含100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl_2 、25 mM NaCl、2 mM DTT、0.02% BSA及3 nM FMS。此分析在96洞盤上藉混合50微升各溶液1及

2.5毫升試驗化合物而進行。反應以溶液2起始。在室溫培育20分鐘後，反應藉50微升之含0.4 mM ATP之20% TCA終止。所有反應體積接著移至過濾盤中並以5% TCA藉得自TOMTEC (Hamden, CT)之Harvester9600洗滌。藉Packard TopCount微盤閃爍計數器(Meriden, CT)分析³³P併入pE4Y之量。該數據使用Prism軟體套入獲得IC₅₀或K_i。

通常，本發明化合物(包含表1之化合物)可有效抑制FMS。

實例8：Rock抑制分析：

使用標準偶合酵素系統(Fox等人, (1998)蛋白質科學, 7, 2249)篩選化合物抑制ROCK I (AA 6-553)活性之能力。反應在含100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、25 mM NaCl、2 mM DTT及1.5% DMSO之溶液中進行。該分析中之最終受質濃度為45 μM ATP (Sigma化學公司, 聖路易, MO)及200 μM肽(American Peptide, Sunnyvale, CA)。反應在30°C及45 nM ROCK I進行。偶合酵素系統之成分終濃度為2.5 mM 磷苯酚丙酮酸酯、350 μM NADH、30微克/毫升丙酮酸酯激酶及10微克/毫升乳酸酯脫氫酶。

某些本發明化合物發現可抑制ROCK。

實例9：JAK3抑制分析

藉G. R. Brown等人, 生物有機醫藥化學通訊, 2000, 卷10, 第575-579頁所述之方法依下列方式分析化合物之JAK抑制作用。於Maxisorb盤(在4°C預先以聚(Glu, Ala, Tyr) 6:3:1塗佈接著以磷酸鹽緩衝之食鹽水0.05%及Tween (PBST)洗滌)中, 添加2 μM ATP、5 mM MgCl₂及化合物之DMSO溶液。

反應以JAK酵素起始且該盤在30℃培育60分鐘。該盤接著以PBST洗滌，添加100微升HRP-共軛之4G10抗體，且該盤在30℃培育90分鐘。該盤再度以PBST洗滌，添加100微升TMB溶液，且該盤在30℃又培育30分鐘。添加硫酸(100微升之1M)停止反應且該盤在450 nm讀取獲得光學密度用以分析測定 K_i 值。

化合物經試驗並發現可抑制JAK-3。

PDK-1抑制分析：

使用放射活性-磷酸酯併入分析(Pitt及Lee, 生物分子篩選期刊(1996)1, 47)篩選化合物抑制PDK-1之能力。該分析在100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM $MgCl_2$ 、25 mM NaCl、2 mM DTT之混合物中進行。此分析中受質終濃度為40 μ M ATP (Sigma化學公司)及65 μ M 肽(PDKtide, Upstate, Lake Placid, NY)。分析在30℃及25 nM PDK-1中在約27.5 nCi/微升之 $[\gamma\text{-}^{32}P]$ ATP (Amersham醫藥生物科技公司, Amersham, UK)存在下進行。製備含所有上述試劑之分析料液緩衝溶液，但ATP及相關試驗化合物除外。15微升該料液溶液置入96洞盤中接著添加1微升含試驗化合物(化合物終濃度25 μ M，DMSO終濃度5%)之0.5 mM DMSO料液。該盤在30℃預培育約10分鐘並藉添加4微升ATP(終濃度40 μ M)起始反應。

10分鐘後藉添加100微升100 mM磷酸、0.01% Tween-20終止反應。磷酸纖維素96洞盤(Millipore, 批次編號MAPHNOB50)以100微升100 mM磷酸、0.01% Tween-20處理後，添加反應混合物(100微升)。使斑點浸漬至少5分鐘後，

進行洗滌步驟(4 x 200微升100 mM磷酸、0.01% Tween-20)。
乾燥後，於洞中添加20微升Optiphas 'SuperMix'液體閃爍混合液(Perkin Elmer)後，進行閃爍計數(1450 Microbeta液體閃爍計數器, Wallac)。

相對含該分析混合物及DMSO但無試驗化合物之標準洞顯示大於50%抑制作用之化合物予以滴定以測定IC₅₀值。

本發明化合物經試驗並發現可抑制PDK-1。

伍、中文發明摘要：

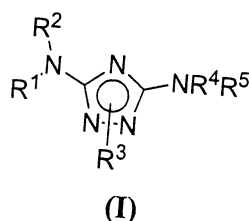
本發明係關於蛋白質激酶抑制劑。本發明亦提供包括本發明化合物之醫藥組合物，以及使用該組合物治療各種疾病之方法。

陸、英文發明摘要：

The present invention relates to inhibitors of protein kinases. The invention also provides pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention and methods of using the compositions in the treatment of various disorders.

拾、申請專利範圍：

1. 一種下式(I)之化合物或其醫藥可接受性鹽，



其中 R^1 為氫或 $Y-R'$ ，其中 Y 為視情況取代之 C_{1-6} 次烷基鏈，其中至多二個亞甲基單元為視情況且獨立以 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR-$ 、 $-OCO-$ 、 $-COO-$ 或 $-CO-$ 置換；

各次出現之 R 係獨立為氫或視情況取代之 C_{1-6} 脂族基；且各次出現之 R' 係獨立為氫或選自 C_{1-6} 脂族基、3-8員飽和、部分不飽和或完全不飽和之具有0-3個獨立選自氮、氧或硫之雜原子之單環狀環，或8-12員飽和、部分不飽和或完全不飽和之具有0-5個獨立選自氮、氧或硫之雜原子之雙環狀環系統之視情況經取代之基；或 R 及 R' 、二個出現之 R 或二個出現之 R' 與其所鍵結之原子一起形成具有0-4個選自氮、氧或硫雜原子之視情況取代之3-12員飽和、部分不飽和或完全不飽和之單環狀或雙環狀環；

R^2 為 $-(T)_nAr^1$ 或 $-(T)_nCy^1$ ，其中 T 為視情況取代之 C_{1-4} 次烷基鏈，其中 T 之一亞甲基單元係視情況以 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-CONRNR-$ 、 $-NRCONR-$ 、 $-OCONR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PO-$ 、 $-PO_2-$ 或 $-POR-$ 置換； n 為0或1； Ar^1 為選自具有

0-5個獨立選自氮、氧或硫之雜原子之5-6員單環狀或8-12員雙環狀環之視情況取代之芳基；且Cy¹為選自具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之3-7-員飽和或部分飽和單環狀環，或具有0-5個獨立選自氮、氧或硫雜原子之8-12員飽和或部分飽和雙環狀環系統之視情況取代之基，

或R¹及R²與氮一起形成具有1-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之視情況取代之5-8員雜環基或雜芳基環，

其中Ar¹、Cy¹或由R¹及R²一起形成之任何環，係各視情況獨立以x個獨立出現之Q-R^x取代；其中x為0-5，Q為一鍵或為C₁-C₆次烷基鏈，其中Q之至多二個亞甲基單元係視情況以-NR-、-S-、-O-、-CS-、-CO₂-、-OCO-、-CO-、-COCO-、-CONR-、-NRCO-、-NRCO₂-、-SO₂NR-、-NRSO₂-、-CONRNR-、-NRCONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRSO₂NR-、-SO-、-SO₂-、-PO-、-PO₂-或-POR-置換；且各次出現之R^x係獨立為R'、鹵素、NO₂、CN、OR'、SR'、N(R')₂、NR'COR'、NR'CONR'₂、NR'CO₂R'、COR'、CO₂R'、OCOR'、CON(R')₂、OCON(R')₂、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、NR'SO₂R'、NR'SO₂N(R')₂、COCOR'或COCH₂COR'；

R³係在環之1-或2-位置處與氮原子鍵結，且為(L)_mAr²或(L)_mCy²；其中L為視情況取代之C₁₋₄次烷基鏈，其中L之一個亞甲基單元係視情況以-NR-、-S-、-O-、-CS-、-CO₂-、-OCO-、-CO-、-COCO-、-CONR-、-NRCO-、-NRCO₂-、-SO₂NR-、-NRSO₂-、-CONRNR-、-NRCONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRSO₂NR-、-SO-、-SO₂-、-PO-、-PO₂-或-POR-

置換； m 為0或1； Ar^2 為選自具有0-5個獨立選自氮、氧或硫雜原子之5-6員單環狀或8-12員雙環狀環之視情況取代之芳基；且 Cy^2 為選自具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之3-7員飽和或部分不飽和單環狀環或具有0-5個獨立選自氮、氧或硫雜原子之8-12員飽和或部分不飽和雙環狀環系統之視情況取代之基，其中 Ar^2 及 Cy^2 各視情況獨立以 y 個出現之 $Z-R^Y$ 取代；其中 y 為0-5， Z 為一鍵或為 C_{1-6} 次烷基鏈，其中 Z 之至多二個亞甲基單元視情況以- NR -、- S -、- O -、- CS -、- CO_2 -、- OCO -、- CO -、- $COCO$ -、- $CONR$ -、- $NRCO$ -、- $NRCO_2$ -、- SO_2NR -、- $NRSO_2$ -、- $CONRNR$ -、- $NRCONR$ -、- $OCONR$ -、- $NRNR$ -、- $NRSO_2NR$ -、- SO -、- SO_2 -、- PO -、- PO_2 -或- POR -置換；且各次出現之 R^Y 係獨立為 R' 、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'COR'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 COR' 、 CO_2R' 、 $OCOR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $OCON(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $COCOR'$ 或 $COCH_2COR'$ ；

R^4 為氫或 C_{1-6} 烷基，其條件為當 R^5 為氫時， R^4 亦為氫；

R^5 為氫；或 R^3 及 R^5 一起形成選自具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之5-7員飽和、部分不飽和或全部不飽和單環狀環或具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之8-10員飽和、部分不飽和或全部不飽和雙環狀環系統之視情況取代之基；且

其中 R^3 及 R^5 一起形成之任何環係視情況以至多五個選自 $W-R^W$ 之取代基取代；其中 W 為一鍵或為 C_1-C_6 次烷基

鏈，其中W之至多二個亞甲基單元為視情況且獨立由
 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、
 $-CONR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、
 $-CONRNR-$ 、 $-NRCONR-$ 、 $-OCONR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、
 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PO-$ 、 $-PO_2-$ 或 $-POR-$ 置換；且各次出現
 之 R^W 係獨立為 R' 、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、
 $NR'COR'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 COR' 、 CO_2R' 、
 $OCOR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $OCON(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、
 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $COCOR'$ 或 $COCH_2COR'$ ；

其限制條件為：

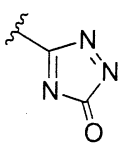
a) 當 R^3 為未經取代之苯基，且 R^1 為氫，則 R^2 不為以下
 之基：

i) 未經取代之苯基；

ii) 未經取代之吡啶基；

iii) 以 o -OMe取代之苺基；

iv) $-(C=S)NH(C=O)$ 苯基；或

v)  ; 或

vi) $-(C=S)NH$ -萘基或 $-(C=O)NH$ -萘基；或

b) 當 R^3 為經取代或未經取代之苯基時，則 R^2 不為在對
 位以嘮唑基、噻唑基、噻二唑基、嘮二唑基、四唑基、
 三唑基、二唑基或吡咯基取代之苯基；

c) 當 R^3 為苯基、吡啶基、嘧啶二酮或環己基，且 R^1 為

氫時，則 R^2 不為在間位以一個出現之 OMe 及在對位以一個出現之噁唑基同時取代之苯基；

d) 當 R^3 為 p-Cl 苯基時，則 R^2 不為 p-Cl 苯基；

e) 當 R^3 為未經取代之嘧啶基時，則 R^2 不為未經取代之苯基、p-OMe 取代之苯基、p-OEt 取代之苯基或 o-OMe 取代之苯基，或當 R^3 為 4-Me 嘧啶基或 4,6-二甲基嘧啶基時，則 R^2 不為未經取代之苯基；

f) 當 R^2 為 3-吡啶基且 R^1 為氫時，則 R^3 不為三甲氧基苄基；

g) 當 R^3 為視情況取代之苯基且 R^1 為氫時，則 R^2 不為 $-(C=S)NH(C=O)$ 苯基、 $-(C=O)NH$ 苯基、 $-(C=S)NH$ 苯基或 $-(C=O)CH_2(C=O)$ 苯基；

h) 當 R^1 為氫、 R^2 為未經取代之苄基，則 R^3 不為以視情況取代之苯基取代之噻二唑基；

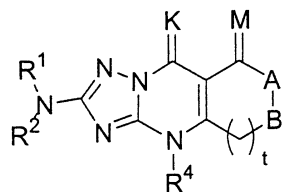
i) 當 R^1 為氫、 R^2 為吡啶基且 R^3 為吡啶基時，則 R^2 不以 CF_3 、Me、OMe、Br 或 Cl 之一或多個取代；

j) 當 R^1 為氫、 R^2 為吡啶基，則 R^3 不為未經取代之吡啶基、未經取代之喹啉、未經取代之苯基或未經取代之異喹啉；

k) 當 R^1 為氫，且 R^2 為未經取代之喹啉時，則 R^3 不為未經取代之吡啶基或未經取代之喹啉；

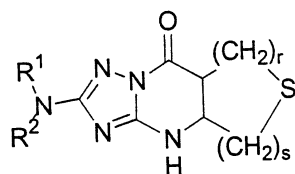
l) 當 R^1 為氫，且 R^2 為未經取代之異喹啉或未經取代之萘基時，則 R^3 不為未經取代之吡啶基；

m) 除了以下一般結構之化合物以外之式 I 化合物，



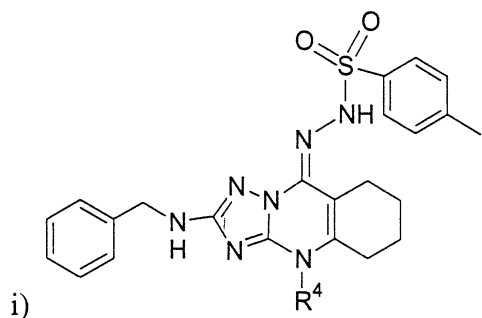
其中 R^1 、 R^2 及 R^3 之定義如上， M 及 K 為 O 或 H_2 ，限制條件為 K 及 M 不同， A 及 B 各為 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N$ -烷基-、 N -芳烷基-、 $-NCO R^a$ 、 $-NCONHR^b$ 或 $-NCSNHR^b$ ，其中 R^a 為低級烷基或芳烷基，且 R^b 為直鏈或支鏈烷基、芳烷基或芳基，其可未經取代或以一或多個烷基及/或鹵烷基取代基取代；

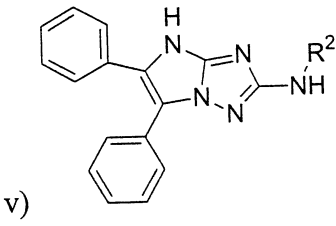
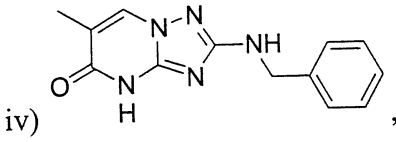
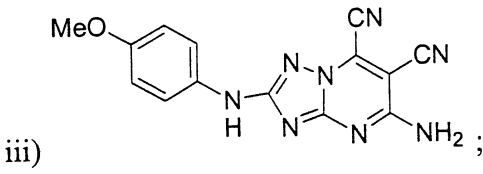
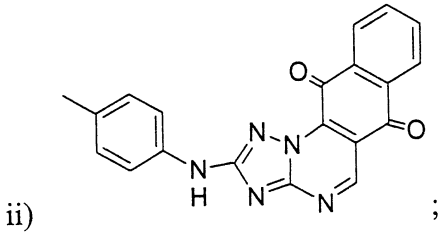
n) 除了以下一般結構之化合物以外之式 I 化合物，



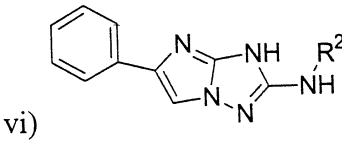
其中 R^1 及 R^2 定義如上，且 r 及 s 各獨立為 0 、 1 、 2 、 3 或 4 ，條件為 s 與 r 之總合至少為 1 ；

o) 除了任一或多種或所有以下化合物以外之式 I 化合物：

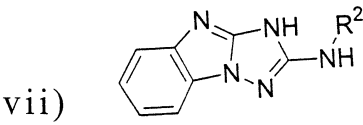




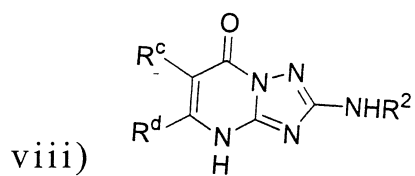
其中R²為NH(CH)(Ph)C=O(Ph)；



其中R²為未經取代之苯基或以OMe、Cl或Me取代之苯基；

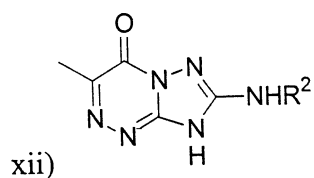
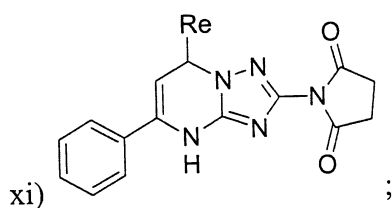
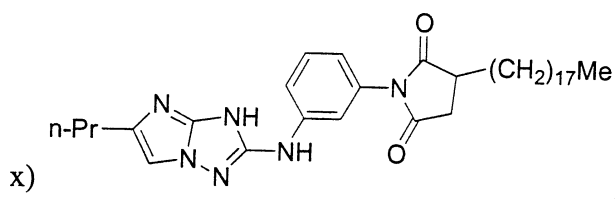
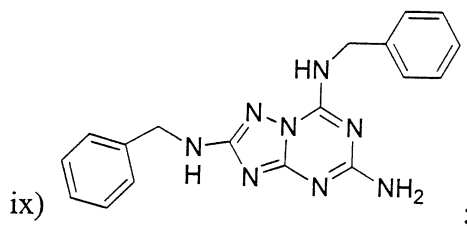


其中R²為未經取代之苯基或以OMe、Cl或Me取代之苯基，或R²為未經取代之苄基；



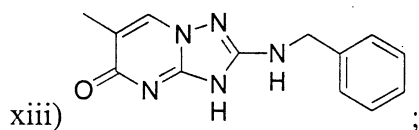
其中 R^2 為視情況取代之芳烷

基，且 R^c 及 R^d 各獨立為 Me、氫、 CH_2Cl 或 Cl；



其中 R^2 為視情況以 Me、OMe

、Br 或 Cl 取代之苯基；或



p) 除任一或多種或所有以下化合物以外之式 I 化合物：

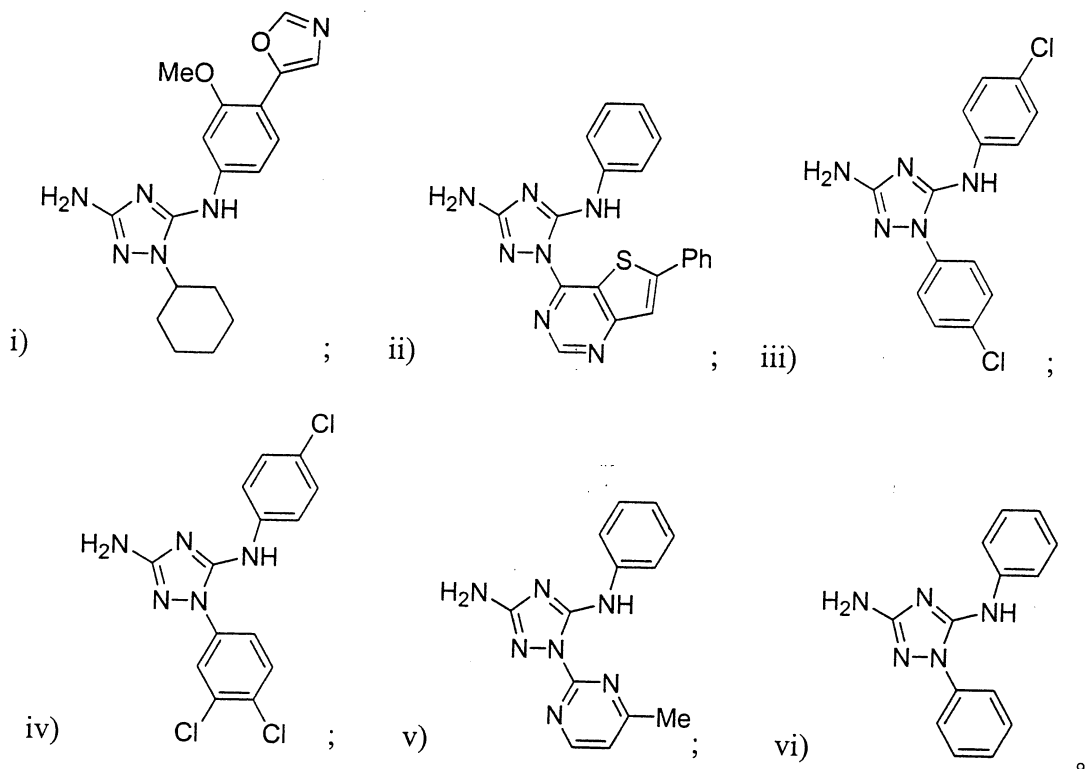
i) 當 R^1 為氫，且 R^2 為苯基或視情況取代之苯基，

且 m 為 1 時，則 L 不為 $(\text{C}=\text{O})$ 、 $(\text{C}=\text{S})$ 、 $(\text{CO})\text{NR}$ 、 $(\text{CS})\text{NR}$

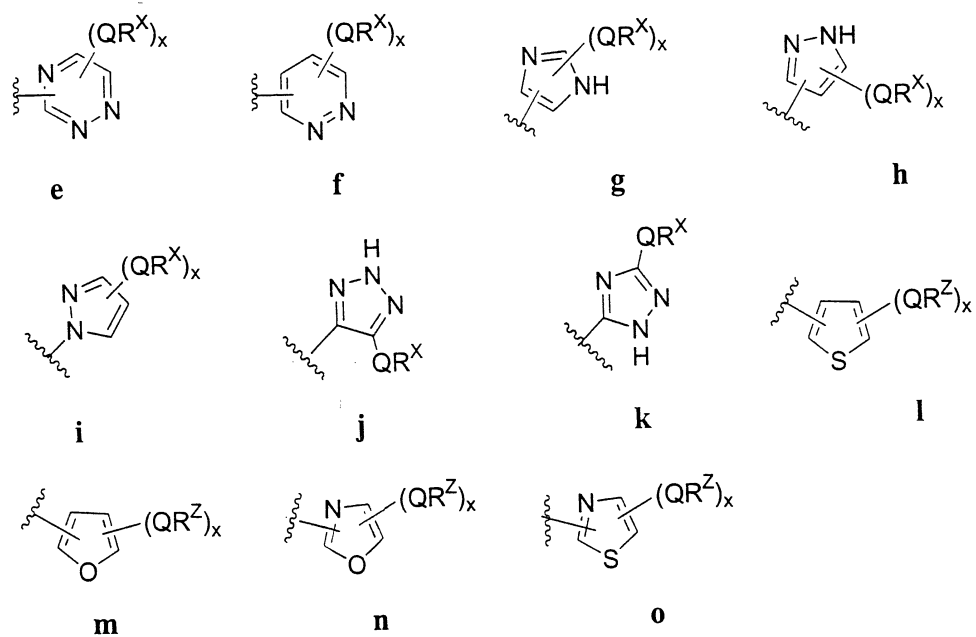
、 SO_2 、 $(\text{SO}_2)\text{NR}$ 、 $(\text{CO})\text{SO}_2$ 或 $(\text{CS})\text{SO}_2$ ；

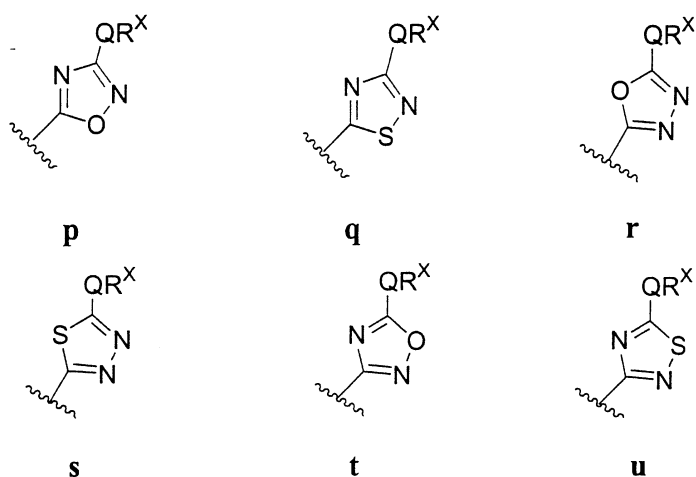
或

q)除了任一或多種或所有以下化合物以外之式I化合物：

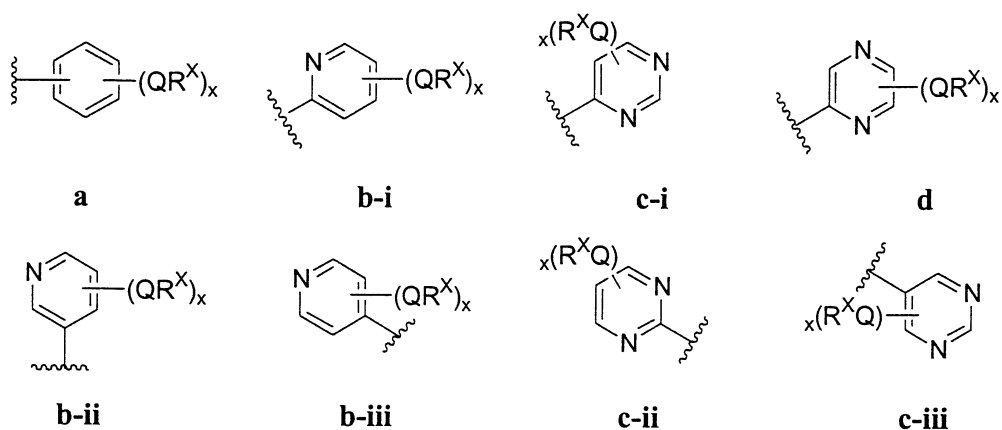


2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 Ar^1 係選自以下之群組：

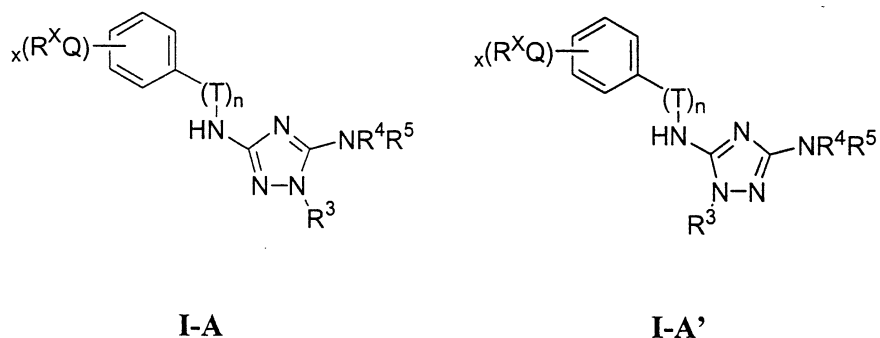




3. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 Ar^1 係選自苯基、吡啶基或嘧啶基

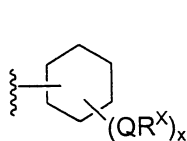


4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 為氫， Ar^1 為苯基(a)，且化合物之式如下式 I-A 及 I-A'

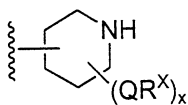


5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 為 $-(\text{T})_n\text{Cy}^1$ ，且

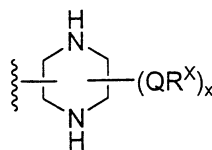
Cy¹係選自以下群組之一：



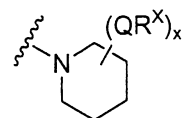
v



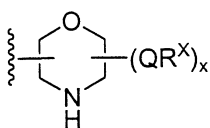
w



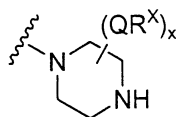
x



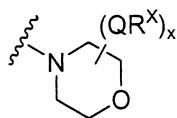
y



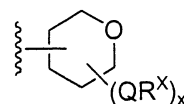
z



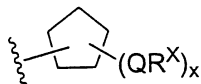
aa



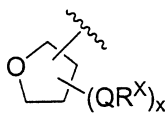
bb



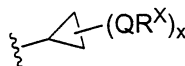
cc



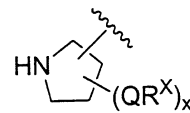
dd



ee

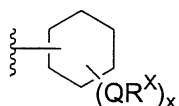


ff

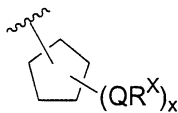


gg

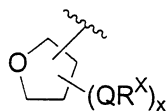
6. 如申請專利範圍第5項之化合物，其中Cy¹係選自以下群組之一：



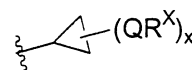
v



dd

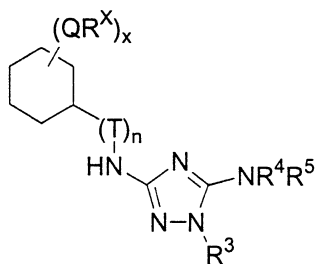


ee

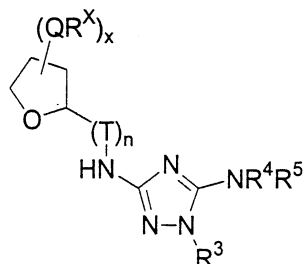


ff

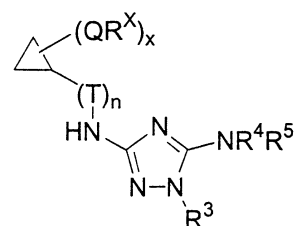
7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R¹為氫，Cy¹為環己基(v)、四氫呋喃基(ee)或環丙基(ff)，且化合物具有下式I-B、I-C、I-D、I-B'、I-C'或I-D'之一：



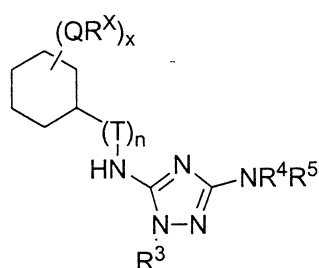
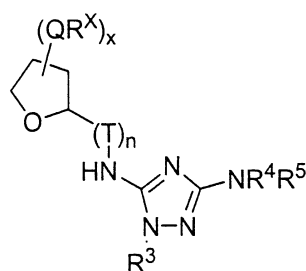
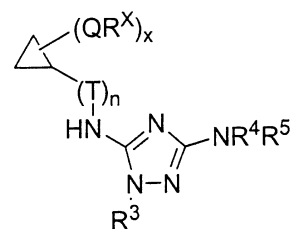
I-B



I-C



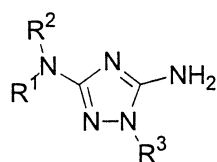
I-D

**I-B'****I-C'****I-D'**

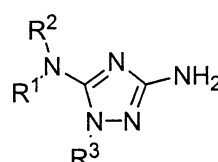
8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 為氫或 C_{1-4} 烷基。
9. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 為氫。
10. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中之T基若存在則包含 CH_2 及 $-CH_2CH_2-$ 。
11. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中n為0且T不存在。
12. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中x為0-3，或x為0且 Ar^1 或 Cy^1 均未經取代。
13. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 QR^x 基各獨立為 R' 、鹵素、 CN 、 $NO_2-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_2N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_3N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_4N(R')_2$ 、 $-O(CH_2)_2OR'$ 、 $O(CH_2)_3OR'$ 、 $O(CH_2)_4OR'$ 、 $-O(CH_2)_2N(R')_2$ 、 $-O(CH_2)_3N(R')_2$ 或 $-O(CH_2)_4N(R')_2$ 。
14. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 QR^x 基各獨立為 Cl 、 Br 、 F 、 CF_3 、 Me 、 Et 、 CN 、 $-COOH$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-O(CH_2)_2N$ -嗎啉基、 $-O(CH_2)_3N$ -嗎啉基、 $-O(CH_2)_4N$ -嗎啉基、 $-O(CH_2)_2N$ -哌啶

基、 $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -哌啶基、 $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{OH})$ 苯基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -嗎啶基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -嗎啶基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -嗎啶基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -嗎啶基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -嗎啶基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ -哌啶基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -嗎啶基、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{N}$ -哌啶基、亞甲基二氧基、仲乙基二氧基、哌啶基、哌啶基、嗎啶基或選自 C_{1-4} 烷氧基、苯基、苯基氧基、苄基或苄基氧基之視情況取代之基。

15. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^4 及 R^5 各為氫，且化合物具有以下一般式 II 或 II'，

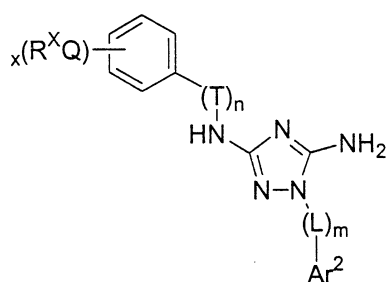


II

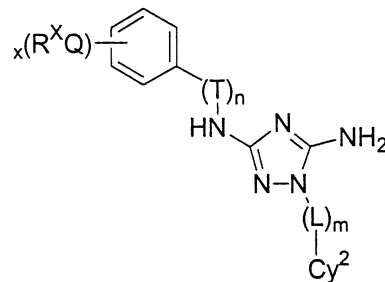


II'

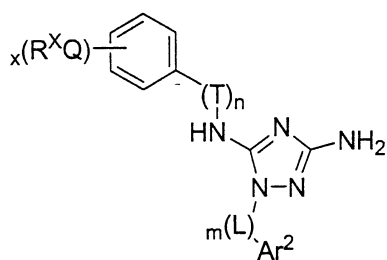
16. 如申請專利範圍第15項之化合物，其中 R^1 為氫， Ar^1 為視情況取代之苯基，且 R^3 為 $-(\text{L})_m\text{Ar}^2$ 或 $(\text{L})_m\text{Cy}^2$ ，且該化合物為下式 II-A-(i)、II-A-(ii)、II-A-(i)' 或 II-A-(ii)'：



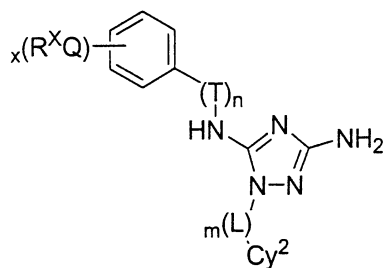
II-A-(i)



II-A-(ii)

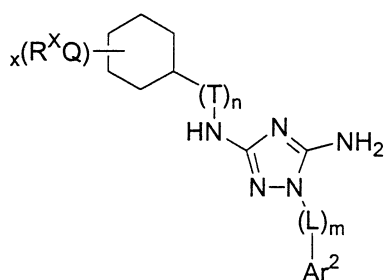


II-A-(i)'

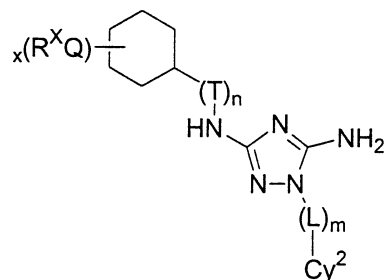


II-A-(ii)'

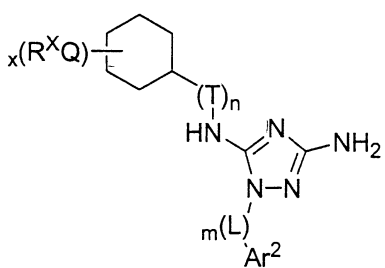
17. 如申請專利範圍第15項之化合物，其中 R^1 為氫， Cy^1 為視情況取代之環己基、四氫呋喃基或環丙基，且 R^3 為 $-(L)_mAr^2$ 或 $(L)_mCy^2$ ，且化合物具有下式II-B-(i)、II-B-(ii)、II-C-(i)、II-C-(ii)、II-D-(i)、II-D-(ii)'、II-B-(i)'、II-B-(ii)'、II-C-(i)'、II-C-(ii)'、II-D-(i)'或II-D-(ii)：



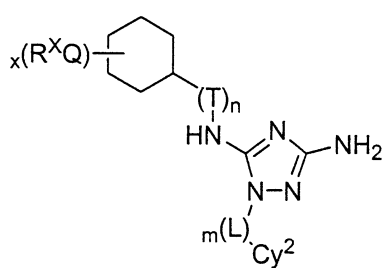
II-B-(i)



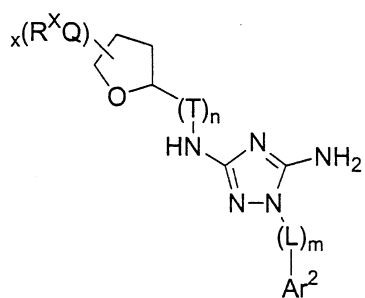
II-B-(ii)



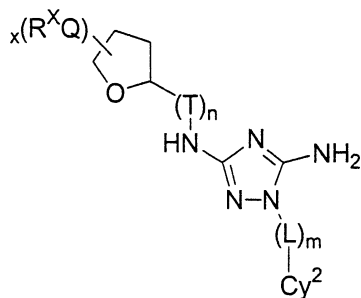
II-B-(i)'



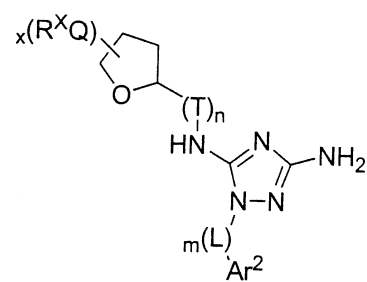
II-B-(ii)'



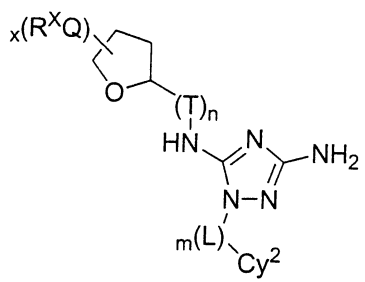
II-C-(i)



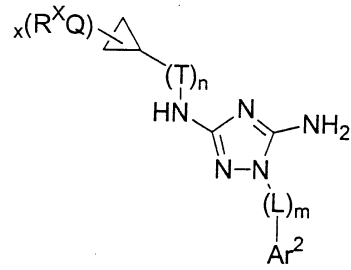
II-C-(ii)



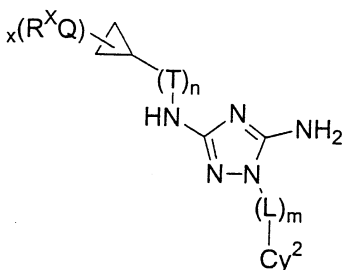
II-C-(i)'



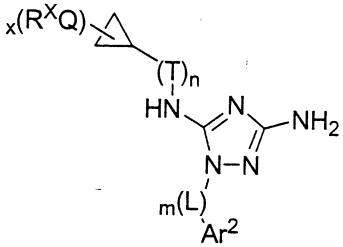
II-C-(ii)'



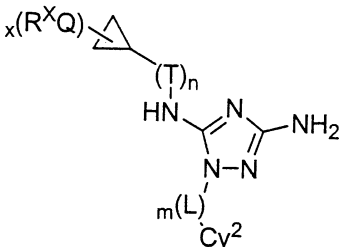
II-D-(i)



II-D-(ii)

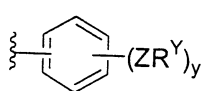


II-D-(i)'

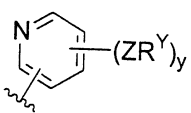


II-D-(ii)'

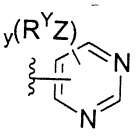
18. 如申請專利範圍第17項之化合物，其中R³為-(L)_mAr²且Ar²係選自以下群組之一：



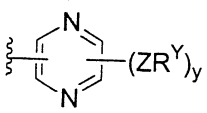
i



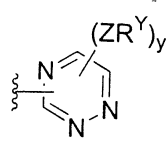
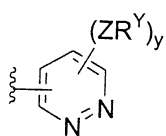
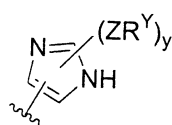
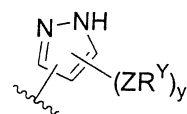
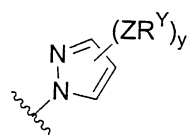
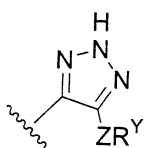
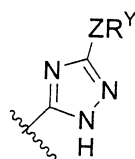
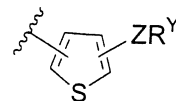
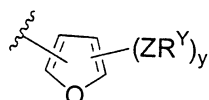
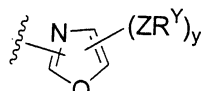
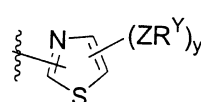
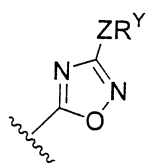
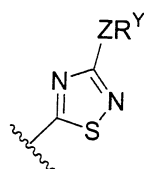
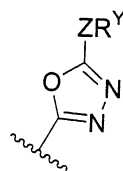
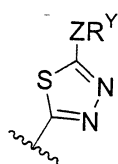
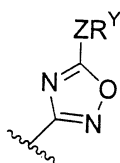
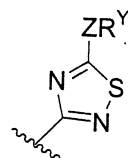
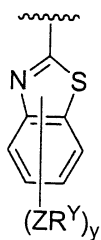
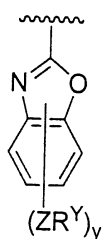
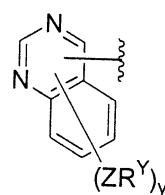
ii

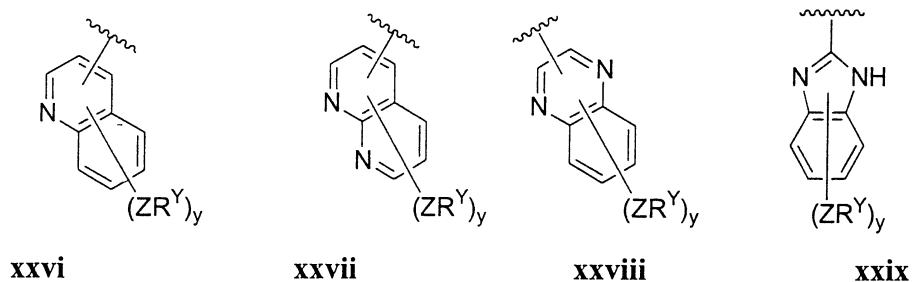


iii

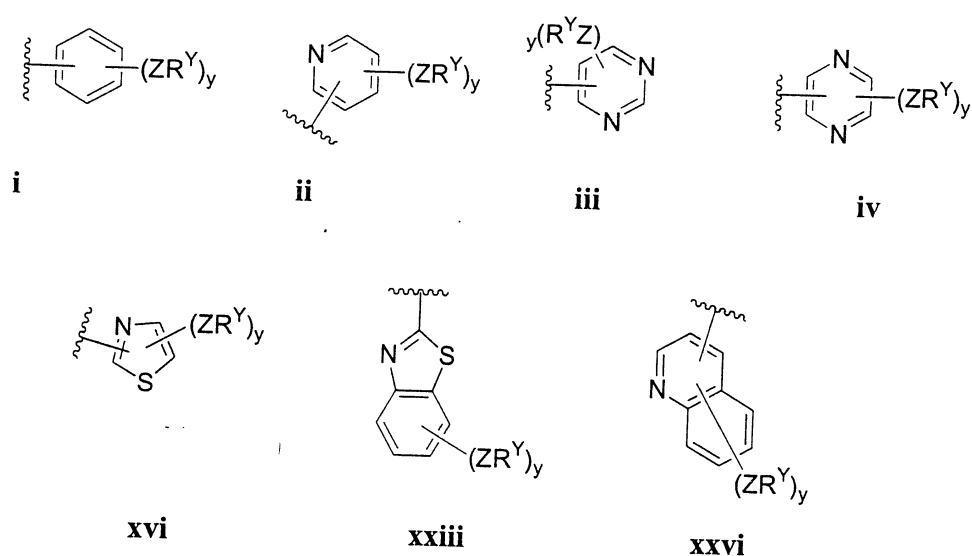


iv

**v****vii****viii****ix****x****xi****xii****xiii****xiv****xv****xvi****xvii****xviii****xix****xx****xxi****xxii****xxiii****xxiv****xxv**

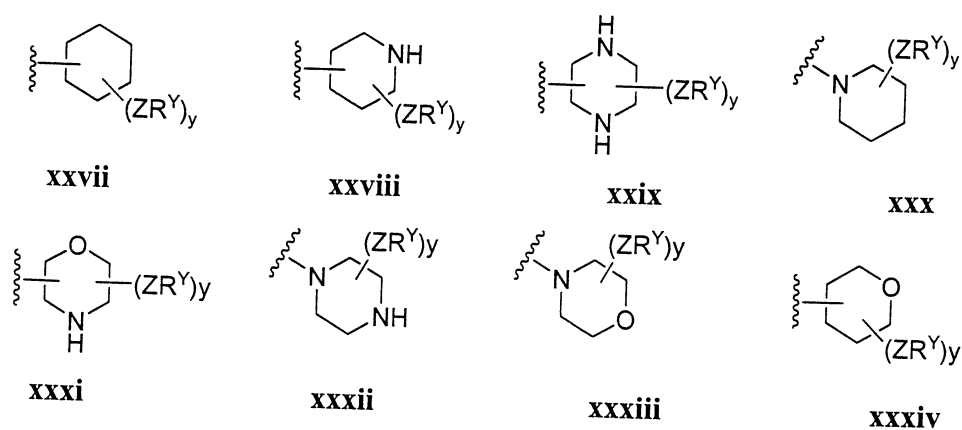


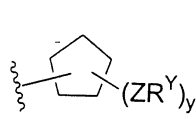
19. 如申請專利範圍第16或17項之化合物，其中 Ar^2 係選自以下群組之一：



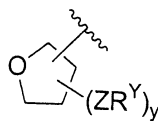
其中 y 為 0-5。

20. 如申請專利範圍第16或17項之化合物，其中 R^3 為 $-(L)_mCy^2$ ，且 Cy^2 係選自以下群組之一：

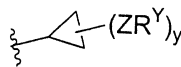




xxxv

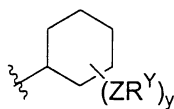


xxxvi

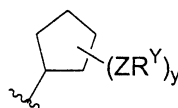


xxxvii

21. 如申請專利範圍第16或17項之化合物，其中 Cy^2 係選自以下 i-b 或 viii-b 基之一：

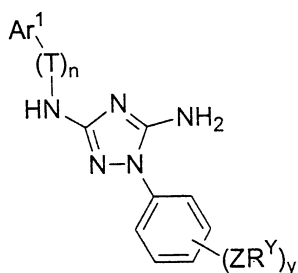


xxvii

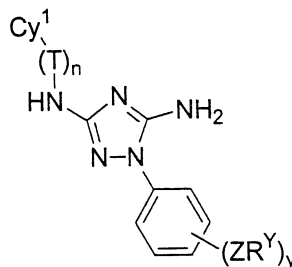


xxxv

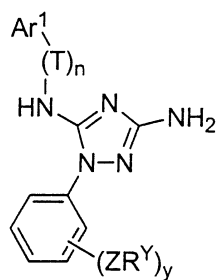
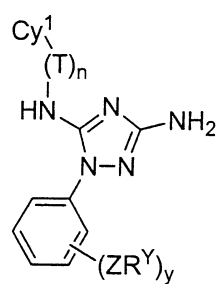
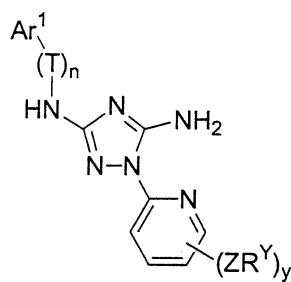
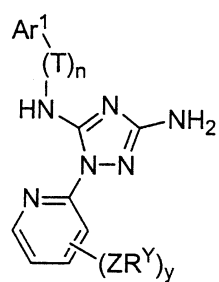
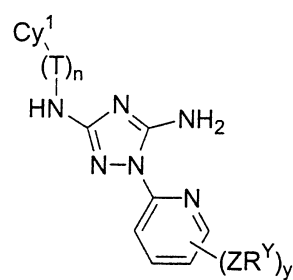
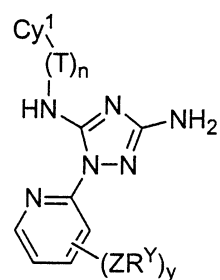
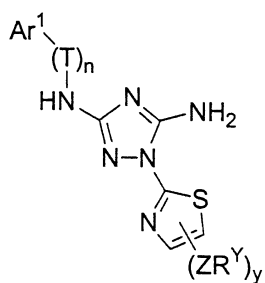
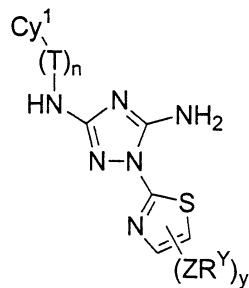
22. 如申請專利範圍第15項之化合物，其中 Ar^2 係視情況取代之苯基、2-吡啶基、2-噻唑基、2-嘧啶基、6-嘧啶基、4-吡啶基、苯并噻唑基或2-喹啉基，及以下結構之一之化合物：II-E-(i)、II-E-(ii)、II-F-(i)、II-F-(ii)、II-G-(i)、II-G-(ii)、II-G'-(i)、II-G'-(ii)、II-H-(i)、II-H-(ii)、II-I-(i)、II-I-(ii)、II-I'-(i)、II-I'-(ii)、II-J-(i)、或II-J-(ii)、II-E-(i)'、II-E-(ii)'、II-F-(i)'、II-F-(ii)'、II-G-(i)'、II-G-(ii)'、II-G'-(i)'、II-G'-(ii)'、II-H-(i)'、II-H-(ii)'、II-I-(i)'、II-I-(ii)'、II-I'-(i)'、II-I'-(ii)'、II-J-(i)'或II-J-(ii)'

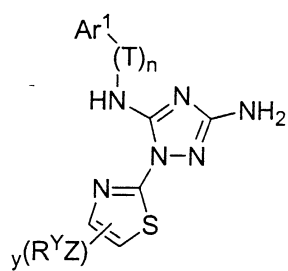
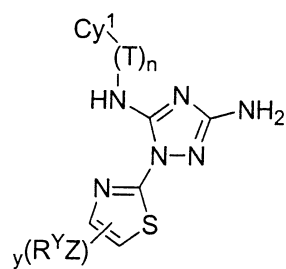
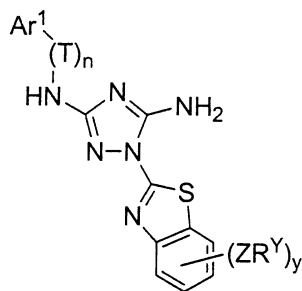
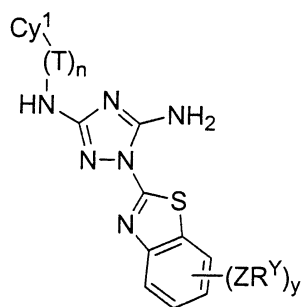
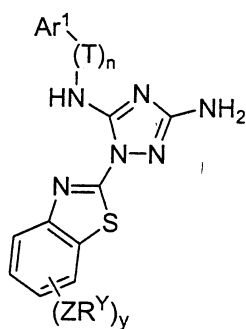
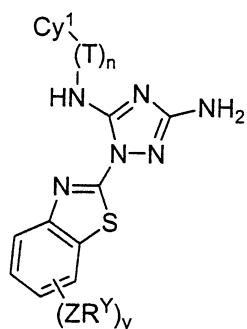
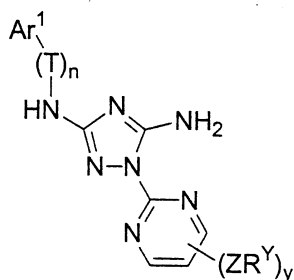
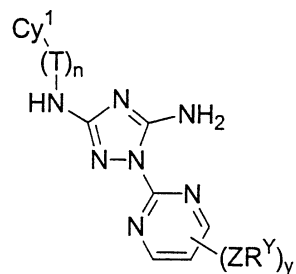


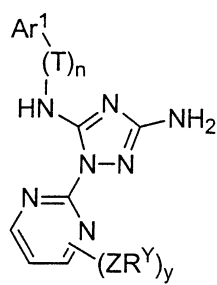
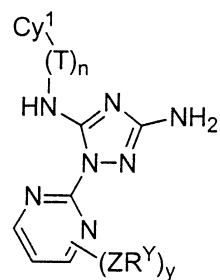
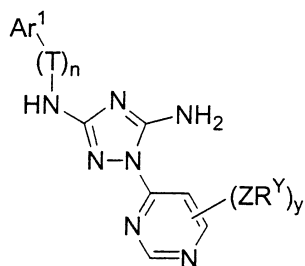
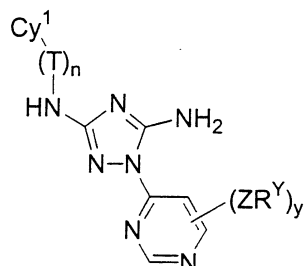
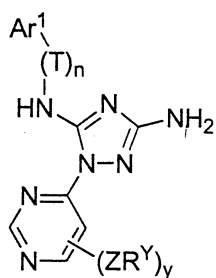
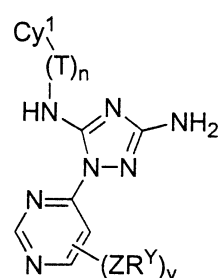
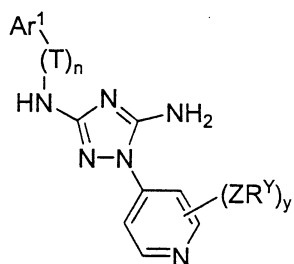
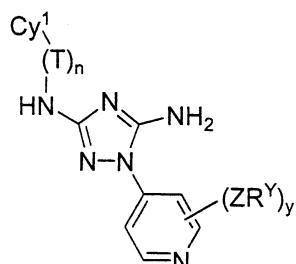
II-E-(i)

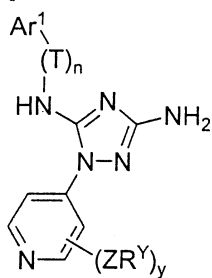


II-E-(ii)

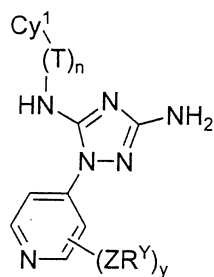
**II-E-(i)'****II-E-(ii)'****II-F-(i)****II-F-(i)'****II-F-(ii)****II-F-(ii)'****II-G-(i)****II-G-(ii)**

**II-G-(i)'****II-G-(ii)'****II-G'-(i)****II-G'-(ii)****II-G'-(i)'****II-G'-(ii)'****II-H-(i)****II-H-(ii)**

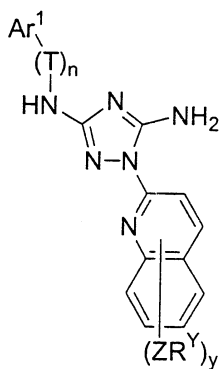
**II-H-(i)'****II-H-(ii)'****II-I-(i)****II-I-(ii)****II-I-(i)'****II-I-(ii)'****II-I'-(i)****II-I'-(ii)**



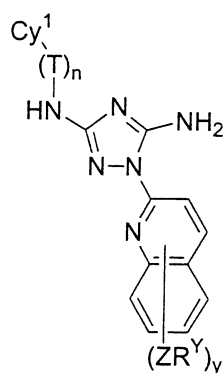
II-I'-(i)'



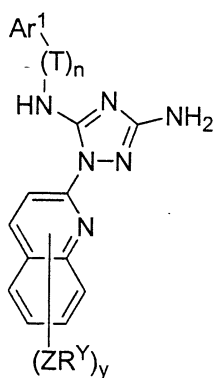
II-I'-(ii)'



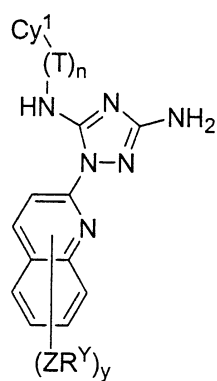
II-J-(i)



II-J-(ii)

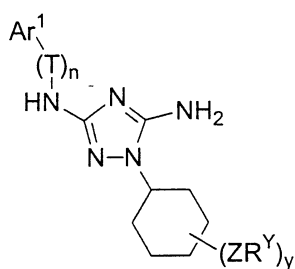


II-J-(i)'

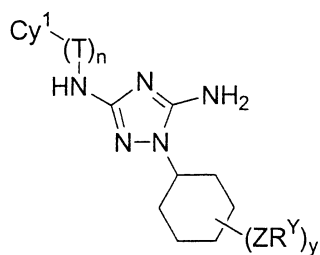


II-J-(ii)'

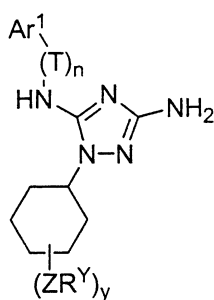
23. 如申請專利範圍第15項之化合物，其中Cy²為環己基及下式II-K-(i)、II-K-(ii)、II-K-(i)'或II-K-(ii)'之化合物：



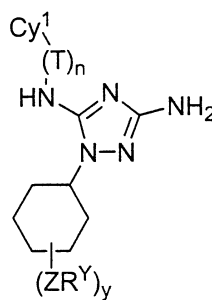
II-K-(i)



II-K-(ii)



II-K-(i)'



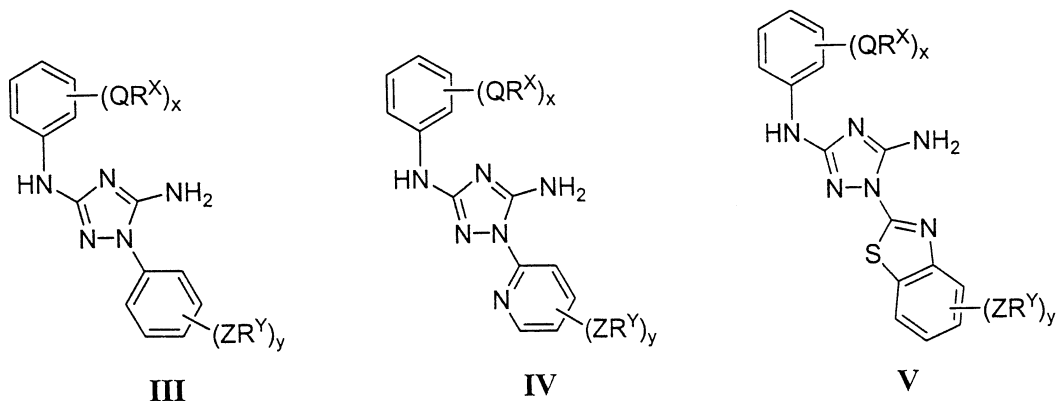
II-K-(ii)'

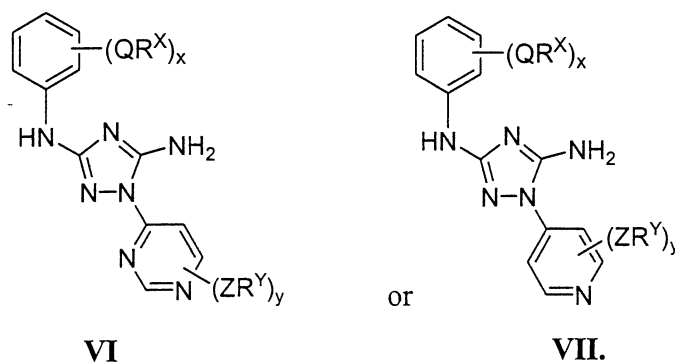
24. 如申請專利範圍第16或17項之化合物，其中 Ar^2 為苯基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基或噻唑基，各個均視情況以0-3個各次出現之 ZR^Y 取代，或 Cy^2 為視情況以0-3個各次出現之 ZR^Y 取代之環己基。
25. 如申請專利範圍第24項之化合物，其中 n 為0，或 n 為1且 T 為 CH_2 ； m 為0； x 為0-3； y 為0-3；且各次出現之 QR^X 或 ZR^Y 係獨立為 R' 、鹵素、 CN 、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_2N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_3N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_4N(R')_2$ 、 $-O(CH_2)_2OR'$ 、 $O(CH_2)_3OR'$ 、 $O(CH_2)_4OR'$ 、 $-O(CH_2)_2N(R')_2$ 、 $-O(CH_2)_3N(R')_2$ 或 $-O(CH_2)_4N(R')_2$ 。
26. 如申請專利範圍第22或23項之化合物，其中 Ar^1 係選自苯

基之視情況取代之基，或Cy¹係選自視情況以0-3個各次出現之QR^X取代之環己基、呋喃基或環丙基。

27. 如申請專利範圍第26項之化合物，其中n為0，或n為1且T為CH₂；x為0-3；y為0-3；且各次出現之QR^X或ZR^Y係獨立為Cl、Br、F、CF₃、Me、Et、CN、-COOH、-N(CH₃)₂、-N(Et)₂、-N(iPr)₂、-O(CH₂)₂OCH₃、-CONH₂、-COOCH₃、-OH、-CH₂OH、-NHCOCH₃、-SO₂NH₂、-O(CH₂)₂N-嗎啉基、-O(CH₂)₃N-嗎啉基、-O(CH₂)₄N-嗎啉基、-O(CH₂)₂N-哌啶基、O(CH₂)₃N-哌啶基、O(CH₂)₄N-哌啶基、-NHCH(CH₂OH)苯基、-CONH(CH₂)₂N-嗎啉基、-CONH(CH₂)₂N-哌啶基、-CONH(CH₂)₃N-嗎啉基、-CONH(CH₂)₃N-哌啶基、-CONH(CH₂)₄N-嗎啉基、-CONH(CH₂)₄N-哌啶基、-SO₂NH(CH₂)₂N-嗎啉基、-SO₂NH(CH₂)₂N-哌啶基、-SO₂NH(CH₂)₃N-嗎啉基、-SO₂NH(CH₂)₃N-哌啶基、-SO₂NH(CH₂)₄N-嗎啉基、-SO₂NH(CH₂)₄N-哌啶基、亞甲基二氧基、仲乙基二氧基、哌啶基、哌啶基、嗎啉基或選自C₁₋₄烷氧基、苯基、苯基氧基、苄基或苄基氧基之視情況取代之基。

28. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有下式之一：





29. 如申請專利範圍第28項之化合物，其中 x 為 0-3； y 為 0-3；且各次出現之 QR^X 或 ZR^Y 係獨立為 R' 、鹵素、 CN 、 NO_2 、 $-N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_2N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_3N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_4N(R')_2$ 、 $-O(CH_2)_2OR'$ 、 $O(CH_2)_3OR'$ 、 $O(CH_2)_4OR'$ 、 $-O(CH_2)_2N(R')_2$ 、 $-O(CH_2)_3N(R')_2$ 或 $-O(CH_2)_4N(R')_2$ 。
30. 如申請專利範圍第29項之化合物，其中 QR^X 或 ZR^Y 各獨立為 Cl 、 Br 、 F 、 CF_3 、 Me 、 Et 、 CN 、 $-COOH$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-O(CH_2)_2N$ -嗎啉基、 $-O(CH_2)_3N$ -嗎啉基、 $-O(CH_2)_4N$ -嗎啉基、 $-O(CH_2)_2N$ -哌啶基、 $O(CH_2)_3N$ -哌啶基、 $O(CH_2)_4N$ -哌啶基、 $-NHCH(CH_2OH)$ 苯基、 $-CONH(CH_2)_2N$ -嗎啉基、 $-CONH(CH_2)_2N$ -哌啶基、 $-CONH(CH_2)_3N$ -嗎啉基、 $-CONH(CH_2)_3N$ -哌啶基、 $-CONH(CH_2)_4N$ -嗎啉基、 $-CONH(CH_2)_4N$ -哌啶基、 $-SO_2NH(CH_2)_2N$ -嗎啉基、 $-SO_2NH(CH_2)_2N$ -哌啶基、 $-SO_2NH(CH_2)_3N$ -嗎啉基、 $-SO_2NH(CH_2)_3N$ -哌啶基、 $-SO_2NH(CH_2)_4N$ -嗎啉基、

-SO₂NH(CH₂)₄N-哌啶基、亞甲基二氧基、伸乙基二氧基、哌啶基、哌啶基、嗎啉基或選自C₁₋₄烷氧基、苯基、苯基氧基、苄基或苄基氧基之視情況取代之基。

31. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

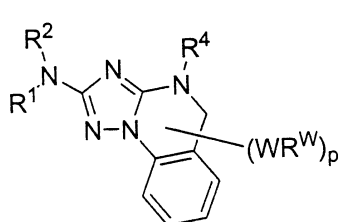
R⁴為氫或C₁₋₆烷基；

R³及R⁵一起形成視情況取代之基，其係選自具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之5-7員飽和、部分不飽和或全部不飽和單環狀環，或具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之8-10員飽和、部分不飽和或全部不飽和雙環狀環系統；R³及R⁵一起形成選自具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之5-7員飽和、部分不飽和或全部不飽和單環狀環，或具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之8-10員飽和、部分不飽和或全部不飽和雙環狀環系統之視情況取代之基；及

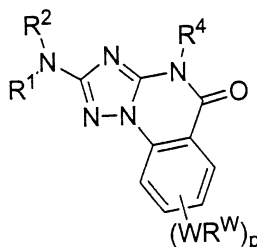
其中R³及R⁵一起形成之任何環係視情況以至多五個選自W-R^W之取代基取代；其中W為一鍵或為C₁-C₆次烷基鏈，其中W之至多二個亞甲基單元為視情況且獨立以-NR-、-S-、-O-、-CS-、-CO₂-、OCO-、-CO-、-COCO-、-CONR-、-NRCO-、-NRCO₂-、-SO₂NR-、-NRSO₂-、-CONRNR-、-NRCONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRSO₂NR-、-SO-、-SO₂-、-PO-、-PO₂-或-POR-置換；且各次出現之R^W係獨立為R'、鹵素、NO₂、CN、OR'、SR'、N(R')₂、NR'COR'、NR'CONR'₂、NR'CO₂R'、COR'、CO₂R'、OCOR'、CON(R')₂、OCON(R')₂、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂

、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 COCOR' 或 $\text{COCH}_2\text{COR}'$ 。

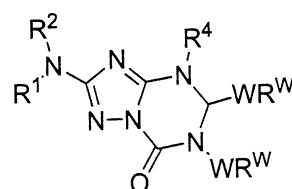
32. 如申請專利範圍第31項之化合物，其具有下式之一：



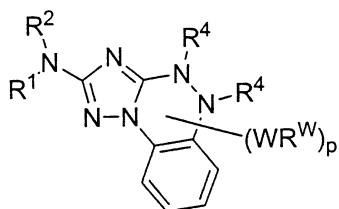
III-A



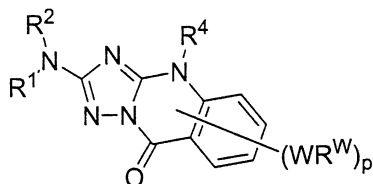
III-B



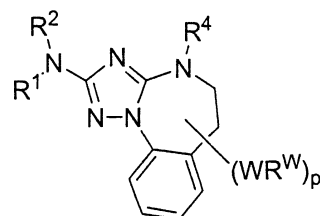
III-C



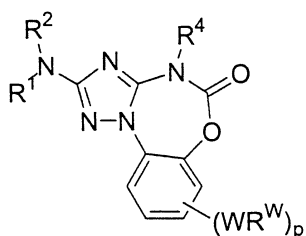
III-D



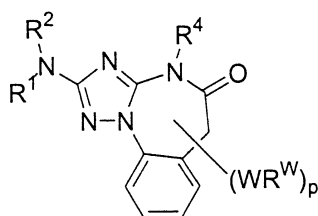
III-E



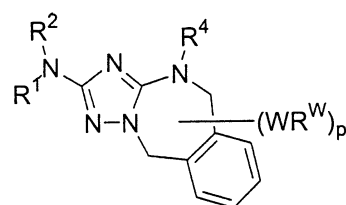
III-F



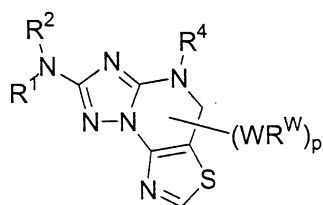
III-G



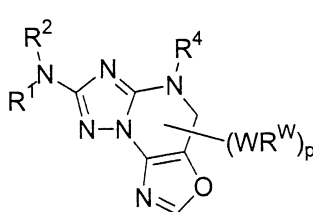
III-H



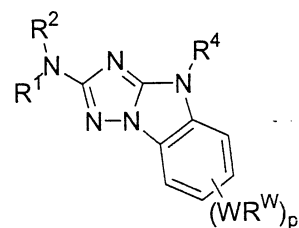
III-I



III-J



III-K

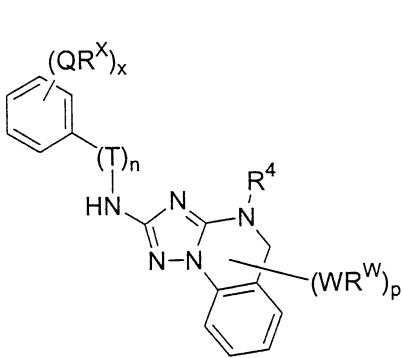


III-L

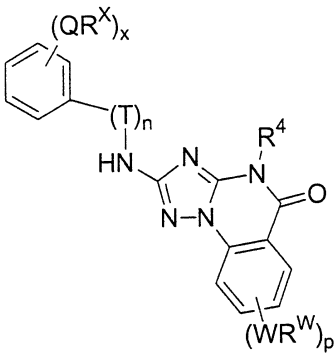
其中 p 為 0-5。

33. 如申請專利範圍第32項之化合物，其中 R^1 為氫且 Ar^1 為視

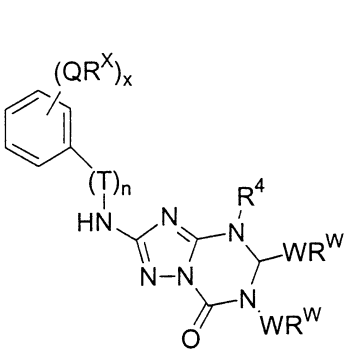
情況取代之苯基



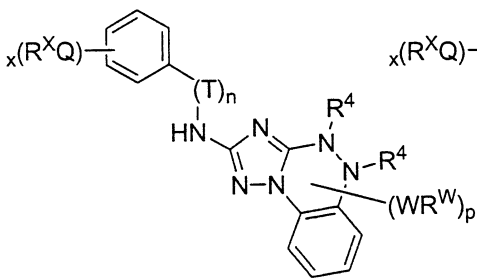
III-A(i)



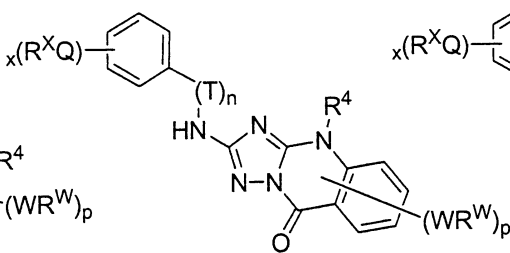
III-B(i)



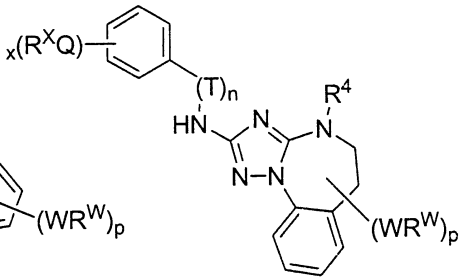
III-C(i)



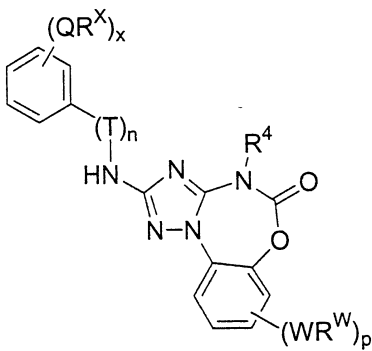
III-D(i)



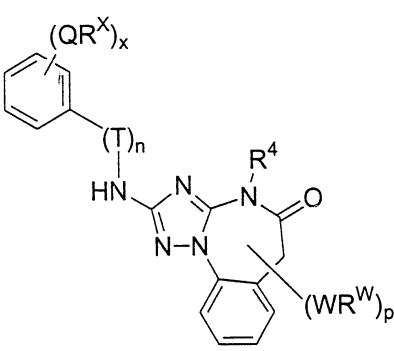
III-E(i)



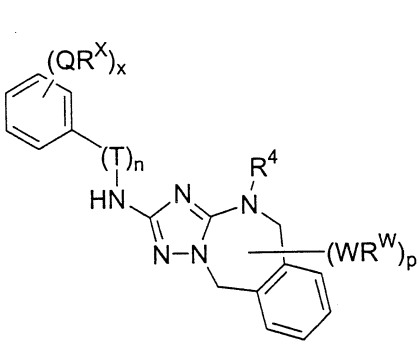
III-F(i)



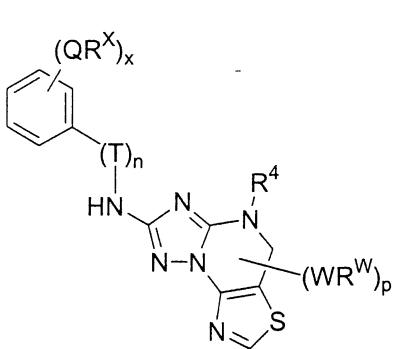
III-G(i)



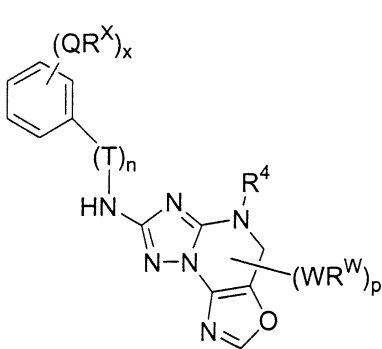
III-H(i)



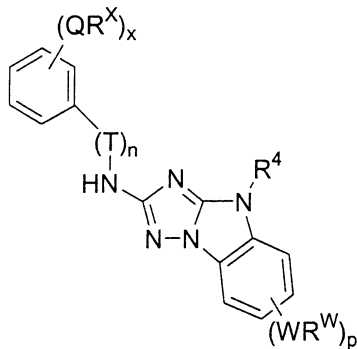
III-I(i)



III-J(i)

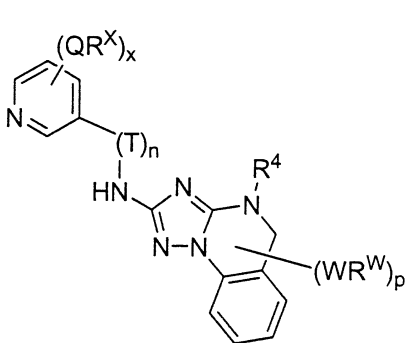


III-K(i)

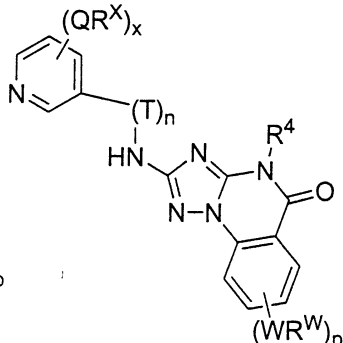


III-L(i)

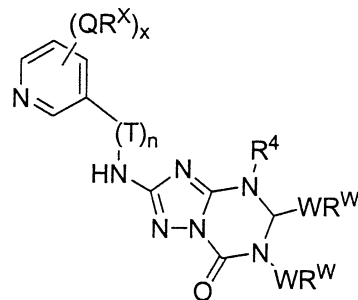
34. 如申請專利範圍第32項之化合物，其中 R^1 為氫且 Ar^1 為視情況取代之吡啶基



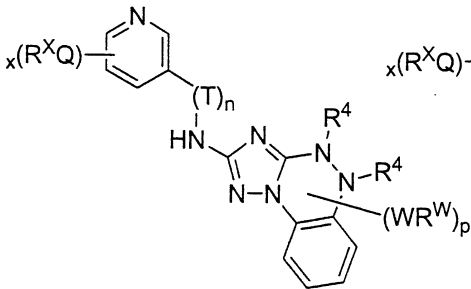
III-A(ii)



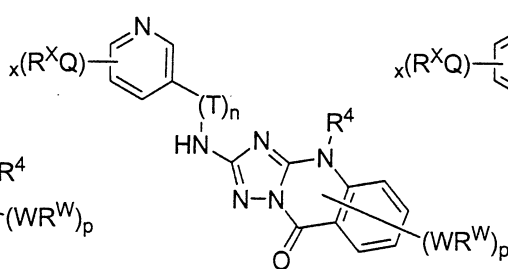
III-B(ii)



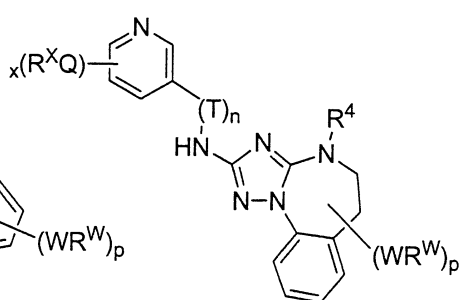
III-C(ii)



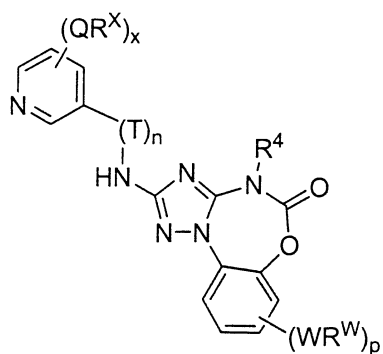
III-D(ii)



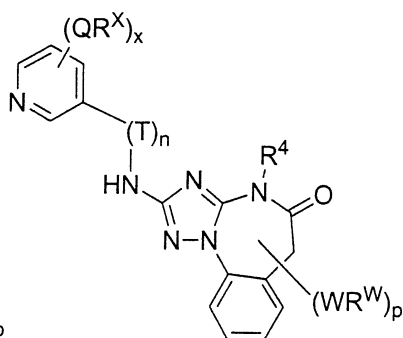
III-E(ii)



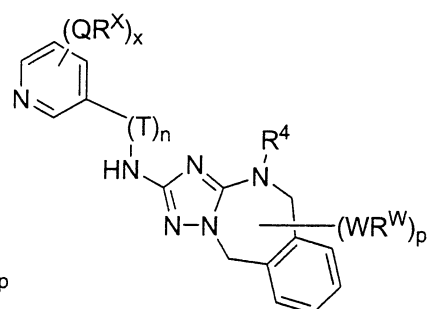
III-F(ii)



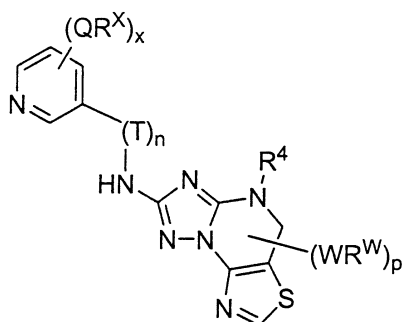
III-G-(ii)



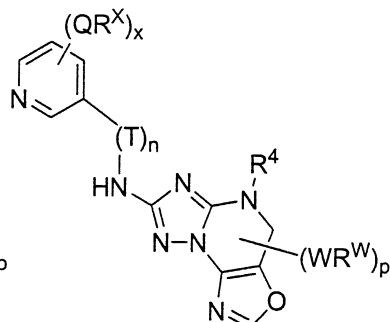
III-H-(ii)



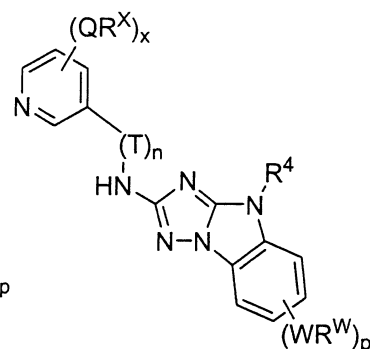
III-I-(ii)



III-J-(ii)

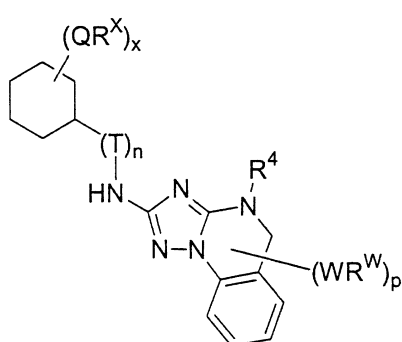


III-K-(ii)

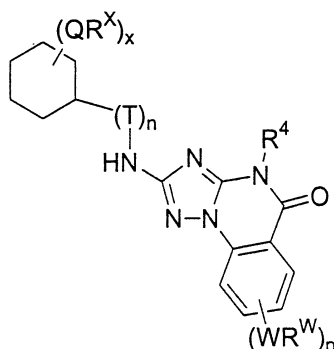


III-L-(ii)

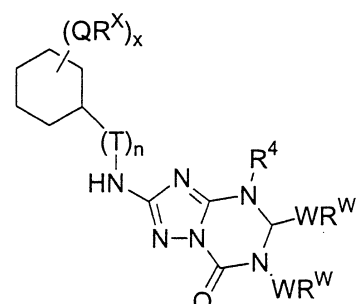
35. 如申請專利範圍第32項之化合物，其中 R^1 為氫且 Ar^1 為視情況取代之環己基



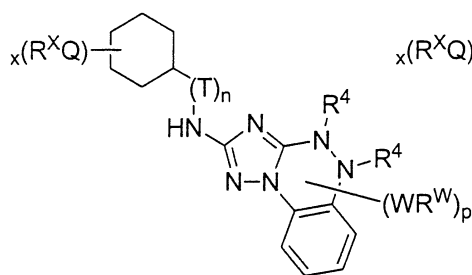
III-A-(iii)



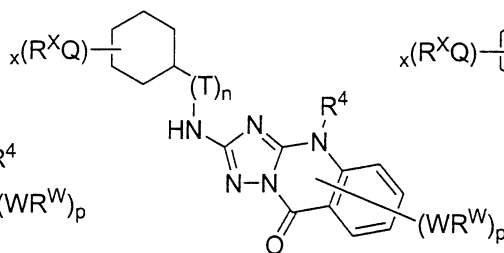
III-B-(iii)



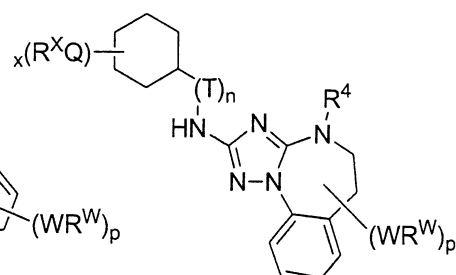
III-C-(iii)



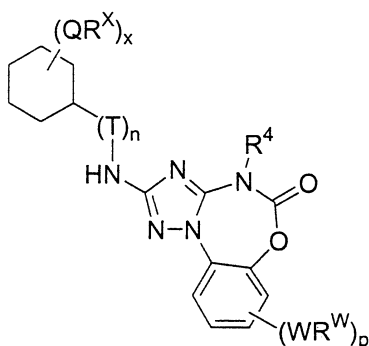
III-D-(iii)



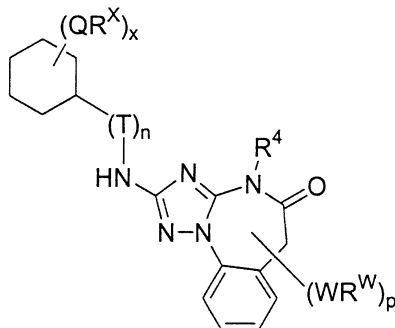
III-E-(iii)



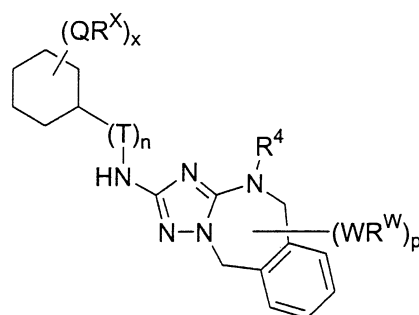
III-F-(iii)



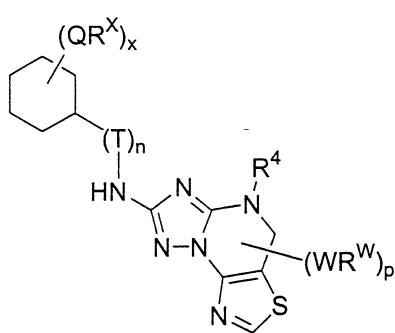
III-G-(iii)



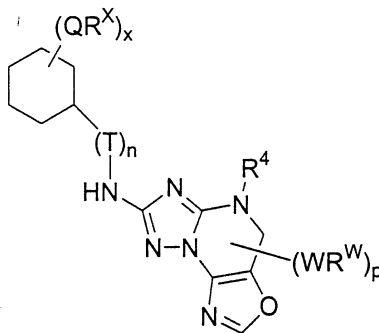
III-H-(iii)



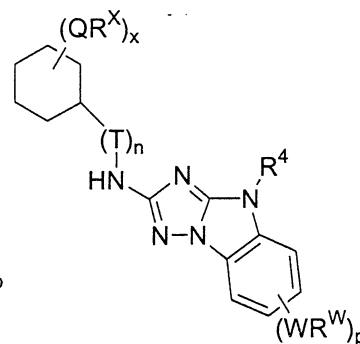
III-I-(iii)



III-J-(iii)

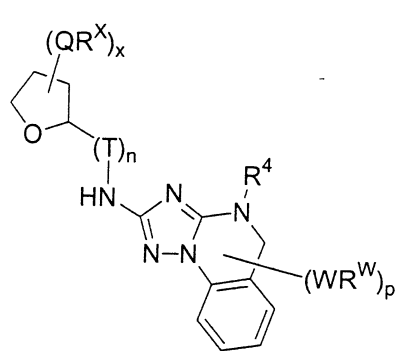


III-K-(iii)

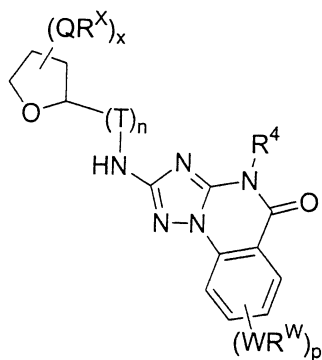


III-L-(iii)

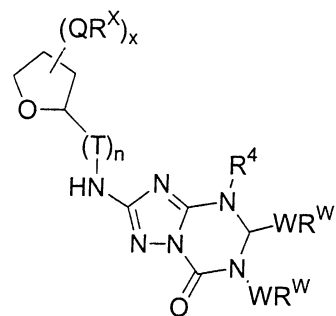
36. 如申請專利範圍第32項之化合物，其中 R^1 為氫且 Ar^1 為視情況取代之四氫呋喃基



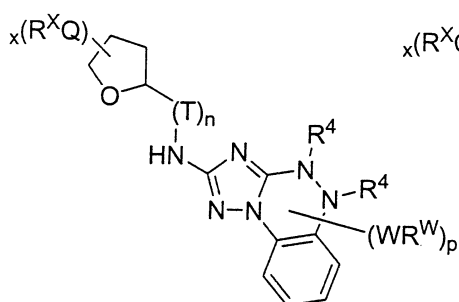
III-A-(iv)



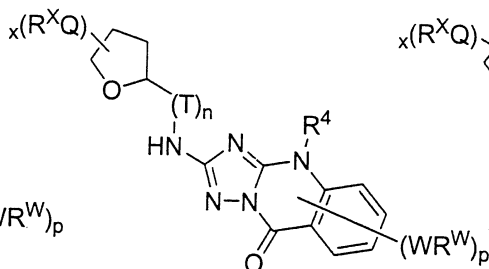
III-B-(iv)



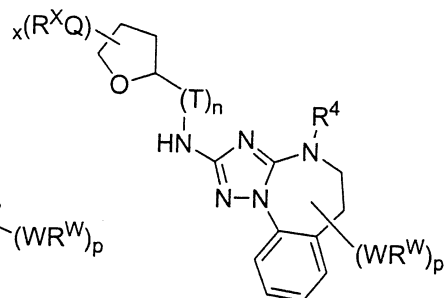
III-C-(iv)



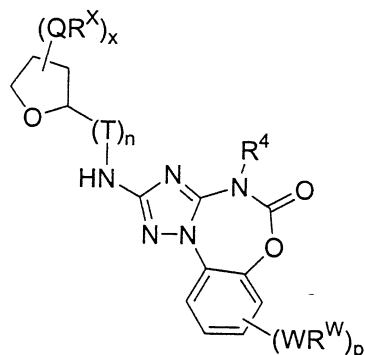
III-D-(iv)



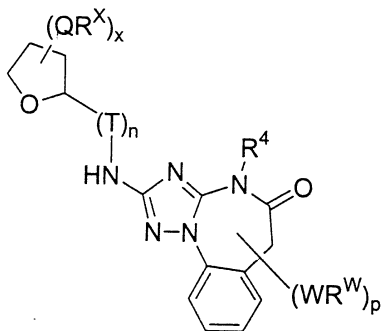
III-E-(iv)



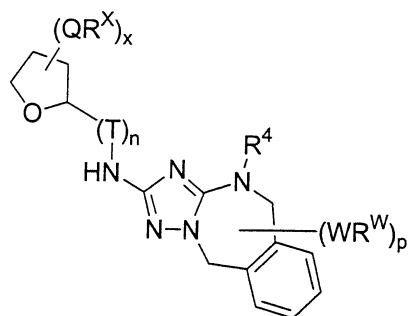
III-F-(iv)



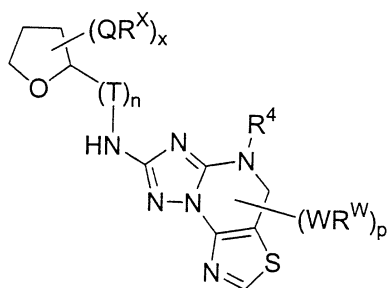
III-G-(iv)



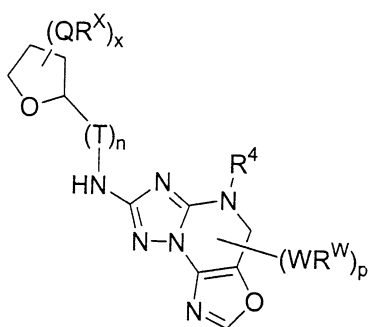
III-H-(iv)



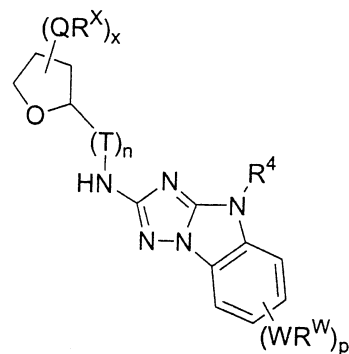
III-I-(iv)



III-J-(iv)

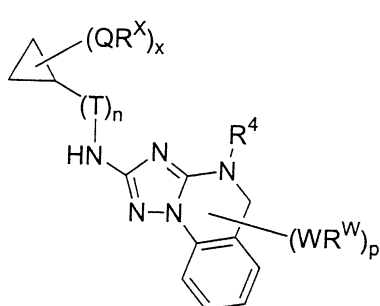


III-K-(iv)

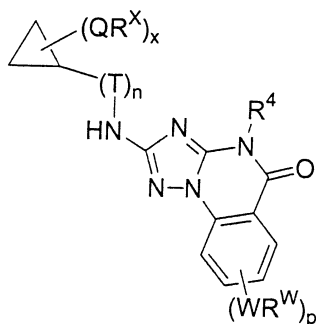


III-L-(iv)

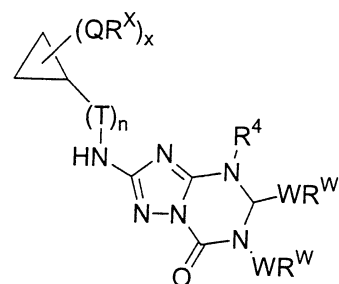
37. 如申請專利範圍第32項之化合物，其中 R^1 為氫且 Ar^1 為視情況取代之環丙基



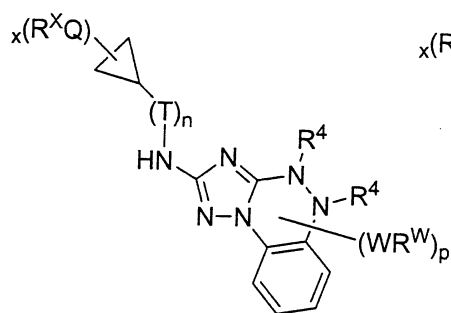
III-A-(v)



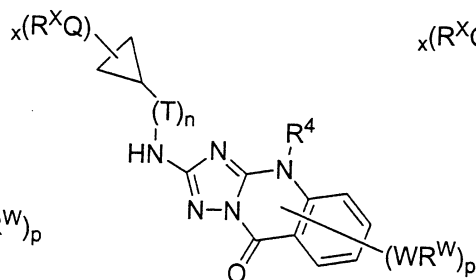
III-B-(v)



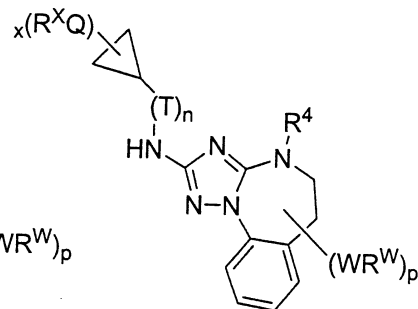
III-C-(v)



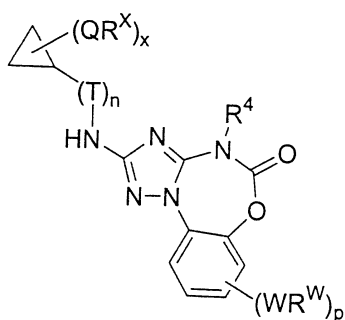
III-D-(v)



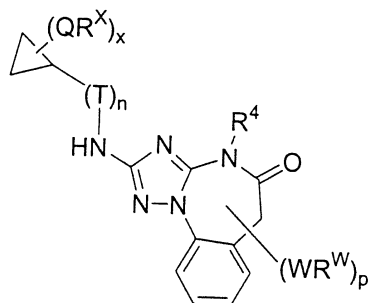
III-E-(v)



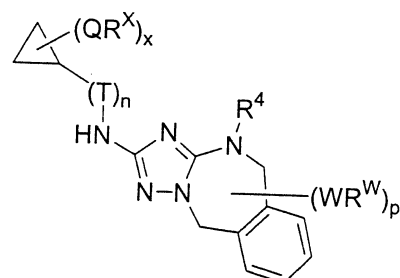
III-F-(v)



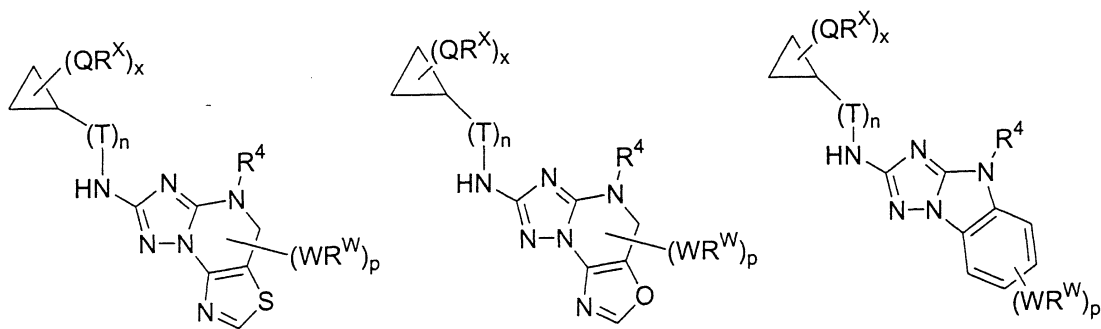
III-G-(v)



III-H-(v)



III-I-(v)



III-J(v)

III-K(v)

III-L(v)

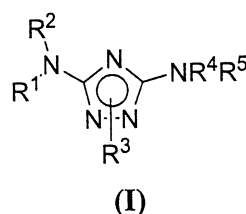
38. 如申請專利範圍第32項之化合物，其中 WR^W 基各獨立為 R' 、鹵素、 CN 、 NO_2 、 $N(R')_2$ 、 $-CH_2N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CH_2SR'$ 、 $-COOR'$ 、 $-NRCOR'$ 、 $-CON(R')_2$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_2N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_3N(R')_2$ 、 $-CONR(CH_2)_4N(R')_2$ 、 $-O(CH_2)_2OR'$ 、 $O(CH_2)_3OR'$ 、 $O(CH_2)_4OR'$ 、 $-O(CH_2)_2N(R')_2$ 、 $-O(CH_2)_3N(R')_2$ 或 $-O(CH_2)_4N(R')_2$ 。

39. 如申請專利範圍第32項之化合物，其中 n 為 0，或 n 為 1 且 T 為 CH_2 ； p 為 0-3； y 為 0-3；且各次出現之 WR^W 或 ZR^Y 係獨立為 Cl 、 Br 、 F 、 CF_3 、 Me 、 Et 、 CN 、 $-COOH$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(Et)_2$ 、 $-N(iPr)_2$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOCH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-O(CH_2)_2N$ -嗎啉基、 $-O(CH_2)_3N$ -嗎啉基、 $-O(CH_2)_4N$ -嗎啉基、 $-O(CH_2)_2N$ -哌啶基、 $O(CH_2)_3N$ -哌啶基、 $O(CH_2)_4N$ -哌啶基、 $-NHCH(CH_2OH)$ 苯基、 $-CONH(CH_2)_2N$ -嗎啉基、 $-CONH(CH_2)_2N$ -哌啶基、 $-CONH(CH_2)_3N$ -嗎啉基、 $-CONH(CH_2)_3N$ -哌啶基、 $-CONH(CH_2)_4N$ -嗎啉基、 $-CONH(CH_2)_4N$ -哌啶基、 $-SO_2NH(CH_2)_2N$ -嗎啉基、

-SO₂NH(CH₂)₂N- 哌 咁 基 、 -SO₂NH(CH₂)₃N- 嗎 咁 基 、
 -SO₂NH(CH₂)₃N- 哌 咁 基 、 -SO₂NH(CH₂)₄N- 嗎 咁 基 、
 -SO₂NH(CH₂)₄N-哌 咁 基、亞 甲 基 二 氧 基、伸 乙 基 二 氧 基
 、哌 咁 基、哌 咁 基、嗎 咁 基或選 自 C₁₋₄ 烷 氧 基、苯 基、
 苯 基 氧 基、苄 基 或 苄 基 氧 基之視 情 況 取 代 之 基。

40. 如 申 請 專 利 範 圍 第 32 項 之 化 合 物，其 中 R⁴ 為 氫 或 C₁₋₄ 烷 基。

41. 一 種 醫 藥 組 合 物，其 包 括 具 有 以 下 結 構 之 化 合 物：



其 中 R¹ 為 氫 或 Y-R'，其 中 Y 為 視 情 況 取 代 之 C₁₋₆ 次 烷 基 鏈，其 中 至 多 二 個 亞 甲 基 單 元 為 視 情 況 且 獨 立 以 -O-、-S-、-NR-、-OCO-、-COO-或 -CO-置 換；

各 次 出 現 之 R 係 獨 立 為 氫 或 視 情 況 取 代 之 C₁₋₆ 脂 族 基；且 各 次 出 現 之 R' 係 獨 立 為 氫 或 選 自 C₁₋₆ 脂 族 基、3-8 員 飽 和、部 分 不 飽 和 或 完 全 不 飽 和 之 具 有 0-3 個 獨 立 選 自 氮、氧 或 硫 之 雜 原 子 之 單 環 狀 環，或 8-12 員 飽 和、部 分 不 飽 和 或 完 全 不 飽 和 之 具 有 0-5 個 獨 立 選 自 氮、氧 或 硫 之 雜 原 子 之 雙 環 狀 環 系 統 之 視 情 況 經 取 代 之 基；或 R 及 R'、二 個 出 現 之 R 或 二 個 出 現 之 R' 與 其 所 鍵 結 之 原 子 一 起 形 成 具 有 0-4 個 選 自 氮、氧 或 硫 雜 原 子 之 視 情 況 取 代 之 3-12 員 飽 和、部 分 不 飽 和 或 完 全 不 飽 和 之 單 環 狀 或 雙 環 狀 環；

R^2 為 $-(T)_nAr^1$ 或 $-(T)_nCy^1$ ，其中 T 為視情況取代之 C_{1-4} 次烷基鏈，其中 T 之一個亞甲基單元係視情況以 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $OCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-CONRNR-$ 、 $-NRCONR-$ 、 $-OCONR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PO-$ 、 $-PO_2-$ 或 $-POR-$ 置換； n 為 0 或 1； Ar^1 為選自具有 0-5 個獨立選自氮、氧或硫之雜原子之 5-6 員單環狀或 8-12 員雙環狀環之視情況取代之芳基；且 Cy^1 為選自具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫雜原子之 3-7 員飽和或部分不飽和單環狀環，或具有 0-5 個獨立選自氮、氧或硫雜原子之 8-12 員飽和或部分不飽和雙環狀環系統之視情況取代之基，

或 R^1 及 R^2 與氮一起形成具有 1-3 個獨立選自氮、氧或硫雜原子之視情況取代之 5-8 員雜環基或雜芳基環，

其中 Ar^1 、 Cy^1 或由 R^1 及 R^2 一起形成之任何環，各個均視情況獨立以 x 個獨立出現之 $Q-R^x$ 取代；其中 x 為 0-5， Q 為一鍵或為 C_1-C_6 次烷基鏈，其中 Q 之至多二個亞甲基單元係視情況以 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $OCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-CONRNR-$ 、 $-NRCONR-$ 、 $-OCONR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PO-$ 、 $-PO_2-$ 或 $-POR-$ 置換；且各次出現之 R^x 係獨立為 R' 、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'COR'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 COR' 、 CO_2R' 、 $OCOR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $OCON(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$

、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 COCOR' 或 $\text{COCH}_2\text{COR}'$ ；

R^3 係在環之1-或2-位置處與氮原子鍵結，且為 $(\text{L})_m\text{Ar}^2$ 或 $(\text{L})_m\text{Cy}^2$ ；其中L為視情況取代之 C_{1-4} 次烷基鏈，其中L之一亞甲基單元係視情況以 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONR}-$ 、 $-\text{NRCO}-$ 、 $-\text{NRCO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRSO}_2-$ 、 $-\text{CONRNR}-$ 、 $-\text{NRCONR}-$ 、 $-\text{OCONR}-$ 、 $-\text{NRNR}-$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{PO}-$ 、 $-\text{PO}_2-$ 或 $-\text{POR}-$ 置換；m為0或1； Ar^2 為選自具有0-5個獨立選自氮、氧或硫雜原子之5-6員單環狀或8-12員雙環狀環之視情況取代之芳基；且 Cy^2 為選自具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之3-7員飽和或部分不飽和單環狀環或具有0-5個獨立選自氮、氧或硫雜原子之8-12員飽和或部分不飽和雙環狀環系統之視情況取代之基，其中 Ar^2 及 Cy^2 各視情況獨立以y個出現之 Z-R^Y 取代；其中y為0-5，Z為一鍵或為 C_1-C_6 次烷基鏈，其中Z之至多二個亞甲基單元視情況以 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COCO}-$ 、 $-\text{CONR}-$ 、 $-\text{NRCO}-$ 、 $-\text{NRCO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRSO}_2-$ 、 $-\text{CONRNR}-$ 、 $-\text{NRCONR}-$ 、 $-\text{OCONR}-$ 、 $-\text{NRNR}-$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{PO}-$ 、 $-\text{PO}_2-$ 或 $-\text{POR}-$ 置換；且各次出現之 R^Y 係獨立為 R' 、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{NR}'\text{COR}'$ 、 $\text{NR}'\text{CONR}'_2$ 、 $\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$ 、 COR' 、 $\text{CO}_2\text{R}'$ 、 OCOR' 、 $\text{CON}(\text{R}')_2$ 、 $\text{OCON}(\text{R}')_2$ 、 SOR' 、 $\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $\text{NR}'\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 COCOR' 或 $\text{COCH}_2\text{COR}'$ ；

R^4 為氫或 C_{1-6} 烷基，其條件為當 R^5 為氫時， R^4 亦為氫；

R^5 為氫；或 R^3 及 R^5 一起形成選自具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫雜原子之 5-7 員飽和、部分不飽和或全部不飽和單環狀環或具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫雜原子之 8-10 員飽和、部分不飽和或全部不飽和雙環狀環系統之視情況取代之基；且

其中 R^3 及 R^5 一起形成之任何環係視情況以至多五個選自 $W-R^W$ 之取代基取代；其中 W 為一鍵或為 C_1-C_6 次烷基鏈，其中 W 之至多二個亞甲基單元為視情況且獨立以 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-CONRNR-$ 、 $-NRCONR-$ 、 $-OCONR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PO-$ 、 $-PO_2-$ 或 $-POR-$ 置換；且各次出現之 R^W 係獨立為 R' 、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'COR'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 COR' 、 CO_2R' 、 $OCOR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $OCON(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $COCOR'$ 或 $COCH_2COR'$ ，

或其醫藥可接受性鹽及醫藥可接受性載體、佐藥或載劑。

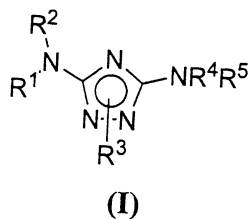
42. 如申請專利範圍第 41 項之組合物，其尚包括選自化學治療或抗增生劑、阿茲海默氏症之治療、帕金森氏症之治療、多發性硬化 (MS) 之治療、氣喘之治療、精神分裂症之治療、消炎劑、免疫調節或免疫抑制劑、神經因子、治療心血管疾病之藥劑、治療破壞性骨骼疾病之藥劑、治療肝臟疾病之藥劑、治療血液疾病之藥劑或治療免疫

不全疾病之藥劑之額外治療劑。

43. 一種抑制生物樣品中FLT-3、FMS、c-KIT、PDGFR、JAK、蛋白質激酶之AGC次族群(如PKA、PDK、p70^{S6K}-1及-2及PKB)、CDK、GSK、SRC、ROCK及/或SYK激酶活性之方法，其包括之步驟為使該生物樣品與以下接觸：

a)如申請專利範圍第41項之組合物；或

b)具有以下結構之化合物：



或其醫藥可接受性鹽或其前藥，

其中R¹為氫或C₁₋₆烷基，

R²為-(T)_nAr¹或-(T)_nCy¹，其中T為視情況取代之C₁₋₄次烷基鏈，其中T之一個亞甲基單元係視情況以O、NR、NRCO、NRCONR、NRCO₂、CO、CO₂、CONR、OC(O)NR、SO₂、SO₂NR、NRSO₂、NRSO₂NR、C(O)C(O)或C(O)CH₂C(O)置換；n為0或1；Ar¹為選自具有0-5個獨立選自氮、氧或硫之雜原子之5-6員單環狀或8-10員雙環狀環之視情況取代之芳基；且Cy¹為選自具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之3-7員飽和或部分不飽和單環狀環，或具有0-5個獨立選自氮、氧或硫雜原子之8-10員飽和或部分不飽和雙環狀環系統之視情況取代之基，

或R¹及R²與氮一起形成具有1-3個獨立選自氮、氧或硫

雜原子之視情況取代之5-8員雜環基或雜芳基環，

其中 Ar^1 、 Cy^1 或由 R^1 及 R^2 一起形成之任何環，各個均視情況獨立以至多5個選自 $Q-R^X$ 之取代基取代；其中 Q 為一鍵或為 C_1-C_6 次烷基鏈，其中 Q 之至多二個不相鄰之亞甲基單元係視情況以 CO 、 CO_2 、 $COCO$ 、 $CONR$ 、 $OCOR$ 、 $NRNR$ 、 $NRNRCO$ 、 $NRCO$ 、 $NRCO_2$ 、 $NRCONR$ 、 SO 、 SO_2 、 $NRSO_2$ 、 SO_2NR 、 $NRSO_2NR$ 、 O 、 S 或 NR 置換；且各次出現之 R^X 係獨立選自 R' 、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'C(O)R'$ 、 $NR'C(O)N(R')_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 CO_2R' 、 $OC(O)R'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $OC(O)N(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $C(O)C(O)R'$ 或 $C(O)CH_2C(O)R'$ ；

R^3 係在環之1-或2-位置處與氮原子鍵結，且為 $(L)_mAr^2$ 或 $(L)_mCy^2$ ；其中 L 為視情況取代之 C_{1-4} 次烷基鏈，其中 L 之一個亞甲基單元係視情況以 O 、 NR 、 $NRCO$ 、 $NRCONR$ 、 $NRCO_2$ 、 CO 、 CO_2 、 $CONR$ 、 $OC(O)NR$ 、 SO_2 、 SO_2NR 、 $NRSO_2$ 、 $NRSO_2NR$ 、 $C(O)C(O)$ 或 $C(O)CH_2C(O)$ 置換； m 為0或1； Ar^2 為選自具有0-5個獨立選自氮、氧或硫雜原子之5-6員單環狀或8-10員雙環狀環之視情況取代之芳基；且 Cy^2 為選自具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之3-7員飽和或部分不飽和單環狀環或具有0-5個獨立選自氮、氧或硫雜原子之8-10員飽和或部分不飽和雙環狀環系統之視情況取代之基，其中 Ar^2 及 Cy^2 各視情況獨立以至多5個選自 $Z-R^Y$ 之取代基取代，其中 Z 為一鍵或為

C_1 - C_6 次烷基鏈，其中Z之至多二個不相鄰之亞甲基單元視情況以CO、 CO_2 、COCO、CONR、OCONR、NRNR、NRNRCO、NRCO、 $NRCO_2$ 、NRCONR、SO、 SO_2 、 $NRSO_2$ 、 SO_2NR 、 $NRSO_2NR$ 、O、S或NR置換；且各次出現之 R^Y 係獨立選自 R' 、鹵素、 NO_2 、CN、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'C(O)R'$ 、 $NR'C(O)N(R')_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 CO_2R' 、 $OC(O)R'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $OC(O)N(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $C(O)C(O)R'$ 或 $C(O)CH_2C(O)R'$ ；

R^4 為氫或 C_{1-6} 烷基，其限制條件為當 R^5 為氫時， R^4 亦為氫；

R^5 為氫；或 R^3 及 R^5 一起形成選自具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之5-7員飽和、部分不飽和或全部不飽和單環狀環或具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之8-10員飽和、部分不飽和或全部不飽和雙環狀環系統之視情況取代之基；且

其中 R^3 及 R^5 一起形成之任何環係視情況以至多五個選自 $W-R^W$ 之取代基取代；其中W為一鍵或為 C_1 - C_6 次烷基鏈，其中W之至多二個不相鄰之亞甲基單元為視情況且獨立以CO、 CO_2 、COCO、CONR、OCONR、NRNR、NRNRCO、NRCO、 $NRCO_2$ 、NRCONR、SO、 SO_2 、 $NRSO_2$ 、 SO_2NR 、 $NRSO_2NR$ 、O、S或NR置換；且各次出現之 R^W 係獨立選自 R' 、鹵素、 NO_2 、CN、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'C(O)R'$ 、 $NR'C(O)N(R')_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 CO_2R' 、 $OC(O)R'$

、 $C(O)N(R')_2$ 、 $OC(O)N(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $C(O)C(O)R'$ 或 $C(O)CH_2C(O)R'$ ；

各次出現之R係獨立為氫或視情況取代之 C_{1-6} 脂族基；且各次出現之R'係獨立選自氫或視情況取代之選自 C_{1-8} 脂族基、 C_{6-10} 芳基、具有5-10個環原子之雜芳基或具有3-10個環原子之雜環基環之基，或其中R及R'一起，或二個出現之R'一起形成5-8員環烷基、雜環基，芳基、或具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜員子之雜芳基環。

44. 如申請專利範圍第43項之方法，其中該方法包括抑制FLT-3或c-KIT活性。

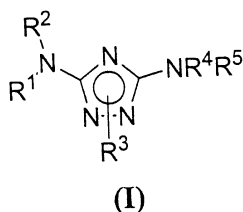
45. 如申請專利範圍第43項之方法，其中該方法包括抑制JAK-3活性。

46. 如申請專利範圍第43項之方法，其中該方法包括抑制PDK-1活性。

47. 一種用於治療或減輕選自過敏性疾病、增生疾病、自我免疫型疾病、因器官移植產生之症狀、發炎性疾病、免疫調節之疾病或破壞性骨骼疾病之症狀疾病嚴重性之醫藥組合物，其包括：

a) 如申請專利範圍第41項之組合物；或

b) 具有以下結構之化合物：



或其醫藥可接受性鹽，

其中 R^1 為氫或 $Y-R'$ ，其中 Y 為視情況取代之 C_{1-6} 次烷基鏈，其中至多二個亞甲基單元為選用且以 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR-$ 、 $-OCO-$ 、 $-COO-$ 或 $-CO-$ 獨立置換；

各次出現之 R 係獨立為氫或視情況取代之 C_{1-6} 脂族基；且各次出現之 R' 係獨立為氫或選自 C_{1-6} 脂族基、3-8員飽和、部分不飽和或完全不飽和之具有0-3個獨立選自氮、氧或硫之雜原子之單環狀環，或8-12員飽和、部分不飽和或完全不飽和之具有0-5個獨立選自氮、氧或硫之雜原子之雙環狀環系統之視情況經取代之基；或 R 及 R' 、二個出現之 R 或二個出現之 R' 與其所鍵結之原子一起形成具有0-4個選自氮、氧或硫雜原子之視情況取代之3-12員飽和、部分不飽和或完全不飽和之單環狀或雙環狀環；

R^2 為 $-(T)_nAr^1$ 或 $-(T)_nC_y^1$ ，其中 T 為視情況取代之 C_{1-4} 次烷基鏈，其中 T 之一個亞甲基單元係視情況以 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-CONRNR-$ 、 $-NRCONR-$ 、 $-OCONR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PO-$ 、 $-PO_2-$ 或 $-POR-$ 置換； n 為0或1； Ar^1 為選自具有0-5個獨立選自氮、氧或硫之雜原子之5-6員單環狀或8-12員雙環狀環之視情況取代之芳基；且 C_y^1 為選自具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之3-7員飽和或部分不飽和單環狀環，或具有0-5個獨立選自氮、氧或硫雜原子之8-12員飽和或部分不飽和雙環狀環之視情況取代

之基，

或 R^1 及 R^2 與氮一起形成具有 1-3 個獨立選自氮、氧或硫雜原子之視情況取代之 5-8 員雜環基或雜芳基環，

其中 Ar^1 、 Cy^1 或由 R^1 及 R^2 一起形成之任何環，各個均視情況獨立以 x 個獨立出現之 $Q-R^x$ 取代；其中 x 為 0-5， Q 為一鍵或為 C_1-C_6 次烷基鏈，其中 Q 之至多二個亞甲基單元係視情況以 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $OCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-CONRNR-$ 、 $-NRCONR-$ 、 $-OCONR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PO-$ 、 $-PO_2-$ 或 $-POR-$ 置換；且各次出現之 R^x 係獨立為 R' 、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'COR'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 COR' 、 CO_2R' 、 $OCOR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $OCON(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $COCOR'$ 或 $COCH_2COR'$ ；

R^3 係在環之 1-或 2-位置處與氮原子鍵結，且為 $(L)_mAr^2$ 或 $(L)_mCy^2$ ；其中 L 為視情況取代之 C_{1-4} 次烷基鏈，其中 L 之一個亞甲基單元係視情況以 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-CONRNR-$ 、 $-NRCONR-$ 、 $-OCONR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PO-$ 、 $-PO_2-$ 或 $-POR-$ 置換； m 為 0 或 1； Ar^2 為選自具有 0-5 個獨立選自氮、氧或硫雜原子之 5-6 員單環狀或 8-12 員雙環狀環之視情況取代之芳基；且 Cy^2 為選自具有 0-3 個獨立選自氮、氧或硫雜原子之 3-7 員飽和或部分不飽和單環狀環或具有 0-5 個

獨立選自氮、氧或硫雜原子之8-12員飽和或部分不飽和雙環狀環系統之視情況取代之基，其中 Ar^2 及 Cy^2 各視情況獨立以 y 個出現之 $Z-R^Y$ 取代；其中 y 為0-5， Z 為一鍵或為 C_1-C_6 次烷基鏈，其中 Z 之至多二個亞甲基單元視情況以 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-CONRNR-$ 、 $-NRCONR-$ 、 $-OCONR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PO-$ 、 $-PO_2-$ 或 $-POR-$ 置換；且各次出現之 R^Y 係獨立為 R' 、鹵素、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'COR'$ 、 $NR'CONR'_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 COR' 、 CO_2R' 、 $OCOR'$ 、 $CON(R')_2$ 、 $OCON(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $COCOR'$ 或 $COCH_2COR'$ ；

R^4 為氫或 C_{1-6} 烷基，其限制條件為當 R^5 為氫時， R^4 亦為氫；

R^5 為氫；或 R^3 及 R^5 一起形成選自具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之5-7員飽和、部分不飽和或全部不飽和單環狀環或具有0-3個獨立選自氮、氧或硫雜原子之8-10員飽和、部分不飽和或全部不飽和雙環狀環系統之視情況取代之基；且

其中 R^3 及 R^5 一起形成之任何環係視情況以至多五個選自 $W-R^W$ 之取代基取代；其中 W 為一鍵或為 C_1-C_6 次烷基鏈，其中 W 之至多二個亞甲基單元為視情況且獨立以 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-CONRNR-$

、-NRCONR-、-OCONR-、-NRNR-、-NRSO₂NR-、-SO-、-SO₂-、-PO-、-PO₂-或-POR-置換；且各次出現之R^W係獨立為R'、鹵素、NO₂、CN、OR'、SR'、N(R')₂、NR'COR'、NR'CONR'₂、NR'CO₂R'、COR'、CO₂R'、OCOR'、CON(R')₂、OCON(R')₂、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、NR'SO₂R'、NR'SO₂N(R')₂、COCOR'或COCH₂COR'。

48. 如申請專利範圍第47項之醫藥組合物，其包括選自化學治療或抗增生劑、阿茲海默氏症之治療、帕金森氏症之治療、多發性硬化(MS)之治療、氣喘之治療、精神分裂症之治療、消炎劑、免疫調節或免疫抑制劑、神經因子、治療心血管疾病之藥劑、治療破壞性骨骼疾病之藥劑、治療肝臟疾病之藥劑、治療血液疾病之藥劑或治療免疫不全疾病之藥劑之額外治療劑，其中

該額外治療劑適用於治療疾病；且

該額外治療劑係伴隨該組合物以單一劑型或與該組合物分開以多劑型對投藥。

49. 如申請專利範圍第47項之醫藥組合物，其中之疾病係選自癌症、阿茲海默氏症、再阻塞、血管形成、絲球體腎炎、巨細胞病毒、HIV、疱疹、牛皮癬、動脈硬化、禿髮、自動免疫疾病、病毒感染、神經退化失調、與胸腺細胞之細胞凋亡有關之失調或增殖性失調。

50. 如申請專利範圍第47項之醫藥組合物，其中之疾病係選自造血性疾病，尤其是急性骨髓白血病(AML)、急性原發骨髓性白血病(APL)及急性淋巴白血病(ALL)。

51. 如申請專利範圍第47項之醫藥組合物，其中之疾病係選自免疫之反應，如過敏性或第I類高血壓反應、氣喘、自我免疫性疾病如移植排斥、接枝對抗宿主之疾病、風濕性關節炎、肌萎縮性側索硬化及多發性硬化、神經退化失調如Familial肌萎縮性側索硬化(FALS)以及實心及血液惡質病如白血癌及淋巴癌。
52. 如申請專利範圍第47項之醫藥組合物，其中之疾病為增生疾病或癌症。
53. 如申請專利範圍第47項之醫藥組合物，其中之癌症為胰臟癌、前列腺癌或卵巢癌。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

