



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101679408 B

(45) 授权公告日 2016.04.27

(21) 申请号 200780047672.6

(22) 申请日 2007.12.21

(30) 优先权数据

0625826.3 2006.12.22 GB
0720000.9 2007.10.12 GB
60/871,543 2006.12.22 US
60/979,587 2007.10.12 US
60/981,039 2007.10.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2009.06.22

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2007/004934 2007.12.21

(87) PCT国际申请的公布数据
W02008/078091 EN 2008.07.03

(73) 专利权人 ASTEX 治疗学有限公司
地址 英国剑桥

(72) 发明人 瓦雷奥·伯蒂尼
基伯特·俄白·苯菰
欧文·卡拉格汉
马日拉·格拉斯阿·卡尔
莫尔·斯图阿特·空各日乌
阿德热安·利安姆·吉尔
莎乐特·马里·各热夫斯-琼斯
安竺·马丁 克斯托弗·威廉·姆热
烧吉狄浦·卡尔·尼基价
麦克·阿里斯塔·欧布赖恩
安竺·俳克 果登·萨克斯提
里查德·大为·忒勒
爱玛·魏克-斯塔夫

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 梁谋

(51) Int. Cl.
C07D 471/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56) 对比文件
W0 9854093 A1, 1998.12.03, 说明书第 3-5 页.

W0 9854093 A1, 1998.12.03, 说明书第 3-5 页.

W0 9854093 A1, 1998.12.03, 说明书第 1、11-12 页.

US 20040220189 A1, 2004.11.04, 说明书第 2-3 页.

W0 0053605 A1, 2000.09.14, 实施例 2, 说明书第 1-5 页.

EP 1382603 A1, 2004.01.21, 实施例 80、81、83, 说明书第 3-4 页.

Mark T. Bilodeau 等. Design and Synthesis of 1,5-Diarylbenzimidazoles as Inhibitors of the VEGF-Receptor KDR. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》. 2003, 第 13 卷第 2486 页, table 5.

审查员 付伟

权利要求书 3 页 说明书 282 页

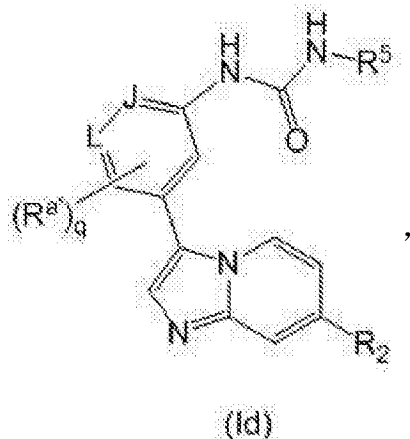
(54) 发明名称

作为 FGFR 抑制剂的双环杂环化合物

(57) 摘要

本发明涉及新颖双环杂环衍生化合物、包含所述化合物的医药组合物和所述化合物用于治疗疾病如癌症的用途。

1. 一种式(Id)化合物：



其中

R^5 代表卤代 C_{1-6} 烷基；

R^x 、 R^y 和 R^z 独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基氨基；

R^2 代表苯基或 4-6 元杂环基，其中所述杂环基包含至多 4 个选自氮、硫和氧的杂原子，其中所述苯基和杂环基可任选被 1-3 个 R^a 基团或一个 $-Z-(4-6 \text{ 元杂环基})$ 基团取代，其中所述 $-Z-(4-6 \text{ 元杂环基})$ 基团中的所述杂环基可任选被 1-2 个 R^a 基团取代；

R^a 代表卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-OR^x$ 、 $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$ 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 链烷醇、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-(CH_2)_s-CN$ 、 $-S-R^x$ 、 $-SO_2-R^x$ 、 $-COR^x$ 、 $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ 、 $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xSO_2-R^y$ 、 $-(CH_2)_s-NH-SO_2-NR^xR^y$ 或 $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$ 基团；

Z 代表键、 $-CO-(CH_2)_{0-1}-$ 、 $-(CH_2)_{1-3}-$ 、 $-NR^x$ 或 $-O-$ ；

n 独立地代表 1-2 的整数；

s 代表 0-1 的整数；

q 是 0 或 1；

J 和 L 独立地选自碳或氮；其中 L 和 J 独立地代表碳从而产生苯基，或者 L 和 J 中一个代表碳而另一个代表氮从而产生吡啶基；和

$R^{a'}$ 是卤素、 $O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 链烷醇或 $-CN$ ；

或其医药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 L 和 J 中一个代表碳而另一个代表氮产生吡啶基，所述基团任选经一个 $R^{a'}$ 基团取代。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 L 和 J 代表碳以产生苯基，或 L 和 J 中一个代表碳而另一个代表氮以产生吡啶基，所述基团还在 3 位处被一个 $R^{a'}$ 基团取代。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物，其中 L 和 J 代表碳以产生苯基。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^5 代表 $-CH_2CF_3$ 。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物，其中 R^5 代表 $-CH_2CF_3$ 。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^2 代表任选经 1-2 个 R^a 基团取代的苯基或杂环基。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^2 代表任选经卤素、 $-Z-(4-6 \text{ 元杂环基})$ 基团或 $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ 取代的苯基，其中所述杂环基可任选经 C_{1-6} 烷基或 $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ 基团

取代。

9. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 R^2 代表任选经一个 R^a 基团或一个 $-Z-(4-6$ 元杂环基)基团取代的苯基,其中所述 $-Z-(4-6$ 元杂环基)基团中所述的杂环基可任选经 1-2 个 R^a 基团取代。

10. 根据权利要求 9 所述的化合物,其中 R^2 代表任选经氟原子取代的苯基。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物,其中 R^2 代表 4- 氟苯基。

12. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 R^2 代表任选经一个 $-Z-(4-6$ 元杂环基)基团或 $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ 基团取代的 4-6 元杂环基。

13. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 R^2 代表任选经一个 R^a 基团或一个 $-Z-(4-6$ 元杂环基)基团取代的 4-6 元杂环基,其中所述 $-Z-(4-6$ 元杂环基)基团中所述的杂环基可任选经 1-2 个 R^a 基团取代。

14. 根据权利要求 13 所述的化合物,其中 R^2 代表任选经以下各基团取代的 4-6 元杂环基: $=O$ 、 $=S$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-COR^x$ 、 $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ 、 $-S-R^x$ 、 $-SO_2-R^x$ 、 $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$ 或 C_{1-6} 链烷醇基团。

15. 根据权利要求 14 所述的化合物,其中 R^2 代表 5 元杂环基。

16. 根据权利要求 15 所述的化合物,其中 R^2 代表噁唑、噁二唑、三唑、四唑、噻二唑或噻噁二唑。

17. 根据权利要求 14 所述的化合物,其中 R^2 代表任选经一个或一个以上甲基、乙基或 $-S-$ 甲基取代的噁唑、噁二唑、三唑、四唑、噻二唑或噻噁二唑。

18. 根据权利要求 17 所述的化合物,其中 R^2 代表任选经甲基、乙基或 $-S-$ 甲基取代的噁二唑、四唑或噻二唑。

19. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 R^2 代表任选经 NH_2 基团取代的吡啶基。

20. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 Z 代表键、 CO 、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2$ 、 $-(CH_2)_3$ 或 $-O-$ 。

21. 根据权利要求 20 所述的化合物,其中 Z 代表键或 $-CH_2-$ 。

22. 根据权利要求 1 所述的化合物,其为选自实施例 59, 238, 310, 329, 354, 359, 374, 375, 378, 384, 399, 401, 402, 407, 412, 416, 421, 422 的化合物。

23. 根据权利要求 22 所述的化合物,其中所述式(I)化合物为 1-{3-[7-(4- 氟 - 苯基)-咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -3- 基]-苯基}-3-(2, 2, 2- 三氟 - 乙基)-脲或其医药学上可接受的盐。

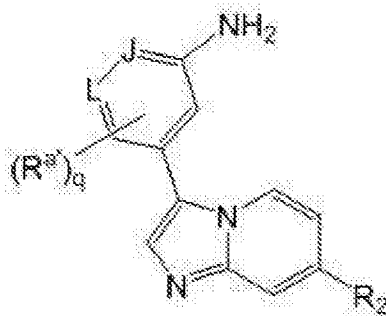
24. 根据权利要求 23 所述的化合物,其中所述式(I)化合物为 1-{3-[7-(4- 氟 - 苯基)-咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -3- 基]-苯基}-3-(2, 2, 2- 三氟 - 乙基)-脲盐酸盐。

25. 根据权利要求 22 所述的化合物,其中所述式(I)化合物为 1-[3-(7-[1, 3, 4] 噻二唑 -2- 基 - 咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -3- 基)-苯基]-3-(2, 2, 2- 三氟 - 乙基)-脲或其医药学上可接受的盐。

26. 根据权利要求 25 所述的化合物,其中所述式(I)化合物为 1-[3-(7-[1, 3, 4] 噻二唑 -2- 基 - 咪唑并 [1, 2-a] 吡啶 -3- 基)-苯基]-3-(2, 2, 2- 三氟 - 乙基)-脲盐酸盐。

27. 一种制备根据权利要求 1-26 中任一权利要求所述的式(Id)化合物的方法,所述方法包含:

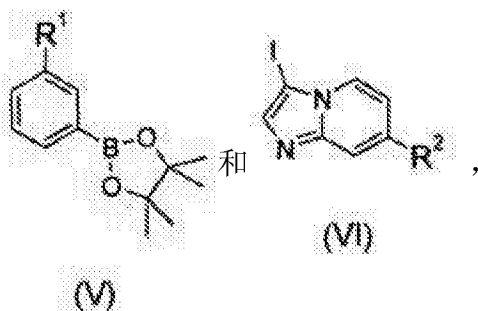
(i) 使式(XX)化合物:



(XX)

其中 R^2 、 $R^{2'}$ 、 L 、 J 和 q 如权利要求 1 中所定义, 或其经保护形式, 与经适当取代的异氰酸酯或经适当取代的胺在羰基二咪唑(CDI)存在下反应; 或

(ii) 使式(V)和(VI)化合物反应:



其中 R^1 是 $-NHCONHR^5$, R^5 和 R^2 如权利要求 1 中所定义, 且此后移除所存在的任何保护基;

且任选此后将一种所述式(Id)的化合物转化为其医药学上可接受的盐。

28. 一种医药组合物, 其包含根据权利要求 1-26 中任一权利要求所述的式(Id)化合物。

29. 一种根据权利要求 1-26 中任一权利要求所述的化合物的用途, 其用于制造用于治疗由 FGFR 激酶所介导的疾病病况或病状的药物。

30. 一种根据权利要求 1-26 中任一权利要求所述的化合物的用途, 其用于制造用于治疗与 FGFR 水平或活性提高相关的癌症或表征为 FGFR 水平或活性提高的癌症的药物。

31. 权利要求 30 的用途, 其中所述癌症是多发性骨髓瘤。

作为 FGFR 抑制剂的双环杂环化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及新颖双环杂环衍生物、包含所述化合物的医药组合物和所述化合物用于治疗疾病如癌症的用途。

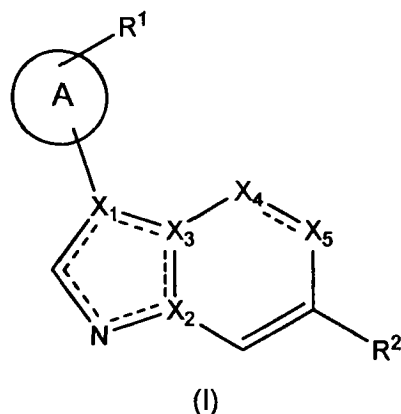
背景技术

[0002] 无

发明内容

[0003] 根据本发明的第一方面，提供式 (I) 化合物：

[0004]



[0005] 其中

[0006] X_1 、 X_2 和 X_3 各自独立地选自碳或氮，以使得 X_1 - X_3 中的至少一个代表氮；

[0007] X_4 代表 CR^3 或氮；

[0008] X_5 代表 CR^6 、氮或 $C=O$ ；

[0009] 条件是 X_1 - X_5 中不超过三个代表氮；

[0010] --- 代表单键或双键，以使得 5 元环系统内的至少一个键为双键；

[0011] R^3 代表氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、氰基、卤基 C_{1-6} 烷基、卤基 C_{1-6} 烷氧基或 $=O$ ；

[0012] A 代表芳香族或非芳香族碳环或杂环基团，其可任选经一个或一个以上（例如 1、2 或 3 个） R^a 基团取代；

[0013] R^1 代表 $-NHCONR^4R^5$ 、 $-NHCOOR^4$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $-NH-(CH_2)_n-CONR^4R^5$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-COOR^4$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-CSOR^4$ 、 $-NHSO_2R^4$ 、 $-NHSO_2NR^4R^5$ 、 $-NHCSNR^4R^5$ 、 $-NHCOR^4$ 、 $-NHCSR^4$ 、 $-NHCSSR^4$ 、 $-NHC(=NR^4)NR^5$ 、 $NHC(=NR^4)R^5$ 、 $-NH-C(=NH_2)-NH-CO-R^4$ 、 $-NHCSOR^4$ 或 $-NHCOSR^4$ ；

[0014] R^4 和 R^5 独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 C_{1-6} 烷醇、卤基 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-NR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-COOR^z$ 、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n-O$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -杂环基或 $-(CH_2)_n-O$ -杂环基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、芳基和杂环基可任选经一个或一个以上（例如 1、2 或 3 个） R^a 基团取

代；

[0015] R^x 、 R^y 和 R^z 独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷醇、 $COOC_{1-6}$ 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤基 C_{1-6} 烷基、 $-CO-(CH_2)_n-C_{1-6}$ 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基；

[0016] R^2 和 R^6 独立地代表卤素、氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C \equiv N$ 、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $-NHSO_2R^w$ 、 $-CH=N-OR^w$ 、芳基或杂环基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基和杂环基可任选经一个或一个以上 R^b 基团取代，条件是 R^2 和 R^6 不同时代表氢；

[0017] R^w 代表氢或 C_{1-6} 烷基；

[0018] R^a 代表卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $-OR^x$ 、 $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-(CH_2)_n-OR^x$ 、卤基 C_{1-6} 烷基、卤基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醇、 $=O$ 、 $=S$ 、硝基、 $Si(R^x)_4$ 、 $-(CH_2)_s-CN$ 、 $-S-R^x$ 、 $-SO-R^x$ 、 $-SO_2-R^x$ 、 $-COR^x$ 、 $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ 、 $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xSO_2-R^y$ 、 $-(CH_2)_s-NH-SO_2-NR^xR^y$ 、 $-OCONR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$ 、 $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ 或 $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$ 基团；

[0019] R^b 代表 R^a 基团或 $-Y-$ 碳环基或 $-Z-$ 杂环基，其中所述碳环基和杂环基可任选经一个或一个以上（例如 1、2 或 3 个） R^a 基团取代；

[0020] Y 和 Z 独立地代表一键、 $-CO-(CH_2)_s-$ 、 $-COO-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-NR^x-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NR^x-$ 、 $-CONR^x-$ 、 $-NR^xCO-$ 、 $-SO_2NR^x-$ 、 $-NR^xSO_2-$ 、 $-NR^xCONR^y-$ 、 $-NR^xCSNR^y-$ 、 $-O-(CH_2)_s-$ 、 $-(CH_2)_s-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-(CH_2)_s-SO_2-$ ；

[0021] m 和 n 独立地代表 1-4 的整数；

[0022] s 和 t 独立地代表 0-4 的整数；

[0023] 或其医药学上可接受的盐、溶剂化物或衍生物，

[0024] 条件是式 (I) 化合物不为：

[0025] 3-(3-乙酰胺基苯基)-6-(4-甲基苯基)吡唑并 [1,5a] 嘧啶；

[0026] 3-(3-乙酰胺基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)吡唑并 [1,5a] 嘧啶；

[0027] N -(4-{6-[3-(4-氟苯基)-1H-4-吡唑基]咪唑并 [1,2-a]-吡啶-3-基}苯基)甲烷磺酰胺；

[0028] N -(4-{6-[3-(4-氟苯基)-1-三苯甲基-1H-4-吡唑基]咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基}苯基)甲烷磺酰胺；

[0029] N -环己基- N' -(2-氟-4-[6-(1-三苯甲基-1H-4-吡唑基)咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]苯基)脲；

[0030] N -(2-氟-4-[6-(1-三苯甲基-1H-4-吡唑基)咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]苯基)- N' -异丙基脲；

[0031] N -环己基- N' -(2-氟-4-[6-(1H-4-吡唑基)咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]苯基)脲；

[0032] N -12-氟-4-[6-(1H-4-吡唑基)咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]苯基)- N' -异丙基脲；或

[0033] N 1-(2-氟-4-[6-(1H-4-吡唑基)咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]苯基)-4-氟苯甲酰胺。

[0034] US 7,074,801 (Eisai)、US 2002/0041880 (Merck)、WO 98/54093 (Merck)、

WO2006/091671(Eli Lilly)、WO 2003/048132(Merck)、WO 2004/052286(Merck)、W000/53605(Merck)、WO 03/101993(Neogenesis)、WO 2006/135667(BMS)、WO 2002/46168(Astra Zeneca)、WO 2005/080330(Chugai)、WO 2006/094235(Sirtris Pharmaceuticals)、WO 2006/034402(Synta Pharmaceuticals)、WO 01/18000(Merck)、US 5,990,146(WarnerLambert) 和 WO 00/12089(Merck) 各自揭示一系列杂环衍生物。

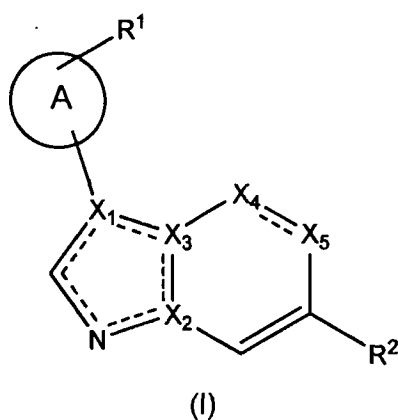
附图说明

[0035] 无

具体实施方式

[0036] 根据本发明的第一方面,提供式(I)化合物:

[0037]



[0038] 其中

[0039] X_1 、 X_2 和 X_3 各自独立地选自碳或氮,以使得 X_1 - X_3 中的至少一个代表氮;

[0040] X_4 代表 CR^3 或氮;

[0041] X_5 代表 CR^6 、氮或 $C=O$;

[0042] 条件是 X_1 - X_5 中不超过三个代表氮;

[0043] --- 代表单键或双键,以使得5元环系统内的至少一个键为双键;

[0044] R^3 代表氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、氰基、卤基 C_{1-6} 烷基、卤基 C_{1-6} 烷氧基或 $=O$;

[0045] A代表芳香族或非芳香族碳环或杂环基团,其可任选经一个或一个以上(例如1、2或3个) R^a 基团取代;

[0046] R^1 代表 $-NHCONR^4R^5$ 、 $-NHCOOR^4$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $-NH-(CH_2)_n-CONR^4R^5$ 、 $NH-CO-(CH_2)_n-COOR^4$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-CSOR^4$ 、 $-NHSO_2R^4$ 、 $NHSO_2NR^4R^5$ 、 $-NHCSNR^4R^5$ 、 $-NHCOR^4$ 、 $-NHCSR^4$ 、 $-NHCSSR^4$ 、 $-NHC(=NR^4)NR^5$ 、 $NHC(=NR^4)R^5$ 、 $-NH-C(=NH_2)-NH-CO-R^4$ 、 $-NHCSOR^4$ 或 $-NHCOSR^4$;

[0047] R^4 和 R^5 独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 C_{1-6} 烷醇、卤基 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-NR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-COOR^z$ 、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n-O$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -杂环基或 $-(CH_2)_n-O$ -杂环基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、芳基和杂环基可任选经一个或一个以上(例如1、2或3个) R^a 基团取代;

[0048] R^x 、 R^y 和 R^z 独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷醇、 $COOC_{1-6}$ 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤基 C_{1-6} 烷基、 $-CO-(CH_2)_n-C_{1-6}$ 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基；

[0049] R^2 和 R^6 独立地代表卤素、氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C \equiv N$ 、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $-NHSO_2R^w$ 、 $-CH=N-OR^w$ 、芳基或杂环基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基和杂环基可任选经一个或一个以上 R^b 基团取代，条件是 R^2 和 R^6 不同时代表氢；

[0050] R^w 代表氢或 C_{1-6} 烷基；

[0051] R^a 代表卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $-OR^x$ 、 $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-(CH_2)_n-OR^x$ 、卤基 C_{1-6} 烷基、卤基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醇、 $=O$ 、 $=S$ 、硝基、 $Si(R^x)_4$ 、 $-(CH_2)_s-CN$ 、 $-S-R^x$ 、 $-SO-R^x$ 、 $-SO_2-R^x$ 、 $-COR^x$ 、 $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ 、 $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xSO_2-R^y$ 、 $-(CH_2)_s-NH-SO_2-NR^xR^y$ 、 $-OCONR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$ 、 $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ 或 $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$ 基团；

[0052] R^b 代表 R^a 基团或 $-Y-$ 碳环基或 $-Z-$ 杂环基，其中所述碳环基和杂环基可任选经一个或一个以上（例如 1、2 或 3 个） R^a 基团取代；

[0053] Y 和 Z 独立地代表一键、 $-CO-(CH_2)_s-$ 、 $-COO-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-NR^x-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NR^x-$ 、 $-CONR^x-$ 、 $-NR^xCO-$ 、 $-SO_2NR^x-$ 、 $-NR^xSO_2-$ 、 $-NR^xCONR^y-$ 、 $-NR^xCSNR^y-$ 、 $-O-(CH_2)_s-$ 、 $-(CH_2)_s-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-(CH_2)_s-SO_2-$ ；

[0054] m 和 n 独立地代表 1-4 的整数；

[0055] s 和 t 独立地代表 0-4 的整数；

[0056] 或其医药学上可接受的盐、溶剂化物或衍生物，

[0057] 条件是式 (I) 化合物不为：

[0058] 3-(3-乙酰胺基苯基)-6-(4-甲基苯基)吡唑并 [1,5a] 嘧啶；

[0059] 3-(3-乙酰胺基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)吡唑并 [1,5a] 嘧啶；

[0060] $N-(4-\{6-[3-(4-氟苯基)-1H-4-吡唑基]\}咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-基\}苯基)$ 甲烷磺酰胺；

[0061] $N-(4-\{6-[3-(4-氟苯基)-1-三苯甲基-1H-4-吡唑基]\}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基\}苯基)$ 甲烷磺酰胺；

[0062] $N-$ 环己基 $-N'-\{2-氟-4-[6-(1-三苯甲基-1H-4-吡唑基)]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基\}苯基\}$ 脒；

[0063] $N-\{2-氟-4-[6-(1-三苯甲基-1H-4-吡唑基)]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基\}苯基\}-N'-$ 异丙基脒；

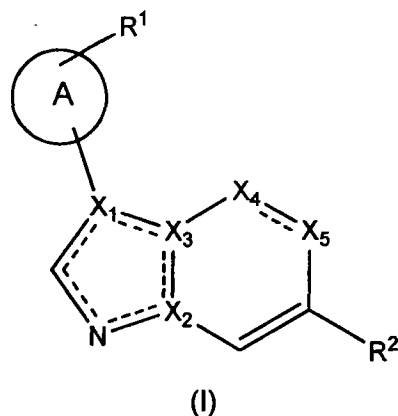
[0064] $N-$ 环己基 $-N'-\{2-氟-4-[6-(1H-4-吡唑基)]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基\}苯基\}$ 脒；

[0065] $N-12-氟-4-[6-(1H-4-吡唑基)]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基\}苯基\}-N'-$ 异丙基脒；或

[0066] $N1-\{2-氟-4-[6-(1H-4-吡唑基)]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基\}苯基\}-4-氟苯甲酰胺。$

[0067] 在一实施例中，提供式 (I) 化合物：

[0068]



[0069] 其中

[0070] X_1 、 X_2 和 X_3 各自独立地选自碳或氮,以使得 X_1 - X_3 中的至少一个代表氮;

[0071] X_4 代表 CR^3 或氮;

[0072] X_5 代表 CR^6 、氮或 $C=O$;

[0073] 条件是 X_1 - X_5 中不超过三个代表氮;

[0074] --- 代表单键或双键,以使得当 X_5 代表 $C=O$ 时, X_4 和 X_5 由单键联接且使得5元环系统内的至少一个键为双键;

[0075] R^3 代表氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、氰基、卤基 C_{1-6} 烷基、卤基 C_{1-6} 烷氧基或 $=O$;

[0076] A 代表芳香族或非芳香族碳环或杂环基团,其可任选经一个或一个以上(例如1、2或3个) R^a 基团取代;

[0077] R^1 代表 $-NHCONR^4R^5$ 、 $-NHCOOR^4$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $-NH-(CH_2)_n-CONR^4R^5$ 、 $NH-CO-(CH_2)_n-COOR^4$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-CSOR^4$ 、 $-NHSO_2R^4$ 、 $NHSO_2NR^4R^5$ 、 $-NHCSNR^4R^5$ 、 $-NHCOR^4$ 、 $-NHCSR^4$ 、 $-NHCSSR^4$ 、 $-NHC(=NR^4)NR^5$ 、 $NHC(=NR^4)R^5$ 、 $-NH-C(=NH_2)-NH-CO-R^4$ 、 $-NHCSOR^4$ 或 $-NHCOSR^4$;

[0078] R^4 和 R^5 独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 C_{1-6} 烷醇、卤基 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-NR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-COOR^z$ 、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n-O$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -杂环基或 $-(CH_2)_n-O$ -杂环基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、芳基和杂环基可任选经一个或一个以上(例如1、2或3个) R^a 基团取代;

[0079] R^x 、 R^y 和 R^z 独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷醇、 $COOC_{1-6}$ 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤基 C_{1-6} 烷基、 $-CO-(CH_2)_n-C_{1-6}$ 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基;

[0080] R^2 和 R^6 独立地代表卤素、氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C\equiv N$ 、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $-NHSO_2R^w$ 、 $-CH=N-OR^w$ 、芳基或杂环基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基和杂环基可任选经一个或一个以上 R^b 基团取代,条件是 R^2 和 R^6 不同时代表氢;

[0081] R^w 代表氢或 C_{1-6} 烷基;

[0082] R^a 代表卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $-OR^x$ 、 $-O-(CH_2)_n-OR^x$ 、卤基 C_{1-6} 烷基、卤基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醇、 $=O$ 、 $=S$ 、硝基、 $Si(R^x)_4$ 、 $-(CH_2)_s-CN$ 、 $-S-R^x$ 、 $-SO-R^x$ 、 $-SO_2-R^x$ 、 $-COR^x$ 、 $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ 、 $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xSO_2-R^y$ 、 $-(CH_2)_s-NH-SO_2-NR^xR^y$ 、 $-OCONR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$ 、 $-O-(CH_2)_s$

${}_s\text{-CR}^x\text{R}^y\text{-(CH}_2)_t\text{-OR}^z$ 或 $-(\text{CH}_2)_s\text{-SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ 基团；

[0083] R^b 代表 R^a 基团或 $-\text{Y}-$ 芳基或 $-\text{Z}-$ 杂环基，其中所述芳基和杂环基可任选经一个或一个以上（例如 1、2 或 3 个） R^a 基团取代；

[0084] Y 和 Z 独立地代表一键、 $-\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^x-$ 、 $-\text{CONR}^x-$ 、 $-\text{NR}^x\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^x-$ 、 $-\text{NR}^x\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^x\text{CONR}^y-$ 、 $-\text{NR}^x\text{CSNR}^y-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s-$ 、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2-$ ；

[0085] m 和 n 独立地代表 1-4 的整数；

[0086] s 和 t 独立地代表 0-4 的整数；

[0087] 芳基代表碳环；

[0088] 杂环基代表杂环；

[0089] 或其医药学上可接受的盐、溶剂化物或衍生物，

[0090] 条件是式 (I) 化合物不为：

[0091] 3-(3-乙酰胺基苯基)-6-(4-甲基苯基)吡唑并 [1,5a] 嘧啶；

[0092] 3-(3-乙酰胺基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)吡唑并 [1,5a] 嘧啶；

[0093] N-(4-{6-[3-(4-氟苯基)-1H-4-吡唑基]咪唑并 [1,2-a]-吡啶-3-基}苯基)甲烷磺酰胺；

[0094] N-(4-{6-[3-(4-氟苯基)-1-三苯甲基-1H-4-吡唑基]-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基}苯基)甲烷磺酰胺；

[0095] N-环己基-N'-{2-氟-4-[6-(1-三苯甲基-1H-4-吡唑基)咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]苯基}脲；

[0096] N-{2-氟-4-[6-(1-三苯甲基-1H-4-吡唑基)咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]苯基}-N'-异丙基脲；

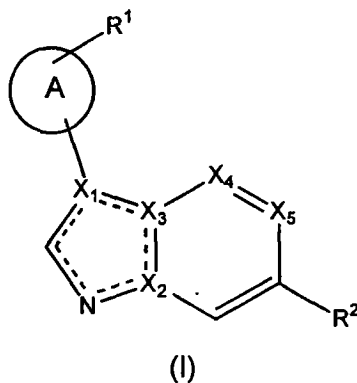
[0097] N-环己基-N'-{2-氟-4-[6-(1H-4-吡唑基)咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]苯基}脲；

[0098] N-12-氟-4-[6-(1H-4-吡唑基)咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]苯基}-N'-异丙基脲；或

[0099] N1-{2-氟-4-[6-(1H-4-吡唑基)咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]苯基}-4-氟苯甲酰胺。

[0100] 在一实施例中，提供式 (I) 化合物：

[0101]



[0102] 其中

- [0103] X_1 、 X_2 和 X_3 各自独立地选自碳或氮,以使得 X_1 - X_3 中的至少一个代表氮;
- [0104] X_4 代表 CR^3 或氮;
- [0105] X_5 代表 CR^6 、氮或 $C=O$;
- [0106] 条件是 X_1 - X_5 中不超过三个代表氮;
- [0107] ----- 代表单键或双键;
- [0108] R^3 代表氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、氰基、卤基 C_{1-6} 烷基、卤基 C_{1-6} 烷氧基或 $=O$;
- [0109] A代表芳香族或非芳香族碳环或杂环基团,其可任选经一个或一个以上(例如1、2或3个) R^a 基团取代;
- [0110] R^1 代表 $-NHCONR^4R^5$ 、 $-NHCOOR^4$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $NH-CO-(CH_2)_n-COOR^4$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-CSOR^4$ 、 $-NHSO_2R^4$ 、 $NHSO_2NR^4R^5$ 、 $-NHCSNR^4R^5$ 、 $-NHCOR^4$ 、 $-NHCSR^4$ 、 $-NHCSSR^4$ 、 $-NHC(=NR^4)NR^5$ 、 $NHC(=NR^4)R^5$ 、 $-NH-C(=NH_2)-NH-CO-R^4$ 、 $-NHCSOR^4$ 或 $-NHCOSR^4$;
- [0111] R^4 和 R^5 独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 C_{1-6} 烷醇、卤基 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-NR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-COOR^z$ 、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_n-$ 芳基、 $-(CH_2)_n-O-$ 芳基、 $-(CH_2)_n-$ 杂环基或 $-(CH_2)_n-O-$ 杂环基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、芳基和杂环基可任选经一个或一个以上(例如1、2或3个) R^a 基团取代;
- [0112] R^x 、 R^y 和 R^z 独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷醇、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤基 C_{1-6} 烷基、 $-CO-(CH_2)_n-C_{1-6}$ 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基;
- [0113] R^2 和 R^6 独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、芳基或杂环基团,其中所述芳基和杂环基团可任选经一个或一个以上 R^b 基团取代,条件是当 R^6 代表杂环基时,所述杂环基不为吡唑基;
- [0114] R^a 代表卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $-OR^x$ 、 $-O-(CH_2)_n-OR^x$ 、卤基 C_{1-6} 烷基、卤基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醇、 $=O$ 、 $=S$ 、硝基、 $-(CH_2)_s-CN$ 、 $-S-R^x$ 、 $-SO-R^x$ 、 $-SO_2-R^x$ 、 $-COR^x$ 、 $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ 、 $-(CH_2)_s-CO NR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xCOR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xSO_2-R^y$ 、 $-OCONR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_s-NR^xCO_2R^y$ 、 $-O-(CH_2)_s-CR^xR^y-(CH_2)_t-OR^z$ 或 $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$ 基团;
- [0115] R^b 代表 R^a 基团或 $-Y-$ 芳基或 $-Z-$ 杂环基,其中所述芳基和杂环基可任选经一个或一个以上(例如1、2或3个) R^a 基团取代;
- [0116] 条件是当 R^2 代表除氢以外的基团时, X_5 代表 CH 或 $C=O$ 且当 R^2 代表氢时, R^6 代表除氢以外的基团;
- [0117] Y和Z独立地代表一 键、 $-CO-(CH_2)_s-$ 、 $-COO-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-NR^x-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-NR^x-$ 、 $-CONR^x-$ 、 $-NR^xCO-$ 、 $-SO_2NR^x-$ 、 $-NR^xSO_2-$ 、 $-NR^xCONR^y-$ 、 $-NR^xCSNR^y-$ 、 $-O-(CH_2)_s-$ 、 $-(CH_2)_s-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 或 $-(CH_2)_s-SO_2-$;
- [0118] m和n独立地代表1-4的整数;
- [0119] s和t独立地代表0-4的整数;
- [0120] 芳基代表碳环;
- [0121] 杂环基代表杂环;
- [0122] 或其医药学上可接受的盐、溶剂化物或衍生物,条件是式(I)化合物不为3-(3-乙

酰胺基苯基)-6-(4-甲基苯基)吡唑并(1,5a)嘧啶或3-(3-乙酰胺基苯基)-6-(4-甲氧基苯基)吡唑并(1,5a)嘧啶。

[0123] 在一实施例中,提供式(I)化合物,其中:

[0124] X_1 、 X_2 和 X_3 各自独立地选自碳或氮,以使得 X_1 - X_3 中的至少一个代表氮;

[0125] X_4 代表 CR^3 或氮;

[0126] X_5 代表CH、氮或 $C=O$;

[0127] 条件是 X_1 - X_5 中不超过三个代表氮;

[0128] --- 代表单键或双键;

[0129] R^3 代表氢或 $=O$;

[0130] A代表芳香族或非芳香族碳环或杂环基团,其可任选经一个或一个以上(例如1、2或3个) R^a 基团取代;

[0131] R^1 代表 $-\text{NHCONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NHCOOR}^4$ 、 $-\text{NH-CO-}(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NH-CO-}(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}^4$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$ 或 $-\text{NHCSNR}^4\text{R}^5$;

[0132] R^4 和 R^5 独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷醇、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ -芳基或卤基 C_{1-6} 烷基;

[0133] R^x 、 R^y 和 R^z 独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷醇、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤基 C_{1-6} 烷基或 $-\text{CO-}(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基;

[0134] R^2 代表任选经一个或一个以上 R^b 基团取代的芳基或杂环基;

[0135] R^a 代表卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $-\text{OR}^x$ 、 $-\text{O-}(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^x$ 、卤基 C_{1-6} 烷基、卤基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醇、 $=O$ 、 $=S$ 、硝基、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{CN}$ 、 $-\text{S-R}^x$ 、 $-\text{SO-R}^x$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^x$ 、 $-\text{COR}^x$ 、 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{COOR}^z$ 、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{CONR}^x\text{R}^y$ 、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{R}^y$ 、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{COR}^y$ 、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{SO}_2-\text{R}^y$ 、 $-\text{OCONR}^x\text{R}^y$ 、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{CO}_2\text{R}^y$ 、 $-\text{O-}(\text{CH}_2)_s-\text{CR}^x\text{R}^y-(\text{CH}_2)_t-\text{OR}^z$ 或 $-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ 基团;

[0136] R^b 代表 $-\text{Y-}$ 芳基或 $-\text{Z-}$ 杂环基,其中所述芳基和杂环基可任选经一个或一个以上(例如1、2或3个) R^a 基团取代;

[0137] 条件是当 R^2 代表除氢以外的基团时, X_5 代表CH或 $C=O$;

[0138] Y和Z独立地代表一键、 CO 、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{NR}^x-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{O-}$ 或 $-\text{O-}(\text{CH}_2)_s-$;

[0139] m和n独立地代表1-4的整数;

[0140] s和t独立地代表0-4的整数;

[0141] 芳基代表碳环;且

[0142] 杂环基代表杂环。

[0143] 如本文中所用的作为基团或基团的一部分的术语‘ C_{1-6} 烷基’是指含有1到6个碳原子的直链或支链饱和烃基团。所述基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基或己基和类似基团。

[0144] 如本文中所用的术语‘ C_{1-6} 烷氧基’是指 $-\text{O-C}_{1-6}$ 烷基,其中 C_{1-6} 烷基如本文中所定义。所述基团的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基或己氧基和类似基团。

[0145] 如本文中所用的术语‘ C_{1-6} 烷醇’是指经一个或一个以上羟基取代的 C_{1-6} 烷基。所述基团的实例包括羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基和类似基团。

[0146] 如本文中所用的术语‘ C_{3-8} 环烷基’是指3至8个碳原子的饱和单环烃环。所述基

团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基和类似基团。

[0147] 如本文中所用的术语‘C₃₋₆环烷基’是指3至6个碳原子的饱和单环烃环。所述基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和类似基团。

[0148] 如本文中所用的术语‘卤素’是指氟、氯、溴或碘原子。

[0149] 如本文中所用的术语‘卤基 C₁₋₆烷基’是指如本文中所定义的 C₁₋₆烷基，其中至少一个氢原子经卤素置换。所述基团的实例包括氟乙基、三氟甲基或三氟乙基和类似基团。

[0150] 如本文中所用的术语‘卤基 C₁₋₆烷氧基’是指如本文中所定义的 C₁₋₆烷氧基，其中至少一个氢原子经卤素置换。所述基团的实例包括二氟甲氧基或三氟甲氧基和类似基团。

[0151] 除非上下文另外指示，否则提及如本文中所用的“碳环”和“杂环”基团包括芳香族和非芳香族环系统两者。因此，举例而言，术语“碳环和杂环基团”在其范畴内包括芳香族、非芳香族、不饱和、部分饱和和完全饱和碳环和杂环系统。一般而言，所述基团可为单环或双环且可含有（例如）3至12个环成员、更通常5至10个环成员。单环基团的实例为含有3、4、5、6、7和8个环成员、更通常3至7个且优选5或6个环成员的基团。双环基团的实例为含有8、9、10、11和12个环成员且更通常9或10个环成员的那些基团。在本文中提及碳环和杂环基团的情况下，除非上下文另外指示，否则碳环或杂环可未经取代或经一个或一个以上取代基（例如分子片段、分子骨架或如本文中讨论的官能团）取代。应了解，提及“碳环”和“杂环”基团包括提及可任选经一个或一个以上（例如1、2或3个）R^a或 R^b基团取代的碳环和杂环基团。

[0152] 碳环或杂环基团可为具有5至12个环成员、更通常5至10个环成员的芳基或杂芳基。如本文中所用的术语“芳基”是指具有芳香族特性的碳环基团且本文中使用术语“杂芳基”表示具有芳香族特性的杂环基团。术语“芳基”和“杂芳基”包涵多环（例如双环）环系统，其中一个或一个以上环为非芳香族，条件是至少一个环为芳香族。在所述多环系统中，基团可通过芳香族环或通过非芳香族环连接。

[0153] 术语“非芳香族基团”包涵不具有芳香族特性的不饱和环系统、部分饱和和完全饱和碳环和杂环系统。术语“不饱和”和“部分饱和”是指环结构含有共用一个以上价键的原子、即环含有至少一个多重键（例如 C = C、C ≡ C 或 N = C 键）的环。术语“完全饱和”是指在环原子之间不存在多重键的环。饱和碳环基团包括如以下所定义的环境基。部分饱和碳环基团包括如以下所定义的环境基，例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。饱和杂环基团包括吡啶、吗啉、硫代吗啉。部分饱和杂环基团包括吡唑啉，例如2-吡唑啉和3-吡唑啉。

[0154] 杂芳基的实例为含有五至十二个环成员、且更通常五至十个环成员的单环和双环基团。杂芳基可为（例如）五元或六元单环或由稠合的五和六元环或两个稠合的六元环或两个稠合的五元环形成的双环结构。每一环可含有至多约四个通常选自氮、硫和氧的杂原子。通常，杂芳基环含有至多4个杂原子、更通常至多3个杂原子、更通常至多2个（例如单个）杂原子。在一实施例中，杂芳基环含有至少一个环氮原子。杂芳基环中的氮原子可为碱性，如在咪唑或吡啶的情况下；或基本上非碱性，如在吡咯或吡咯氮的情况下。一般而言，存在于杂芳基中的碱性氮原子（包括环的任何氨基取代基）的数目少于五个。

[0155] 五元杂芳基的实例包括（但不限于）吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、呋喃、噻唑、噻二唑、噻三唑、异噻唑、噻唑、异噻唑、吡唑、三唑和四唑基团。五元杂芳基的另一实例包括噻二唑。

- [0156] 六元杂芳基的实例包括（但不限于）吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶和三嗪。
- [0157] 双环杂芳基可为（例如）选自以下各基团的基团：
- [0158] a) 与含有 1、2 或 3 个环杂原子的 5 或 6 元环稠合的苯环；
- [0159] b) 与含有 1、2 或 3 个环杂原子的 5 或 6 元环稠合的吡啶环；
- [0160] c) 与含有 1 或 2 个环杂原子的 5 或 6 元环稠合的嘧啶环；
- [0161] d) 与含有 1、2 或 3 个环杂原子的 5 或 6 元环稠合的吡咯环；
- [0162] e) 与含有 1 或 2 个环杂原子的 5 或 6 元环稠合的吡唑环；
- [0163] f) 与含有 1 或 2 个环杂原子的 5 或 6 元环稠合的咪唑环；
- [0164] g) 与含有 1 或 2 个环杂原子的 5 或 6 元环稠合的噁唑环；
- [0165] h) 与含有 1 或 2 个环杂原子的 5 或 6 元环稠合的异噁唑环；
- [0166] i) 与含有 1 或 2 个环杂原子的 5 或 6 元环稠合的噻唑环；
- [0167] j) 与含有 1 或 2 个环杂原子的 5 或 6 元环稠合的异噻唑环；
- [0168] k) 与含有 1、2 或 3 个环杂原子的 5 或 6 元环稠合的噻吩环；
- [0169] l) 与含有 1、2 或 3 个环杂原子的 5 或 6 元环稠合的呋喃环；
- [0170] m) 与含有 1 或 2 个环杂原子的 5 或 6 元环稠合的噁唑环；
- [0171] n) 与含有 1 或 2 个环杂原子的 5 或 6 元环稠合的异噁唑环；
- [0172] o) 与含有 1、2 或 3 个环杂原子的 5 或 6 元环稠合的环己基环；和
- [0173] p) 与含有 1、2 或 3 个环杂原子的 5 或 6 元环稠合的环戊基环。
- [0174] 含有与另一五元环稠合的五元环的双环杂芳基的特定实例包括（但不限于）咪唑并噻唑（例如咪唑并 [2,1-b] 噻唑）和咪唑并咪唑（例如咪唑并 [1,2-a] 咪唑）。
- [0175] 含有与五元环稠合的六元环的双环杂芳基的特定实例包括（但不限于）苯并呋喃、苯并噻吩、苯并咪唑、苯并噁唑、异苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、异苯并呋喃、吲哚、异吲哚、吲嗪、吲哚啉、异吲哚啉、嘌呤（例如腺嘌呤、鸟嘌呤）、吡唑、吡唑并嘧啶（例如吡唑并 [1,5-a] 嘧啶）、三唑并嘧啶（例如 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶）、苯并二氧杂环戊烯和吡唑并吡啶（例如吡唑并 [1,5-a] 吡啶）基团。含有与五元环稠合的六元环的双环杂芳基的另一实例包括咪唑并吡啶。
- [0176] 含有两个稠合的六元环的双环杂芳基的特定实例包括（但不限于）喹啉、异喹啉、色满、二氢苯并噻喃、色烯、异色烯、色满、异色满、苯并二噁烷、喹啉、苯并噁啉、苯并二嗪、吡啶并吡啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、酞嗪、茶啉和喋啶基团。
- [0177] 含有芳香族环和非芳香族环的多环芳基和杂芳基的实例包括四氢萘、四氢异喹啉、四氢喹啉、二氢苯并噻吩、二氢苯并呋喃、2,3-二氢-苯并 [1,4] 二氧杂环己烯、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯、4,5,6,7-四氢苯并呋喃、吲哚啉和茚满基团。含有芳香族环和非芳香族环的多环杂芳基的另一实例包括四氢三唑并吡嗪（例如 5,6,7,8-四氢-[1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡嗪）。
- [0178] 含氮杂芳基环必须含有至少一个环氮原子。每一环可另外含有至多约四个通常选自氮、硫和氧的其它杂原子。通常，杂芳基环含有至多 3 个杂原子，例如 1、2 或 3 个、更通常至多 2 个氮（例如单个氮）。杂芳基环中的氮原子可为碱性，如在咪唑或吡啶的情况下；或基本上非碱性，如在吲哚或吡咯氮的情况下。一般而言，存在于杂芳基中的碱性氮原子（包括环的任何氨基取代基）的数目少于五个。

[0179] 含氮杂芳基的实例包括（但不限于）吡啶基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噁三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、吡唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、三唑基（例如 1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基）、四唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基和苯并异噻唑基、吲哚基、3H-吲哚基、异吲哚基、吲嗪基、异吲哚啉基、嘌呤基（例如腺嘌呤 [6-氨基嘌呤]、鸟嘌呤 [2-氨基-6-羟基嘌呤]）、吡唑基、喹唑基、苯并噁唑基、苯并二嗪基、吡啶并吡啶基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、茶啉基和喋啶基。

[0180] 含有芳香族环和非芳香族环的含氮多环杂芳基的实例包括四氢异喹啉基、四氢喹啉基和吲哚啉基。

[0181] 碳环芳基的实例包括苯基、萘基、茚基和四氢萘基。

[0182] 非芳香族杂环基团的实例为具有 3 至 12 个环成员、更通常 5 至 10 个环成员的基团。所述基团可为（例如）单环或双环，且一般具有 1 至 5 个通常选自氮、氧和硫的杂原子环成员（更通常 1、2、3 或 4 个杂原子环成员）。杂环基团可含有（例如）环醚部分（例如如在四氢呋喃和二噁烷中）、环硫醚部分（例如如在四氢噻吩和二噻烷中）、环胺部分（例如如在吡咯烷中）、环酰胺部分（例如如在吡咯烷酮中）、环硫代酰胺、环硫酯、环脲（例如如在咪唑烷-2-酮中）环酯部分（例如如在丁内酯中）、环砜（例如如在环丁砜和环丁烯砜中）、环亚砜、环磺酰胺和其组合（例如硫代吗啉）。

[0183] 特定实例包括吗啉、哌啶（例如 1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基和 4-哌啶基）、哌啶酮、吡咯烷（例如 1-吡咯烷基、2-吡咯烷基和 3-吡咯烷基）、吡咯烷酮、氮杂环丁烷、吡喃（2H-吡喃或 4H-吡喃）、二氢噻吩、二氢吡喃、二氢呋喃、二氢噻唑、四氢呋喃、四氢噻吩、二噁烷、四氢吡喃（例如 4-四氢吡喃基）、咪唑啉、咪唑烷酮、噁唑啉、噻唑啉、2-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪酮、哌嗪和 N-烷基哌嗪，诸如 N-甲基哌嗪。一般而言，优选非芳香族杂环基团包括诸如哌啶、吡咯烷、氮杂环丁烷、吗啉、哌嗪和 N-烷基哌嗪的饱和基团。

[0184] 在含氮非芳香族杂环中，所述环必须含有至少一个环氮原子。杂环基团可含有（例如）环胺部分（例如如在吡咯烷中）、环酰胺（诸如吡咯烷酮、哌啶酮或己内酰胺）、环磺酰胺（诸如异噻唑烷 1,1-二氧化物、[1,2]噻唑烷 1,1-二氧化物或 [1,2]硫氮杂环庚烷 1,1-二氧化物）和其组合。

[0185] 含氮非芳香族杂环基团的特定实例包括氮杂环丙烷、吗啉、硫代吗啉、哌啶（例如 1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基和 4-哌啶基）、吡咯烷（例如 1-吡咯烷基、2-吡咯烷基和 3-吡咯烷基）、吡咯烷酮、二氢噻唑、咪唑啉、咪唑烷酮、噁唑啉、噻唑啉、6H-1,2,5-噻二嗪、2-吡唑啉、3-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪和 N-烷基哌嗪，诸如 N-甲基哌嗪。

[0186] 杂环基团可为多环稠环系统或桥环系统，诸如双环烷、三环烷和其氧杂和氮杂类似物（例如金刚烷和氧杂金刚烷）。对于稠合和桥环系统之间的区别的说明，参见 Advanced Organic Chemistry (Jerry March), 第 4 版, Wiley Interscience, 第 131-133 页, 1992。

[0187] 非芳香族碳环基团的实例包括环烷基团，诸如环己基和环戊基；环烯基团，诸如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基以及环己二烯基、环辛四烯、四氢萘甲川基和十氢萘基。

[0188] 杂环基团可各自未经取代或经一个或一个以上取代基取代。举例而言，杂环基团

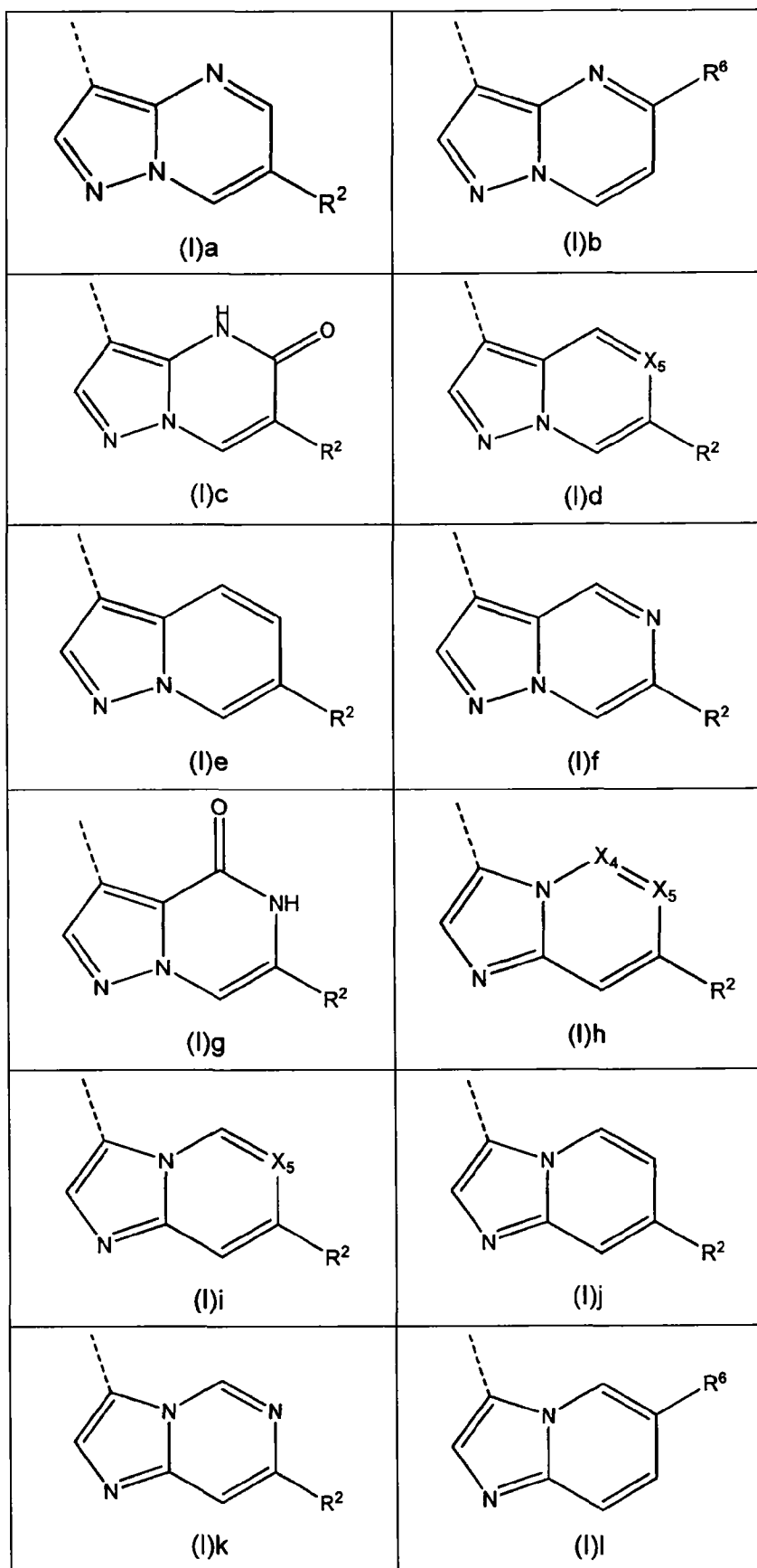
可未经取代或经 1、2、3 或 4 个取代基取代。在杂环基团为单环或双环的情况下,通常其未经取代或具有 1、2 或 3 个取代基。

[0189] 如以上所提及,  代表单键或双键。所属领域的技术人员应了解,当 X_5 代表 $C=O$ 或 R^3 代表 $=O$ 时, X_4 和 X_5 通过单键联接。

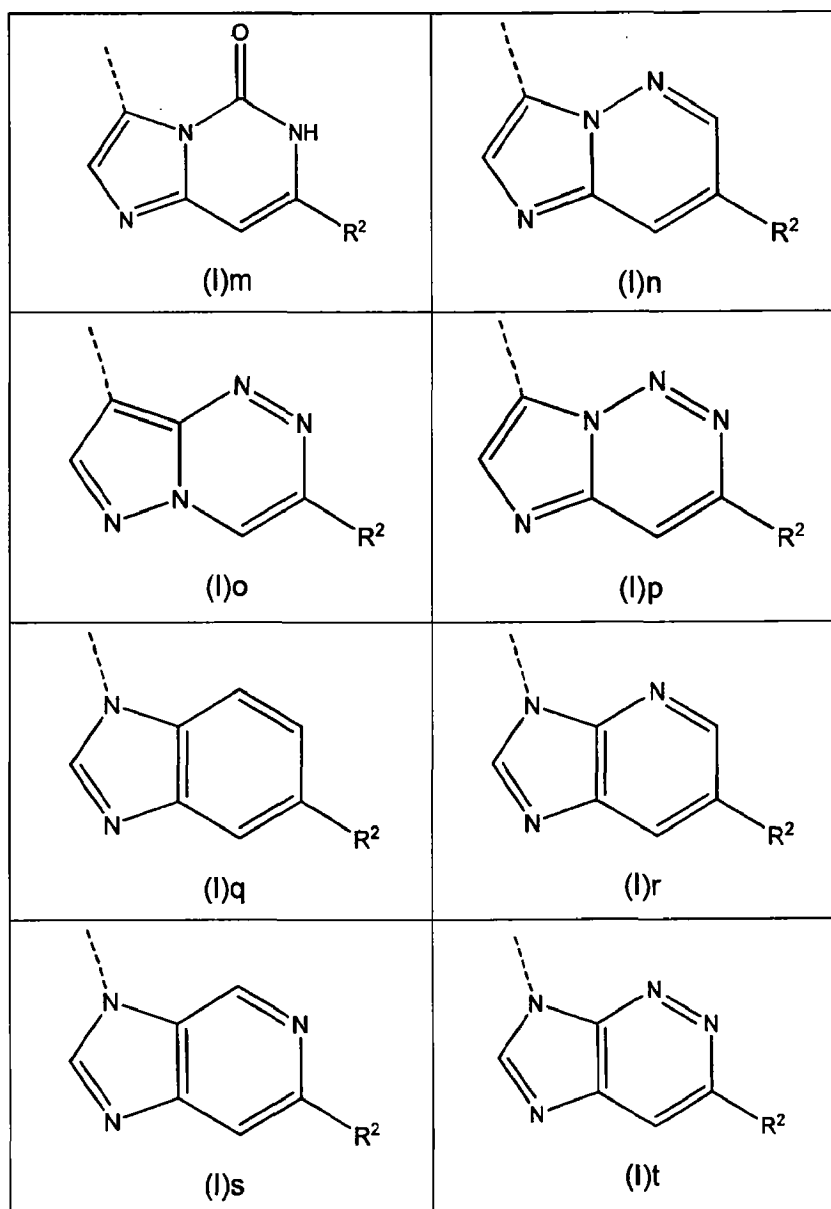
[0190] 本发明的特定实施例

[0191] X_1 - X_5 的定义所涵盖的环系统的实例展示于下式 (I)a-(I)t 中:

[0192]

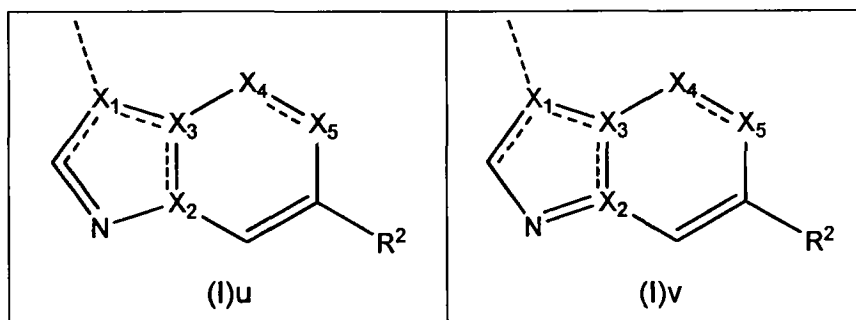


[0193]



[0194] X_1 - X_5 的定义所涵盖的环系统的其它实例展示于下式 (I)u-(I)v 中：

[0195]



[0196] 在一实施例中,5 元环系统内的两个键为双键。

[0197] 在一实施例中, X_1 代表 C。

[0198] 在一实施例中, X_1 、 X_3 和 X_5 代表 C 且 X_2 和 X_4 代表氮 (即式 (I)a 的环系统)。

[0199] 在一替代实施例中, X_1 、 X_3 、 X_4 和 X_5 代表 C 且 X_2 代表氮 (即式 (I)e 的环系统)。

[0200] 在一替代实施例中, X_1 、 X_3 和 X_4 代表 C 且 X_2 和 X_5 代表氮 (即式 (I)f 的环系统)。

[0201] 在一替代实施例中, X_1 和 X_2 代表 C, X_3 代表氮, X_4 代表 CR^3 (例如 CH) 且 X_5 代表 CR^6 (例如 C-Me) (即式 (I)h 的环系统)。

[0202] 在一替代实施例中, X_1 、 X_2 、 X_4 和 X_5 代表 C 且 X_3 代表氮 (即式 (I)j 的环系统)。

[0203] 在一替代实施例中, X_1 、 X_2 和 X_4 代表 C 且 X_3 和 X_5 代表氮 (即式 (I)k 的环系统)。

[0204] 在一替代实施例中, X_2 、 X_3 、 X_4 和 X_5 代表 C 且 X_1 代表氮 (即式 (I)q 的环系统)。

[0205] 在一替代实施例中, X_2 、 X_3 和 X_5 代表 C 且 X_1 和 X_4 代表氮 (即式 (I)r 的环系统)。

[0206] 在一实施例中, X_1 - X_5 代表式 (I)a、(I)e、(I)f、(I)j、(I)k、(I)q 或 (I)r 的环系统。在另一实施例中, X_1 - X_5 代表式 (I)a 或 (I)j 的环系统。在另一实施例中, X_1 - X_5 代表式 (I)j 的环系统。

[0207] 在一实施例中, 当 X_1 、 X_3 和 X_5 代表 C 且 X_2 和 X_4 代表氮时, R^1 代表除 $-NHCOR^4$ 以外的基团。

[0208] 在一实施例中, 当 X_1 、 X_2 、 X_4 和 X_5 代表 C 且 X_3 代表氮时, R^1 代表除 $-NHCO(CH_2)_nNR^4R^5$ 或 $-NHCONR^4R^5$ 以外的基团。

[0209] 在一实施例中, 当 X_3 代表氮且 A 代表苯基时, R^1 代表除 $-NHCOR^4$ 以外的基团。

[0210] 在一实施例中, 当 X_1 、 X_3 和 X_5 代表 C 且 X_2 和 X_4 代表氮时, R^a 为除 = O 以外的基团。

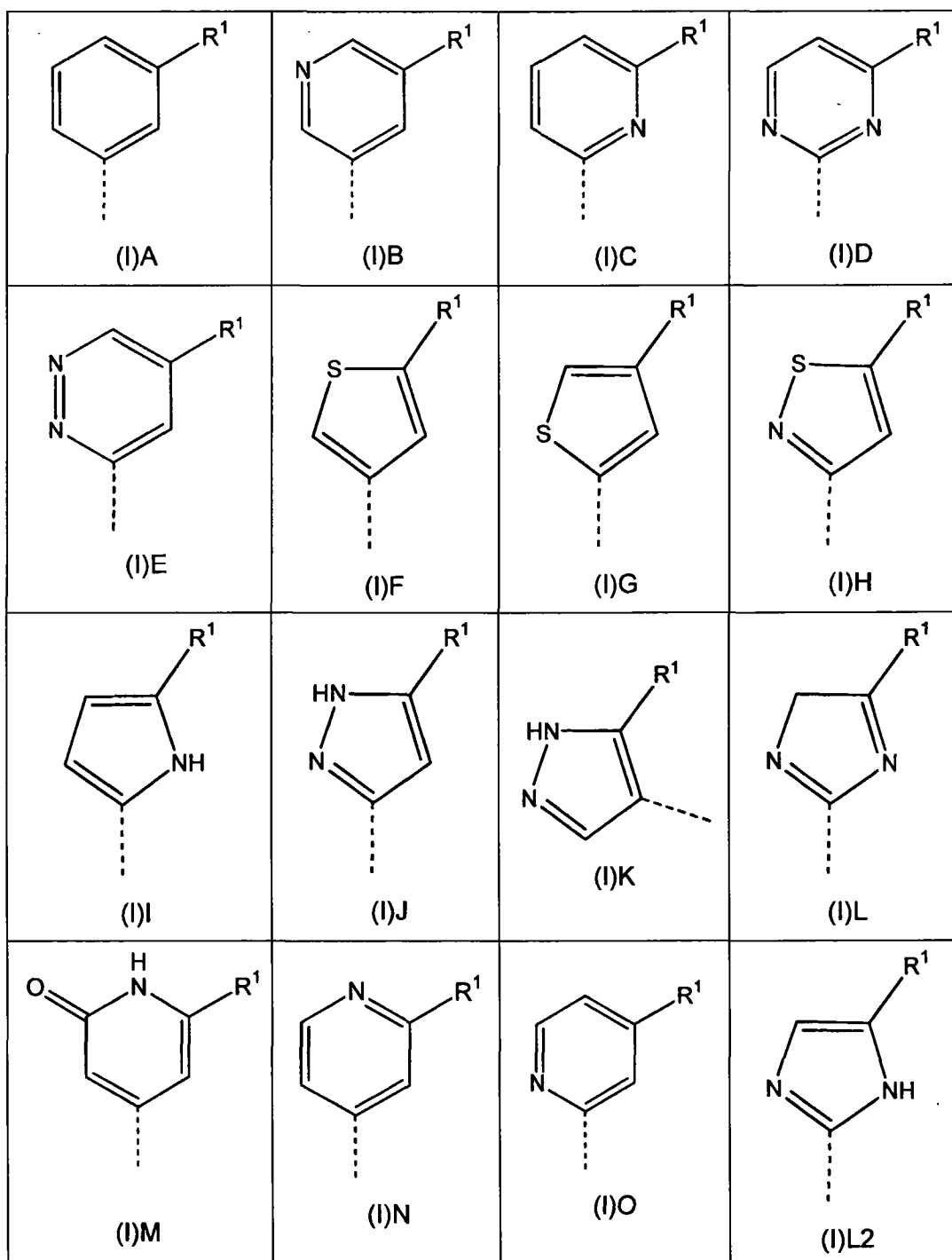
[0211] 在一实施例中, 当 X_2 、 X_3 、 X_4 和 X_5 代表 C 且 X_1 代表氮时, R^1 代表除 $-NHCOR^4$ 或 $-NHSO_2R^4$ 以外的基团。

[0212] 在一实施例中, 当 X_5 代表 CR^6 且 R^6 代表杂环基时, 所述杂环基不为吡唑 (例如任选经取代的吡唑)。

[0213] 在一实施例中, 当 X_2 、 X_3 和 X_5 代表 C, X_1 和 X_4 代表氮, 且 R^1 代表 $-NHCONR^4R^5$ 时, A 代表除苯基以外的基团。

[0214] 定义 A 所涵盖的环系统的实例展示于下式 (I)A-(I)O 中:

[0215]



[0216] 基团 (I)L 可为咪唑的任何互变异构体, 例如 (I)L2。

[0217] 在一实施例中, A 代表选自式 (I)A 至 (I)J 和 (I)L-(I)O 中的任一个的基团。

[0218] 在一实施例中, A 为除吡啶基以外的基团。

[0219] 在一实施例中, A 选自 (I)B、(I)N 和 (I)O。

[0220] 在一实施例中, A 为可任选经一个或一个以上 (例如 1、2 或 3 个) R^a 基团取代的基团 (I)A。

[0221] 应了解在 X_1 代表氮的实施例中, 环 A 通过碳原子连接至所述 X_1 基团。

[0222] 在一实施例中, A 代表具有 (例如) 5、6 或 7 元环的单环芳香族碳环或杂环系统。在另一实施例中, A 代表 6 元碳环。在另一实施例中, A 代表任选经一个或一个以上 (例如

1、2 或 3 个) R^a 基团取代的苯基(即式(I)A 的环系统)。在一实施例中,A 代表未经取代的苯基或经 $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$ (例如 $-CONH_2$)、 $-(CH_2)_s-CN$ (例如 $-CN$)、 C_{1-6} 烷基(例如甲基)或 OR^x (例如甲氧基)基团取代的苯基。

[0223] 在一实施例中,A 代表具有(例如)5、6 或 7 元环的单环芳香族碳环或杂环系统。在另一实施例中,A 代表 6 元碳环。在另一实施例中,A 代表任选经一个或一个以上(例如 1、2 或 3 个) R^a 基团取代的苯基(即式(I)A 的环系统)或吡啶基(即式(II)或(III)的环系统)。

[0224] 在一实施例中,A 代表在 3 位或 5 位经取代的 6 元单环芳香族碳环或杂环系统(例如苯基或吡啶基)。在一实施例中,当 A 代表苯基时, R^1 存在于苯基的相对于与 X_1 连接的位置的 3 位。

[0225] 在一实施例中,A 代表在 5 位经 R^1 取代且在 3 位进一步任选经单个 R^a 基团取代的 6 元单环芳香族碳环或杂环系统(例如苯基或吡啶基)。

[0226] 在一实施例中,A 代表未经取代的苯基或经 $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$ (例如 $-CONH_2$)、 $-(CH_2)_s-CN$ (例如 $-CN$)、卤素(例如氟)、 C_{1-6} 烷基(例如甲基)、 C_{1-6} 烷醇(例如 $-CH_2OH$) 或 $-OR^x$ (例如甲氧基或 $-OCH(Me)_2$) 基团取代的苯基。

[0227] 在另一实施例中,A 代表未经取代的苯基。

[0228] 在一实施例中, R^1 代表 $-NHCONR^4R^5$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $-NH-(CH_2)_n-CONR^4R^5$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-COOR^4$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-CSOR^4$ 、 $-NHSO_2R^4$ 、 $-NHSO_2NR^4R^5$ 、 $-NHCSNR^4R^5$ 、 $-NH-COR^4$ 、 $-NHCSR^4$ 、 $-NHCSSR^4$ 、 $-NHC(=NR^4)NR^5$ 、 $NHC(=NR^4)R^5$ 、 $-NH-C(=NH_2)-NH-CO-R^4$ 、 $-NHCSOR^4$ 或 $-NHCOSR^4$;

[0229] 在一实施例中, R^1 代表 $-NHCONR^4R^5$ 、 $-NHCOOR^4$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-COOR^4$ 、 $-NHSO_2R^4$ 或 $-NHCSNR^4R^5$ 。

[0230] 在一实施例中, R^1 代表 $-NHCONR^4R^5$ 、 $-NHCOOR^4$ 、 $-NHSO_2NR^4R^5$ 、 $-NH-(CH_2)_n-CONR^4R^5$ 、 $-NH-CH_2-$ 芳基、 $-NH-CO-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-COOR^4$ 、 $-NHSO_2R^4$ 或 $-NHCSNR^4R^5$ 。

[0231] 在一实施例中, R^1 代表 $-NHCONR^4R^5$ 。在另一实施例中, R^4 代表氢或 C_{1-6} 烷基(例如甲基)且 R^5 代表氢、 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基或丁基)、 $-(CH_2)_n-NR^xR^y$ (例如 $-(CH_2)_2NH_2$ 或 $-(CH_2)_3NH_2$)、 $-(CH_2)_n-$ 芳基(例如任选经卤素原子(诸如氟原子)取代的苄基)或卤基 C_{1-6} 烷基(例如 $-CH_2-CF_3$)。

[0232] 在一实施例中, R^1 代表 $-NHCONR^4R^5$ 。在另一实施例中, R^4 代表氢或 C_{1-6} 烷基(例如甲基)且 R^5 代表氢、 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、丁基、 $-CH(Me)_2$ 、 $-CH_2CH(Me)_2$ 或 $-C(Me)_3$)、经一个或一个以上 R^a 基团取代的 C_{1-6} 烷基(例如 $-CH_2-C(Me)_2-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-CH(H)(Me)-OMe$ 或 $-CH_2-C(F)_2-CH_2NH_2$)、 C_{1-6} 烷醇(例如 $-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$)、 $-(CH_2)_n-NR^xR^y$ (例如 $-(CH_2)_2NHC(O)Ot-Bu$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 或 $-(CH_2)_3NH_2$)、 $-(CH_2)_n-$ 芳基(例如任选经卤素原子(诸如氟原子)取代的苄基)、 $-(CH_2)_n-$ 杂环基(例如 $-CH_2-$ 二氧戊环基(任选经一个或一个以上 C_{1-6} 烷基(例如甲基)取代)、 $-CH_2-$ 四氢呋喃基或 $-CH_2-$ 哌啶基)或卤基 C_{1-6} 烷基(例如 $-(CH_2)_2-F$ 、 $-CH_2-CH-F_2$ 、 $-CH(Me)-CF_3$ 或 $-CH_2-CF_3$)。

[0233] 在一实施例中,当 A 代表苯基且 R^1 代表 $-NHCONR^4R^5$ 时, R^4 和 R^5 代表除苯基以外的基团。

[0234] 在一实施例中, R^1 代表 $-\text{NHCOR}^4$ 。在另一实施例中, R^1 代表 C_{1-6} 烷基 (例如甲基) 或卤基 C_{1-6} 烷基。在另一实施例中, R^4 代表 C_{1-6} 烷基 (例如甲基) 或卤基 C_{1-6} 烷基 (例如 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$)。在另一实施例中, R^4 代表 C_{1-6} 烷基 (例如甲基)。

[0235] 在一实施例中, R^1 代表 $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^4\text{R}^5$ 。在另一实施例中, n 代表 1 且 R^4 和 R^5 同时代表氢。

[0236] 在另一实施例中, R^1 代表 $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOR}^4$ 。在另一实施例中, n 代表 2 且 R^4 代表氢。

[0237] 在一实施例中, R^1 代表 $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$ 。在另一实施例中, R^4 代表 C_{1-6} 烷基 (例如甲基) 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^x\text{R}^y$ (例如 NH_2 或 NMe_2)。

[0238] 在一实施例中, R^1 代表 $-\text{NHCSNR}^4\text{R}^5$ 。在另一实施例中, R^4 和 R^5 中的一个代表氢且另一个代表 C_{1-6} 烷基 (例如乙基)。

[0239] 在一实施例中, R^1 代表 $-\text{NHCOR}^4$ 。在另一实施例中, R^4 代表 C_{1-6} 烷基 (例如甲基、乙基或丙基) 或 C_{1-6} 烷醇 (例如 $-\text{CH}_2\text{OH}$)。

[0240] 在另一实施例中, R^1 代表 $-\text{NHCONR}^4\text{R}^5$ (例如 $-\text{NHCONHEt}$ 或 $-\text{NHCONHCH}_2\text{CF}_3$) 或 $-\text{NHCSNR}^4\text{R}^5$ (例如 $-\text{NHCSNHEt}$)。在另一实施例中, R^1 代表 $-\text{NHCONR}^4\text{R}^5$ (例如 $-\text{NHCONHEt}$ 或 $-\text{NHCONHCH}_2\text{CF}_3$)。在另一实施例中, R^1 代表 $-\text{NHCONHCH}_2\text{CF}_3$ 。

[0241] 在一实施例中, R^1 代表 $\text{NHSO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 。在另一实施例中, R^4 代表氢且 R^5 代表卤基 C_{1-6} 烷基 (例如 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$)。

[0242] 在一实施例中, R^1 代表 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 。在另一实施例中, n 代表 1, R^4 代表氢且 R^5 代表氢或 C_{1-6} 烷基 (例如甲基)。

[0243] 在一实施例中, 当 R^2 或 R^6 代表杂环基时, 杂环基不为吡唑基 (例如任选经取代的吡唑基)。

[0244] 在一实施例中, 当 R^2 代表氢时, X_5 代表 CR^6 , 其中 R^6 代表除氢以外的基团。

[0245] 在一实施例中, 当 X_5 代表 CH 或氮时, R^2 代表除氢以外的基团。

[0246] 在一实施例中, 当 R^2 代表除氢以外的基团时, X_5 代表 CH 、氮或 $\text{C}=\text{O}$ 。

[0247] 在一实施例中, 当 X_5 代表 CR^6 时, 其中 R^6 代表除氢以外的基团, R^2 代表氢。

[0248] 在一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 R^a 基团取代的芳基或杂环基。

[0249] 在一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 R^b 基团取代的芳基或杂环基。

[0250] 在一实施例中, R^2 代表任选经 R^b 基团取代的苯基。

[0251] 在一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 (例如 1、2 或 3 个) 选自以下各基团的 R^b 基团取代的芳基 (例如苯基): 卤素 (例如氟)、卤基 C_{1-6} 烷氧基 (例如 $-\text{OCF}_3$)、 $-\text{OR}^x$ (例如甲氧基或 $-\text{OCH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$)、 C_{1-6} 烷醇 (例如 $-\text{CH}_2\text{OH}$)、 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{COOR}^z$ (例如 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOMe}$ 、 $-\text{C}(\text{Me})_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 或 $-\text{C}(\text{Me})_2-\text{COOMe}$)、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{CN}$ (例如 $-\text{CH}_2\text{CN}$)、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{R}^y$ (例如 $-\text{NMe}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NMe}_2$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 甲氧基) 或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^x$ (例如 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ 乙氧基)。

[0252] 在一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 (例如 1、2 或 3 个) 选自以下各基团的 R^b 基团取代的芳基 (例如苯基): 卤素 (例如氟或氯)、氘 (例如 D_5)、卤基 C_{1-6} 烷基 (例如 $-\text{CF}_3$)、卤基 C_{1-6} 烷氧基 (例如 $-\text{OCF}_3$)、 $-\text{OR}^x$ (例如甲氧基或 $-\text{OCH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$)、 C_{1-6} 烷醇 (例如 $-\text{CH}_2\text{OH}$)、 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{COOR}^z$ (例如 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOMe}$ 、

$-\text{C}(\text{Me})_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 或 $-\text{C}(\text{Me})_2-\text{COOMe}$)、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{CN}$ (例如 $-\text{CN}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CN}$)、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{R}^y$ (例如 $-\text{NMe}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NMe}_2$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 甲氧基)、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^x$ (例如 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ 乙氧基)、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{CONR}^x\text{R}^y$ (例如 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHMe}$ 、 $-\text{CONHEt}$ 、 $-\text{CONH-iPr}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CONHMe}$ 、 $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$ 或 $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$)、 $-\text{SO}_2-\text{R}^x$ (例如 $-\text{SO}_2\text{Me}$)、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ (例如 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$)、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x-\text{SO}_2-\text{R}^y$ (例如 $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{NHSO}_2\text{Me}$)、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}^x\text{R}^y$ (例如 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NMe}_2$)。

[0253] 在另一实施例中, R^2 代表任选经以下基团取代的芳基 (例如苯基): 卤素 (例如氟)、 $-\text{Z}-$ 杂环基 (例如 $-\text{CH}_2-$ 吗啉基、 $-\text{CH}_2-$ 哌嗪基、 $-\text{CH}_2-$ 哌啶基、 $-\text{CH}_2-$ 氮杂环丁烷基)、 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{COOR}^z$ (例如 $-\text{COOH}$ 或 $-\text{C}(\text{Me})_2-\text{COOH}$), 其中所述杂环基可任选经 C_{1-6} 烷基 (例如甲基) 或 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{COOR}^z$ (例如 $-\text{COOH}$) 基团取代。

[0254] 在一实施例中, R^2 代表任选经 $-\text{Y}-$ 芳基 (例如 $-\text{Y}-$ 苯基) 取代的芳基 (例如苯基)。

[0255] 在一实施例中, Y 代表 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_s-$ (例如 $-\text{O}-\text{CH}_2-$)。

[0256] 在一实施例中, R^2 代表任选经 $-\text{Z}-$ 杂环基 (例如 $-\text{Z}-$ 吗啉基、 $-\text{Z}-$ 氮杂环丁烷基、 $-\text{Z}-$ 吡咯烷基、 $-\text{Z}-$ 四唑基、 $-\text{Z}-$ 哌啶基、 $-\text{Z}-$ 哌嗪基) 取代的芳基 (例如苯基), 其中所述杂环基可任选经一个或一个以上 (例如 1、2 或 3 个) 选自 C_{1-6} 烷基 (例如甲基) 或 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{COOR}^z$ (例如 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOMe}$ 或 $-\text{COOtBu}$) 基团的 R^a 基团取代。

[0257] 在一实施例中, R^2 代表任选经 $-\text{Z}-$ 杂环基 (例如 $-\text{Z}-$ 吗啉基、 $-\text{Z}-$ 氮杂环丁烷基、 $-\text{Z}-$ 吡咯烷基、 $-\text{Z}-$ 吡唑基、 $-\text{Z}-$ 四唑基、 $-\text{Z}-$ 哌啶基、 $-\text{Z}-$ 哌嗪基、 $-\text{Z}-$ 二氮杂环庚烷基或 $-\text{Z}-$ 四氢吡喃基) 取代的芳基 (例如苯基), 其中所述杂环基可任选经一个或一个以上 (例如 1、2 或 3 个) 选自 C_{1-6} 烷基 (例如甲基或乙基)、 $=\text{O}$ 、 $-\text{COR}^x$ (例如 $-\text{COMe}$) 或 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{COOR}^z$ (例如 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOMe}$ 或 $-\text{COOtBu}$) 基团的 R^a 基团取代。

[0258] 在另一实施例中, R^2 代表任选经以下基团取代的芳基 (例如苯基): 卤素 (例如氟)、 $-\text{Z}-$ 杂环基 (例如 $-\text{CH}_2-$ 吗啉基、 $-\text{CH}_2-$ 哌嗪基、 $-\text{CH}_2-$ 哌啶基、 $-\text{CH}_2-$ 氮杂环丁烷基)、 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{COOR}^z$ (例如 $-\text{COOH}$ 或 $-\text{C}(\text{Me})_2-\text{COOH}$), 其中所述杂环基可任选经 C_{1-6} 烷基 (例如甲基) 或 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s-\text{COOR}^z$ (例如 $-\text{COOH}$) 基团取代。在另一实施例中, R^2 代表任选经 $-\text{Z}-$ 杂环基 (例如氧杂环丁烷基) 取代的芳基 (例如苯基), 其中所述杂环基可任选经 C_{1-6} 烷基 (例如甲基) 取代。

[0259] 在另一实施例中, R^2 代表任选经卤素 (例如氟) 原子或 $-\text{Z}-$ 杂环基 (例如 $-\text{CH}_2-$ 吗啉基或 $-\text{CH}_2-$ 哌嗪基) 取代的芳基 (例如苯基), 其中所述杂环基可任选经 C_{1-6} 烷基 (例如甲基) 取代。

[0260] 在另一实施例中, R^2 代表任选经卤素 (例如氟) 原子取代的芳基 (例如苯基)。在另一实施例中, R^2 代表 4-氟-苯基。

[0261] 在一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 R^a 基团取代的 5 员杂环基。

[0262] 在一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 R^a 基团取代的 5 员杂芳基。

[0263] 在一实施例中, R^2 代表任选经 R^b 基团取代的杂环基。

[0264] 在一实施例中, R^2 代表任选经 $-\text{Z}-$ 杂环基或 $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{R}^y$ 基团取代的杂环基。

[0265] 在一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 (例如 1、2 或 3 个) 选自以下各基团的 R^b 基团取代的杂环基 (例如吗啉基、哌嗪基、吡啶基、噻吩基、吡嗪基、苯并噻吩基、呋喃基或噻唑基): $=\text{O}$ (例如吡啶酮)、 C_{1-6} 烷基 (例如甲基)、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^x\text{R}^y$ (例如 $-\text{NH}_2$)、 $-\text{OR}^x$ (例

如甲氧基)、 $-\text{COR}^x$ (例如 $-\text{COMe}$) 或 C_1 烷醇 (例如 $-\text{CH}_2\text{OH}$) 基团。

[0266] 在一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 (例如 1、2 或 3 个) 选自以下各基团的 R^b 基团取代的杂环基 (例如吗啉基、哌嗪基、吡啶基、噻吩基、吡嗪基、哒嗪基、苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、苯并二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、异噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、四氢三唑并吡嗪基或嘧啶基): $=\text{O}$ (例如吡啶酮或 5-氧代-4,5-二氢-[1,3,4]噁二唑基)、 $=\text{S}$ (例如硫代-4,5-二氢-[1,3,4]噁二唑基)、卤素 (例如氟)、 C_1 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、 $i\text{-Pr}$ 或 $t\text{-Bu}$)、卤基 C_1 烷基 (例如 $-\text{CH}_2\text{-F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$)、 C_3 环烷基 (例如环丙基)、 $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{R}^y$ (例如 $-\text{NH}_2$ 或 $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH}_2$)、 $-\text{OR}^x$ (例如羟基、甲氧基或 $-\text{O-}i\text{-Pr}$)、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-C}_1$ 烷基 (例如 $-\text{CH}_2\text{-O-Me}$)、 $-\text{COR}^x$ (例如 $-\text{COMe}$)、 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s\text{-COOR}^z$ (例如 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOEt}$ 或 $-\text{COOt-Bu}$)、 $-\text{S-R}^x$ (例如 $-\text{S-Me}$)、 $-\text{SO}_2\text{-R}^x$ (例如 $-\text{SO}_2\text{-Et}$)、 $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{R}^y$ (例如 $-\text{NH}_2$)、 $-(\text{CH}_2)_3\text{-SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ (例如 $-\text{SO}_2\text{-NMe}_2$) 或 C_1 烷醇 (例如 $-\text{C(OH)(Me)}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$) 基团。

[0267] 在一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 (例如 1、2 或 3 个) 选自以下各基团的 R^b 基团取代的杂环基 (例如吗啉基、哌嗪基、吡啶基、噻吩基、吡嗪基、苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、苯并二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、异噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、四氢三唑并吡嗪基或嘧啶基): $=\text{O}$ (例如吡啶酮或 5-氧代-4,5-二氢-[1,3,4]噁二唑基)、 $=\text{S}$ (例如硫代-4,5-二氢-[1,3,4]噁二唑基)、卤素 (例如氟)、 C_1 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、 $i\text{-Pr}$ 或 $t\text{-Bu}$)、卤基 C_1 烷基 (例如 $-\text{CH}_2\text{-F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$)、 C_3 环烷基 (例如环丙基)、 $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{R}^y$ (例如 $-\text{NH}_2$)、 $-\text{OR}^x$ (例如羟基、甲氧基或 $-\text{O-}i\text{-Pr}$)、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-C}_1$ 烷基 (例如 $-\text{CH}_2\text{-O-Me}$)、 $-\text{COR}^x$ (例如 $-\text{COMe}$)、 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s\text{-COOR}^z$ (例如 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOEt}$ 或 $-\text{COOt-Bu}$)、 $-\text{S-R}^x$ (例如 $-\text{S-Me}$)、 $-\text{SO}_2\text{-R}^x$ (例如 $-\text{SO}_2\text{-Et}$)、 $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{R}^y$ (例如 $-\text{NH}_2$)、 $-(\text{CH}_2)_3\text{-SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ (例如 $-\text{SO}_2\text{-NMe}_2$) 或 C_1 烷醇 (例如 $-\text{C(OH)(Me)}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$) 基团。

[0268] 在一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 (例如 1、2 或 3 个) 选自以下各基团的 R^b 基团取代的杂环基 (例如吗啉基、哌嗪基、吡啶基、噻吩基、吡嗪基、苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、苯并二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、异噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、四氢三唑并吡嗪基或嘧啶基): $=\text{O}$ (例如吡啶酮或 5-氧代-4,5-二氢-[1,3,4]噁二唑基)、 $=\text{S}$ (例如硫代-4,5-二氢-[1,3,4]噁二唑基)、卤素 (例如氟)、 C_1 烷基 (例如甲基、乙基、丙基、 $i\text{-Pr}$ 或 $t\text{-Bu}$)、卤基 C_1 烷基 (例如 $-\text{CH}_2\text{-F}$ 或 $-\text{CF}_3$)、 C_3 环烷基 (例如环丙基)、 $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{R}^y$ (例如 $-\text{NH}_2$)、 $-\text{OR}^x$ (例如羟基、甲氧基或 $-\text{O-}i\text{-Pr}$)、 $-\text{COR}^x$ (例如 $-\text{COMe}$)、 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s\text{-COOR}^z$ (例如 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOEt}$ 或 $-\text{COOt-Bu}$)、 $-\text{S-R}^x$ (例如 $-\text{S-Me}$)、 $-\text{SO}_2\text{-R}^x$ (例如 $-\text{SO}_2\text{-Et}$)、 $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{R}^y$ (例如 $-\text{NH}_2$)、 $-(\text{CH}_2)_3\text{-SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ (例如 $-\text{SO}_2\text{-NMe}_2$) 或 C_1 烷醇 (例如 $-\text{C(OH)(Me)}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{OH}$) 基团。

[0269] 在一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 R^a 基团取代的芳香族杂环基。

[0270] 在另一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 R^a 基团取代的噁唑、噁二唑、三唑、四唑、吡唑、噻二唑、噻唑、咪唑或噁噻二唑。

[0271] 在另一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 R^a 基团取代的噁唑、噁二唑、三唑、四唑、噻二唑或噁噻二唑。

[0272] 在另一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 R^a 基团取代的噻二唑、噻唑或咪唑。

[0273] 在另一实施例中, R^2 代表任选经 C_{1-6} 烷基 (例如甲基或乙基) 或 $-S-R^x$ (例如 $-S-Me$) 基团取代的 5 元杂环基 (例如噁唑、噁二唑、三唑 (例如 1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑)、四唑、噻二唑或噁噻二唑)。

[0274] 在另一实施例中, R^2 代表任选经 C_{1-6} 烷基 (例如甲基或乙基) 或 $-S-R^x$ (例如 $-S-Me$) 基团取代的噁二唑 (例如 1,3,4-噁二唑)、四唑或噻二唑 (例如 1,3,4-噻二唑)。在另一实施例中, R^2 代表任选经 C_{1-6} 烷基 (例如甲基或乙基) 或 $-S-R^x$ (例如 $-S-Me$) 基团取代的噻二唑 (例如 1,3,4-噻二唑)。在另一实施例中, R^2 代表未经取代的噻二唑 (例如 1,3,4-噻二唑)。

[0275] 在另一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 R^a 基团、例如一或两个任选经取代的 C_{1-4} 烷基 (例如 CH_3 、 CH_2OH 、 $(CH_2)_2OH$ 或 $(CH_2)_2NH_2$) 取代的吡唑。

[0276] 在另一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 R^a 基团、例如一或两个 C_{1-4} 烷基 (例如甲基) 取代的吡唑。在另一实施例中, R^2 代表任选经一或两个任选经取代的 C_{1-4} 烷基 (例如 CH_3 、 $(CH_2)_2OH$) 取代的吡唑。

[0277] 在另一实施例中, R^2 代表经一或两个任选经取代的 C_{1-4} 烷基 (例如 CH_3 、 CH_2OH) 或 $=O$ 基团取代的噁唑、噁二唑、三唑、四唑、咪唑、噻二唑或噁噻二唑。

[0278] 在另一实施例中, R^2 代表经一或两个任选经取代的 C_{1-4} 烷基 (例如 CH_3 、 CH_2OH) 取代的噁唑、噁二唑、三唑、四唑、噻二唑或噁噻二唑。

[0279] 在另一实施例中, R^2 代表任选经卤素 (例如氟) 原子取代的芳基 (例如苯基) 或 R^2 代表任选经 C_{1-6} 烷基 (例如甲基或乙基) 或 $-S-R^x$ (例如 $-S-Me$) 基团取代的 5 元杂环基 (例如噁二唑、四唑或噻二唑)。

[0280] 在另一实施例中, R^2 代表任选经 $-Z-$ 杂环基 (例如 $-Z-$ 氮杂环丁烷基、 $-Z-$ 哌嗪基、 $-Z-$ 吗啉基或 $-Z-$ 哌啶基) 取代的杂环基 (例如吡啶基或嘧啶基)。

[0281] 在另一实施例中, R^2 代表任选经 $-Z-$ 杂环基 (例如 $-Z-$ 哌嗪基、 $-Z-$ 吗啉基或 $-Z-$ 哌啶基) 取代的杂环基 (例如吡啶基)。

[0282] 在另一实施例中, R^2 代表任选经 $-Z-$ 杂环基 (例如 $-Z-$ 哌嗪基、 $-Z-$ 吗啉基、 $-Z-$ 四氢吡喃基或 $-Z-$ 哌啶基) 取代的杂环基 (例如吡啶基)。

[0283] 在另一实施例中, R^2 代表任选经 $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ (例如 $-NH_2$) 基团取代的杂环基 (例如吡啶基)。

[0284] 在另一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 (例如 1 或 2 个) C_{1-6} 烷基 (例如甲基) 或卤素 (例如氟) 基团取代的 6 元芳香族环 (例如苯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基)。

[0285] 在一实施例中, R^2 代表卤素 (例如氟或氯)。在一实施例中, R^2 代表氯。

[0286] 在一实施例中, R^2 代表任选经一个或一个以上 R^b 基团 (例如 $-CH_2OH$ 、 $-C(OH)(Me)_2$ 或 $-CF_3$) 取代的 C_{1-6} 烷基 (例如甲基或乙基)。

[0287] 在一实施例中, R^2 代表 C_{3-8} 环烷基 (例如环丙基)。

[0288] 在一实施例中, R^2 代表 $-CH=N-OR^w$ (例如 $-CH=N-OH$ 或 $-CH=N-OMe$)。

[0289] 在一实施例中, R^2 代表 $-NHSO_2R^w$ (例如 $-NHSO_2Me$)。

[0290] 在一实施例中, R^2 代表 C_{1-6} 烷氧基 (例如甲氧基或乙氧基)。

[0291] 在一实施例中, R^2 代表任选经 R^b 基团 (例如 $-C \equiv C-Si(Me)_4$) 取代的 C_{2-6} 炔基 (例如乙炔基或丙炔基)。在另一实施例中, R^2 代表任选经 R^b 基团 (例如 $-C \equiv C-Si(Me)_4$) 取代的 C_{2-6} 炔基 (例如乙炔基)。在另一实施例中, R^2 代表任选经 R^b 基团 (例如环丙基) 取代的 C_{2-6} 炔基 (例如乙炔基)。

[0292] 在一实施例中, R^2 代表 $-C \equiv N$ 。

[0293] 在一实施例中, R^2 代表任选经 R^b 基团 (例如 $-CH=CH-COOEt$ 或 $-CH=CHCONHMe$) 取代的 C_{2-6} 烯基。

[0294] 在一实施例中, R^6 代表卤素、氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C \equiv N$ 、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $-NHSO_2R^w$ 、 $-CH=N-OR^w$ 或 3-6 员单环杂环基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和杂环基可任选经一个或一个以上 R^a 基团取代。

[0295] 在一实施例中, R^2 和 R^6 可任选经 R^b 基团取代。在另一实施例中, R^b 包括基团 R^a 或 $-Y-$ 芳基或 $-Z-$ 杂环基。

[0296] 在一实施例中, Y 和 Z 独立地代表 $-CO-$ 、 $-O-(CH_2)_s-$ 或 $-NH-(CH_2)_n-$ 。

[0297] 在一实施例中, Y 和 Z 独立地代表一键、 CO 、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2$ 、 $-(CH_2)_3$ 或 $-O-$ 。

[0298] 在一实施例中, Z 代表一键、 CO 、 $-(CH_2)_n$ (例如 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2$ 或 $-(CH_2)_3$) 或 $-O-$ 。在另一实施例中, Z 代表 $-(CH_2)_n$ (例如 $-CH_2-$)。

[0299] 在一实施例中, Z 代表一键、 CO 、 $-(CH_2)_n$ (例如 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2$ 或 $-(CH_2)_3$)、 $-NH-(CH_2)_n$ (例如 $-NH-$) 或 $-O-$ 。在另一实施例中, Z 代表 $-(CH_2)_n$ (例如 $-CH_2-$)。

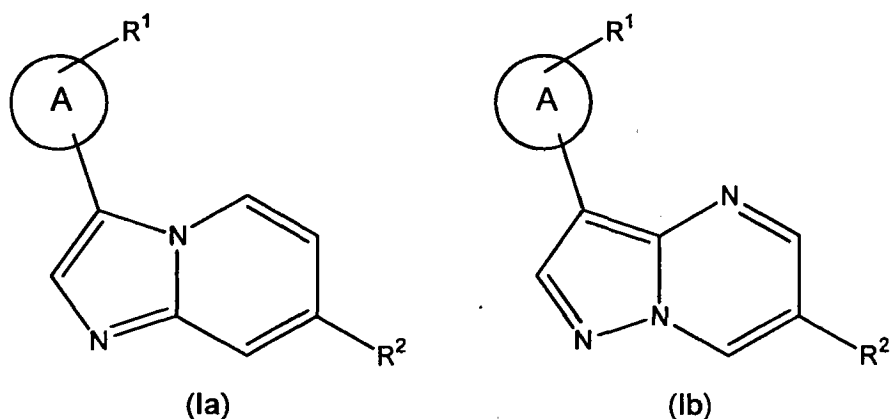
[0300] 在一实施例中, Z 代表一键、 CO 、 $-(CH_2)_n$ (例如 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2$ 或 $-(CH_2)_3$) 或 $-O-$ 。

[0301] 在一实施例中, Z 代表一键或 $-CH_2-$ 。

[0302] 在一实施例中, R^b 代表 R^a 团或 $-Y-$ 芳基或 $-Z-$ 杂环基, 其中所述芳基和杂环基可任选经一个或一个以上 (例如 1、2 或 3 个) R^a 基团取代。

[0303] 在一实施例中, 式 (I) 化合物为式 (Ia) 或 (Ib) 化合物:

[0304]



[0305] 其中

[0306] A 代表芳香族或非芳香族碳环或杂环基团, 其可任选经一个或一个以上 (例如 1、2 或 3 个) R^a 基团取代;

[0307] R^1 代表 $-NHCONR^4R^5$ 、 $-NHCOOR^4$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n$

$_n\text{-COOR}^4$ 、 $-\text{NH-CO-}(\text{CH}_2)_n\text{-CSOR}^4$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NHCOR}^4$;

[0308] R^4 和 R^5 独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 C_{1-6} 烷醇、卤基 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^x\text{R}^y$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{-COOR}^z$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-芳基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-芳基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-杂环基}$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-杂环基}$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、芳基和杂环基可任选经一个或一个以上（例如 1、2 或 3 个） R^a 基团取代；

[0309] R^x 、 R^y 和 R^z 独立地代表氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷醇、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、卤基 C_{1-6} 烷基、 $-\text{CO-}(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{1-6}$ 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基；

[0310] R^2 独立地代表氢、芳基或杂环基，其中所述芳基和杂环基可任选经一个或一个以上 R^b 基团取代；

[0311] R^a 代表卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烯基、 $-\text{OR}^x$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{O-}(\text{CH}_2)_n\text{-OR}^x$ 、卤基 C_{1-6} 烷基、卤基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醇、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、硝基、 $-(\text{CH}_2)_s\text{-CN}$ 、 $-\text{S-R}^x$ 、 $-\text{SO-R}^x$ 、 $-\text{SO}_2\text{-R}^x$ 、 $-\text{COR}^x$ 、 $-(\text{CR}^x\text{R}^y)_s\text{-COOR}^z$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{-CONR}^x\text{R}^y$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{R}^y$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{COR}^y$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{SO}_2\text{-R}^y$ 、 $-\text{OCONR}^x\text{R}^y$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{-NR}^x\text{CO}_2\text{R}^y$ 、 $-\text{O-}(\text{CH}_2)_s\text{-CR}^x\text{R}^y\text{-}(\text{CH}_2)_t\text{-OR}^z$ 或 $-(\text{CH}_2)_s\text{-SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$ 基团；

[0312] R^b 代表 R^a 基团或 $-\text{Y-芳基}$ 或 $-\text{Z-杂环基}$ ，其中所述芳基和杂环基可任选经一个或一个以上（例如 1、2 或 3 个） R^a 基团取代；

[0313] Y 和 Z 独立地代表一键、 $-\text{CO-}(\text{CH}_2)_s\text{-}$ 、 $-\text{COO-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 、 $-\text{NR}^x\text{-}(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^x\text{-}$ 、 $-\text{CONR}^x\text{-}$ 、 $-\text{NR}^x\text{CO-}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{-}$ 、 $-\text{NR}^x\text{SO}_2\text{-}$ 、 $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{-}$ 、 $-\text{NR}^x\text{CSNR}^y\text{-}$ 、 $-\text{O-}(\text{CH}_2)_s\text{-}$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{-O-}$ 、 $-\text{S-}$ 、 $-\text{SO-}$ 或 $-(\text{CH}_2)_s\text{-SO}_2\text{-}$ ；

[0314] m 和 n 独立地代表 1-4 的整数；

[0315] s 和 t 独立地代表 0-4 的整数；

[0316] 芳基代表碳环；

[0317] 杂环基代表杂环；

[0318] 或其医药学上可接受的盐、溶剂化物或衍生物。

[0319] 应了解以上式 (Ia) 和 (Ib) 中的 A 、 R^1 和 R^2 基团的特定实施例如在上文中对于式 (I) 所概述。

[0320] 在一实施例中，式 (I) 化合物为如在上文中所定义的式 (Ia) 化合物。

[0321] 在一实施例中，式 (I) 化合物为式 (Ia) 化合物，其中：

[0322] R^1 为 $-\text{NHCONHCH}_2\text{CF}_3$ ；

[0323] A 为苯基或吡啶（例如吡啶-3-基）；

[0324] R^2 为任选经取代的苯基；任选经取代的噁二唑；任选经取代的噻二唑；任选经取代的四唑；任选经取代的咪唑；任选经取代的三唑、任选经取代的吡唑、任选经取代的哒嗪或任选经取代的 C_{2-4} 炔基（例如丙-1-炔基），其中可选取代基选自卤素（例如氟）以及一个或两个或三个 C_{1-4} 烷基（例如甲基）、 C_{1-4} 烷基硫烷基（例如甲基硫烷基）或 C_{1-4} 烷醇（例如羟基乙基）。

[0325] 在另一实施例中，式 (I) 化合物为式 (Ia) 化合物，其中：

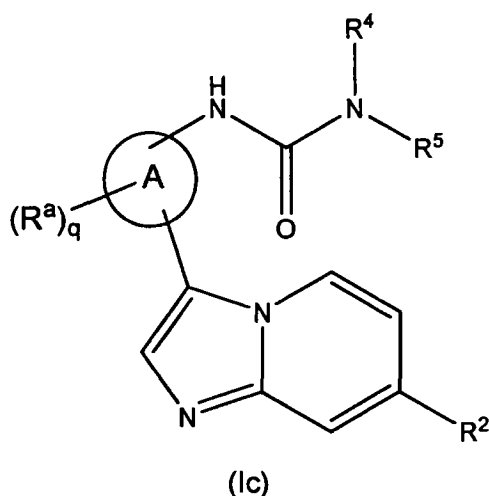
[0326] R^1 为 $-\text{NHCONHCH}_2\text{CF}_3$ ；

[0327] A 为苯基或吡啶（例如吡啶-3-基）；

[0328] R^2 为任选经卤素(例如氟)取代的苯基,诸如4-氟苯基;任选经甲基或S-Me取代的噁二唑(例如5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基或5-甲基硫烷基-[1,3,4]噁二唑-2-基);任选经甲基取代的四唑(例如2-甲基-2H-四唑-5-基);任选经一个或两个或三个甲基取代的咪唑(例如咪唑-4-基或咪唑-1-基)(例如1,5-二甲基-1H-咪唑-4-基或1-甲基-1H-咪唑-4-基或4-甲基-咪唑-1-基或1,2,5-三甲基-1H-咪唑-4-基);任选经甲基取代的三唑(例如1,5-二甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基);任选经甲基取代的噻二唑(例如[1,3,4]噻二唑-2-基或[1,2,4]噻二唑-5-基)(例如[1,3,4]噻二唑-2-基或3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基或[1,2,4]噻二唑-5-基或5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基);任选经羟基乙基取代的吡唑(例如2-羟基-乙基-1H-吡唑-4-基);或任选经甲基取代的哒嗪(例如6-甲基-哒嗪-3-基)或 C_2 炔基(例如丙-1-炔基)。

[0329] 在一实施例中,式(I)化合物为(Ia)的子式且由式(Ic)化合物定义:

[0330]

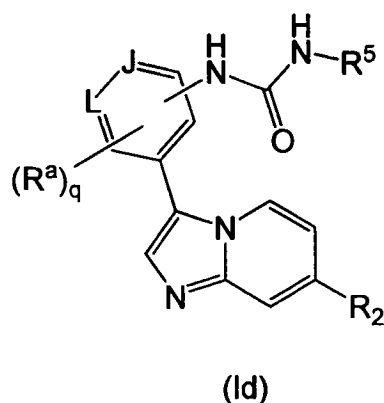


[0331] 其中 R^a 、 R^2 、 R^4 和 R^5 如本文中所定义且q代表0至3的整数。

[0332] 变量 R^a 、 R^2 、 R^4 和 R^5 的特定优先选择在本文中经定义。

[0333] 在一实施例中,式(I)化合物为(Ia)的子式且由式(Id)化合物定义:

[0334]



[0335] 其中 R^a 、 R^2 、 R^5 和q如本文中所定义且J和L独立地选自碳或氮。

[0336] 变量 R^a 、 R^2 和 R^5 的特定优先选择在本文中经定义。

[0337] 具体地说,J或L中的一个为碳且另一个为氮。在一实施例中,J和L皆为碳。

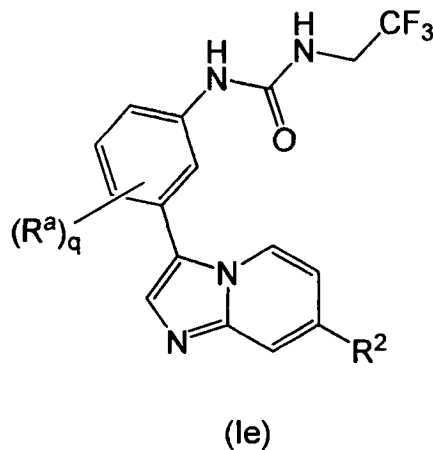
[0338] 具体地说, R^5 为任选经 R^a 基团取代的烷基。具体地说, R^5 为任选经取代的乙基。

优选地, R^5 为三氟乙基。

[0339] 具体地说, R^2 为任选经取代的苯基或 5-6 元单环杂环。 R^2 的特定优先选择如本文中概述。

[0340] 在一实施例中, 式 (I) 化合物为 (Ia) 的子式且由式 (Ie) 化合物定义:

[0341]



[0342] 其中 R^a 、 q 和 R^2 和其优先选择在本文中概述。

[0343] 在一实施例中, R^2 为任选经 R^b 取代的苯基。在另一实施例中, R^2 为任选经 R^a 取代的苯基。在一实施例中, R^a 或 R^b 基团处于苯环的 3 或 4 位。在苯环经 R^a 取代的一实施例中, R^a 基团处于苯环的 4 位。在苯环经 R^b 取代、 R^b 基团为 -Y- 碳环 (例如 Y- 芳基) 基团或 -Z- 杂环基的一实施例中, R^b 基团处于苯环的 3 位。

[0344] 在一实施例中, R^b 基团选自卤素 (例如氟或氯)、氘 (例如 D_5)、卤基 C_1 烷基 (例如 $-CF_3$)、卤基 C_1 烷氧基 (例如 $-OCF_3$)、 $-OR^x$ (例如甲氧基或 $-OCH_2OHCH_2OH$)、 C_1 烷基 (例如 i -Pr)、 C_1 烷醇 (例如 $-CH_2OH$)、 $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ (例如 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-C(Me)_2-COOH$ 、 $-CH_2-COOH$ 或 $-C(Me)_2-COOMe$)、 $-(CH_2)_s-CN$ (例如 $-CN$ 或 $-CH_2CN$)、 $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ (例如 $-NMe_2$ 、 $-(CH_2)_2-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2-NMe_2$ 或 $-NH-CO-CH_2-$ 甲氧基)、 $-O-(CH_2)_n-OR^x$ (例如 $-O-(CH_2)_2-$ 乙氧基)、 $-(CH_2)_s-CONR^xR^y$ (例如 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-CONH-iPr$ 、 $-CH_2-CONHMe$ 、 $-CONH-(CH_2)_2-OMe$ 或 $-CONH-(CH_2)_2-NH_2$)、 $-SO_2-R^x$ (例如 $-SO_2Me$)、 $-(CH_2)_s-SO_2NR^xR^y$ (例如 $-SO_2NH_2$)、 $-(CH_2)_s-NR^x-SO_2-R^y$ (例如 $-NHSO_2Me$ 或 $-CH_2-NHSO_2Me$)、 $-(CH_2)_s-NH-SO_2-NR^xR^y$ (例如 $-NH-SO_2-NMe_2$)。

[0345] 在一实施例中, R^b 基团选自卤素 (例如氟)、卤基 C_1 烷氧基 (例如 $-OCF_3$)、 $-OR^x$ (例如甲氧基或 $-OCH_2OHCH_2OH$)、 C_1 烷醇 (例如 $-CH_2OH$)、 $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ (例如 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-C(Me)_2-COOH$ 、 $-CH_2-COOH$ 或 $-C(Me)_2-COOMe$)、 $-(CH_2)_s-CN$ (例如 $-CH_2CN$)、 $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ (例如 $-NMe_2$ 、 $-(CH_2)_2-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2-NMe_2$ 或 $-NH-CO-CH_2-$ 甲氧基) 或 $-O-(CH_2)_n-OR^x$ (例如 $-O-(CH_2)_2-$ 乙氧基)。

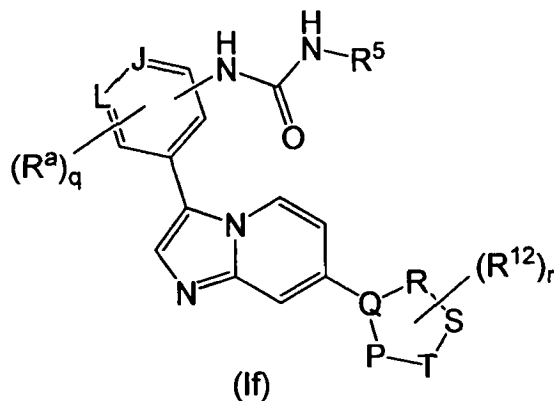
[0346] 在一实施例中, R^b 基团选自卤素 (例如氟)、-Y- 芳基 (例如 -Y- 苯基) 或 -Z- 杂环基 (例如 -Z- 吗啉基、-Z- 氮杂环丁烷基、-Z- 吡咯烷基、-Z- 四唑基、-Z- 哌啶基、-Z- 哌嗪基), 其中所述杂环基可任选经一个或一个以上 (例如 1、2 或 3 个) 选自 C_1 烷基 (例如甲基) 或 $-(CR^xR^y)_s-COOR^z$ (例如 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 或 $-COOtBu$) 基团的 R^a 基团取代且其中 Z 为 CO、 CH_2 或一键。

[0347] 在一实施例中, R^b 基团选自 -Z- 杂环基 (例如 -Z- 吗啉基、-Z- 氮杂环丁烷基、-Z- 吡咯烷基、-Z- 吡啶基、-Z- 四唑基、-Z- 哌啶基、-Z- 哌嗪基、-Z- 二氮杂环庚烷基或 -Z- 四氢吡喃基), 其中所述杂环基可任选经一个或一个以上 (例如 1、2 或 3 个) 选自 C_{1-6} 烷基 (例如甲基或乙基)、=O、-COR^x (例如 -COMe) 或 -(CR^xR^y)_s-COOR^z (例如 -COOH、-COOMe 或 -COOtBu) 基团的 R^a 基团取代且其中 Z 为 CH₂ 或一键。

[0348] 在另一实施例中, R² 代表任选经卤素 (例如氟) 原子取代的芳基 (例如苯基)。在另一实施例中, R² 代表 4- 氟- 苯基。

[0349] 在一实施例中, 式 (I) 化合物为 (Ia) 的子式且由式 (If) 化合物定义:

[0350]



[0351] 其中 R^a、q 和 R⁵ 如本文中所定义, 且:

[0352] J 和 L 独立地选自碳或氮;

[0353] Q 为碳或氮;

[0354] P、R、S、T 可为碳、氮、氧或硫以使得在环中不存在超过 4 个杂原子;

[0355] R¹² 选自氢、卤素、氨基、羟基、C₁₋₄ 烷基 (例如甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基)、经羟基、C₁₋₃ 烷氧基或卤素取代的 C₁₋₃ 烷基 (例如羟基甲基、三氟甲基、单氟乙基、三氟乙基、甲氧基甲基)、C₁₋₃ 烷基硫烷基 (例如甲基硫烷基)、C₂₋₄ 环烷基 (例如环丙基) 和 C₁₋₃ 烷氧基 (例如甲氧基); 且

[0356] R 为 0、1、2 或 3。

[0357] 具体地说, J 或 L 中的一个为碳且另一个为氮。在一实施例中, J 和 L 为碳。

[0358] 具体地说, R⁵ 为任选经基团 R^a 取代的烷基。具体地说, R⁵ 为任选经取代的乙基。优选地, R⁵ 为三氟乙基。

[0359] 在一实施例中, Q 为氮且 P、R、S、T 皆为碳。

[0360] 优选地, P、Q、R、S 和 T 形成芳香族环。

[0361] 优选地, Q 为碳。

[0362] 在一实施例中, 如果 P 为经除氢以外的任何基团取代的碳, 那么 R 优选为 N、O 或 S。

[0363] 优选地, P、R、S、T 中的两个为氮且其它为碳、氧或硫。

[0364] 优选地, r 为 0 或 1。

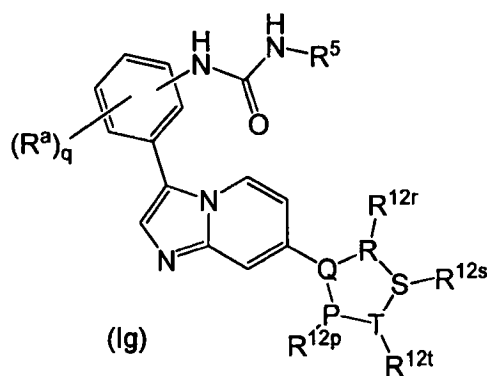
[0365] 在一实施例中, R¹² 选自氢、氨基、SO₂NMe₂、C₁₋₃ 烷基 (例如甲基、乙基、正丙基、异丙基)、经羟基、C₁₋₃ 烷氧基或卤素取代的 C₁₋₃ 烷基 (例如羟基甲基、三氟甲基、单氟乙基、三氟乙基、甲氧基甲基) 和 C₁₋₃ 烷氧基 (例如甲氧基)。

[0366] 优选地, R^{12} 选自氢或 C_{1-3} 烷基 (例如甲基、乙基、正丙基或异丙基)。

[0367] 优选地, R^{12} 为甲基。

[0368] 在一实施例中, 式 (I) 化合物为 (Ia) 的子式且由式 (Ig) 化合物定义:

[0369]



[0370] 其中 R^a 、 q 、 R^5 、 P 、 Q 、 R 、 S 和 T 如本文中所定义且 R^{12r} 、 R^{12p} 、 R^{12s} 和 R^{12t} 可为如以上概述的 R^{12} 。

[0371] 在一实施例中, Q 为氮。在另一实施例中, Q 为氮且 P 、 R 、 S 、 T 中的一或两个也为碳。在另一实施例中, Q 为碳、 R 为硫、 S 为碳, P 和 T 为氮。

[0372] 在一实施例中, R^{12r} 和 R^{12p} 独立地选自氢、氨基、甲基、三氟甲基和甲氧基。

[0373] 在一实施例中, R^{12r} 或 R^{12p} 中的一个为除氢以外的基团且另一个为氢。

[0374] 在一实施例中, $P-R^{12p}$ 为 $C-H$ 。

[0375] 在一实施例中, 式 (I) 化合物为选自实例 2-17、19、24、26-62、64-67、75、77-97、100-109、111-115、117、119-131、133-156、158-166、168-234 和 236-422 的化合物。

[0376] 在一实施例中, 式 (I) 化合物为选自实例 2-17、19、24、26-62、64-67、75、77-97、100-109、111-115、117、119-131、133-156、158-166、168-234 和 236-402、407-408、412、414、416 和 421-422 的化合物。

[0377] 在一实施例中, 式 (I) 化合物为选自实例 2-17、19、24、26-62、64-67、75、77-97、100-109、111-115、117、119-131、133-156、158-166、168-234 和 236-381 的化合物。

[0378] 在一实施例中, 式 (I) 化合物为选自实例 2-17、19、24、26-62、64-67、75、77-97、100-109、111-115、117 和 119-126 的化合物。

[0379] 在一实施例中, 式 (I) 化合物为选自实例 1-74、76-191、193-401、407、412、414 和 416 的化合物。

[0380] 在一实施例中, 式 (I) 化合物为选自实例 1-25、27-29、31-67、70、72-74、77-97、100、101、103-105、107-109、111-115、117-131、133-156、158-166、168-172、174-191、193-254、256-342、344-402、407、412、414、416 和 421-422 的化合物。

[0381] 在一实施例中, 式 (I) 化合物为选自实例 2、5、6、7、8、9、10、11、15、16、28、29、35、36、39、43、45、49、51、56、57、58、59、62、64、65、66、67、78、79、80、81、82、83、94、95、103、104、107、108、109、111、113、114、115、123、127、128、134、135、137、140、141、142、143、144、149、150、151、155、158、159、164、165、169、174、175、177、179、180、183、184、189、193、197、200、201、202、203、204、206、208、211、212、214、216、217、218、219、220、221、225、227、228、229、230、233、234、238、239、240、243、244、245、246、247、249、250、251、252、253、254、256、257、

258、260、261、262、263、264、266、267、268、269、270、271、273、274、276、278、279、280、281、283、284、285-294、296、298-305、307、309-312、315-320、322-327、329、330、331、332、334、336、337、340、341、344、345、346、348、349、351、352、354-375、378-381、383-394、396-402、412、414、416 和 421 的化合物。

[0382] 在一实施例中，式 (I) 化合物为选自实例 59、310、329、354、359、374、375、378、384、396、399、401、402、407、412、416 和 421-422 的化合物。

[0383] 在一实施例中，式 (I) 化合物为除 N-{4-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺 (E75) 和 {3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-氨基甲酸 2,2,2-三氟-乙酯 (E192) 以外的化合物。

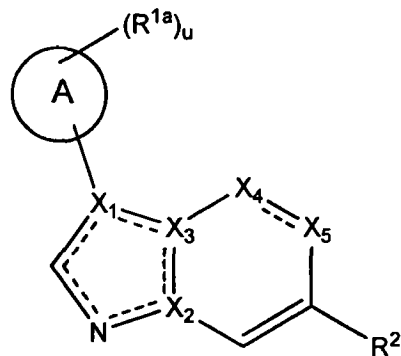
[0384] 在一实施例中，式 (I) 化合物为除实例 401-418 中的任一个或一个以上以外的化合物。

[0385] 在另一实施例中，式 (I) 化合物为 1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (实例 59) 或其医药学上可接受的盐、溶剂化物或衍生物 (例如 1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐)。

[0386] 在另一实施例中，式 (I) 化合物为 1-[3-(7-[1,3,4]噻二唑-2-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (实例 384) 或其医药学上可接受的盐、溶剂化物或衍生物 (例如 1-[3-(7-[1,3,4]噻二唑-2-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐 (实例 384A))。

[0387] 在本发明的第二方面，提供式 (II) 化合物的用途：

[0388]



(II)

[0389] 其中 X_1 - X_5 和 A 如对于式 (I) 化合物所定义：

[0390] u 代表 0 至 2 的整数；

[0391] R^{1a} 代表 $-NHCONR^4R^5$ 、 $-NHCOOR^4$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $-NH-(CH_2)_n-CONR^4R^5$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-COOR^4$ 、 $-NH-CO-(CH_2)_n-CSOR^4$ 、 $-NHSO_2R^4$ 、 $-NHSO_2SR^4$ 、 $-NHSO_2NR^4R^5$ 、 $-NHCN R^4R^5$ 、 $-NHCOR^4$ 、 $-NHCSR^4$ 、 $-NHCSSR^4$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-C(=NR^4)NR^5$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、芳基、 $-CO-$ 芳基、杂环基、 $-CO-$ 杂环基、 $-CONR^4R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^4COR^5$ 、 $-(CH_2)_5-CN$ 、 $-OR^4$ 或 $-COOR^4$ ，其中所述芳基和杂环基可任选经一个或一个以上 (例如 1、2 或 3 个) 如对于式 (I) 化合物所定义的 R^a 基团取代；

[0392] R^4 和 R^5 如对于式 (I) 化合物所定义，条件是当 R^4 和 R^5 中的一个代表氢时，另一个

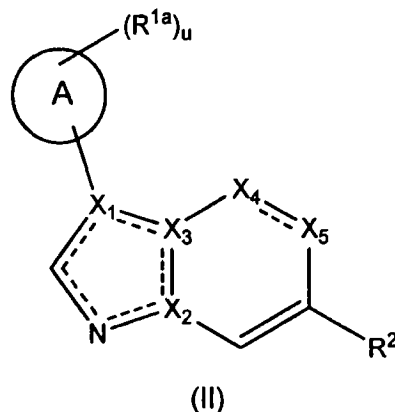
代表除 - 芳基或 - 杂环基以外的基团；

[0393] R^2 如对于式 (I) 化合物所定义；

[0394] 其用于制造用于治疗由 FGFR 激酶所介导的疾病的药物。

[0395] 在一实施例中，提供式 (II) 化合物的用途；

[0396]



[0397] 其中 X_1 - X_5 和 A 如对于式 (I) 化合物所定义；

[0398] u 代表 0 至 2 的整数；

[0399] R^{1a} 代表 $-\text{NHCONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NHCOOR}^4$ 、 $-\text{NH-CO-(CH}_2)_n-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NH-CO-(CH}_2)_n-\text{COOR}^4$ 、 $-\text{NH-CO-(CH}_2)_n-\text{CSOR}^4$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{SR}^4$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NHCSNR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NHCOR}^4$ 、 $-\text{NHCSR}^4$ 、 $-\text{NHCSSR}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C(=NR}^4)\text{NR}^5$ 、 C_{1-6} 烷基、芳基、 $-\text{CO-芳基}$ 、杂环基、 $-\text{CO-杂环基}$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^4\text{COR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^4$ 或 $-\text{COOR}^4$ ，其中所述芳基和杂环基可任选经一个或一个以上（例如 1、2 或 3 个）如对于式 (I) 化合物所定义的 R^a 基团取代；

[0400] R^4 和 R^5 如对于式 (I) 化合物所定义；

[0401] R^2 如对于式 (I) 化合物所定义而无限制条件；

[0402] 其用于制造用于治疗由 FGFR 激酶所介导的疾病的药物。

[0403] 在一实施例中， R^{1a} 代表任选经一个或一个以上选自以下各基团的 R^a 基团取代的杂环基： $=\text{S}$ 、 $-\text{COOR}^4$ 、 $-\text{CO-杂环基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^4\text{COR}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 或 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 。

[0404] 在一实施例中， R^{1a} 代表任选经一个或一个以上选自卤素（例如氯）或 $=\text{S}$ （例如二氢三唑硫酮）的 R^a 基团取代的杂环基（例如吡啶基、吡唑基、呋唑基、咪唑基或二氢三唑基）。

[0405] 在一实施例中， R^{1a} 代表任选经一个或一个以上选自 $=\text{S}$ （例如二氢三唑硫酮）的 R^a 基团取代的杂环基（例如吡唑基或三唑基）。

[0406] 在一实施例中， R^{1a} 代表 $-\text{COOR}^4$ （例如 $-\text{COOMe}$ ）。

[0407] 在一实施例中， R^{1a} 代表 $-\text{CO-杂环基}$ （例如 $-\text{CO-吗啉基}$ ）。

[0408] 在一实施例中， R^{1a} 代表 $-(\text{CH}_2)_s-\text{CN}$ （例如 $-\text{CH}_2-\text{CN}$ ）。

[0409] 在一实施例中， R^{1a} 代表 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^4\text{COR}^5$ （例如 $-\text{CH}_2-\text{NHCOMe}$ ）。

[0410] 在一实施例中， R^{1a} 代表 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 。在另一实施例中， R^4 和 R^5 皆代表氢或 R^4 和 R^5 中的一个代表氢且另一个代表 C_{1-6} 烷基（例如乙基）。

[0411] 在一实施例中， R^{1a} 代表 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ （例如 $-\text{CONHMe}$ ）。

[0412] 在一实施例中，u 代表 0 或 1。

[0413] 在一实施例中, A 代表任选经一个或一个以上选自 C_{1-6} 烷基 (例如甲基) 的 R^a 基团取代的芳香族碳环基团 (例如苯基)。

[0414] 在一实施例中, A 代表任选经一个或一个以上选自卤素 (例如氯) 的 R^a 基团取代的芳香族杂环基团 (例如吡啶基、吡唑基、咪唑基或呋唑基)。

[0415] 在一实施例中, 当 A 代表未经取代的苯基、未经取代的噻吩基或经 $-OH$ 、 $-OMe$ 或 $-NH_2$ 基团取代的苯基时, R^2 代表任选经取代的芳基或杂环基。

[0416] 在一实施例中, 当 A 代表未经取代的苯基、未经取代的噻唑基、经 CN 基团取代的苯基、未经取代的吡啶基或未经取代的噻吩基时, R^2 代表除 4- 甲氧基苯基以外的基团或经 $-(CH_2)_s-NR^xR^y$ 、 $-Y$ - 芳基或 $-Z$ - 杂环基取代的芳基或杂环基。

[0417] 应了解以上式 (II) 的特定实施例如在上文中对于式 (I) 所概述。

[0418] 在一实施例中, 式 (II) 化合物为选自实例 1、18、20-23、25、63、68-74、76、98-99、110、116、118、132、157、167 和 235 的化合物。

[0419] 在一实施例中, 式 (II) 化合物为选自实例 1、18、20-23、25、63、68-74、76、98-99、110、116 和 118 的化合物。

[0420] 在一实施例中, 由 FGFR 激酶所介导的疾病为非肿瘤学相关疾病 (例如本文中揭示的不包括癌症的任何疾病)。在一实施例中, 由 FGFR 激酶所介导的疾病为本文中描述的病状。在一实施例中, 由 FGFR 激酶所介导的疾病为本文中描述的骨骼病状。人类骨骼发育中的特定异常包括异常颅缝骨化 (颅缝早闭)、Apert (AP) 综合征、Crouzon 综合征、Jackson-Weiss 综合征、Beare-Stevenson 皮肤旋纹综合征、Pfeiffer 综合征、软骨发育不全和致死性侏儒症 (也称为致死性发育异常)。

[0421] 在本说明书中, 除非上下文另外指示, 否则提及式 (I) 包括诸如 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig) 的子式和式 (II), 和式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If) 和 (Ig) 的子群、实例或实施例。

[0422] 因此 (例如) 尤其提及治疗用途、医药调配物和制备化合物的方法 (在其涉及式 (I) 的情况下) 也视为提及式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II), 和式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig) 和 (II) 的子群、实例或实施例。

[0423] 类似地, 除非上下文另外需要, 否则在给出式 (I) 化合物的优先选择、实施例和实例的情况下, 其也适用于式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(II), 和式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig) 和 (II) 的子群、实例或实施例。

[0424] 制备式 (I) 化合物的方法

[0425] 在本部分中, 如同在本申请案的所有其它部分中, 除非上下文另外指示, 否则提及式 (I) 也包括式 (II) 和其如本文中所定义的所有其它子群和实例。

[0426] 式 (I) 化合物可根据所属领域的技术人员所众所周知的合成方法制备。具体地说, 式 (I) 化合物易于通过芳香族氯、溴、碘或类卤素 (诸如三氟甲烷磺酸酯 (三氟甲磺酸酯) 或甲苯磺酸酯化合物) 和芳香族硼酸或锡烷衍生物之间的钯介导偶合化学来制备。具体地说, 铃木 (Suzuki) 偶合化学广泛地适用于合成这些化合物。铃木反应可如以下更详细地讨论在典型条件下在钯催化剂 (诸如双 (三叔丁基膦) 钯、四 - (三苯膦) 钯或环钯化合物催化剂 (例如在 Bedford, R. B. 和 Cazin, C. S. J. (2001) Chem. Commun., 1540-1541 中描述的环境钯化合物催化剂)) 和碱 (例如碳酸盐, 诸如碳酸钾) 存在下执行。反应可在极性溶剂

(例如水性溶剂系统(包括乙醇水溶液)或醚(诸如二甲氧基乙烷或二噁烷))中执行,且通常使反应混合物经受加热(例如)至 80℃或更高的温度,例如超过 100℃的温度。

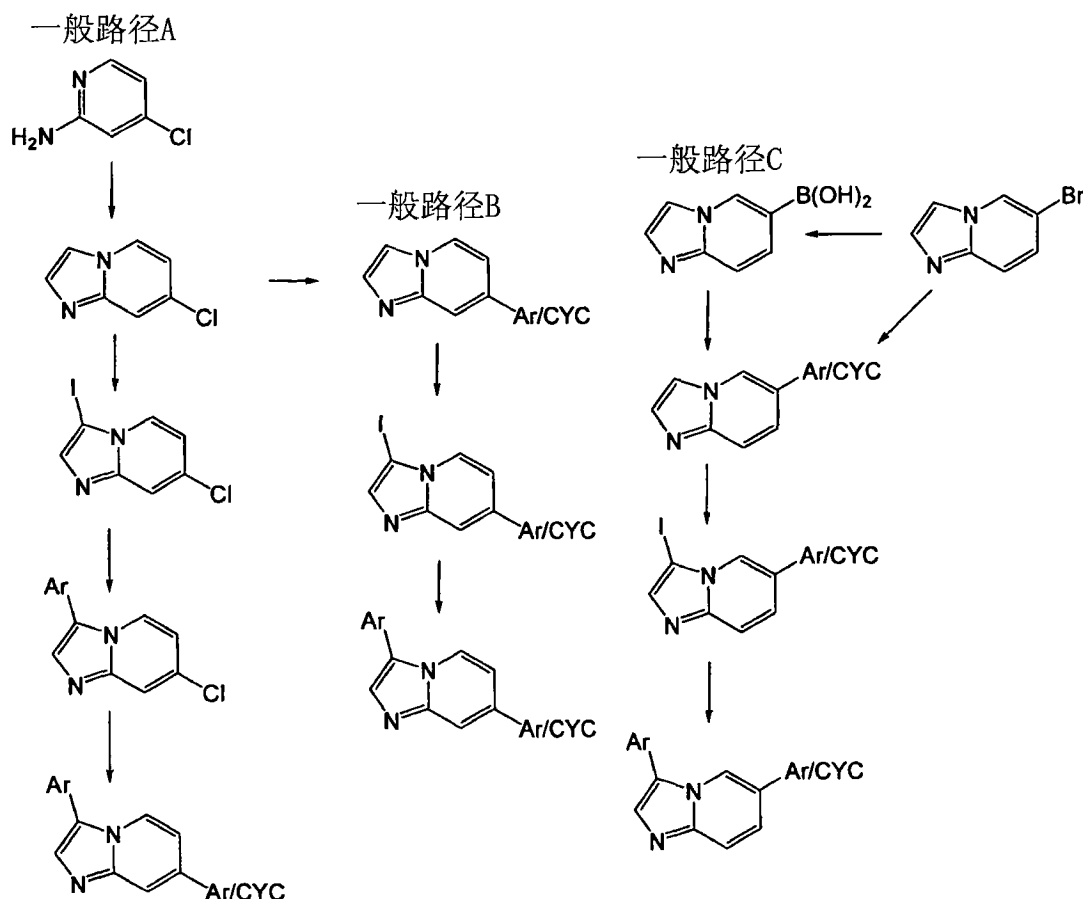
[0427] 如流程 1 中所说明,咪唑并 [1,2-a] 吡啶核心可自市售起始物质使用路径 A(以得到 3,7 二取代的环)或 C(以得到 3,6 二取代的环)合成。

[0428] 于适当溶剂和碱中的 4-氯-吡啶-2-基胺或 4-溴-吡啶-2-基胺可在回流条件下以氯乙醛环化以得到咪唑并吡啶环。于适当溶剂中的 7-氯-咪唑并 [1,2-a] 吡啶可随后(例如)使用 N-碘琥珀酰亚胺在 RT 下碘化。

[0429] 适当官能团可随后(例如)使用一系列金属催化的反应而在卤化位置处添加。具体地说,经适当官能化的硼酸或其硼酸酯可与芳基卤化物反应。通常称为铃木反应的此转化作用已由 Rossi 等人 (2004), Synthesis 15,2419 评述。

[0430] 铃木反应通常在水和有机溶剂的混合物中执行。适合有机溶剂的实例包括甲苯、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、乙腈、N-甲基吡咯烷酮、乙醇、甲醇和二甲基甲酰胺。通常使反应混合物经受加热(例如)至超过 100℃的温度。反应在碱存在下执行。适合碱的实例包括碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯和磷酸钾。适合催化剂的实例包括双(三叔丁基膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、双(三苯膦)氯化钯(II)、乙酸钯(II)、四(三苯膦)钯(0)、双(三环己基膦)钯(0)、[1,1'-双(二苯膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)、二氯化双(三邻甲苯基膦)钯(II)、2'-(二甲胺基)-2-联苯基-钯(II)氯化物二降冰片基膦络合物和 2-(二甲胺基)二茂铁-1-基-钯(II)氯化物二降冰片基膦络合物。在一些情况下可添加额外配体以有助于偶合反应。适合配体的实例包括三叔丁基膦、2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘、三苯膦、1,2-双(二苯膦基)乙烷、1,1'-双(二苯膦基)二茂铁、三环己基膦、9,9-二甲基-4,5-双(二苯膦基)咕吨、1,3-双(二苯膦基)丙烷、2-(二叔丁基膦基)联苯、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯、三(2-呋喃基)膦、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯和 2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯。

[0431]



[0432] 流程 1

[0433] 卤化物的可能金属催化官能化的其它实例为与有机锡试剂（斯蒂尔 (Stille) 反应）、与格林纳 (Grignard) 试剂的反应和与氮亲核试剂的反应。这些转化作用的一般概述和其它主要参考文献提供于 'Palladium Reagents and Catalysts' [Jiro Tsuji, Wiley, ISBN0-470-85032-9] 和 Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis[第1卷, Ei-ichi Negishi 编, Wiley, ISBN 0-471-31506-0] 中。

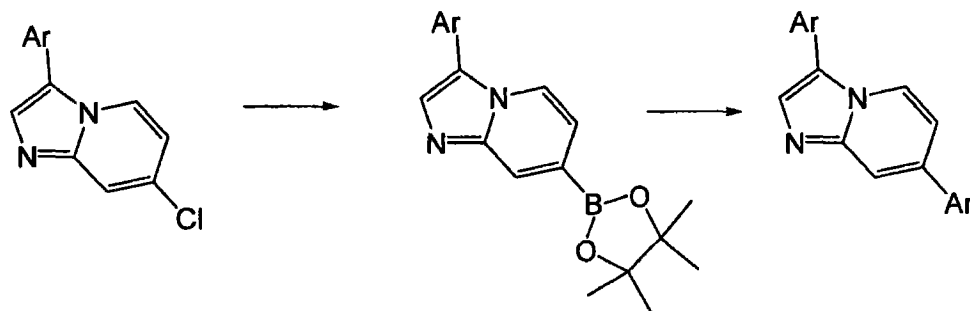
[0434] 具体地说, 可利用的一种反应为柏奇渥 - 哈特维希 (Buchwald-Hartwig) 型反应 (参见评述 Hartwig, J. F. (1998), Angew. Chem. Int. Ed. 37, 2046-2067), 其提供芳基胺的钯催化合成的方法。起始物质为芳基卤化物或类卤化物 (例如三氟甲磺酸酯) 和伯胺或仲胺, 在强碱 (诸如叔丁醇钠) 和钯催化剂 (诸如三 (二亚苄基丙酮) - 二钯 ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) 或 2, 2' - 双 (二苯膦基) - 1' 1- 联萘 (BINAP)) 存在下。

[0435] 具体地说, 对于合成式 (II) 化合物, 可使用适当金属催化剂 (例如双 (三苯膦) 氯化钯 (II)) 使芳基卤化物与 3- 氨基苯硼酸反应以形成用于脲、酰胺和仲胺键形成的氨基前驱体。

[0436] 在路径 A 中概述的这一反应顺序可如路径 B 中所概述而替代。或者, 可使咪唑并 [1,2-a] 吡啶的 7 位置处的卤素官能团转化为硼酸或酯且用以如在流程 2 中概述来合成替代主结构。其可随后直接用于本文中概述的任何金属催化反应中。举例而言, 对于卤化物转化为硼酸酯, 使卤化物在适当溶剂 (例如二噁烷) 和碱 (例如 KOAc) 和适当经取代硼化合物中与钯催化剂和膦配体反应。

[0437]

一般路径E

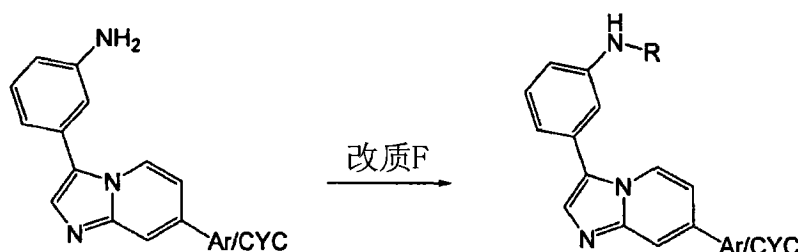


[0438] 流程 2

[0439] 一旦经合成,则可对于经二芳基取代的咪唑并吡啶化合物使用一系列官能团转化来产生其它式 (I) 化合物且尤其式 (II) 化合物。举例而言,一些下列反应可用于(例如)使用拉尼(Raney)镍催化剂进行的氢化、水解、去保护和氧化。

[0440] 具体地说,如在流程 3 中概述,所引入的胺官能团可用于合成磺酰脲、磺酰胺、脲、酰胺、仲胺和氨基甲酸酯。

[0441]



[0442] 流程 3

[0443] 酰胺键可通过在标准酰胺形成条件下使羧酸或其反应性衍生物与胺反应来制备。

[0444] 羧酸与胺之间的偶合反应可在通常用于形成肽键的类型的试剂存在下执行。所述试剂的实例包括 1,3-二环己基碳化二亚胺(DCC)(Sheehan 等人(1955) J. Amer. Chem. Soc. 77,1067)、1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)-碳化二亚胺(EDC)(Sheehan 等人(1961) J. Org. Chem., 26,2525)、基于脲阳离子的偶合剂(诸如 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基) N, N, N', N' -四甲基脲阳离子六氟磷酸盐(HATU))(Carpino, LA. (1993) J. Amer. Chem. Soc, 115,4397) 和基于磷阳离子的偶合剂(诸如 1-苯并三唑基氧基三(吡咯啶基)磷阳离子六氟磷酸盐(PyBOP))(Castro 等人(1990) Tetrahedron Letters, 31,205)。基于碳化二亚胺的偶合剂有利地与 1-羟基氮杂苯并三唑(HOAt) 或 1-羟基苯并三唑(HOBt) 组合使用(Konig 等人 Chem. Ber., 103,708,2024-2034)。优选偶合试剂包括与 HOAt 或 HOBt 组合的 EDC 和 DCC。

[0445] 偶合反应通常在非水性、非质子性溶剂(诸如乙腈、二噁烷、二甲亚砜、二氯甲烷、二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯啶酮)中或在任选连同一种或一种以上可混溶共溶剂的水性溶剂中执行。反应可在室温下或在反应物反应性较低的情况下(例如在带有吸电子基团(诸如磺酰胺基团)的缺电子苯胺的情况下)在适当高温下执行。反应可在非干扰性碱(例如叔胺(诸如三乙胺或 N,N-二异丙基乙胺))存在下执行。

[0446] 作为替代方案,可使用羧酸的反应性衍生物,例如酸酐或酸氯化物。与反应性衍生物(如酸酐)的反应通常通过在室温下、在碱(诸如吡啶)存在下搅拌胺和酸酐来实现。

[0447] 胺可通过在标准条件下还原相应硝基化合物来制备。还原可例如通过在室温下在极性溶剂（诸如乙醇或二甲基甲酰胺）中在催化剂（诸如碳载钯）存在下催化氢化来实现。

[0448] 脲也可使用标准方法制备。举例而言，所述化合物可通过在极性溶剂（诸如 DMF）中使氨基化合物与经适当取代的异氰酸酯反应来制备。反应便利地于室温下执行。

[0449] 或者，式 (I) 脲可通过在羰基二咪唑 (CDI) 存在下使胺与经适当取代的胺反应来制备。反应通常在极性溶剂（诸如 THF）中伴以加热（例如使用微波加热器）至至多约 150°C 的温度来执行。代替使用 CDI，使两种胺偶合以形成脲可在室温或更低温度下、在溶剂（诸如二氯甲烷）中、在非干扰性碱（诸如三乙胺）存在下使用三光气（双（三氯甲基）碳酸酯）实现。作为 CDI 的另一替代方案，可使用光气代替三光气。

[0450] 含有胺基甲酸酯的式 (I) 化合物可使用合成胺基甲酸酯的标准方法，例如通过在所属领域的技术人员所众所周知的条件下使氨基化合物与式 $R^1-O-C(=O)-Cl$ 的氯甲酸酯衍生物反应来制备。

[0451] 含有磺酰胺的式 (I) 化合物可通过形成磺酰胺的标准方法自氨基化合物制备。举例而言，可使胺化合物与式 R^1SO_2Cl 的磺酰氯或式 $(R^1SO_2)_2O$ 的酸酐反应。反应通常在非干扰性碱（诸如叔胺（例如三乙胺或二异丙基乙胺或吡啶））存在下、在质子惰性溶剂（诸如乙腈或氯化烃（例如二氯甲烷））中执行。或者，在碱为液体（例如吡啶）的情况下，碱本身可用作反应的溶剂。

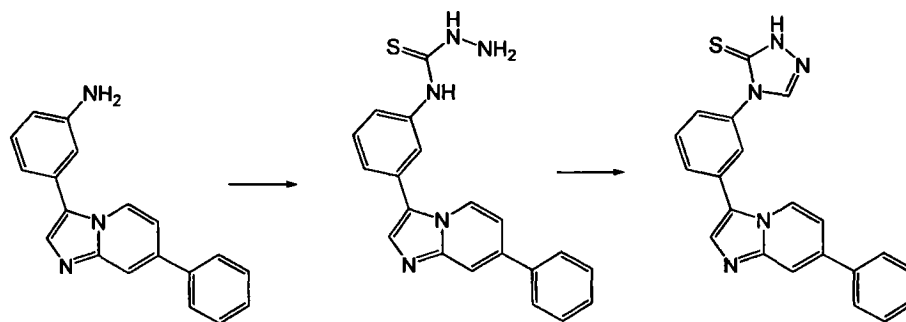
[0452] 磺酰脲可自胺化合物通过在适当质子惰性溶剂（诸如 THF）中与碱（例如三乙胺）和经适当取代的胺磺酰基氯化物反应来制备。

[0453] R_{1a} 为仲胺基团的式 (I) 化合物可通过许多方法自氨基化合物制备。使用经适当取代的醛或酮的还原性胺化可在多种还原剂存在下执行（参见 Advanced Organic Chemistry, Jerry March, 第 4 版, John Wiley & Sons, 1992, 第 898-900 页）。举例而言，还原性胺化可在环境温度下或在环境温度附近、在质子惰性溶剂（诸如二氯甲烷）存在下、在三乙酰氧基氢硼化钠存在下执行。其也可通过氨基化合物在亲核置换反应中的反应来制备，其中试剂含有离去基（诸如卤素）。

[0454] 另外，酰胺或脲化合物可通过在铃木反应中使用适当经取代硼酸来合成，例如 1-甲基-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲或 3-甲氧基-5-硝基-苯基硼酸频那醇酯。这些化合物可如本文中描述合成。

[0455] 或者如流程 4 中描述，仲胺可通过适当基团的环化作用以形成环来形成。

[0456]



[0457] 流程 4

[0458] 这涉及在无水溶剂（例如甲苯）中使氨基化合物与 1,1'-硫羰基二-2(1H)-吡

啉酮反应。典型反应条件为加热 1 小时,整理且随后以水合肼处理以形成氨基硫脲。其随后在适当条件下环化,诸如通过逐滴添加氯磷酸二乙酯。其也可生成替代环化作用产物且由此可需要分离。

[0459] 包括 R¹的其它实例(诸如硫脲、硫代醯胺、硫代氨基甲酸酯(例如 O- 取代的硫代氨基甲酸酯或 S- 取代的硫代氨基甲酸酯、二硫代氨基甲酸酯、脒和胍))的其它式(I)化合物可使用如 Advanced Organic Chemistry(Jerry March),第 4 版,John Wiley & Sons,1992 中描述的一系列众所周知官能团相互转变而自胺中间物合成。

[0460] 这些反应的适当起始物质和试剂可购得或通过所属领域的技术人员众所周知的许多标准合成方法的任何一种来获得,例如参见 Advanced Organic Chemistry(Jerry March),第 4 版,John Wiley & Sons,1992,和 Organic Syntheses,第 1-8 卷,John Wiley,Jeremiah P.Freeman 编(ISBN:0-471-31192-8),1995,且也参见以下实验部分中描述的方法。举例而言,一系列适当官能化苯胺和氨基吡啉起始物质和金属催化剂可购得。

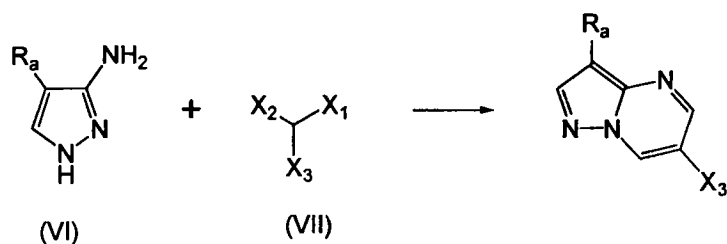
[0461] 适用于制备本发明化合物的许多硼酸酯,例如硼酸或酯或三氟硼酸酯为可购得的,例如来自 Boron Molecular Limited(Noble Park, Australia) 或来自 Combi-Blocks Inc.(San Diego, USA)。在经适当取代的硼酸酯不可购得的情况下,其可通过在所属领域中已知的方法制备,例如如 Miyaura, N. 和 Suzuki, A. (1995) Chem. Rev. 95, 2457 的评论文章中所描述。因此,硼酸酯可通过使相应溴-化合物与烷基锂(诸如丁基锂)反应且随后与硼酸酯(例如 (iPrO)₃B) 反应来制备。反应通常在水极性溶剂(诸如四氢呋喃)中在低温(例如 -78℃)下执行。硼酸酯(例如频那醇根基硼酸酯)也可在膦(诸如三环己基膦)和钯(0)试剂(诸如三(二亚苺基丙酮)二钯(0))存在下自溴-化合物通过与二硼酸酯(诸如双(频那醇根基)二硼)反应来制备。硼酸酯的形成通常在水极性非质子溶剂(诸如二噁烷或 DMSO)中通过加热至至多约 100℃ 的温度(例如约 80℃)来执行。需要时,可使所得硼酸酯衍生物水解以得到相应硼酸或转化为三氟硼酸酯。

[0462] 可使用所有如上所述的反应将式 I 的替代杂环模板官能化,所述模板合成概述如下。

[0463] 吡唑并[1,5-a]嘧啶

[0464] 吡唑并[1,5-a]嘧啶模板可如流程 5A 中所示自经适当取代的氨基吡唑(VI)和片段(VII)合成,其中 R_a可为氢或 R₁。此反应可通过一步或两步式方法进行,其中 X₁和 X₂为亲电子碳(即羰基、经遮蔽的羰基(即缩醛)、烯胺、共轭烯烃或炔)(Perkin I, J. C. S. (1979), 3085-3094)。X₃为适当取代基,即基团 R₂或如本文中描述的允许反应以引入 R₂的诸如卤素或类卤素的基团。使用经适当取代的游离或遮蔽型 1,3-二羰基衍生物使吡唑(VI)环化可用于制备经取代的吡唑并[1,5-a]嘧啶。环化作用通常在醇溶剂中或在甲苯中或在乙酸中进行,且可具有所存在的添加剂(诸如哌啶、乙醇钠、HCl、AcOH、pTsOH 或 ZnCl₂)(J. Med. Chem. (2001), 44(3), 350-361; Bull. Korean Chem. Soc. (2002), 23(4), 610-612; Australian Journal of Chemistry(1985), 38(1), 221-30)。

[0465]

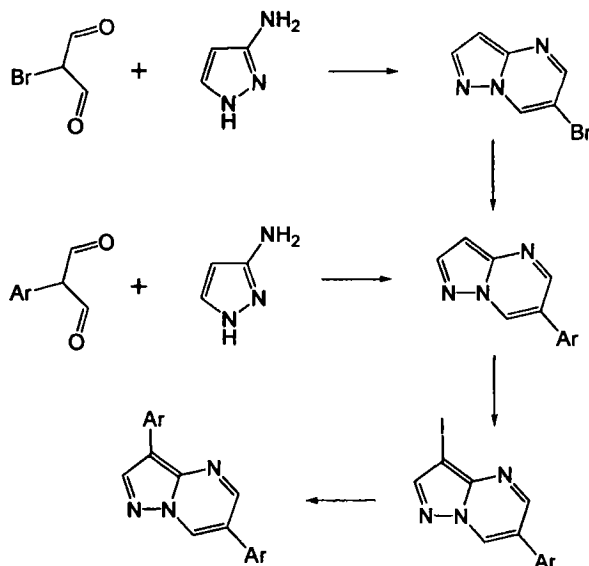


[0466] 流程 5A

[0467] 制备 3,7-二取代的吡唑并[1,5-a]嘧啶的特定合成流程概述于流程 5B 中。吡唑并嘧啶环通过呈片段 VII 形式的经取代丙醛与氨基吡唑反应来形成。经取代丙醛可经所需环状官能团（例如 2-(4-氟-苯基)-丙醛）或经潜伏官能团（例如如在 2-溴-丙醛中的卤素）取代，其允许如在以下展示的流程中使用本文中概述的反应在这个位置进一步衍生。

[0468] 在环化反应中，将于溶剂中的丙醛添加至 3-氨基吡唑中，接着添加酸（例如冰乙酸）。随后试剂在回流下加热后环化。式 (I) 化合物可随后使用本文中概述的卤化和金属催化反应来合成。

[0469]



[0470] 流程 5B

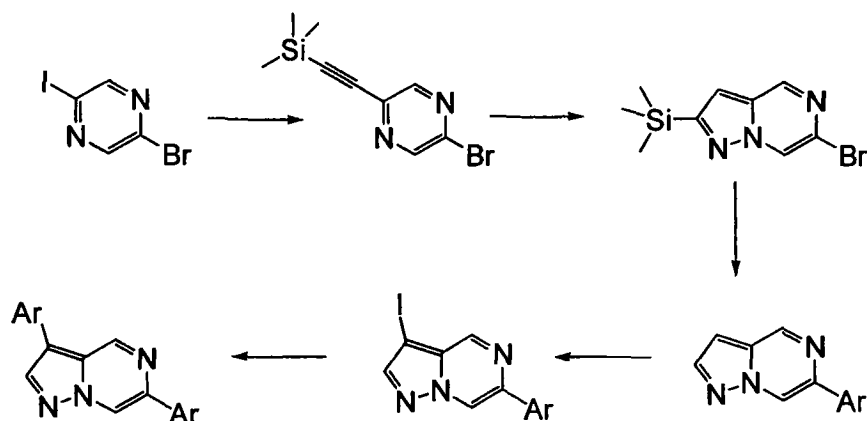
[0471] 式 (VI) 和 (VII) 化合物为已知化合物或可以与已知方法类似的方法制备。式 (VI) 的许多吡唑可购得。或者其可自己知方法获得，例如以在 EP308020 (Merck) 中描述的方法，或 Schmidt 在 *Helv. Chim. Acta.* (1956), 39, 986-991 和 *Helv. Chim. Acta.* (1958), 41, 1052-1060 中讨论的方法自酮获得，或通过以所属领域的技术人员已知的标准方法将式 (VI) 吡唑或式 (I) 化合物（其中 R^a 为氢、卤素、硝基、酯或酰胺）转化为所需 R^1 官能团来获得。举例而言，在 R^1 为卤素的情况下，可如本文中描述执行利用锡或钯化学的偶合反应。

[0472] 吡唑并[1,5-a]吡嗪

[0473] 在室温下、在惰性条件下、在适当溶剂和碱（例如 DMF/ Et_3N ）中、使用钯催化剂（例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ）使 2-溴-5-碘-吡嗪和碘化铜 (I) 的混合物与乙炔基-三甲基-硅烷反应得到 2-溴-5-三甲基硅烷基乙炔基-吡嗪。此物质可在未经进一步纯化的情况下使用且使用 O-(均三甲苯磺酰基)羟胺形成 N-氨基加合物而进行反应以形成 6-溴-2-三甲基硅

烷基-吡唑并[1,5-a]吡嗪。其可随后通过与碱(例如 K_2CO_3) 反应而环化以形成吡唑并吡嗪核心(流程6)。

[0474]



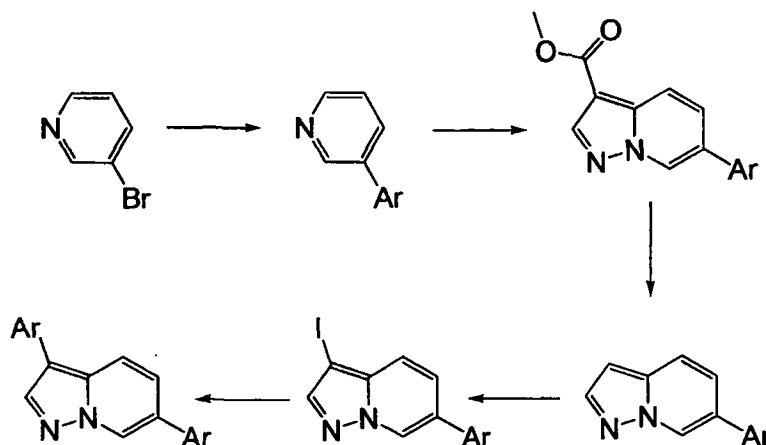
[0475] 流程6

[0476] 位置3和7的适当基团可随后通过在本文中概述的金属催化反应中使在3和7位处的潜伏官能团进行卤化和反应来引入。

[0477] 吡唑并[1,5-a]吡啶

[0478] 在存在碱(Na_2CO_3)和钯催化剂的情况下、在惰性条件下、在溶剂中(诸如在DME中)使3-溴吡啶与经适当取代的硼酸反应以形成3-取代的吡啶(流程7)。随后使O-(均三甲苯磺酰基)羟胺在惰性条件下与3-取代的吡啶反应以形成N-氨基吡啶,其可在未经进一步纯化的情况下使用。在惰性气氛中使用碱(K_2CO_3)和2-苯磺酰基-3-二甲基氨基-丙烯酸甲酯将N-加合物环化得到3-羧酸酯吡唑并[1,5-a]吡啶。羧酸酯可(例如)通过使用氢氧化钠皂化以形成酸且随后在多磷酸中脱羧来移除。

[0479]



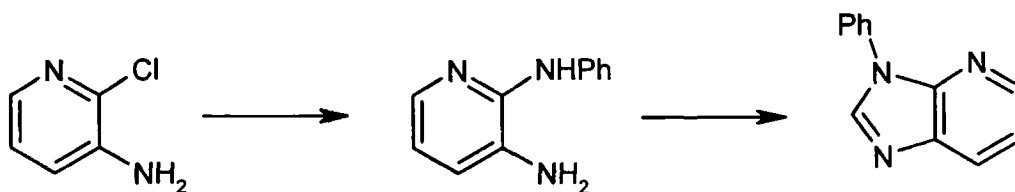
[0480] 流程7

[0481] 使用N-碘琥珀酰亚胺进行碘化和芳基卤化物的金属催化反应可用于如本文中概述在3位处引入所需官能团。

[0482] 咪唑并[4,5-b]吡啶

[0483] 如J. Heterocyclic Chemistry(1983), 20(5), 1339中描述,咪唑并[4,5-b]吡啶环系统可通过苯胺与2-氯-3-氨基吡啶的反应来构建(流程8)。

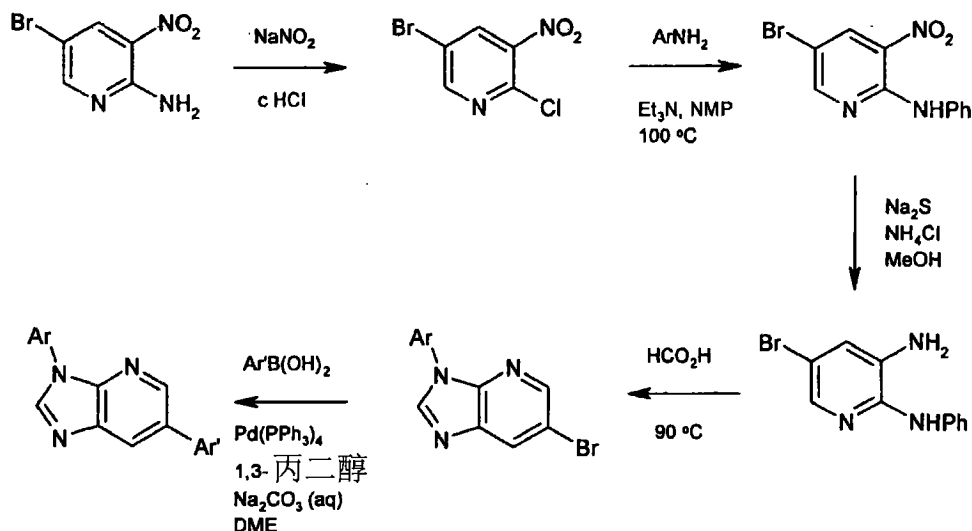
[0484]



[0485] 流程 8

[0486] 更官能化中间物的替代合成已描述于 US 06723735 (流程 9) 中。

[0487]



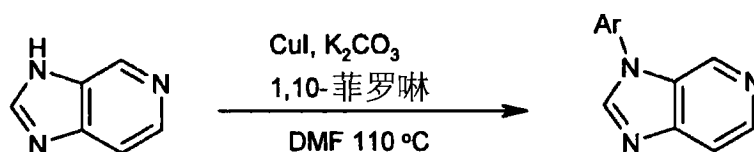
[0488] 流程 9

[0489] 如本文中描述,与以上展示的芳基卤化物类似的芳基卤化物可经受一系列金属催化反应以生成所需式 (I) 化合物。

[0490] 咪唑并 [4,5-c] 吡啶

[0491] 如 Biorg. Med. Chem. Lett. (2004), 14, 5263 中讨论,3-芳基-3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶环系统可通过 3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶与芳基碘化物的反应来构建 (流程 10)。

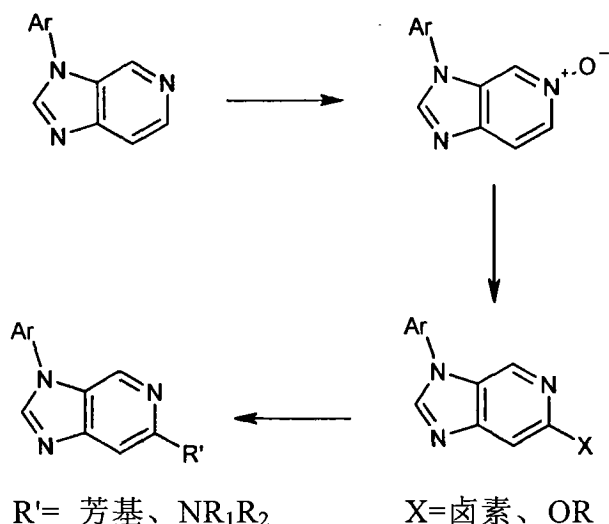
[0492]



[0493] 流程 10

[0494] 据报导区位异构产物可通过色谱来分离。进一步加工此物质以得到所需取代模式的可能方式说明如下 (流程 11)。

[0495]

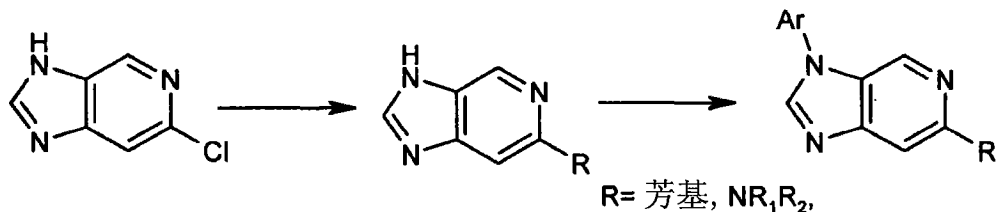


[0496] 流程 11

[0497] 与氧化剂（诸如 3-氯过苯甲酸）反应可用于制备 N-氧化物，其可使用若干试剂（例如 POCl_3 、 SOCl_2 ）重排为经二取代的 3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶。区位异构产物可随后通过色谱来分离。置换 X 以得到经芳基和氨基取代的产物可通过适合亲核试剂在金属催化剂（例如钯）存在下的反应来达成。

[0498] 替代策略展示于流程 12 中。6-氯-3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶的合成描述于 J. Heterocyclic Chem (1965), 2(2), 196-201 中。可在金属催化剂（例如钯）存在下以亲核试剂置换氯基以得到经芳基和氨基取代的产物。保护基（诸如胺基甲酸酯或苄基）可用于此转化中。N-芳基化合物的后续加工可随后根据展示于流程 10 中的条件来达成。

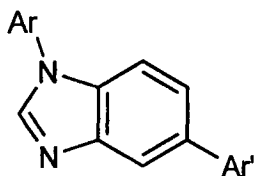
[0499]



[0500] 流程 12

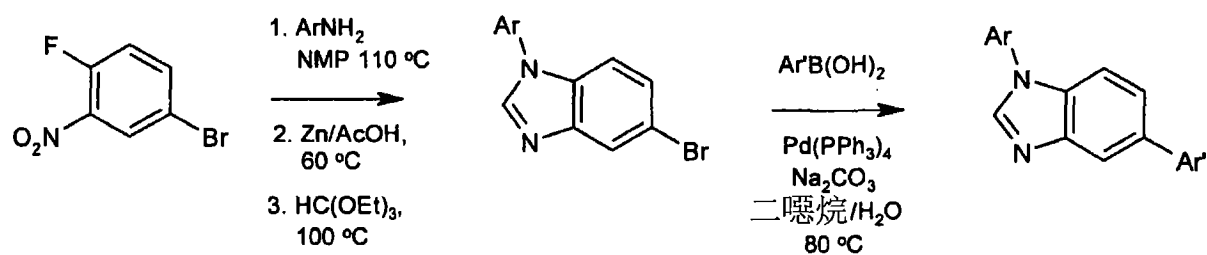
[0501] 1,5-二芳基-1H-苯并咪唑

[0502]



[0503] 在 Biorg. Med. Chem. Lett (2003), 13, 2485-2488 中报导 1,5-二芳基-1H-苯并咪唑的合成（流程 13）。

[0504]



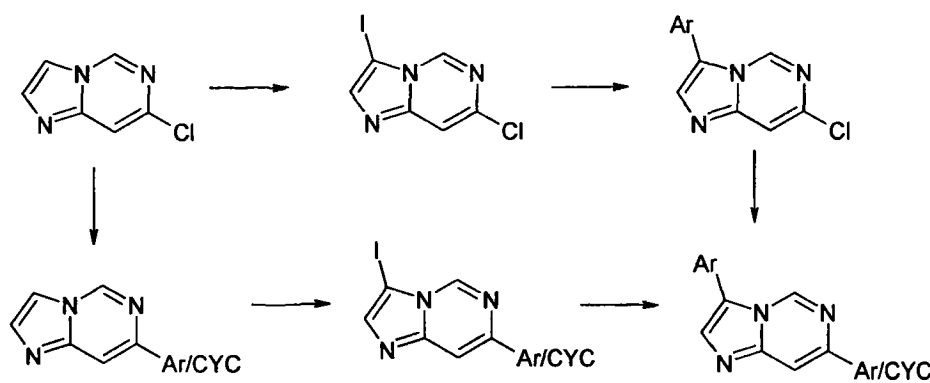
[0505] 流程 13

[0506] 以适当苯胺将氟自 4-溴-1-氟-2-硝基-苯置换出来,接着使用原甲酸三乙酯进行还原和环化得到具有所需取代模式的溴-苯并咪唑。产物可通过溴化物的金属催化反应而进一步加工得到 1,5-二取代的苯并咪唑。

[0507] 咪唑并[1,2-c]嘧啶

[0508] 经二取代的咪唑并[1,2-c]嘧啶可如流程 14 中概述来制备。

[0509]

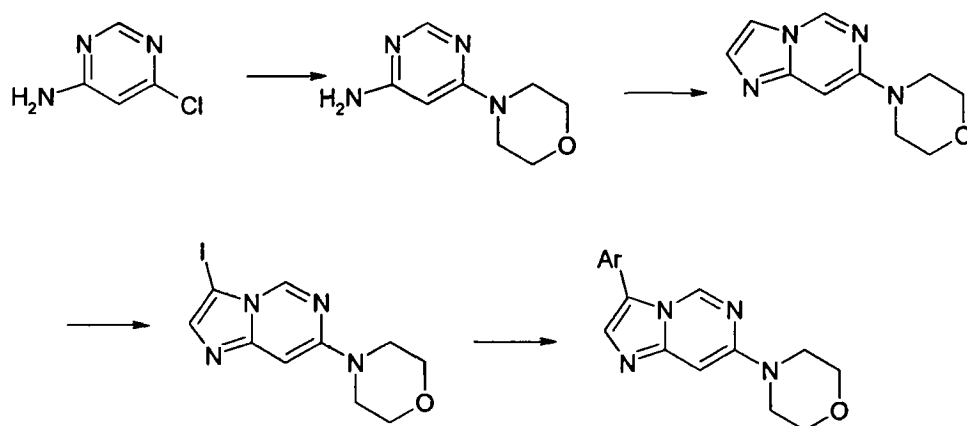


[0510] 流程 14

[0511] 其由 7-氯-咪唑并[1,2-c]嘧啶开始,所述 7-氯-咪唑并[1,2-c]嘧啶的合成已描述于 Yanai 等人, Heterocyclic compounds. XVIII. Synthesis of imidazo[1,2-c]-andpyrimido[1,2-c]pyrimidine derivatives, Yakugaku Zasshi(1974),94(12), 1503-14 中。此物质可随后使用如上所述的任何反应来进一步加工。

[0512] 或者,例如如 US4503050 中描述,在 7 位为 N 连接型饱和杂环(例如吗啉)的情况下,可执行 S_NAr 反应(例如 S_NAr 反应,参见"Advanced Organic Chemistry", Jerry March,第 4 版,第 641-644 页)(流程 15)。

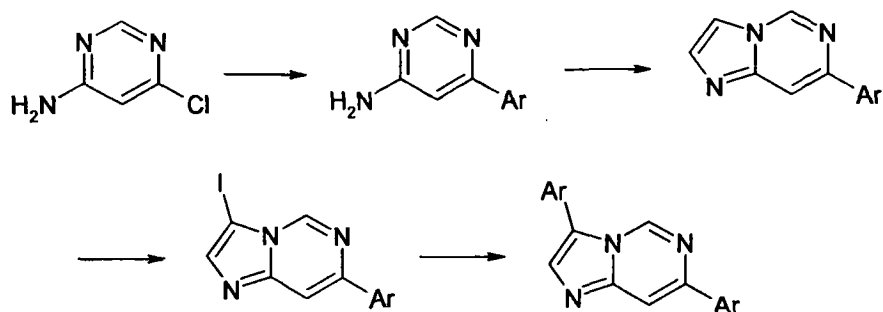
[0513]



[0514] 流程 15

[0515] 在 7 位为芳基或杂芳基的情况下, S_NAr 基团可通过标准钯交叉偶合反应使用如本文中描述的类似化学来置换 (流程 16)。

[0516]



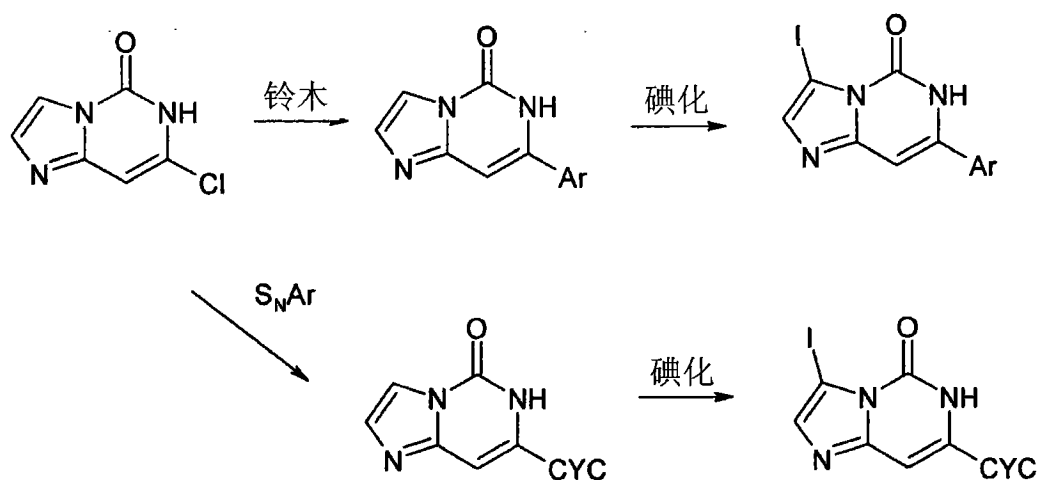
[0517] 流程 16

[0518] 咪唑并 [1,2-c] 嘧啶 -5- 酮

[0519] 3,7 二取代的咪唑并 [1,2-c] 嘧啶 -5- 酮可自 7- 氯 -6H- 咪唑并 [1,2-c] 嘧啶 -5- 酮 (CAS 编号 56817-09-5) 制备, 其合成描述于 Maggiali 等人 (1982), *Acta Naturalia de I' Ateneo Parmense*, 18(3), 93-101 和 Bartholomew 等人 (1975) *Journal of Organic Chemistry*, 40(25), 3708-13 中。

[0520] 7- 氯 -6H- 咪唑并 [1,2-c] 嘧啶 -5- 酮可使用亲核取代反应 (诸如 S_NAr) 或经受铃木反应以在 7 位处添加官能团来衍生 (流程 17)。此化合物可随后如上所述经碘化, 接着使用铃木反应进一步官能化。

[0521]



[0522] 流程 17

[0523] 或者可将 7- 氯 -6H- 咪唑并 [1,2-c] 嘧啶 -5- 酮直接碘化为如下中间物以用于本文中描述的反应 (流程 18)。

[0524]



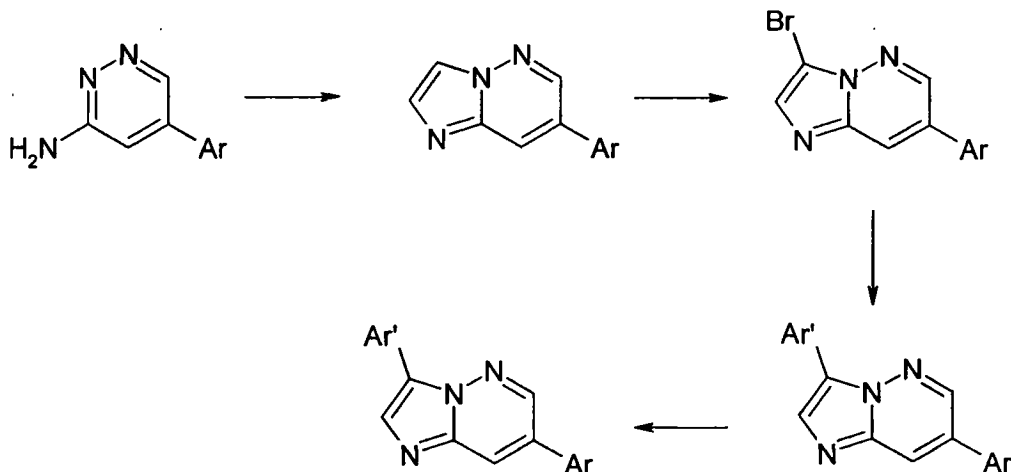
[0525] 流程 18

[0526] 另外, 其它氧代杂环可自适当氯衍生物通过水解来合成。使受保护的化合物经受

碱水解以提供吡啶酮。此可按照在文献中对于氯吡啶水解所描述的程序以于 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 或 $\text{H}_2\text{O}/$ 二噁烷中的 NaOH (或 $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$) 来执行 (例如 Australian J. Chem. (1984), 37(12), 2469-2477)。

[0527] 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪

[0528]



[0529] 流程 19

[0530] 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪核心的合成可如流程 19 中所描述使用如 J. Heterocyclic Chem. (2002), 39(4), 第 737-742 页中所报导的哒嗪-3-基胺衍生物来执行。J. Med. Chem (2006), 49(4), 第 1235-1238 页中例示在 3 位处引入取代基以得到 3,7 取代的化合物。

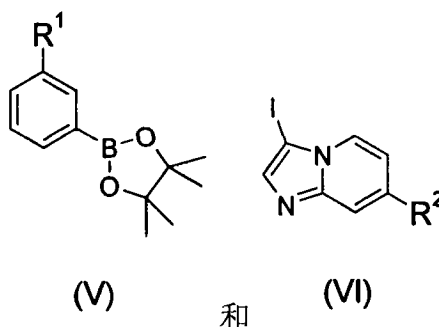
[0531] 其它杂环可使用众所周知反应来合成, (例如) 如 Comprehensive Heterocyclic Chemistry I (A. R. Katritzky, C. W. Rees 编 Elsevier, 1982) 和 Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (A. R. Katritzky, C. W. Rees 和 E. F. V. Scriven 编 Elsevier, 1996, ISBN0-08-042072-9) 中描述。

[0532] 在如上所述的许多反应中, 可能需要保护一个或一个以上基团以防止反应在分子上的不当位置处发生。保护基和将官能团保护和去保护的方法可见于 Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green 和 P. Wuts; 第 3 版; John Wiley and Sons, 1999) 中。

[0533] 羟基可经保护为 (例如) 醚 ($-\text{OR}$) 或酯 ($-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$), 例如为叔丁基醚; 苄基、二苯甲基或三苯甲基醚; 三甲基硅烷基或叔丁基二甲基硅烷基醚; 或乙酐基酯 ($-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OAc}$)。醛或酮基可分别经保护为 (例如) 缩醛 ($\text{R}-\text{CH}(\text{OR})_2$) 或缩酮 ($\text{R}_2\text{C}(\text{OR})_2$), 其中羰基 ($>\text{C}=\text{O}$) 通过与 (例如) 伯醇反应而转化为二醚 ($>\text{C}(\text{OR})_2$)。醛或酮基易于在酸存在下使用大量过量的水通过水解而再生。胺基可经保护为 (例如) 酰胺 ($-\text{NRCO}-\text{R}$) 或胺基甲酸酯 ($-\text{NRCO}-\text{OR}$), 例如为: 甲基酰胺 ($-\text{NHCO}-\text{CH}_3$); 苄氧基酰胺 ($-\text{NHCO}-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NH}-\text{Cbz}$); 叔丁氧基酰胺 ($-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{NH}-\text{Boc}$); 2-联苯-2-丙氧基酰胺 ($-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NH}-\text{Bpoc}$); 9-苄基甲氧基酰胺 ($-\text{NH}-\text{Fmoc}$); 6-硝基苄基氧基酰胺 ($-\text{NH}-\text{Nvoc}$); 2-三甲基硅烷基乙基氧基酰胺 ($-\text{NH}-\text{Teoc}$); 2,2,2-三氯乙基氧基酰胺 ($-\text{NH}-\text{Troc}$); 烯丙氧基酰胺 ($-\text{NH}-\text{Alloc}$) 或 2-(苄基磺酰基)乙基氧基酰胺 ($-\text{NH}-\text{Psec}$)。胺 (诸如环胺和杂环 N-H 基团) 的其它保护基包括甲苄磺酰基和甲磺酰基 (甲磺酰基) 和苄基 (诸如对甲氧苄基 (PMB))。羧酸基可经保护为酯, 例如为 C_{1-7} 烷基酯 (例如甲酯; 叔丁基酯); C_{1-7} 卤烷基酯 (例如 C_{1-7} 三卤烷基酯); 三 C_{1-7} 烷基硅烷基- C_{1-7} 烷基酯; 或 C_{5-20} 芳基- C_{1-7} 烷基酯 (例

[0547] (iv) 使式 (V) 和 (VI) 化合物反应：

[0548]



[0549] 其中 R^1 和 R^2 如以上对于式 (I) 化合物所定义。

[0550] 在一实施例中, R^1 代表 $-NHCON(H)(C_{1-6} \text{烷基})$ 或 $-NHCON(H)(CH_2CF_3)$ 且 R^2 代表 4-氟苯基。

[0551] 根据本发明的另一方面, 提供如本文中所定义的新颖中间物。在一实施例中, 新颖中间物选自：

[0552] 1-(3-溴-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲；

[0553] 7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶；和

[0554] 7-(4-氟-苯基)-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶。

[0555] 其医药学上可接受的盐、溶剂化物或衍生物

[0556] 在本部分中, 如同在本申请案的所有其它部分中, 除非上下文另外指示, 否则提及式 (I) 包括提及其如本文中所定义的所有其它子群、优先选择和实例。

[0557] 除非另作说明, 否则提及特定化合物也包括其离子形式、盐、溶剂化物、异构体、互变异构体、N-氧化物、酯、前药、同位素和经保护形式, 例如如下讨论的各形式；优选地, 其离子形式或盐或互变异构体或异构体或N-氧化物或溶剂化物；且更优选地, 其离子形式或盐或互变异构体或溶剂化物或经保护形式。许多式 (I) 化合物可以盐的形式存在, 例如酸加成盐或在某些情况下有机和无机碱的盐, 诸如羧酸盐、磺酸盐和磷酸盐。所有这些盐在本发明的范畴内, 且提及式 (I) 化合物包括化合物的盐形式。

[0558] 本发明的盐可通过诸如在以下文献中描述的方法的常规化学方法自含有碱性或酸性部分的母体化合物合成：Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (编), Camille G. Wermuth (编), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 第388页, 2002年8月。通常, 所述盐可通过在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中使这些化合物的游离酸或碱形式与适当碱或酸反应来制备；通常使用非水性介质, 诸如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。

[0559] 酸加成盐可与多种无机和有机酸形成。酸加成盐的实例包括与选自由以下各物组成之群组的酸形成的盐：乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、褐藻酸、抗坏血酸（例如L-抗坏血酸）、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰胺基苯甲酸、丁酸、(+)-樟脑酸、樟脑-磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己基氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、葡糖醛酸（例如D-葡糖醛酸）、谷氨酸（例如L-谷氨酸）、 α -氧代戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟乙基磺酸、乳酸（例如(+)-乳酸、

(±)-DL-乳酸)、乳糖酸、顺丁烯二酸、苹果酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲烷磺酸、萘磺酸(例如萘-2-磺酸)、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟碱酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、磷酸、丙酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、丹宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、甲苯磺酸(例如对甲苯磺酸)、十一碳烯酸和戊酸以及酰化氨基酸和阳离子交换树脂。

[0560] 一特定群组的盐由自以下各物形成的盐组成:乙酸、盐酸、氢碘酸、磷酸、硝酸、硫酸、柠檬酸、乳酸、琥珀酸、顺丁烯二酸、苹果酸、羟乙基磺酸、反丁烯二酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸(甲磺酸盐)、乙烷磺酸、萘磺酸、戊酸、乙酸、丙酸、丁酸、丙二酸、葡糖醛酸和乳糖酸。

[0561] 另一群组的酸加成盐包括自以下各物形成的盐:乙酸、己二酸、抗坏血酸、天冬氨酸、柠檬酸、DL-乳酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、马尿酸、盐酸、谷氨酸、DL-苹果酸、甲烷磺酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸和酒石酸。

[0562] 取决于形成盐的酸的 pKa, 本发明化合物可以单或二盐形式存在。

[0563] 如果化合物为阴离子, 或具有可为阴离子的官能团(例如-COOH 可为-COO⁻), 那么盐可与适合阳离子形成。适合无机阳离子的实例包括(但不限于)碱金属离子, 诸如 Na⁺ 和 K⁺, 碱土金属阳离子, 诸如 Ca²⁺ 和 Mg²⁺, 和其它阳离子, 诸如 Al³⁺。适合有机阳离子的实例包括(但不限于)铵离子(即 NH₄⁺) 和经取代的铵离子(例如 NH₃R⁺、NH₂R₂⁺、NHR₃⁺、NR₄⁺)。

[0564] 一些适合经取代铵离子的实例为自以下各物衍生的离子:乙胺、二乙胺、二环己基胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和缓血酸胺以及氨基酸, 诸如赖氨酸和精氨酸。常见季铵离子的一实例为 N(CH₃)₄⁺。

[0565] 在式(I) 化合物含有胺官能团的情况下, 这些化合物可形成季铵盐, 例如根据所属领域的技术人员所众所周知的方法通过与烷基化剂反应。所述季铵化合物在式(I) 的范畴内。

[0566] 本发明化合物的盐形式通常为医药学上可接受的盐, 且医药学上可接受的盐的实例讨论于 Berge 等人(1977) " Pharmaceutically Acceptable Salts, " J. Pharm. Sci., 第 66 卷, 第 1-19 页中。然而, 医药学上不可接受的盐也可制备为可随后转化为医药学上可接受的盐的中间物形式。可适用于(例如)纯化或分离本发明化合物的所述非医药学上可接受的盐形式也形成本发明的一部分。

[0567] 含有胺官能团的式(I) 化合物也可形成 N-氧化物。本文中提及含有胺官能团的式(I) 化合物也包括 N-氧化物。

[0568] 在化合物含有若干胺官能团的情况下, 一个或一个以上氮原子可经氧化以形成 N-氧化物。N-氧化物的特定实例为叔胺或含氮杂环的氮原子的 N-氧化物。

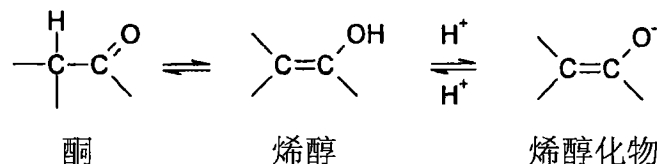
[0569] N-氧化物可通过以氧化剂(诸如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)) 处理相应胺来形成, 参看例如 Advanced Organic Chemistry(Jerry March), 第 4 版, Wiley Interscience 各页。更具体地说, N-氧化物可通过 L. W. Deady(Syn. Comm. (1977), 7, 509-514) 的程序制备, 其中使胺化合物(例如) 在惰性溶剂(诸如二氯甲烷) 中与间氯过氧苯甲酸(MCPBA) 反应。N-氧化物的特定实例包括吗啉 N-氧化物和吡啶 N-氧化物。

[0570] 式(I) 化合物可以许多不同几何异构和互变异构形式存在且提及式(I) 化合物包括所有所述形式。为避免疑义, 在化合物可以若干几何异构或互变异构形式中的一个形式

存在且仅特定地描述或展示一个形式的情况下,式(I) 仍然包涵所有其它形式。

[0571] 互变异构形式的其它实例包括(例如)酮-、烯醇-和烯醇化物-形式,如(例如)在以下互变异构对中:酮/烯醇(如下说明)、亚胺/烯胺、酰胺/亚胺基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/硫酚和硝基/异硝基。

[0572]



[0573] 在式(I) 化合物含有一个或一个以上手性中心且可以两种或两种以上光学异构体形式存在的情况下,除非上下文另外需要,否则提及式(I) 化合物包括其所有光学异构形式(例如对映异构体、差向异构体和非对映异构体),无论为个别光学异构体形式,或混合物(例如外消旋混合物)或两种或两种以上光学异构体。

[0574] 光学异构体可根据其光学活性来表征和鉴别(即作为+和-异构体,或d和l异构体)或其可按照其绝对立体化学使用Cahn、Ingold和Prelog开发的“R和S”命名法来表征,参见Advanced Organic Chemistry(Jerry March),第4版,John Wiley & Sons,New York,1992,第109-114页且也参见Cahn,Ingold & Prelog(1966)Angew. Chem. Int. Ed. Engl.,5,385-415。

[0575] 光学异构体可通过许多技术(包括手性色谱(手性支撑物上的色谱))分离且所述技术为所属领域的技术人员所众所周知。

[0576] 作为手性色谱的替代,光学异构体可通过与手性酸(诸如(+)-酒石酸、(-)-焦谷氨酸、(-)-二甲苯酰基-L-酒石酸、(+)-扁桃酸、(-)-苹果酸和(-)-樟脑磺酸)形成非对映异构体盐、通过优先结晶分离非对映异构体且随后离解盐以得到游离碱的个别对映异构体来分离。

[0577] 在式(I) 化合物以两种或两种以上光学异构形式存在的情况下,一对对映异构体中的一个对映异构体可展现优于另一对映异构体的优势,例如在生物活性方面。因此,在某些环境中,将一对对映异构体中的仅一个或多个非对映异构体中的仅一个用作治疗剂可为合意的。因此,本发明提供含有具有一个或一个以上手性中心的式(I) 化合物的组合物,其中至少55%(例如至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%)的式(I) 化合物以单一光学异构体(例如对映异构体或非对映异构体)形式存在。在一通用实施例中,式(I) 化合物的总量的99%或以上(例如实质上全部)可以单一光学异构体(例如对映异构体或非对映异构体)形式存在。

[0578] 本发明化合物包括具有一个或一个以上同位素取代的化合物,且提及特定元素在其范畴内包括元素的所有同位素。举例而言,提及氢在其范畴内包括 ^1H 、 ^2H (D)和 ^3H (T)。类似地,提及碳和氧分别在其范畴内包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C 和 ^{16}O 和 ^{18}O 。

[0579] 同位素可为放射性或非放射性同位素。在本发明的一实施例中,化合物不含有放射性同位素。所述化合物优选用于治疗用途。然而,在另一实施例中,化合物可含有一个或一个以上放射性同位素。含有所述放射性同位素的化合物可适用于诊断情形中。

[0580] 式(I) 也包涵诸如带有羧酸基或羟基的式(I) 化合物的羧酸酯和酰氧基酯的酯。在本发明的一实施例中,式(I) 在其范畴内包括带有羧酸基或羟基的式(I) 化合物的酯。

在本发明的另一实施例中,式(I)在其范畴内不包括带有羧酸基或羟基的式(I)化合物的酯。酯的实例为含有 $-C(=O)OR$ 基团的化合物,其中R为酯取代基,例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基,优选 C_{1-7} 烷基。酯基的特定实例包括(但不限于) $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 和 $-C(=O)OPh$ 。酰氧基(反向酯)基团的实例由 $-OC(=O)R$ 代表,其中R为酰氧基取代基,例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基,优选 C_{1-7} 烷基。酰氧基的特定实例包括(但不限于) $-OC(=O)CH_3$ (乙酰氧基)、 $-OC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-OC(=O)C(CH_3)_3$ 、 $-OC(=O)Ph$ 和 $-OC(=O)CH_2Ph$ 。

[0581] 式(I)也涵盖化合物的任何多晶型物形式、溶剂化物(例如水合物)、化合物的络合物(例如与化合物(诸如环糊精)的包合络合物或笼形物,或与金属的络合物)和化合物的前药。“前药”意思指(例如)在活体内转化为式(I)的生物学活性化合物的任何化合物。

[0582] 举例而言,一些前药为活性化合物的酯(例如生理上可接受的代谢不稳定酯)。在代谢期间,酯基($-C(=O)OR$)裂解以产生活性药物。所述酯可通过(例如)使母体化合物中的任何羧基($-C(=O)OH$)酯化来形成,其中在适当的情况下预先保护存在于母体化合物中的任何其它反应性基团,接着在需要时去保护。

[0583] 所述代谢不稳定酯的实例包括式 $-C(=O)OR$ 的那些酯,其中R为:

[0584] C_{1-7} 烷基(例如 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-sBu$ 、 $-iBu$ 、 $-tBu$);

[0585] C_{1-7} 氨基烷基(例如氨基乙基;2-(N,N-二乙基氨基)乙基;2-(4-吗啉基)乙基);和

[0586] 酰氧基 $-C_{1-7}$ 烷基(例如酰氧基甲基;酰氧基乙基;特戊酰氧基甲基;乙酰氧基甲基;1-乙酰氧基乙基;1-(1-甲氧基-1-甲基)乙基-羧氧基乙基;1-(苯甲酰氧基)乙基;异丙氧基-羧氧基甲基;1-异丙氧基-羧氧基乙基;环己基-羧氧基甲基;1-环己基-羧氧基乙基;环己基氧基-羧氧基甲基;1-环己基氧基-羧氧基乙基;(4-四氢吡喃基氧基)羧氧基甲基;1-(4-四氢吡喃基氧基)羧氧基乙基;(4-四氢吡喃基)羧氧基甲基;和1-(4-四氢吡喃基)羧氧基乙基)。

[0587] 一些前药也以酶促方式活化以产生活性化合物,或产生在进一步化学反应后产生活性化合物的化合物(例如如在抗原定向酶前药疗法(ADEPT)、基因定向酶前药疗法(GDEPT)和配体定向酶前药疗法(LIDEPT)等中)。举例而言,前药可为糖衍生物或其它糖苷共轭物,或可为氨基酸酯衍生物。

[0588] 应了解提及“衍生物”包括提及其离子形式、盐、溶剂化物、异构体、互变异构体、N-氧化物、酯、前药、同位素和经保护形式。

[0589] 根据本发明的一方面,提供如本文中所定义的化合物或其盐、互变异构体、N-氧化物或溶剂化物。

[0590] 根据本发明的另一方面,提供如本文中所定义的化合物或其盐或溶剂化物。

[0591] 提及如本文中所定义的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)和(II)和其子群的化合物在其范畴内包括所述化合物的盐或溶剂化物或互变异构体或N-氧化物。

[0592] 蛋白酪氨酸激酶(PTK)

[0593] 本文中描述的本发明化合物抑制或调节某些酪氨酸激酶的活性,且因此所述化合物适用于治疗或预防由那些酪氨酸激酶(尤其FGFR)所介导的疾病病况或病状。

[0594] FGFR

[0595] 蛋白酪氨酸激酶 (PTK) 受体的成纤维细胞生长因子 (FGF) 家族调控广泛多样生理功能,包括有丝分裂发生、伤口愈合、细胞分化和血管生成和发育。正常和恶性细胞生长以及增生受 FGF (充当自分泌以及旁分泌因子的胞外信号分子) 的局部浓度的变化影响。自分泌 FGF 信号传输在类固醇激素依赖性癌症发展至激素非依赖性状态的进程中可尤其重要 (Powers 等人 (2000) *Endocr. Relat. Cancer*, 7, 165-197)。

[0596] FGF 和其受体以增加的含量表达于若干组织和细胞系中且认为过度表达造成恶性表型。此外,许多致癌基因为编码生长因子受体的基因的同源物,且在人类胰腺癌中存在 FGF 依赖性信号传输的异常活化的可能性 (Ozawa 等人 (2001), *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 21, 27-44)。

[0597] 两种原型成员为酸性成纤维细胞生长因子 (aFGF 或 FGF1) 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF 或 FGF2),且迄今为止已鉴别出至少二十个不同 FGF 家族成员。对 FGF 的细胞反应通过编号为 1 至 4 的四种类型的高亲和力跨膜蛋白酪氨酸激酶成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) (FGFR1 至 FGFR4) 来传输。在配体结合后,受体二聚化且使特定细胞质酪氨酸残基自体磷酸化或转磷酸化以传输细胞内信号,所述信号最终调控核转录因子效应子。

[0598] 破坏 FGFR1 路径应影响肿瘤细胞增生,因为这个激酶除增殖内皮细胞之外还在许多肿瘤类型中受到活化。FGFR1 在肿瘤相关的血管结构中的过度表达和活化表明这些分子在肿瘤血管生成中的作用。

[0599] 成纤维细胞生长因子受体 2 对于酸性及 / 或碱性成纤维细胞生长因子以及角质细胞生长因子配体具有高亲和力。成纤维细胞生长因子受体 2 也在成骨细胞生长和分化期间传播 FGF 的有效成骨效应。导致复杂功能变化的成纤维细胞生长因子受体 2 的突变经展示诱导异常颅缝骨化 (颅缝早闭),暗示 FGFR 信号传输在膜内骨形成中的重要作用。举例而言,在以过早的颅缝骨化为特征的 Apert (AP) 综合征中,大多数情况与造成成纤维细胞生长因子受体 2 的功能增强的点突变相关 (Lemonnier 等人 (2001), *J-Bone Miner. Res.*, 16, 832-845)。另外,患有综合症状的颅缝早闭的患者中的突变筛查指示许多复发性 FGFR2 突变是重型 Pfeiffer 综合征的原因 (Lajeunie 等人 *European Journal of Human Genetics* (2006) 14, 289-298)。FGFR2 的特定突变包括 FGFR2 中的 W290C、D321A、Y340C、C342R、C342S、C342W、N549H、K641R。

[0600] 人类骨骼发育中的若干严重异常 (包括 Apert、Crouzon、Jackson-Weiss、Beare-Stevenson 皮肤旋纹和 Pfeiffer 综合征) 与成纤维细胞生长因子受体 2 中突变的出现相关。大多数 (不一定所有) Pfeiffer 综合征 (PS) 病例也由成纤维细胞生长因子受体 2 基因的从头突变引起 (Meyers 等人 (1996) *Am. J. Hum. Genet.*, 58, 491-498; Plomp 等人 (1998) *Am. J. Med. Genet.*, 75, 245-251), 且最近展示成纤维细胞生长因子受体 2 中的突变使决定配体特异性的一种基本原则破坏。换句话说,成纤维细胞生长因子受体的两种突变体拼接形式 FGFR2c 和 FGFR2b 已获得结合于非典型性 FGF 配体且由非典型性 FGF 配体活化的能力。配体特异性的这一丧失导致异常信号传输且提示这些疾病综合征的严重表型由成纤维细胞生长因子受体 2 的异常配体依赖性活化引起 (Yu 等人 (2000), *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 97, 14536-14541)。

[0601] FGFR3 受体酪氨酸激酶的遗传异常 (诸如染色体易位或点突变) 导致异常表达或

失调的具有组成型活性的 FGFR3 受体。所述异常与多发性骨髓瘤的子集和膀胱癌、肝细胞癌、口腔鳞状细胞癌和宫颈癌相关 (Powers, C. J. (2000) 等人 *Endocr. Rel. Cancer*, 7, 165; Qiu, W. 等人 (2005), *World Journal Gastroenterol*, 11(34))。因此, FGFR3 抑制剂适用于治疗多发性骨髓瘤、膀胱癌和宫颈癌。FGFR3 也过度表达于膀胱癌、尤其侵袭性膀胱癌中。在尿道上皮癌 (UC) 中 FGFR3 时常因突变而活化 (*Journal of Pathology* (2007), 213(1), 91-98)。表达增加与突变相关 (85% 的突变型肿瘤展示高水平表达) 但 42% 的不具有可检测突变的肿瘤也展示过度表达, 包括许多肌肉侵袭性肿瘤。

[0602] 因而, 抑制 FGFR 的化合物适用于提供尤其通过抑制血管生成来防止肿瘤生长或诱导细胞凋亡的手段。因此预期化合物证明适用于治疗或预防增生性病症 (诸如癌症)。具体地说, 具有受体酪氨酸激酶的活化突变体或受体酪氨酸激酶的上调的肿瘤可尤其对抑制剂敏感。具有本文中讨论的特定 RTK 的任何同功异型物的活化突变体的患者也可发现用 RTK 抑制剂治疗为尤其有利的。

[0603] FGFR4 的过度表达已与前列腺癌和甲状腺癌中的不良预后有关。(Ezzat, S. 等人 (2002) *The Journal of Clinical Investigation*, 109, 1; Wang 等人 (2004) *Clinical Cancer Research*, 10)。另外, 生殖系多态现象 (Gly388Arg) 与肺癌、乳癌、结肠癌和前列腺癌的发生率增加相关。(Wang 等人 (2004) *Clinical Cancer Research*, 10)。另外, FGFR4 的截短形式 (包括激酶结构域) 也已发现存在于 40% 的垂体肿瘤中但不存在于正常组织中。

[0604] 最近研究已展示 FGFR1 表达与典型小叶癌 (CLC) 的致肿瘤性之间的联系。CLC 占所有乳癌的 10-15% 且通常缺乏 p53 和 Her2 表达, 同时保留雌激素受体的表达。在约 50% 的 CLC 病例中证明 8p12-p11.2 的基因扩增且其展示与 FGFR1 的表达增加相联系。使用针对 FGFR1 的 siRNA 或受体的小分子抑制剂进行的初步研究展示具有这一扩增的细胞系对这一信号传输路径的抑制尤其敏感 (Reis-Filho 等人 (2006) *Clin Cancer Res.* 12(22): 6652-6662)。

[0605] 最常见儿科软组织肉瘤横纹肌肉瘤 (RMS) 可能由在骨骼肌形成期间的异常增生和分化引起。FGFR1 过度表达于原发性横纹肌肉瘤肿瘤中且与 5' CpG 岛的低甲基化和 AKT1、NOG 和 BMP4 基因的异常表达相关 (*Genes, Chromosomes & Cancer* (2007), 46(11), 1028-1038)。

[0606] 纤维变性病状为由纤维组织的异常或过度沉积引起的主要医学问题。其出现在许多疾病中, 包括肝硬化、肾小球性肾炎、肺纤维化、系统性纤维化、类风湿性关节炎以及伤口愈合的自然过程。病理性纤维化的机制并未完全了解但据认为由各种细胞因子 (包括肿瘤坏死因子 (TNF)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、血小板衍生生长因子 (PDGF) 和与成纤维细胞增生和细胞外基质蛋白 (包括胶原蛋白和纤维结合蛋白) 的沉积有关的转化生长因子 β (TGF β)) 的作用引起。其导致组织结构和功能变化和随后病变。

[0607] 许多临床前研究已证明成纤维细胞生长因子在肺纤维化的临床前模型中上调。(Inoue 等人 (1997 & 2002); Barrios 等人 (1997))。TGF β 1 和 PDGF 已经报导与纤维发生过程有关 (Atamas & White, 2003 的评述) 且其它公开著作提示 FGF 升高和随后发生的成纤维细胞增生增加可能与升高的 TGF β 1 相应 (Khaliil 等人, 2005)。这一路径在纤维变性病状中的潜在治疗相关性由吡非尼酮 (Pirfenidone) (Arata 等人, 2005) 在特发性肺纤维化 (IPF) 中的所报导临床效应来提示。

[0608] 特发性肺纤维化（也称为隐源性纤维性肺泡炎）为涉及肺瘢痕形成的进行性疾病。逐渐地，肺的肺泡被纤维变性组织置换，其变得较厚，导致组织将氧转移至血流中的能力不可逆丧失。病状的症状包括呼吸急促、长期干咳、疲劳、胸痛和食欲不振，导致快速体重减轻。所述病状极其严重，在 5 年之后具有约 50% 死亡率。

[0609] 血管内皮生长因子 (VEGFR)

[0610] 慢性增生性疾病通常伴有深度血管生成，其可造成或维持发炎和 / 或增生状态，或其通过血管的侵袭性增生而导致组织破坏。(Folkman(1997), 79, 1-81 ;Folkman(1995), Nature Medicine, 1, 27-31 ;Folkman 和 Shing(1992) J. Biol. Chem. , 267, 10931)。

[0611] 血管生成通常用以描述新或置换血管的发展或新血管形成。其为在胚胎中建立血管结构的必要和生理性正常过程。血管生成通常不在大多数正常成人组织中出现，例外为排卵、月经和伤口愈合部位。然而，许多疾病的特征在于持续和不受调节的血管生成。举例而言，在关节炎中，新毛细血管侵入关节且破坏软骨 (Colville-Nash 和 Scott(1992), Ann. Rhum. Dis. , 51, 919)。在糖尿病中（且在许多不同眼睛疾病中），新血管侵入黄斑或视网膜或其它眼睛结构，且可导致失明 (Brooks 等人 (1994) Cell, 79, 1157)。动脉粥样硬化的过程已与血管生成有关 (Kahlon 等人 (1992) Can. J. Cardiol. , 8, 60)。已发现肿瘤生长和转移为血管生成依赖性过程 (Folkman(1992), Cancer Biol, 3, 65 ;Denekamp, (1993) Br. J. Rad, 66, 181 ;Fidler 和 Ellis(1994), Cell, 79, 185)。

[0612] 对血管生成参与主要疾病中的识别已伴随有鉴别和开发血管生成抑制剂的研究。这些抑制剂通常根据在血管生成级联中的分立目标来分类，诸如内皮细胞受血管生成信号的活化；降解酶的合成和释放；内皮细胞迁移；内皮细胞增生；和毛细小管的形成。因此，血管生成出现于许多阶段中且发现和开发起作用以阻断处于这些不同阶段的血管生成的化合物的尝试正在进行中。

[0613] 存在教导通过各种机制起作用的血管生成抑制剂在以下疾病中有利的公开案：诸如癌症和转移 (O' Reilly 等人 (1994) Cell, 79, 315 ;Ingber 等人 (1990) Nature, 348, 555)、眼睛疾病 (Friedlander 等人 (1995) Science, 270, 1500)、关节炎 (Peacock 等人 (1992), J. Exp. Med. , 175, 1135 ;Peacock 等人 (1995), Cell. Immun. , 160, 178) 和血管瘤 (Taraboletti 等人 (1995) J. Natl. Cancer Inst, 87, 293)。

[0614] 受体酪氨酸激酶 (RTK) 在传输生化信号穿过细胞质膜中为重要的。这些跨膜分子在特征上由通过质膜中的区段连接至细胞内酪氨酸激酶结构域的细胞外配体结合结构域组成。配体与受体的结合导致刺激受体相关酪氨酸激酶活性，所述活性引起受体和其它细胞内蛋白上的酪氨酸残基的磷酸化，引起多种细胞反应。迄今为止，已鉴别出由氨基酸序列同源性定义的至少十九种不同 RTK 子族。

[0615] 血管内皮生长因子 (VEGF)（一种多肽）在活体外对于内皮细胞具有促有丝分裂活性且在活体内刺激血管生成反应。VEGF 也与不当血管生成相关 (Pinedo, H. M. 等人 (2000), The Oncologist, 5(90001), 1-2)。VEGFR 为蛋白酪氨酸激酶 (PTK)。PTK 催化与细胞功能有关的蛋白中的特定酪氨酸残基的磷酸化，因此调控细胞生长、存活和分化。(Wilks, A. F. (1990), Progress in Growth Factor Research, 2, 97-111 ;Courtneidge, S. A. (1993) Dev. Supp. 1, 57-64 ;Cooper, J. A. (1994), Semin. Cell Biol. , 5(6), 377-387 ;Paulson, R. F. (1995), Semin. Immunol. , 7(4), 267-277 ;Chan, A. C. (1996), Curr. Opin. Immunol. ,

8(3), 394-401)。

[0616] 已鉴别出 VEGF 的三种 PTK 受体:VEGFR-1(Flt-1);VEGFR-2(Flk-1 或 KDR) 和 VEGFR-3(Flt-4)。这些受体与血管生成有关且参与信号转导 (Mustonen, T. (1995) 等人, J. Cell Biol., 129, 895-898)。

[0617] VEGFR-2 尤其受到关注, 其主要表达于内皮细胞中的跨膜受体 PTK。VEGF 对 VEGFR-2 的活化为起始肿瘤血管生成的信号转导路径中的关键步骤。VEGF 表达对于肿瘤细胞可为组成型的且也可回应于某些刺激因素而受到上调。一种所述刺激因素为缺氧, 其中 VEGF 表达在肿瘤和相关宿主组织中受到上调。VEGF 配体通过与 VEGFR-2 的细胞外 VEGF 结合位点结合而活化 VEGFR-2。这导致 VEGFR 的受体二聚化和 VEGFR-2 的细胞内激酶结构域处的酪氨酸残基自体磷酸化。激酶结构域运作以将磷酸酯自 ATP 转移至酪氨酸残基, 因此对 VEGFR-2 下游的信号传输蛋白提供结合位点, 最终导致起始血管生成 (McMahon, G. (2000), The Oncologist, 5(90001), 3-10)。

[0618] 在 VEGFR-2 的激酶结构域结合位点处进行抑制阻断酪氨酸残基的磷酸化且用来破坏血管生成的起始。

[0619] 血管生成成为由称为血管生成因子的各种细胞因子所介导的新血管形成生理过程。虽然其在实体肿瘤中的潜在病理生理作用已广泛地研究超过三十年, 但是最近已认识到血管生成在慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 和其它恶性血液病症中的增强。已在患有 CLL 的患者的骨髓和淋巴结中通过各种实验方法证明血管生成的水平增加。虽然血管生成在这些疾病中的病理生理异常中的作用有待完全阐明, 但是实验数据提示若干血管生成因子在疾病进程中起作用。也展示血管生成的生物标志在 CLL 中具有预后关性。此表明 VEGFR 抑制剂对于患有白血病 (诸如 CLL) 的患者也可有益的。

[0620] 为使肿瘤块变得超过临界尺寸, 其必须发展相关血管结构。已提出靶向肿瘤血管结构将限制肿瘤扩增且可为适用癌症疗法。肿瘤生长的观察结果已指示在不具有任何肿瘤特定血管结构的情况下, 较小肿瘤块可在组织中持续存在。新血管得以形成的肿瘤的生长停滞已归因于肿瘤中心的缺氧效应。最近, 已鉴别出多种促血管生成和抗血管生成因子且已引起“血管生成开关”的概念, 其为肿瘤块中的血管生成刺激因素和抑制剂的正常比率的破坏允许自主血管化的过程。血管生成开关似乎受驱动恶性转化 (致癌基因的活化和肿瘤抑制基因的损失) 的相同遗传变化所支配。若干生长因子充当血管生成的正调控剂。其中最主要的为血管内皮生长因子 (VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 和血管生长素。蛋白 (诸如凝血栓蛋白 (thrombospondin, Tsp-1)、血管抑制素 (angiostatin) 和内皮抑制素 (endostatin)) 充当血管生成的负调控剂。

[0621] 对 VEGFR2 而非对 VEGFR1 的抑制显著地破坏小鼠模型中的血管生成开关、持续血管生成和初始肿瘤生长。在晚期肿瘤中, 因为在初期生长抑制之后的治疗期间肿瘤再生长, 所以出现对于 VEGFR2 阻断的表型抗性。对于 VEGF 阻断的这一抗性涉及肿瘤血管生成的再活化, 其与 VEGF 无关且与其它促血管生成因子 (包括 FGF 家族的成员) 的缺氧介导的诱导相关。因为 FGF 阻断削弱在进行 VEGF 抑制情况下的病程, 所以这些其它促血管生成信号在功能上与规避阶段中的肿瘤的再血管化和再生长有关联。对 VEGFR2 而非对 VEGFR1 的抑制显著地破坏血管生成开关、持续血管生成和初始肿瘤生长。在晚期肿瘤中, 因为在初期生长抑制之后的治疗期间肿瘤再生长, 所以出现对于 VEGFR2 阻断的表型抗性。对于 VEGF 阻断的

这一抗性涉及肿瘤血管生成的再活化,其与 VEGF 无关且与其它促血管生成因子(包括 FGF 家族的成员)的缺氧介导的诱导相关。因为 FGF 阻断削弱在进行 VEGF 抑制情况下的病程,所以这些其它促血管生成信号在功能上与规避阶段中的肿瘤的再血管化和再生长有关联。

[0622] 先前已报导 FGF 捕获腺病毒结合且阻断 FGF 家族(包括 FGF1、FGF3、FGF7 和 FGF10)的各种配体,由此在活体外和在活体内有效地抑制血管生成。实际上,与单独抗 VEGFR2 相比,在小鼠模型的再生长阶段中添加 FGF 捕获治疗产生肿瘤生长的显著减少。肿瘤负荷的这一减少伴随有观察为瘤内血管密度减少的血管生成减少。

[0623] Batchelor 等人 (Batchelor 等人 2007, *Cancer Cell*, 11(1), 83-95) 提供在 2 期研究中以泛 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂 (AZD2171) 治疗的患者中的成胶质细胞瘤血管的正常化的证据。使用 AZD2171 的基本原理部分地基于展示在活体内乳癌模型中灌注和血管密度减少的结果 (Miller 等人, 2006, *Clin. Cancer Res.* 12, 281-288)。此外,使用常位神经胶质瘤模型,先前已鉴别出传递抗 VEGFR2 抗体以达成与辐射协同效应的最优时间窗。在正常化时窗期间,存在改良的氧化、增加的周细胞覆盖和血管生成素 -1 的上调,导致肿瘤内的间隙压力和渗透性减少 (Winkler 等人, 2004, *Cancer Cell* 6, 553-563)。正常化时窗可使用磁共振成像 (MRI)、使用 MRI 梯度回波、自旋回波和对比度增强以测量血容量、相对血管尺寸和血管渗透性来定量。

[0624] 作者展示以 AZD2171 治疗时的进程与 CEC、SDF1 和 FGF2 的增加相关,同时在药物中断之后的进程与循环祖细胞 (CPC) 和血浆 FGF2 水平的增加相关。与 MRI 测量相关的 SDF1 和 FGF2 的血浆水平增加证明相对血管密度和尺寸的增加。因此,与循环生物标记物组合的血管正常化的 MRI 测定提供评估对于抗血管生成剂的反应的有效手段。

[0625] PDGFR

[0626] 恶性肿瘤为不受控制的细胞增生的产物。细胞生长通过生长促进与生长抑制因子之间的微妙平衡来控制。在正常组织中,这些因子的产生和活性使得分化的细胞以维持器官的正常完整性和功能的受控制和受调控方式生长。恶性细胞逃避这一控制;自然平衡受干扰(通过多种机制)且出现不受调控的异常细胞生长。在肿瘤发展中重要的生长因子为包含肽生长因子家族的血小板衍生生长因子 (PDGF),其通过细胞表面酪氨酸激酶受体 (PDGFR) 传输信号且刺激各种细胞功能,包括生长、增生和分化。已在包括成胶质细胞瘤和前列腺癌的许多不同实体肿瘤中证明 PDGF 表达。酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼 (imatinib) 甲磺酸盐(其具有化学名称 4-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-N-[4-甲基-3-[[4-(3-吡啶基)-2-基吡啶基]氨基]-苯基]苯甲酰胺甲磺酸盐)阻断 Bcr-Abl 癌基因蛋白和细胞表面酪氨酸激酶受体 c-Kit 的活性,且因而经批准用于治疗慢性骨髓性白血病和胃肠间质肿瘤。伊马替尼甲磺酸盐也为 PDGFR 激酶的有效抑制剂且当前经评价用于治疗慢性骨髓单核细胞性白血病和多形性成胶质细胞瘤,这是基于在这些疾病中 PDGFR 的活化突变的证据。另外,索拉非尼 (sorafenib) (BAY 43-9006)(其具有化学名称 4-(4-(3-(4-氯-3(三氟甲基)苯基)脲基)苯氧基)-N2-甲基吡啶-2-甲酰胺)靶向 Raf 信号传输路径以抑制细胞增生且靶向 VEGFR/PDGFR 信号传输级联以抑制肿瘤血管生成。索拉非尼正在经受研究用于治疗许多癌症(包括肝癌和肾癌)。

[0627] 存在依赖于 PDGFR 活化的病状,诸如嗜酸性白细胞增多综合征。PDGFR 活化也与其它恶性肿瘤(包括慢性骨髓单核细胞性白血病 (CMML)) 相关。在另一病症(隆凸性皮肤

纤维肉瘤（渗透性皮肤肿瘤）中，涉及编码 PDGF-B 配体的基因的相互易位导致组成型分泌嵌合配体和受体活化。为 PDGFR 的已知抑制剂的伊马替尼具有针对所有三种这些疾病的活性。

[0628] 选择性抑制剂的优势

[0629] 开发具有差异选择性概况的 FGFR 激酶抑制剂提供在疾病由 FGFR 失调驱动的患者子群中使用这些靶向药剂的新机会。展现对于其它激酶（尤其 VEGFR2 和 PDGFR- β ）的抑制作用降低的化合物提供具有差异副作用或毒性概况的机会且因而允许对这些适应症的更有效治疗。VEGFR2 和 PDGFR- β 的抑制剂分别与诸如高血压或水肿的毒性相关。在 VEGFR2 抑制剂的情况下，这一高血压效应通常具剂量限制性，在某些患者群体中可禁止使用且需要临床管理。

[0630] 生物活性和治疗用途

[0631] 本发明化合物和其子群具有成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制或调节活性和 / 或血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 抑制或调节活性和 / 或血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) 抑制或调节活性，且其将适用于预防或治疗本文中描述的疾病病况或病状。另外本发明化合物和其子群适用于预防或治疗由激酶所介导的疾病或病状。提及预防或预防性治疗或治疗疾病病况或病状（诸如癌症）在其范畴内包括减轻或降低癌症发生率。

[0632] 如本文中所用，术语“调节”在应用于激酶活性时意欲定义蛋白激酶的生物活性水平的变化。因此，调节涵盖实现相关蛋白激酶活性的增大或减小的生理变化。在后一情况中，调节可描述为“抑制”。调节可直接或间接产生且可由任何机制且在任何生理层面介导，包括（例如）在基因表达层面（包括（例如）转录、翻译和 / 或翻译后修饰）、在直接或间接对激酶活性水平起作用的编码调控元件的基因的表达层面。因此，调节可暗示激酶的提高 / 抑制表达或过度或不足表达，包括基因扩增（即多个基因拷贝）和 / 或通过转录效应实现的增大或减小的表达以及通过突变实现的蛋白激酶的高（或低）活性和活化（去活化）。术语“经调节”、“正在调节”和“调节”经相应地解释。

[0633] 如本文中所用，术语“介导”在（例如）结合如本文中描述的激酶使用（且例如应用于各种生理学过程、疾病、状态、病状、疗法、治疗或介入）时意欲有限地运用以便术语所应用的各种过程、疾病、状态、病状、治疗和介入为激酶发挥生物作用的那些过程、疾病、状态、病状、治疗和介入。如果术语应用于疾病、状态或病状，那么激酶所发挥的生物作用可为直接或间接的且对疾病、状态或病状的症状的表现（或其病因或进程）可为必不可少和 / 或充足的。因此，激酶活性（且尤其激酶活性的异常水平，例如激酶过度表达）无需一定为疾病、状态或病状的最近病因：实际上，涵盖激酶介导的疾病、状态或病状包括具有多因素病因和复杂进程的那些疾病、状态或病状，其中所讨论的激酶仅部分地涉及在内。如果术语应用于治疗、预防或介入，那么激酶所发挥的作用可为直接或间接的且对进行治疗、预防或介入结果可为必不可少和 / 或充足的。因此，由激酶所介导的疾病病况或病状包括对于任何特定癌症药物或治疗发展出抗性。

[0634] 因此，例如设想本发明化合物适用于减轻或降低癌症发生率。

[0635] 更具体地说，式 (I) 和其子群化合物为 FGFR 的抑制剂。举例而言，本发明化合物具有针对 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 / 或 FGFR4，且尤其选自 FGFR1、FGFR2 和 FGFR3 的 FGFR 的活性。

[0636] 优选化合物为抑制一种或一种以上选自 FGFR1、FGFR2 和 FGFR3 以及 FGFR4 的 FGFR 的化合物。本发明优选化合物为具有小于 $0.1 \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值的那些化合物。

[0637] 本发明化合物也具有针对 VEGFR 的活性。

[0638] 本发明化合物也具有针对 PDGFR 激酶的活性。具体地说, 化合物为 PDGFR 的抑制剂且 (例如) 抑制 PDGFR A 和 / 或 PDGFR B。

[0639] 另外, 许多本发明化合物展现与 VEGFR (尤其 VEGFR2) 和 / 或 PDGFR 相比对于 FGFR 1、2 和 / 或 3 激酶的选择性且所述化合物代表本发明的一优选实施例。具体地说, 化合物展现对于 VEGFR2 的选择性。举例而言, 许多本发明化合物具有介于针对 VEGFR (尤其 VEGFR2) 和 / 或 PDGFR B 的 IC_{50} 值的十分之一与百分之一之间的针对 FGFR1、2 和 / 或 3 和 / 或 FGFR4 的 IC_{50} 值。具体地说, 本发明优选化合物具有针对或抑制 FGFR、尤其 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 / 或 FGFR4 比针对或抑制 VEGFR2 高至少 10 倍的活性。更优选地, 本发明化合物具有针对或抑制 FGFR、尤其 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 / 或 FGFR4 比针对或抑制 VEGFR2 高至少 100 倍的活性。这可使用本文中描述的方法测定。

[0640] 由于其在调节或抑制 FGFR、VEGFR 和 / 或 PDGFR 激酶中的活性的结果, 化合物适用于提供尤其通过抑制血管生成来预防瘤形成的生长或诱导细胞凋亡的方法。因此预期化合物证明适用于治疗或预防增生性病症 (诸如癌症)。另外, 本发明化合物可适用于治疗存在增生、细胞凋亡或分化病症的疾病。

[0641] 具体地说, 具有 VEGFR 的活化突变体或 VEGFR 的上调的肿瘤和具有升高水平的血清乳酸脱氢酶的患者对本发明化合物可尤其敏感。具有本文中讨论的特定 RTK 的任何同功异型物的活化突变体的患者也可发现用本发明化合物治疗尤其有利。举例而言, 在无性系祖先可表达 VEGFR 的急性白血病细胞中 VEGFR 过度表达。具有 FGFR 的任何同功异型物 (诸如 FGFR1、FGFR2 或 FGFR3 或 FGFR4) 的活化突变体或上调或过度表达的特定肿瘤也可对本发明化合物尤其敏感且因此如本文中讨论具有所述特定肿瘤的患者也可发现用本发明化合物治疗尤其有利。治疗涉及或针对诸如本文中讨论的一种受体酪氨酸激酶的突变形式可能为优选的。具有所述突变的肿瘤的诊断可使用所属领域的技术人员已知且如本文中描述的技术 (诸如 RTPCR 且 FISH) 来执行。

[0642] 可治疗 (或抑制) 的癌症的实例包括 (但不限于) 癌, 例如膀胱癌、乳癌、结肠癌 (例如结肠直肠癌, 诸如结肠腺癌和结肠腺瘤)、肾癌、表皮癌、肝癌、肺癌 (例如腺癌)、小细胞肺癌和非小细胞肺癌、食管癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌 (例如外分泌胰腺癌)、胃癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、甲状腺癌、前列腺癌或皮肤癌 (例如鳞状细胞癌); 淋巴系的造血肿瘤, 例如白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤或伯克特氏淋巴瘤 (Burkett's lymphoma); 骨髓系的造血肿瘤, 例如白血病、急性和慢性骨髓性白血病; 多发性骨髓瘤; 甲状腺滤泡性癌症; 间质来源的肿瘤, 例如纤维肉瘤或横纹肌肉瘤; 中枢性或末梢神经系统的肿瘤, 例如星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤或神经鞘瘤; 黑色素瘤; 精原细胞瘤; 畸胎瘤; 骨肉瘤; 着色性干皮病; 角化棘皮瘤; 甲状腺滤泡性癌症; 或卡波西氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)。

[0643] 某些癌症对特定药物的治疗具有抗性。这可归因于肿瘤类型或可用化合物治疗

而出现。在此方面,提及多发性骨髓瘤包括硼替佐米 (bortezomib) 敏感性多发性骨髓瘤或难治性多发性骨髓瘤。类似地,提及慢性骨髓性白血病包括伊马替尼敏感性慢性骨髓性白血病和难治性慢性骨髓性白血病。慢性骨髓性白血病也称为慢性骨髓性白血病、慢性粒细胞白血病或 CML。同样地,急性骨髓性白血病也称为急性成髓细胞白血病、急性粒细胞性白血病、急性非淋巴细胞白血病或 AML。

[0644] 本发明化合物也可用于治疗恶变前或稳定的具有异常细胞增生的造血疾病,诸如骨髓增生疾病。骨髓增生疾病 (“MPD”) 为产生过量的细胞的骨髓疾病群组。其涉及且可发展成脊髓发育不良综合征。骨髓增生疾病包括真性红细胞增多症、本态性血小板增多和原发性骨髓纤维化。

[0645] 因此,在一实施例中,在本发明的治疗包含异常细胞生长的疾病或病状的医药组合物、用途或方法中,包含异常细胞生长的疾病或病状为癌症。

[0646] 其它 T 细胞淋巴增生疾病包括来源于自然杀伤细胞的疾病。术语 B 细胞淋巴瘤包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

[0647] 另外,本发明化合物可用于胃肠 (也称为胃) 癌,例如胃肠间质肿瘤。胃肠癌是指胃肠道 (包括食管、胃、肝、胆管系统、胰腺、肠和肛门) 的恶性病状。

[0648] 间质来源的肿瘤的另一实例为尤因氏肉瘤 (Ewing' s sarcoma)。

[0649] 因此,在一实施例中,在本发明的治疗包含异常细胞生长的疾病或病状的医药组合物、用途或方法中,包含异常细胞生长的疾病或病状为癌症。

[0650] 癌症的特定子集包括多发性骨髓瘤、膀胱癌、子宫颈癌、前列腺癌和甲状腺癌、肺癌、乳癌和结肠癌。

[0651] 癌症的另一子集包括多发性骨髓瘤、膀胱癌、肝细胞癌、口腔鳞状细胞癌和宫颈癌。

[0652] 进一步设想具有 FGFR (诸如 FGFR1) 抑制活性的本发明化合物尤其适用于治疗或预防乳癌、尤其典型小叶癌 (CLC)。

[0653] 因为本发明化合物具有 FGFR4 活性,所以其也适用于治疗前列腺癌或垂体癌。

[0654] 具体地说,作为 FGFR 抑制剂的本发明化合物适用于治疗多发性骨髓瘤、骨髓增生性病症、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、肺癌、卵巢癌、乳癌、胃癌、结肠直肠癌和口腔鳞状细胞癌。

[0655] 癌症的其它子集为多发性骨髓瘤、子宫内膜癌、膀胱癌、子宫颈癌、前列腺癌、肺癌、乳癌、结肠直肠癌和甲状腺癌。

[0656] 具体地说,本发明化合物用于治疗多发性骨髓瘤 (尤其具有 t(4;14) 易位或过度表达 FGFR3 的多发性骨髓瘤)、前列腺癌 (激素难治性前列腺癌)、子宫内膜癌 (尤其具有 FGFR2 活化突变的子宫内膜肿瘤) 和乳癌 (尤其小叶乳癌)。

[0657] 具体地说,化合物适用于治疗小叶癌,诸如 CLC (典型小叶癌)。

[0658] 因为化合物具有针对 FGFR3 的活性,所以其适用于治疗多发性骨髓瘤和膀胱癌。

[0659] 具体地说,化合物适用于治疗 t(4;14) 易位阳性多发性骨髓瘤。

[0660] 因为化合物具有针对 FGFR2 的活性,所以其适用于治疗子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌和结肠直肠癌。FGFR2 也过度表达于上皮卵巢癌中,因此本发明化合物可特别地适用于治疗卵巢癌,诸如上皮卵巢癌。

[0661] 本发明化合物也可适用于治疗以 VEGFR2 抑制剂或 VEGFR2 抗体（例如阿瓦斯汀（Avastin））预先治疗的肿瘤。

[0662] 具体地说，本发明化合物可适用于治疗 VEGFR2 抗性肿瘤。VEGFR2 抑制剂和抗体用于治疗甲状腺癌和肾细胞癌，因此本发明化合物可适用于治疗 VEGFR2 抗性甲状腺癌和肾细胞癌。

[0663] 癌症可为对抑制选自 FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4 的任一个或一个以上 FGFR（例如选自 FGFR1、FGFR2 或 FGFR3 的一个或一个以上 FGFR）敏感的癌症。

[0664] 特定癌症是否为对抑制 FGFR、VEGFR 或 PDGFR 信号敏感的一癌症可通过如在以下实例 79 和 80 中阐明的细胞生长检定或通过如在标题为“诊断方法”的部分中阐明的方法来测定。

[0665] 进一步设想本发明化合物且尤其具有 FGFR、VEGFR 或 PDGFR 抑制活性的那些化合物尤其适用于治疗或预防与存在升高水平的 FGFR、VEGFR 或 PDGFR 相关或以其为特征类型的癌症，例如在此上下文中在本申请案的前言部分中所提及的癌症。

[0666] 已发现一些 FGFR 抑制剂可与其它抗癌剂组合使用。举例而言，将诱导细胞凋亡的抑制剂与通过不同机制起作用以调控细胞生长的另一药剂组合，由此处理癌症发展的两种特征要素可能为有益的。所述组合的实例阐明如下。

[0667] 也设想本发明化合物适用于治疗由增生病症引起的其它病状，诸如 II 型或非胰岛素依赖型糖尿病、自体免疫疾病、头部外伤、中风、癫痫症、神经退化性疾病（诸如阿尔茨海默病（Alzheimer's））、运动神经元疾病、进行性核上麻痹、皮质基底核退化症和皮克氏疾病（Pick's disease），例如自体免疫疾病和神经退化性疾病。

[0668] 设想本发明化合物适用的疾病病况和病状的一子群由发炎疾病、心血管疾病和伤口愈合组成。

[0669] 也已知 FGFR、VEGFR 和 PDGFR 在细胞凋亡、血管生成、增生、分化和转录中起作用且因此本发明化合物也可适用于治疗以下不为癌症的疾病；慢性发炎疾病，例如全身性红斑性狼疮症、自体免疫介导的肾小球性肾炎、类风湿性关节炎、牛皮癣、发炎性肠道疾病、自体免疫糖尿病、湿疹过敏性反应、哮喘、COPD、鼻炎和上呼吸道疾病；心血管疾病，例如心脏肥大、再狭窄、动脉粥样硬化；神经退化性病症，例如阿兹海默氏症、AIDS 相关性痴呆、帕金森氏病（Parkinson's disease）、肌肉萎缩性侧索硬化、色素性视网膜炎、脊椎肌肉萎缩症和小脑退化；肾小球性肾炎；脊髓发育不良综合征、缺血性损伤相关心肌梗塞、中风和再灌注损伤、心律失常、动脉粥样硬化、毒素诱发或酒精相关性肝病、血液学疾病，例如慢性贫血和再生障碍性贫血；肌肉骨骼系统的退化性疾病，例如骨质疏松症和关节炎，阿司匹林（aspirin）敏感性鼻窦炎、囊肿性纤维化、多发性硬化症、肾脏疾病和癌症疼痛。

[0670] 另外，FGFR2 的突变与人类骨骼发育中的若干严重异常相关且因此本发明化合物可适用于治疗人类骨骼发育中的异常，包括异常颅缝骨化（颅缝早闭）、Apert (AP) 综合征、Crouzon 综合征、Jackson-Weiss 综合征、Beare-Stevenson 皮肤旋纹综合征和 Pfeiffer 综合征。

[0671] 进一步设想具有 FGFR（诸如 FGFR2 或 FGFR3）抑制活性的本发明化合物尤其适用于治疗或预防骨骼疾病。特定骨骼疾病为软骨发育不全或致死性侏儒症（也称为致死性发育异常）。

[0672] 进一步设想具有 FGFR (诸如 FGFR1、FGFR2 或 FGFR3) 抑制活性的本发明化合物尤其适用于治疗或预防进行性纤维化为症状的病变。本发明化合物可适用于治疗的纤维变性病状包括展现纤维组织的异常或过度沉积的疾病,例如在肝硬化、肾小球性肾炎、肺纤维化、系统性纤维化、类风湿性关节炎以及伤口愈合的自然过程中。具体地说,本发明化合物也可适用于治疗肺纤维化,尤其在特发性肺纤维化中。

[0673] FGFR 和 VEGFR 在肿瘤相关的血管结构中的过度表达和活化也提示本发明化合物在防止和破坏肿瘤血管生成的起始中的作用。具体地说,本发明化合物可适用于治疗癌症、转移、白血病 (诸如 CLL)、眼睛疾病 (诸如年龄相关黄斑退化,尤其湿形式的年龄相关黄斑退化)、缺血性增生性视网膜病 (诸如早产儿视网膜病 (ROP) 和糖尿病性视网膜病)、类风湿性关节炎和血管瘤。

[0674] 因为本发明化合物抑制 PDGFR,所以其也可适用于治疗许多肿瘤和白血病类型,包括成胶质细胞瘤 (诸如多形性成胶质细胞瘤)、前列腺癌、胃肠间质肿瘤、肝癌、肾癌、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓单核细胞性白血病 (CMML) 以及嗜酸性白细胞增多综合征 (一种罕见的增生性血液病症) 和隆凸性皮肤纤维肉瘤 (一种渗透性皮肤肿瘤)。

[0675] 本发明化合物作为 FGFR1-4、VEGFR 和 / 或 PDGFR A/B 抑制剂的活性可使用在如下实例中阐明的检定来测量且给定化合物所展现的活性的水平可按照 IC_{50} 值来定义。本发明的优选化合物为具有小于 $1 \mu M$ 、更优选地小于 $0.1 \mu M$ 的 IC_{50} 值的化合物。

[0676] 本发明提供具有 FGFR 抑制或调节活性,且设想适用于预防或治疗由 FGFR 激酶所介导的疾病病况或病状的化合物。

[0677] 在一实施例中,提供如本文中所定义的用于疗法中的化合物。在另一实施例中,提供如本文中所定义的用于预防或治疗由 FGFR 激酶所介导的疾病病况或病状的化合物。

[0678] 因此,例如设想本发明化合物适用于减轻或降低癌症发生率。

[0679] 因此,在一方面中,本发明提供化合物用于制造供预防或治疗由 FGFR 激酶所介导的疾病病况或病状的药物的用途,所述化合物具有如本文中所定义的式 (I)。

[0680] 在一实施例中,提供如本文中所定义的化合物用于制造供预防或治疗如本文中描述的疾病病况或病状的药物的用途。

[0681] 在另一实施例中,提供如本文中所定义的化合物用于制造供预防或治疗癌症的药物的用途。

[0682] 因此,本发明尤其提供:

[0683] 预防或治疗由 FGFR 激酶介导的疾病病况或病状的方法,所述方法包含向有需要的个体投予如本文中所定义的式 (I) 化合物。

[0684] 在一实施例中,提供预防或治疗如本文中描述的疾病病况或病状的方法,所述方法包含向有需要的个体投予如本文中所定义的式 (I) 化合物。

[0685] 在另一实施例中,提供预防或治疗癌症的方法,所述方法包含向有需要的个体投予如本文中所定义的式 (I) 化合物。

[0686] 减轻或降低由 FGFR 激酶所介导的疾病病况或病状的发生率的方法,所述方法包含向有需要的个体投予如本文中所定义的式 (I) 化合物。

[0687] 抑制 FGFR 激酶的方法,所述方法包含使激酶与如本文中所定义的式 (I) 激酶抑制化合物接触。

[0688] 使用如本文中所定义的式 (I) 化合物通过抑制 FGFR 激酶的活性来调节细胞代谢过程 (例如细胞分裂) 的方法。

[0689] 如本文中所定义的式 (I) 化合物用作通过抑制 FGFR 激酶的活性来调节细胞代谢过程 (例如细胞分裂) 的调节剂。

[0690] 如本文中所定义的式 (I) 化合物用作 FGFR 的调节剂 (例如抑制剂)。

[0691] 如本文中所定义的式 (I) 化合物用于制造供调节 (例如抑制) FGFR 活性的药物的用途。

[0692] 如本文中所定义的式 (I) 化合物用于制造供通过抑制 FGFR 激酶活性来调节细胞代谢过程 (例如细胞分裂) 的药物的用途。

[0693] 如本文中所定义的式 (I) 化合物用于制造供预防或治疗以 FGFR 激酶 (例如 FGFR1 或 FGFR2 或 FGFR3 或 FGFR4) 上调为特征的疾病或病状的药物的用途。

[0694] 如本文中所定义的式 (I) 化合物用于制造供预防或治疗癌症的药物的用途, 所述癌症为以 FGFR 激酶 (例如 FGFR1 或 FGFR2 或 FGFR3 或 FGFR4) 上调为特征癌症。

[0695] 如本文中所定义的式 (I) 化合物用于制造供预防或治疗选自具有 FGFR3 激酶的遗传异常的子群体的患者中的癌症的药物的用途。

[0696] 如本文中所定义的式 (I) 化合物用于制造供预防或治疗已经诊断为成为具有 FGFR3 激酶的遗传异常的子群体的一部分的患者中的癌症的药物的用途。

[0697] 预防或治疗以 FGFR 激酶 (例如 FGFR1 或 FGFR2 或 FGFR3 或 FGFR4) 上调为特征的疾病或病状的方法, 所述方法包含授予如本文中所定义的式 (I) 化合物。

[0698] 减轻或降低以 FGFR 激酶 (例如 FGFR1 或 FGFR2 或 FGFR3 或 FGFR4) 上调为特征的疾病或病状的发生率的方法, 所述方法包含授予如本文中所定义的式 (I) 化合物。

[0699] 预防或治疗罹患或怀疑罹患癌症的患者的癌症 (或减轻或降低其发生率) 的方法; 所述方法包含 (i) 使患者经受判定患者是否具有 FGFR3 基因的遗传异常的诊断测试; 和 (ii) 在患者具有所述变异的情况下, 据此向患者授予如本文中所定义的具有 FGFR3 激酶抑制活性的式 (I) 化合物。

[0700] 预防或治疗以 FGFR 激酶 (例如 FGFR1 或 FGFR2 或 FGFR3 或 FGFR4) 上调为特征的疾病病况或病状 (或减轻或降低其发生率) 的方法; 所述方法包含 (i) 使患者经受检测 FGFR 激酶 (例如 FGFR1 或 FGFR2 或 FGFR3 或 FGFR4) 上调所特有的标志物的诊断测试; 和 (ii) 在诊断测试指示 FGFR 激酶上调的情况下, 据此向患者授予如本文中所定义的具有 FGFR 激酶抑制活性的式 (I) 化合物。

[0701] 突变型激酶

[0702] 抗药性激酶突变可出现于以激酶抑制剂治疗的患者群体中。这些突变部分地出现在蛋白的与疗法中所用的特定抑制剂结合或相互作用的区域中。所述突变降低或增加抑制剂与所讨论的激酶结合且对所述激酶加以抑制的能力。这可在与抑制剂相互作用或对于支持所述抑制剂与目标的结合较重要的任何氨基酸残基处出现。与目标激酶结合而不要求与突变氨基酸残基相互作用的抑制剂可能不受突变影响且仍为酶的有效抑制剂 (Carter 等人 (2005), PNAS, 102(31), 11011-110116)。

[0703] 存在已在伊马替尼治疗的患者中在 PDGFR 中观察到的突变, 尤其 T674I 突变。这些突变的临床重要性可显著地增大, 因为迄今为止其似乎代表患者中对于 src/Ab1 抑制剂

的抗性的主要机制。

[0704] 另外,在 FGFR 中已观察到引起功能增强、过度表达或组成型活性生物状态的染色体易位或点突变。

[0705] 因此,本发明化合物相对于表达突变型分子目标(诸如 FGFR 或 PDGFR(包括 PDGFR- β 和 PDGFR- α),尤其 PDGFR 的 T674I 突变)的癌症为特别适用的。具有所述突变的肿瘤的诊断可使用所属领域的技术人员已知且如本文中描述的技术(诸如 RTPCR 且 FISH)执行。

[0706] 已提示 FGFR 的 ATP 结合位点处的保守苏氨酸残基的突变导致抑制剂抗性。在 FGFR1 中氨基酸缬氨酸 561 已突变为甲硫氨酸,其与见于 Ab1(T315) 和 EGFR(T766) 中的已展示赋予对于选择性抑制剂的抗性的先前报导的突变对应。FGFR1 V561M 的检定数据展示与野生型相比,这一突变赋予对于酪氨酸激酶抑制剂的抗性。

[0707] 医药调配物

[0708] 虽然活性化合物可单独投予,但是优选地其以包含至少一种本发明活性化合物以及一种或一种以上医药学上可接受的载剂、佐剂、赋形剂、稀释剂、填充剂、缓冲剂、稳定剂、防腐剂、润滑剂或所属领域的技术人员所众所周知的其它物质和任选其它治疗或预防剂的医药组合物(例如调配物)形式存在。

[0709] 因此,本发明进一步提供如以上所定义的医药组合物和制造医药组合物的方法,其包含将至少一种如以上所定义的活性化合物与一种或一种以上如本文中描述的医药学上可接受的载剂、赋形剂、缓冲剂、佐剂、稳定剂或其它物质一起混合。

[0710] 如本文中使用的术语“医药学上可接受”是指在正确医学判断之范畴内与合理效益/风险比相称适用于与个体(例如人类)组织接触而无过度毒性、刺激、过敏性反应或其它问题或并发症的化合物、物质、组合物及/或剂型。每一载剂、赋形剂等也必须在与调配物的其它成份相容的意义上为“可接受的”。

[0711] 含有式(I)化合物的医药组合物可根据已知技术调配,参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA。

[0712] 因此,在另一方面,本发明提供呈医药组合物形式的如本文中所定义的式(I)和其子群化合物。

[0713] 医药组合物可呈适合于经口、非经肠、局部、鼻内、经眼、经耳、直肠、阴道内或经皮投药的任何形式。在组合物意欲用于非经肠投药的情况下,其可经调配用于静脉内、肌肉内、腹膜内、皮下投药或通过注射、输注或其它传递方式直接传递至目标器官或组织中。传递可通过快速注射、短期输注或长期输注且可通过被动传递或通过利用适合输液泵来进行。

[0714] 适合于非经肠投药的医药调配物包括水性和非水性无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、共溶剂、有机溶剂混合物、环糊精络合剂、乳化剂(用于形成且稳定化乳液调配物)、形成脂质体的脂质体组份、形成聚合凝胶的可胶凝聚合物、冷冻干燥保护剂和尤其用于使呈可溶形式的活性成份稳定且使得调配物与预定接受者的血液等渗的药剂组合。非经肠投药的医药调配物也可采用可包括悬浮剂和增稠剂的水性和非水性无菌悬浮液的形式(R. G. Strickly(2004), Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, 第 21(2) 卷,第 201-230 页)。

[0715] 脂质体为由外脂质双层膜和内含水核心构成且具有 $< 100 \mu\text{m}$ 的总体直径的封闭球形小泡。取决于疏水性程度,如果将药物囊封或插入于脂质体内,那么适度疏水性药物可由脂质体溶解。如果药物分子成为脂质双层膜的整合部分,那么疏水性药物也可由脂质体溶解,且在此情况下疏水性药物溶解于脂质双层的脂质部分中。

[0716] 调配物可提供于单位剂量或多剂量容器(例如密封安瓿及小瓶)中,且可储存于冷冻干燥(冻干)条件下,仅需要在使用之前不久添加无菌液体载剂(例如注射用水)。

[0717] 医药调配物可通过冻干式(I)或其子群化合物来制备。冻干是指冷冻干燥组合物的程序。因此冷冻干燥和冻干在本文中用作同义词。

[0718] 临时注射溶液和悬浮液可自无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0719] 本发明的用于非经肠注射的医药组合物也可包含医药学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液以及用于刚好在使用之前重构为无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。适合水性和非水性载剂、稀释剂、溶剂或媒剂的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇和类似物)、羧甲基纤维素和其适合混合物、植物油(诸如橄榄油)和可注射有机酯(诸如油酸乙酯)。可(例如)通过使用包衣物质(诸如卵磷脂)、在分散液情况下通过维持所需粒径和通过使用表面活性剂来保持适当流动性。

[0720] 本发明组合物也可含有佐剂,诸如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。可通过包含各种抗细菌和抗真菌剂(例如对氧苯甲酸酯、氯丁醇、酚山梨酸和类似物)来确保防止微生物作用。也可需要包括等渗剂,诸如糖、氯化钠和类似物。可注射医药形式的延长吸收可通过包含延迟吸收的药剂(诸如单硬脂酸铝和明胶)来实现。

[0721] 在本发明的一优选实施例中,医药组合物呈适合于例如通过注射或输注来静脉内投药的形式。对于静脉内投药,溶液可原样给药,或可在投药之前注入输液袋(含有医药学上可接受的赋形剂,诸如0.9%盐水或5%右旋糖)中。

[0722] 在另一优选实施例中,医药组合物呈适合于皮下(s. c.)投药的形式。

[0723] 适合于经口投药的医药剂型包括片剂、胶囊、囊片、丸剂、口含剂、糖浆剂、溶液、粉末、颗粒、酏剂和悬浮液、舌下片剂、糯米纸囊剂或贴片和颊内贴片。

[0724] 因此,片剂组合物可含有单位剂量的活性化合物以及惰性稀释剂或载剂,诸如糖或糖醇,例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇或甘露糖醇;和/或非糖物衍生的稀释剂,诸如碳酸钠、磷酸钙、碳酸钙,或纤维素或其衍生物,诸如甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素,和淀粉,诸如玉米淀粉。片剂也可含有标准成份,诸如结合和成粒剂,诸如聚乙烯吡咯烷酮,崩解剂(例如可膨胀的交联聚合物,诸如交联羧甲基纤维素),润滑剂(例如硬脂酸酯),防腐剂(例如对氧苯甲酸酯),抗氧化剂(例如BHT),缓冲剂(例如磷酸盐或柠檬酸盐缓冲剂),和泡腾剂,诸如柠檬酸盐/碳酸氢盐混合物。所述赋形剂为众所周知的且不需要在此处详细地讨论。

[0725] 胶囊调配物可为硬明胶或软明胶种类且可含有呈固体、半固体或液体形式的活性组份。明胶胶囊可由动物明胶或其合成或植物来源等效物形成。

[0726] 固体剂型(例如片剂、胶囊等)可经包衣或未经包衣,但通常具有包衣,例如保护膜包衣(例如蜡或清漆)或释放控制包衣。包衣(例如EudragitTM型聚合物)可经设计以在胃肠道内的预定位置释放活性组份。因此,包衣可经选择以便在胃肠道内的某些pH值条件下降解,由此在胃中或在回肠或十二指肠中选择性释放化合物。

[0727] 代替包衣或除包衣之外,药物也可提供于包含可适合于在胃肠道中在具有不同酸性或碱性的条件下选择性释放化合物的释放控制剂(例如释放延迟剂)的固体基质中。或者,基质物质或释放延缓包衣可采用随着剂型穿过胃肠道而实质上连续受侵蚀的可侵蚀聚合物(例如顺丁烯二酸酐聚合物)形式。作为另一替代,活性化合物可调配于提供化合物释放的渗透控制的传递系统中。可根据所属领域的技术人员所众所周知的方法制备渗透释放和其它延迟释放或持续释放型调配物。

[0728] 医药组合物包含约1%至约95%、优选约20%至约90%的活性成份。根据本发明的医药组合物可(例如)呈单位剂量形式,诸如呈安瓿、小瓶、栓剂、糖衣药丸、片剂或胶囊形式。

[0729] 用于经口投药的医药组合物可通过将活性成份与固体载剂组合,需要时将所得混合物粒化,并且在需要或必要时在添加适当赋形剂之后将混合物加工为片剂、糖衣药丸核心或胶囊来获得。也可将其并入塑料载剂中,从而允许活性成份扩散或以设计数量来释放。

[0730] 本发明化合物也可调配为固态分散体。固态分散体为两种或两种以上固体的均匀极精细分散相。固溶体(分子分散系统)(一种类型的固态分散体)众所周知用于制药技术中(参见 Chiou 和 Riegelman(1971), J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300)且适用于增加溶解速率和增加较差水溶性药物的生物可用性。

[0731] 本发明也提供包含如上所述的固溶体的固体剂型。固体剂型包括片剂、胶囊和嚼片。可将已知赋形剂与固溶体掺合以提供所需剂型。举例而言,胶囊可含有与(a)崩解剂和润滑剂或(b)崩解剂、润滑剂和表面活性剂掺合的固溶体。片剂可含有与至少一种崩解剂、润滑剂、表面活性剂和助流剂掺合的固溶体。嚼片可含有与增溶剂、润滑剂和(必要时)额外甜味剂(诸如人工甜味剂)和适合调味剂掺合的固溶体。

[0732] 医药调配物可以在单一封装(通常气泡包装)中含有整个疗程的“患者包装”形式提供给患者。患者包装具有优于常规处方的优势,其中药剂师将来自大量供应的患者医药供应物划分,由此患者总是可获得含于患者包装中的包装说明书,而所述包装说明书通常在患者处方中缺少。包含包装说明书已展示改良患者与医师指导的顺应性。

[0733] 用于局部使用的组合物包括软膏剂、乳膏、喷雾剂、贴片、凝胶、液体滴剂和插入物(例如眼内插入物)。所述组合物可根据已知方法调配。

[0734] 用于直肠或阴道内投药的调配物的实例包括子宫托和栓剂,其可(例如)由含有活性化合物的成形可模制或蜡状物质形成。

[0735] 用于吸入投药的组合物可采用可吸入粉末组合物或液体或粉末喷雾剂的形式,且可使用粉末吸入器装置或气雾剂分配装置以标准形式投予。所述装置为众所周知的。对于吸入投药,粉末状调配物通常包含活性化合物以及惰性固体粉末状稀释剂(诸如乳糖)。

[0736] 式(I)化合物通常以单位剂型提供且因而通常含有足以提供所需生物活性水平的化合物。举例而言,调配物可含有1纳克至2克的活性成份,例如1纳克至2毫克的活性成份。在这个范围内,化合物的特定子范围为0.1毫克至2克的活性成份(更通常10毫克至1克,例如50毫克至500毫克)或1微克至20毫克(例如1微克至10毫克,例如0.1毫克至2毫克的活性成份)。

[0737] 对于经口组合物,单位剂型可含有1毫克至2克、更通常10毫克至1克,例如50毫克至1克,例如100毫克至1克的活性化合物。

[0738] 活性化合物以足以达成所需治疗效应的量向有需要的患者（例如人类或动物患者）授予。

[0739] 医药调配物的实例

[0740] (i) 片剂调配物

[0741] 含有式 (I) 化合物的片剂组合物通过将 50mg 化合物与 197mg 作为稀释剂的乳糖 (BP) 和 3mg 作为润滑剂的硬脂酸镁混合且以已知方式压缩以形成片剂来制备。

[0742] (ii) 胶囊调配物

[0743] 胶囊调配物通过将 100mg 式 (I) 化合物与 100mg 乳糖混合且将所得混合物填充至标准不透明硬明胶胶囊中来制备。

[0744] (iii) 可注射调配物 I

[0745] 用于注射投药的非经肠组合物可通过将式 (I) 化合物（例如呈盐形式）溶解于含有 10% 丙二醇的水中以得到 1.5 重量%的活性化合物浓度来制备。溶液随后通过过滤灭菌，填充至安瓿中且密封。

[0746] (iv) 可注射调配物 II

[0747] 用于注射的非经肠组合物通过将式 (I) 化合物（例如呈盐形式）(2mg/ml) 和甘露糖醇 (50mg/ml) 溶解于水中、无菌过滤溶液且填充至可密封 1ml 小瓶或安瓿中来制备。

[0748] v) 可注射调配物 III

[0749] 用于通过注射或输注静脉内传递的调配物可通过将式 (I) 化合物（例如呈盐形式）以 20mg/ml 溶解于水中来制备。随后将小瓶密封且用高压釜灭菌。

[0750] vi) 可注射调配物 IV

[0751] 用于通过注射或输注静脉内传递的调配物可通过将式 (I) 化合物（例如呈盐形式）以 20mg/ml 溶解于含有缓冲剂（例如 0.2M 乙酸盐 pH4.6）的水中来制备。随后将小瓶密封且用高压釜灭菌。

[0752] (vii) 皮下注射调配物

[0753] 用于皮下投药的组合物通过将式 (I) 化合物与医药级玉米油混合以得到 5mg/ml 浓度来制备。将组合物灭菌且填充至适合容器中。

[0754] viii) 冻干调配物

[0755] 将经调配的式 (I) 化合物的等分试样投入 50ml 小瓶中且冻干。在冻干期间，将组合物使用一步冷冻方案 (-45°C) 来冷冻。将温度升高至 -10°C 以便退火，随后降低至 -45°C 下以便冷冻，接着在 +25°C 下进行初次干燥历时约 3400 分钟，接着逐步增加温度至 50°C 进行二次干燥。在初次和二次干燥期间的压力设定为 80 毫托。

[0756] 治疗方法

[0757] 设想如本文中所定义的式 (I) 和其子群化合物适用于预防或治疗一系列由 FGFR 所介导的疾病病况或病状。所述疾病病况和病状的实例在上文中阐明。

[0758] 通常将化合物授予需要所述授予的个体，例如人类或动物患者，优选人类。

[0759] 化合物通常以在治疗上或在预防上适用且通常无毒的量授予。

[0760] 然而，在某些情况中（例如在危急生命的疾病的情况下），授予式 (I) 化合物的益处可超过任何毒性效应或副作用的劣势，在此情况下以与毒性程度相关的量授予化合物可视为合意的。

[0761] 化合物可历时延长期限投予以维持有利治疗效应或仅短期投予。或者,其可以脉动或连续方式投予。

[0762] 式 (I) 化合物的典型日剂量可在每公斤体重 100 皮克至 100 毫克的范围内,更典型每公斤体重 5 纳克至 25 毫克,且更通常每公斤体重 10 纳克至 15 毫克/公斤(例如 10 纳克至 10 毫克,且更典型 1 微克/公斤至 20 毫克/公斤,例如每公斤 1 微克至 10 毫克),但是在需要的情况下可投予较高或较低剂量。式 (I) 化合物可每日投予或(例如)每 2 天,或每 3 天,或每 4 天,或每 5 天,或每 6 天,或每 7 天,或每 10 天或每 14 天,或每 21 天,或每 28 天重复投予。

[0763] 本发明化合物可以一系列剂量经口投予,例如 1 至 1500mg,2 至 800mg,或 5 至 500mg,例如 2 至 200mg 或 10 至 1000mg,剂量的特定实例包括 10、20、50 和 80mg。化合物可每天投予一次或一次以上。化合物可连续投予(即在治疗方案的持续时间内不间断地每天服用)。或者,化合物可间歇地投予,即在治疗方案的整个持续时间内,连续服用一定时间(诸如一周),随后停止一段时间(诸如一周)且随后连续服用另一段时间(诸如一周)等等。涉及间歇式投药的治疗方案的实例包括以一周服用、一周停止;或两周服用、一周停止;或三周服用、一周停止;或两周服用、两周停止;或四周服用、两周停止;或一周服用、三周停止的循环历时一个或一个以上循环(例如 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 或 10 个以上循环)来投予的方案。

[0764] 在一特定给药时程中,每天历时一小时给予患者式 (I) 化合物的输液历经至多十天,尤其一周中的至多五天,且以所需间隔(诸如两至四周,尤其每三周)重复治疗。

[0765] 更具体地说,每天历时一小时给予患者式 (I) 化合物的输液历经五天,且每三周重复治疗。

[0766] 在另一特定给药时程中,历时 30 分钟至 1 小时给予患者输液,接着以可变持续时间(例如 1 至 5 小时,例如 3 小时)维持输液。

[0767] 在另一特定给药时程中,历时 12 小时至 5 天给予患者连续输液,尤其 24 小时至 72 小时连续输液。

[0768] 然而最终,所投予化合物的量和所用组合物的类型将与所治疗疾病或生理病状的性质相称且由医师酌定。

[0769] 如本文中所定义的化合物可作为唯一的治疗剂投予或其在组合疗法中可与更多用于治疗特定疾病病况(例如如在上文中定义的肿瘤病,诸如癌症)的其它化合物中的一种一起投予。可与式 (I) 化合物一起(无论同时或以不同时间间隔)投予的其它治疗剂或治疗的实例包括(但不限于):

[0770] 拓扑异构酶 I 抑制剂

[0771] 抗代谢物

[0772] 微管蛋白靶向剂

[0773] DNA 结合剂和拓扑异构酶 II 抑制剂

[0774] 烷基化剂

[0775] 单克隆抗体

[0776] 抗激素

[0777] 信号转导抑制剂

[0778] 蛋白酶体抑制剂

[0779] DNA 甲基转移酶

[0780] 细胞因子和类视色素

[0781] 染色质靶向疗法

[0782] 放射疗法,和

[0783] 其它治疗或预防剂;例如降低或减轻与化学疗法相关的一些副作用的药剂。所述药剂的特定实例包括止吐剂和防止或减少化学疗法相关的中性白细胞减少的持续时间和防止起因于红血球或白血球水平减少的并发症的药剂,例如红血球生成素(EPO)、粒细胞巨噬细胞-群落刺激因子(GM-CSF)和粒细胞-群落刺激因子(G-CSF)。也包括抑制骨质再吸收的药剂,诸如双膦酸盐剂(例如唑来膦酸盐(zoledronate)、帕米膦酸盐(pamidronate)和伊班膦酸盐(ibandronate)),抑制发炎反应的药剂(诸如地塞米松(dexamethazone)、泼尼松(prednisone)和泼尼龙(prednisolone))和用以降低肢端肥大症患者中的生长激素和IGF-I的血液水平的药剂,诸如合成形式的脑激素生长抑素,其包括乙酸奥曲肽(octreotide acetate),其为具有模拟天然激素生长抑素的那些性质的药理学性质的长效八肽。此外包括诸如甲酰四氢叶酸(leucovorin)(其用作减少叶酸水平的药物的解毒剂)的药剂或亚叶酸自身和诸如乙酸甲地孕酮的药剂,其可用于治疗包括水肿和血栓栓塞急性发作的副作用。

[0784] 存在于本发明组合中的每一化合物可以个别变化的剂量时程且通过不同路径给予。

[0785] 在式(I)化合物在组合疗法中与一、两、三、四或四种以上其它治疗剂(优选一或两种、更优选地一种)一起投予的情况下,化合物可同时或依序投予。当依序投予时,其可以间距小的时间间隔(例如在5-10分钟期间内)或以更长时间间隔(例如相隔1、2、3、4或4小时以上,或在需要的情况下相隔甚至更长时间)投予,精确给药方案与治疗剂的性质相称。

[0786] 本发明化合物也可结合非化疗法治疗(诸如放射疗法、光动力疗法、基因疗法;手术和控制饮食)投予。

[0787] 为用于与另一化疗剂的组合疗法中,式(I)化合物和一、两、三、四或四种以上其它治疗剂可(例如)一起调配于含有两、三、四或四种以上治疗剂的剂型中。在替代方案中,个别治疗剂可单独调配且任选连同其使用说明书一起以套组的形式提供。

[0788] 所属领域的技术人员通过他或她的普通常识知道待使用的给药方案和组合疗法。

[0789] 诊断方法

[0790] 在投予式(I)化合物之前,可筛查患者以判定患者正罹患或可能罹患的疾病或病状是否为对通过具有针对FGFR、VEGFR和/或PDGFR的活性的化合物治疗敏感的疾病或病状。

[0791] 举例而言,可分析取自患者的生物试样以判定患者正罹患或可能罹患的病状或疾病(诸如癌症)是否为以具有以下情况的遗传异常或异常蛋白表达为特征的病状或疾病:FGFR、VEGFR和/或PDGFR的水平或活性上调或导致路径对于正常FGFR、VEGFR和/或PDGFR活性敏感,或导致这些生长因子信号传输路径(诸如生长因子配体水平或生长因子配体活性)上调或导致FGFR、VEGFR和/或PDGFR活化下游的生化路径上调。

[0792] 导致 FGFR、VEGFR 和 / 或 PDGFR 信号活化或敏感的所述异常的实例包括细胞凋亡路径的损失或抑制、受体或配体上调,或存在受体或配体的突变型变体(例如 PTK 变体)。具有 FGFR1、FGFR2 或 FGFR3 或 FGFR4 的突变体或 FGFR1 的上调(尤其过度表达)或 FGFR2 或 FGFR3 的功能增强突变体的肿瘤可对 FGFR 抑制剂尤其敏感。

[0793] 举例而言,已在许多病状中鉴别出造成 FGFR2 功能增强的点突变(Lemonnier 等人(2001), J. Bone Miner. Res., 16, 832-845)。具体地说,已在 10% 的子宫内膜肿瘤中鉴别出 FGFR2 的活化突变(Pollock 等人 Oncogene, 2007, 26, 7158-7162)。

[0794] 另外,FGFR3 受体酪氨酸激酶的导致异位表达或失调、组成型活性 FGFR3 受体的遗传异常(诸如染色体易位或点突变)已得以鉴别且与多发性骨髓瘤、膀胱癌和宫颈癌的子集相关(Powers, C. J. 等人(2000), Endocr. Rel. Cancer, 7, 165)。已在伊马替尼治疗的患者中鉴别出 PDGF 受体的特定突变 T674I。

[0795] 另外,在约 50% 的小叶乳癌(CLC 病例)中证明 8p12-p11.2 的基因扩增且其展示与 FGFR1 的表达增加相联系。使用针对 FGFR1 的 siRNA 或受体的小分子抑制剂进行的初步研究展示具有这一扩增的细胞系对这一信号路径的抑制尤其敏感(Reis-Filho 等人(2006), Clin Cancer Res. 12(22), 6652-6662)。

[0796] 或者,可分析取自患者的生物试样中 FGFR、VEGFR 或 PDGFR 的负调控剂或抑制剂的损失。在本发明的上下文中,术语“损失”包涵编码调节剂或抑制剂的基因的缺失、基因的截短(例如通过突变)、基因的转录产物的截短,或转录产物的失活(例如通过点突变)或受另一基因产物整合。

[0797] 术语上调包括升高的表达或过度表达,包括基因扩增(即多个基因拷贝)和因转录效应而使表达增加,和过高活性和活化(包括因突变而活化)。因此,可使患者经受诊断测试以检测 FGFR、VEGFR 和 / 或 PDGFR 上调所特有的标志物。术语诊断包括筛查。关于标志物,包括遗传标志物,其包括(例如)测量 DNA 组成以鉴别 FGFR、VEGFR 和 / 或 PDGFR 的突变。术语标志物也包括 FGFR、VEGFR 和 / 或 PDGFR 上调所特有的标志物,包括酶活性、酶水平、酶状态(例如磷酸化与否)和上述蛋白的 mRNA 水平。

[0798] 诊断测试和筛查通常对于选自肿瘤活组织检查试样、血样(分离且富集脱落肿瘤细胞)、大便活组织检查、痰、染色体分析、胸膜液、腹膜液、口针、活组织检查或尿来进行。

[0799] 鉴别和分析蛋白的突变和上调的方法为所属领域的技术人员所已知。筛查方法可包括(但不限于)标准方法,诸如反向转录酶聚合酶链反应(RT-PCR)或诸如荧光原位杂交(FISH)的原位杂交。

[0800] 鉴别携带 FGFR、VEGFR 和 / 或 PDGFR 突变的个体可意味患者尤其适合于用 FGFR、VEGFR 和 / 或 PDGFR 抑制剂治疗。可在治疗之前优选地筛查肿瘤中 FGFR、VEGFR 和 / 或 PDGFR 的存在。筛查方法通常涉及直接测序、寡核苷酸微阵列分析或突变体特异性抗体。另外,具有所述突变的肿瘤的诊断可使用所属领域的技术人员已知且如本文中描述的技术(诸如 RT-PCR 和 FISH)来执行。

[0801] 另外,(例如)FGFR 或 VEGFR2 的突变体形式可通过使用 PCR 对(例如)肿瘤活组织检查直接测序和如在上文中描述的对 PCR 产物直接测序的方法来鉴别。所属领域的技术人员将认识到检测上述蛋白的过度表达、活化或突变的所有这些众所周知技术可适用于本发明情况。

[0802] 在用 RT-PCR 筛查时,肿瘤中的 mRNA 水平通过产生 mRNA 的 cDNA 拷贝,接着通过 PCR 扩增 cDNA 来评估。PCR 扩增方法、引物的选择和扩增条件为所属领域的技术人员所已知。核酸操作和 PCR 通过如在(例如)Ausubel, F. M. 等人编(2004)Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc. 或 Innis, M. A. 等人编(1990)PCR Protocols: a guide to methods and applications, Academic Press, San Diego 中所描述的标准方法来执行。涉及核酸技术的反应和操作也在 Sambrook 等人(2001),第3版, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press 中得以描述。或者可使用用于 RT-PCR 的市售套组(例如 Roche Molecular Biochemicals)或如在美国专利 4,666,828、4,683,202、4,801,531、5,192,659、5,272,057、5,882,864 和 6,218,529(其以引用的方式并入本文中)中阐明的方法。评估 mRNA 表达的原位杂交技术的一实例为荧光原位杂交(FISH)(参见 Angerer(1987)Meth. Enzymol., 152:649)。

[0803] 通常,原位杂交包含以下主要步骤:(1)固定待分析的组织;(2)杂交前处理试样以增加目标核酸的可接近性且减少非特异性结合;(3)使核酸混合物与生物结构或组织中的核酸杂交;(4)杂交后洗涤以移除未在杂交中结合的核酸片段,和(5)检测杂交核酸片段。这些应用中所用的探针通常(例如)以放射性同位素或荧光报告标记。优选探针具有足够长度,例如约 50、100 或 200 个核苷酸至约 1000 或 1000 以上个核苷酸,以使得能够在严格条件下与目标核酸特异性杂交。进行 FISH 的标准方法描述于 Ausubel, F. M. 等人编(2004)Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc 和 Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 第2版;ISBN:1-59259-760-2;2004年3月,第077-088页(丛书:Methods in Molecular Medicine)中的 John M. S. Bartlett 的 Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview 中。

[0804] 基因表达谱分析的方法由(DePrimo 等人(2003),BMC Cancer, 3:3)描述。简单地说,方案如下:使用用于启动第一链 cDNA 合成的(dT)24 寡聚物,接着以随机六聚物引物进行第二链 cDNA 合成而自总 RNA 合成双链 cDNA。双链 cDNA 用作使用经生物素标记的核糖核苷酸进行 cRNA 的活体外转录的模板。cRNA 根据由 Affymetrix (Santa Clara, CA, USA) 描述的方案化学裂解,且随后在人类基因组阵列上杂交过夜。

[0805] 或者,自 mRNA 表达的蛋白产物可通过肿瘤试样的免疫组织化学、使用微量滴定板进行的固相免疫检定、西方印迹法(Western blotting)、二维 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳、ELISA、流式细胞仪和在所属领域中已知的检测特定蛋白的其它方法来检定。检测方法包括使用位点特异性抗体。所属领域的技术人员将认识到检测 FGFR、VEGFR 和/或 PDGFR 上调或检测 FGFR、VEGFR 和/或 PDGFR 变体或突变体的所有这些众所周知技术可适用于本发明情况。

[0806] 蛋白(诸如 FGFR 或 VEGFR)的异常水平可使用标准酶检定(例如本文中描述的那些检定)来测量。活化或过度表达也可在组织试样(例如肿瘤组织)中检测。通过以诸如来自 Chemicon International 的检定测量酪氨酸激酶活性,所关注的酪氨酸激酶将自试样溶解产物免疫沉淀且其活性得以测量。

[0807] 测量 FGFR 或 VEGFR(包括其同功异型物)的过度表达或活化的替代性方法包括测量微血管密度。其可(例如)使用 Orre 和 Rogers 描述的方法测量(Int J Cancer(1999), 84(2)101-8)。检定方法也包括使用标志物,例如在 VEGFR 的情况下,这些标志物包括 CD31、

CD34 和 CD105 (Mineo 等人 (2004) J Clin Pathol. 57 (6), 591-7)。

[0808] 因此,所有这些技术也可用以鉴别尤其适合于用本发明化合物治疗的肿瘤。

[0809] 本发明化合物尤其适用于治疗具有突变型 FGFR 的患者。FGFR3 中的 G697C 突变在 62% 的口腔鳞状细胞癌中被观察到且导致激酶活性的组成型活化。也在膀胱癌病例中鉴别出 FGFR3 的活化突变。这些突变属于具有不同发病程度的 6 个种类: R248C、S249C、G372C、S373C、Y375C、K652Q。另外,已发现 FGFR4 中的 Gly388Arg 多态现象与前列腺癌、结肠癌、肺癌和乳癌的增加的发病率和侵袭性相关。

[0810] 因此在另一方面,本发明包括本发明化合物用于制造供治疗或预防患者的疾病病况或病状的药物的用途,所述患者经筛查且确定为罹患对用具有针对 FGFR 的活性的化合物治疗敏感的疾病或病状或处于罹患所述疾病或病状的风险之中。

[0811] 筛查患者的特定突变包括 FGFR3 中的 G697C、R248C、S249C、G372C、S373C、Y375C、K652Q 突变和 FGFR4 中的 Gly388Arg 多态现象。

[0812] 在另一方面,本发明包括本发明化合物用于预防或治疗选自具有 FGFR 基因的变体(例如 FGFR3 中的 G697C 突变和 FGFR4 中的 Gly388Arg 多态现象)的子群体的患者的癌症。

[0813] MRI 测定血管正常化(例如使用 MRI 梯度回波、自旋回波和对比度增强以测量血容量、相对血管尺寸和血管渗透性)以及循环生物标志物(循环祖细胞(CPC)、CEC、SDF1 和 FGF2)也可用以鉴别可用本发明化合物治疗的 VEGFR2 抗性肿瘤。

[0814] 实验

[0815] 分析型 LC-MS 系统和方法描述

[0816] 在实例中,通过液相色谱和质谱分析使用市售系统(Waters Platform LC-MS 系统, Waters Fractionlynx LC-MS 系统)、标准工作条件和市售管柱(Phenomenex, Waters 等)来表征所制备化合物但所属领域的技术人员应了解可使用替代系统和方法。在存在具有不同同位素的原子且引述单一质量的情况下,针对化合物引述的质量为单一同位素质量(即 ^{35}Cl 、 ^{79}Br 等)。

[0817] 质量引导的纯化 LC-MS 系统

[0818] 制备型 LC-MS (或 HPLC) 为用于纯化小有机分子(诸如本文中描述的化合物)的标准且有效的方法。液相色谱(LC)和质谱分析(MS)的方法可变化以提供粗物质的更好分离和 MS 对试样的改良检测。优化制备型梯度 LC 方法将涉及改变管柱、挥发性洗脱剂和改质剂和梯度。优化制备型 LC-MS 方法且随后使用其来纯化化合物的方法为所属技术领域多众所周知。所述方法描述于 Rosentreter U, Huber U. ;Optimal fractioncollecting in preparative LC/MS ;J Comb Chem. ;2004 ;6(2), 159-64 和 Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C, Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries ;J Comb Chem. ;2003 ;5(3) ;322-9 中。

[0819] 虽然所属领域的技术人员应了解可使用替代系统和方法,但是通过制备型 LC-MS 纯化化合物的两种所述系统为 Waters Fractionlynx 系统或 Agilent 1100 LC-MS 制备型系统。具体地说,逆相方法用于本文中描述的化合物的制备型 HPLC,但基于正相制备型 LC 的方法可用来代替逆相方法。因为所述方法极有效用于纯化小分子且因为洗脱剂与正离子

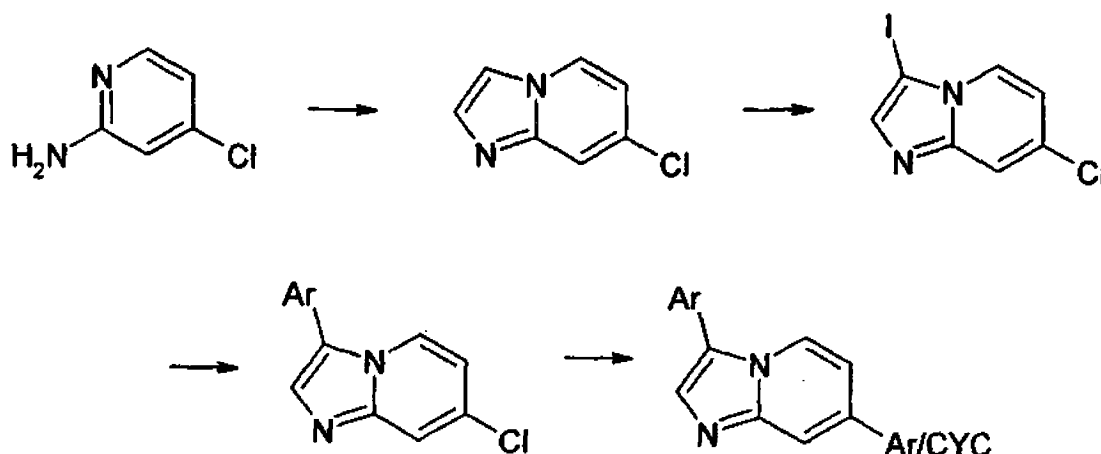
电喷雾质谱分析相容,所以大多数制备型 LC-MS 系统利用逆相 LC 和挥发性酸性改质剂。根据所获得的分析迹线,选择最适当制备型色谱类型。典型常规为使用最适合于化合物结构的色谱类型(低或高 pH 值)来运作分析型 LC-MS。一旦分析迹线展示良好色谱,则选择同一类型的适合制备型方法。一系列色谱溶液,例如正或逆相 LC;酸性、碱性、极性或亲脂性缓冲移动相;碱性改质剂可用于纯化化合物。自所提供的信息,所属领域的技术人员可通过制备型 LC-MS 纯化本文中描述的化合物。

[0820] 所有化合物通常溶解于 100% MeOH 或 100% DMSO 中。

[0821] 一般合成路径

[0822] 一般路径 A

[0823]



[0824] 程序 A1-一般咪唑并吡啶环形成

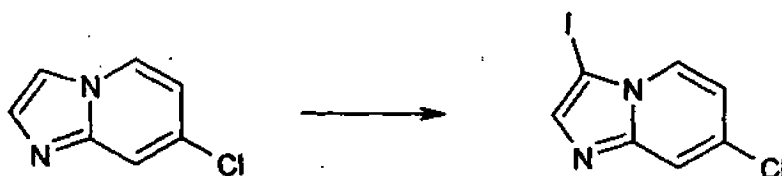
[0825]



[0826] 向 4-氯-吡啶-2-基胺 (12.8g, 100mmol, 1.0 当量) 于 EtOH(170ml) 中的溶液中添加 NaHCO₃(16.8g, 200mmol, 2.0 当量), 接着添加氯乙醛 (19.0ml, 150mmol, 1.5 当量)。将混合物回流 6 小时。将溶剂在减压下移除且将粗混合物在水与 EtOAc 之间分溶。将有机层以盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄)、过滤且在减压下浓缩。将产物通过管柱色谱 (SiO₂, 以 50% EtOAc-汽油洗脱) 纯化以提供 13.2g 产物。

[0827] 程序 A2-一般碘化

[0828]



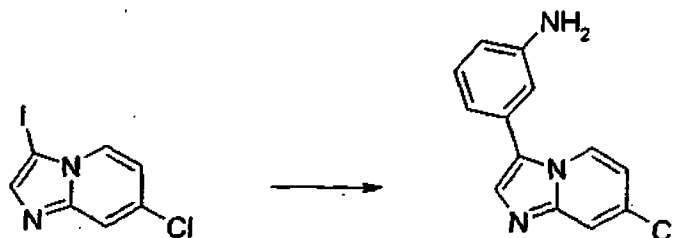
[0829] 向 7-氯-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (30.9g, 186mmol, 1.0 当量) 于 DMF(280ml) 中的溶液中添加 N-碘琥珀酰亚胺 (43.6g, 194mmol, 1.05 当量) 且将所得混合物在室温下搅拌过夜。将稀棕色浆液以水 (840ml)、盐水 (280ml) 稀释且以 EtOAc(560ml) 萃取。将水层进一步以 EtOAc 萃取 (3×280ml)。将经合并有机相以水 (2×280ml)、10% w/v 硫代硫酸钠

(280ml)、盐水 (280ml) 洗涤、干燥 (MgSO_4)、过滤且在真空中浓缩以得到棕色残余物。将残余物以乙醚 (200ml) 湿磨, 过滤且将固体以乙醚洗涤 ($2 \times 50\text{ml}$) 且在过滤器上干燥以得到 39g 产物。

[0830] 程序 A3-3 位处的一般铃木反应

[0831] 程序 A3a- 铃木反应

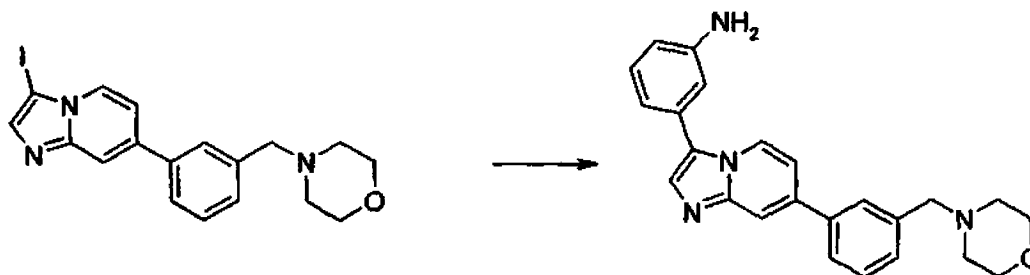
[0832]



[0833] 向 7-氯-3-碘-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (2.8g, 10mmol) 于乙腈 (100ml) 中的溶液中添加 3-氨基苯硼酸 (2.5g, 10.57mmol)、2M Na_2CO_3 (21.6ml) [反应通过使 N_2 鼓泡穿过来脱气], 接着添加双 (三苯膦) 氯化钯 (II) (0.35g, 0.49mmol)。将混合物在 70°C 下加热过夜, 随后以水稀释且以 EtOAc 萃取。将有机层以盐水洗涤、干燥 (MgSO_4)、过滤且在减压下浓缩且通过管柱色谱以 Biotage 纯化 (SiO_2 , 以 80% EtOAc-汽油至 100% EtOAc 洗脱) 以得到 1.9g 产物。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 244$ 。

[0834] 程序 A3a- 铃木反应

[0835]

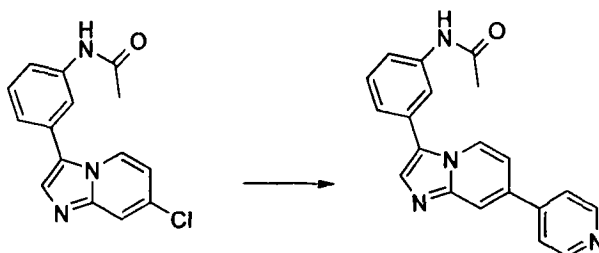


[0836] 向 3-碘-7-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (1.55g, 3.72mmol) 于 DME (20ml) 中的溶液中添加 3-氨基苯硼酸 (0.69g, 4.8mmol) 和 2M Na_2CO_3 (6.93ml) [反应通过使 N_2 鼓泡穿过来脱气], 接着添加四 (三苯膦) 钯 (0) (0.139g, 0.12mmol)。将混合物在 75°C 下加热过夜, 随后以水稀释且以 EtOAc 萃取。将有机层以盐水洗涤、干燥 (MgSO_4)、过滤且在减压下浓缩且通过管柱色谱以 Biotage 纯化 (SiO_2 , 以 EtOAc-20% MeOH/EtOAc 洗脱) 以得到 0.56g 产物。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 385$ 。

[0837] 程序 A4-7 位处的一般钯介导环加成

[0838] 程序 A4a- 铃木反应

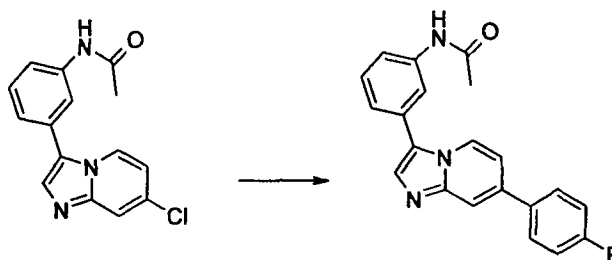
[0839]



[0840] 向 N-[3-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-乙酰胺 (0.090g, 0.3mmol) 于甲苯 (0.5ml) 中的悬浮液中添加 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-吡啶 (0.078g, 0.36mmol)、 K_2CO_3 (0.25g, 1.8mmol)、MeOH (0.5ml)、EtOH (0.5ml)、 H_2O (0.75ml) [反应通过使 N_2 鼓泡穿过来脱气], 接着添加双(三-叔丁基膦)钯 (0) (0.003g, 0.0058mmol)。将混合物在 CEM 发现微波合成器 (50W) 中在 140℃ 下使用微波照射加热直至反应完成。将反应以水稀释且以 EtOAc 萃取。将有机层以盐水洗涤、干燥 ($MgSO_4$)、过滤且在减压下浓缩且通过制备型 HPLC 纯化以得到 0.007g 产物。MS: $[M+H]^+$ 329。

[0841] 程序 A4b- 铃木反应

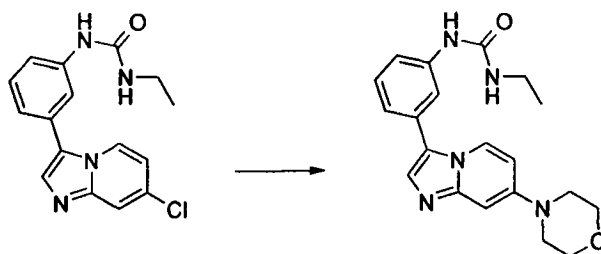
[0842]



[0843] 向 N-[3-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-乙酰胺 (0.1g, 0.35mmol) 于 DME (4ml) 中的溶液中添加 4-氟苯基硼酸 (0.059g, 4.2mmol) 和 2M Na_2CO_3 (1.2ml) [反应通过使 N_2 鼓泡穿过来脱气], 接着添加四(三苯膦)钯 (0) (0.018g, 0.015mmol)。将混合物在 80℃ 下加热过夜, 随后以水稀释且以 EtOAc 萃取。将有机层以盐水洗涤、干燥 ($MgSO_4$) 且在减压下浓缩且通过制备型 HPLC 纯化以得到 0.045g 产物。MS: $[M+H]^+$ 346。

[0844] 程序 A4c- 柏奇渥反应

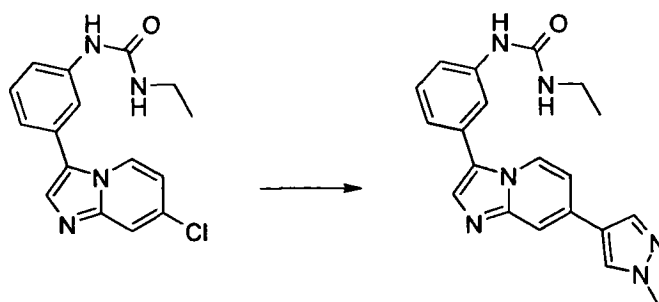
[0845]



[0846] 向 1-[3-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-乙基-脲 (0.1g, 0.32mmol) 于无水二噁烷 (4ml) 中的溶液中添加吗啉 (0.03ml, 0.35mmol)、 $NaOtBu$ (0.096g, 0.96mmol) [反应通过使 N_2 鼓泡穿过来脱气], 接着添加 BINAP (0.021g, 0.033mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (双-(二亚苄基丙酮)二钯 (0)) (0.016g, 0.017mmol)。将混合物在 80℃ 下加热过夜, 随后以水稀释且以 EtOAc 萃取。将有机层以盐水洗涤、干燥 ($MgSO_4$)、过滤且在减压下浓缩且通过制备型 HPLC 纯化以得到 0.015g 产物。MS: $[M+H]^+$ 366。

[0847] 程序 A4d- 铃木偶合

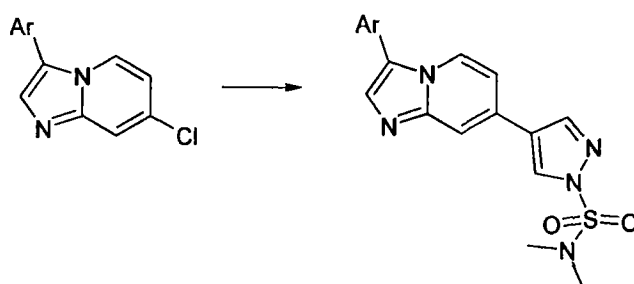
[0848]



[0849] 将 1-[3-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-乙基脲 (200mg, 0.636mmol, 1 当量, 使用程序 F1a 制备)、1-甲基咪唑-4-硼酸频那醇酯 (市售, 265mg, 1.272mmol, 2 当量)、碳酸钾 (527mg, 3.816mmol, 6 当量) 和双(三-叔丁基膦)钯 (16mg, 0.032mmol, 0.05 当量) 于乙醇 (10ml)、甲苯 (10ml) 和水 (10ml) 中的溶液在 70℃ 下加热 24 小时。将反应混合物在乙酸乙酯与水之间分溶。将有机层以饱和盐水溶液洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤且在真空中蒸发溶剂。将残余物通过管柱色谱 (Biotage SP4, 25S, 流动速率 25ml/min, 于乙酸乙酯中的 0% 至 20% 甲醇梯度) 纯化以得到呈白色固体状的 1-乙基-3-{3-[7-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲 (35mg)。MS : [M+H]⁺361。

[0850] 程序 A4e- 使用微波条件

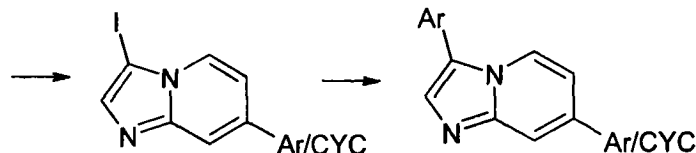
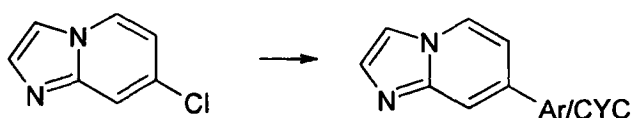
[0851]



[0852] 向 1-[3-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (370mg, 1.0mmol) 和 I40, 1-二甲基氨磺酰基-1H-咪唑-4-硼酸 (440mg, 2.0mmol) 的溶液中添加 K₃PO₄ (636mg, 3mmol) 于 H₂O (1ml) 中的溶液。添加 S-Phos (41mg, 0.1mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (45mg, 0.05mmol) 且将反应混合物去氧, 随后使用微波照射在 130℃ 下加热 30 分钟。将反应混合物在 H₂O 与 CH₂Cl₂ 之间分溶, 将所得沉淀物通过过滤收集且在真空中干燥以得到灰色固体 (350mg)。MS : [M+H]⁺508。

[0853] 一般路径 B

[0854]



[0855] 程序 B1-7 位处的一般钯介导环加成

[0856] 程序 B1a- 芳基环的铃木反应

[0857]



[0858] 方法如一般路径 A 程序 4a 或 4b 中所描述。

[0859] 程序 B1b- 饱和环的柏奇渥反应

[0860]



[0861] 方法如一般路径一般路径 A 程序 4c 中所描述。

[0862] 程序 B1c- 杂环的铃木偶合

[0863]

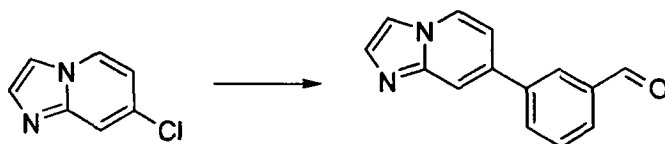


[0864] 将 7-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶 (0.5g, 2.54mmol, 1 当量, 根据一般程序 A1 使用 4-溴-吡啶-2-基胺代替 4-氯-吡啶-2-基胺来制备)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (1.1g, 5.08mmol, 2 当量)、双(三-叔丁基膦)钯 (0) (66mg, 0.13mmol, 0.05 当量) 和碳酸钾 (2.1g, 15.24mmol, 6 当量) 于乙醇 (10ml)、甲苯 (10ml) 和水 (10ml) 中的溶液在 75°C 下加热 2 小时。将反应混合物在乙酸乙酯与水之间分溶。随后将有机层以饱和盐水溶液洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤且通过在真空中蒸发来移除溶剂。将残余物通过管柱色谱 (Biotage SP4, 25S, 流动速率 25ml/min, 于乙酸乙酯中的 0% 至 20% 甲醇梯度) 纯化以得到呈无色油状的 7-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2,a]吡啶 (350mg, 70%)。MS: [M+H]⁺199。

[0865] 程序 B1d

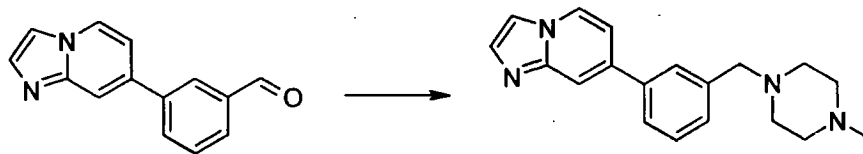
[0866] 合成 7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶

[0867]



[0868] 方法如一般路径 A 程序 A4a 中描述使用 3- 甲酰基苯基硼酸。

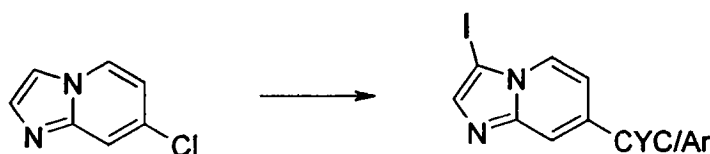
[0869]



[0870] 向 3- 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -7- 基 - 苯甲醛 (1.889g, 8.5mmol, 1.0 当量) 于甲苯 (30ml) 和甲醇 (10ml) 中的溶液中添加 N- 甲基哌嗪 (1.1ml, 10.2mmol, 1.2 当量)。于室温下搅拌反应混合物 3 小时且在减压下移除溶剂。将所得粗亚胺溶解于乙醇和甲醇 (1 : 1, 30ml) 中且逐份添加氢硼化钠 (483mg, 12.75mmol, 1.5 当量)。将反应混合物搅拌过夜且在真空中移除溶剂。通过添加 2N NaOH 水溶液 (20ml) 来极缓慢地中止反应。添加乙酸乙酯且将各层分离。将有机层以盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 且在减压下浓缩。将化合物通过管柱色谱 (以 5% 甲醇 : 二氯甲烷洗脱) 纯化以提供所需化合物。

[0871] 程序 B2- 碘化

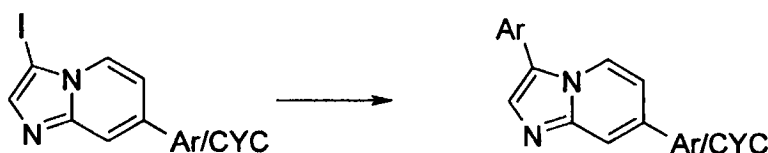
[0872]



[0873] 方法如一般路径 A 程序 A2 中描述。

[0874] 程序 B3a-3 位处的一般铃木反应

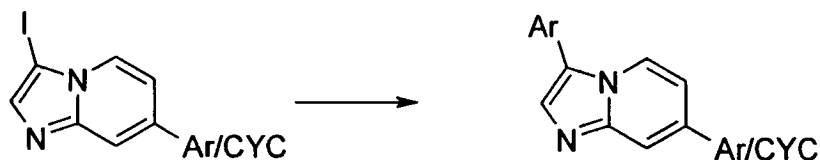
[0875]



[0876] 方法如一般路径 A 程序 A3a 或 A3b 中所描述。

[0877] 程序 B3b-3 位处的一般铃木反应

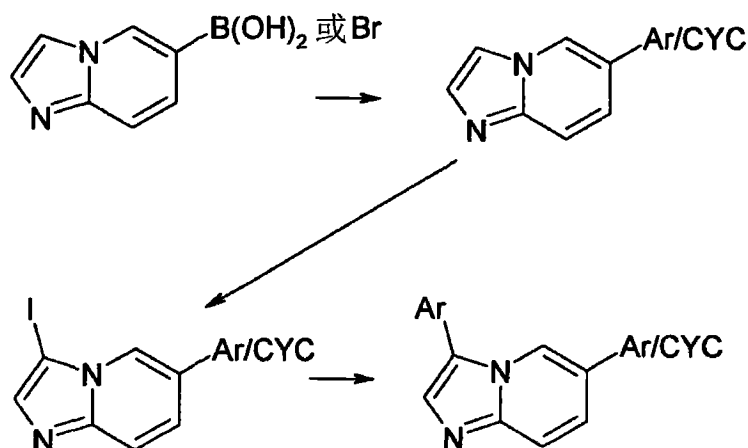
[0878]



[0879] 方法如一般路径 B 程序 B1c 中描述。

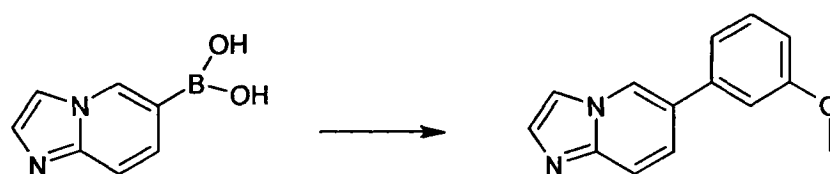
[0880] 一般路径 C- 合成 3,6- 二取代的化合物

[0881]



[0882] 程序 C1-6 位处的一般钯介导环加成

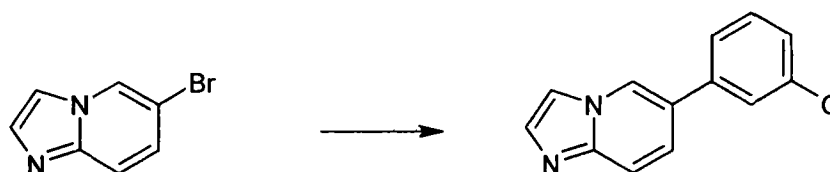
[0883]



[0884] 向咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基硼酸(0.162g, 1mmol)于EtOH(2.7ml)、甲苯(2.7ml)中的溶液中添加3-溴苯甲醚(0.24g, 1.3mmol)、2M Na₂CO₃(1.5ml)[反应通过使N₂鼓泡穿过来脱气],接着添加四(三苯膦)钯(0)(0.059g, 0.05mmol)。在70℃下将混合物加热过夜,随后以水稀释且以EtOAc萃取。将有机层以盐水洗涤,干燥(MgSO₄)且在减压下浓缩。随后将残余物干燥以提供(0.3g)产物。MS:[M+H]⁺225。

[0885] 程序 C1(b)-6 位处的一般钯介导环加成

[0886]



[0887] 向6-溴咪唑并[1,2a]吡啶(0.197g, 1mmol)于EtOH(2.7ml)和甲苯(2.7ml)混合物中的溶液中添加2-[3-甲氧基苯基]-4,4,5,5,-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环(0.304g, 1.3mmol)、2M Na₂CO₃(1.5ml)[反应通过使N₂鼓泡穿过来脱气],接着添加四(三苯膦)钯(0)(0.059g, 0.05mmol)。将混合物在70℃下加热2小时,随后以水稀释且以EtOAc萃取。将有机层以盐水洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤且在减压下浓缩以提供(0.3g)产物。MS:[M+H]⁺225。

[0888] 程序 C2- 碘化

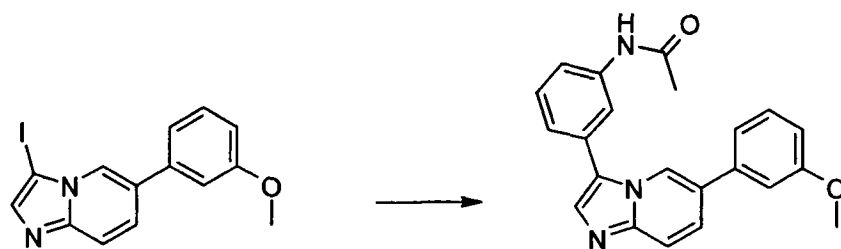
[0889]



[0890] 方法如一般路径 A 程序 A2 中描述。

[0891] 程序 C3-3 位处的一般铃木反应

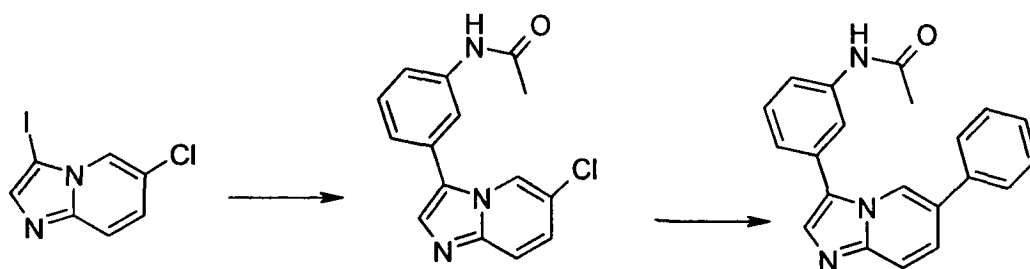
[0892]



[0893] 方法如一般路径 A 程序 3b 中描述。

[0894] 一般路径 C4

[0895]



[0896] 如程序 A3a。

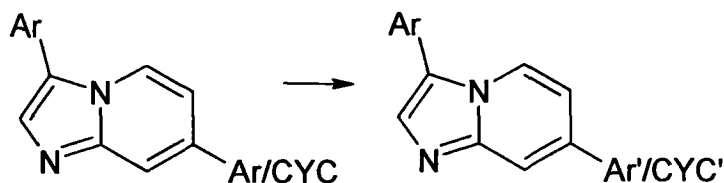
[0897] 向 6-氯-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶 (0.2g, 0.71mmol) 于甲苯 (1ml) 中的悬浮液中添加 (3-乙酰基氨基苯基) 硼酸 (0.11g, 0.71mmol)、 K_2CO_3 (0.59g, 3.55mmol)、MeOH (1ml)、EtOH (1ml)、 H_2O (1.5ml) [反应通过使 N_2 鼓泡穿过来脱气], 接着添加双(三-叔丁基膦) 钯 (0) (0.006g, 0.0116mmol)。将混合物在 $100^\circ C$ 下加热 2 小时, 随后添加过量硼酸酯 (0.06g) 和双(三-叔丁基膦) 钯 (0) (0.006g) 且将反应再加热 2 小时。将反应以水稀释且以 EtOAc 萃取。将有机层以盐水洗涤、干燥 ($MgSO_4$)、过滤且在减压下浓缩以得到 0.203g 产物。MS: $[M+H]^+ 286$ 。

[0898] 向 1-[3-(6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-乙酮 (0.1g, 0.35mmol)、苯基硼酸 (0.043g, 0.35mmol)、 K_2CO_3 (0.29g, 2.1mmol)、MeOH (0.5ml)、EtOH (0.5ml)、 H_2O (0.8ml) 的悬浮液 [反应通过使 N_2 鼓泡穿过来脱气] 中添加双(三-叔丁基膦) 钯 (0) (0.004g, 0.0077mmol)。将混合物在 CEM 发现微波合成器 (50W) 中使用微波辐射在 $155^\circ C$ 下加热直至反应完成。将反应以水稀释且以 EtOAc 萃取。将有机层以盐水洗涤、干燥 ($MgSO_4$)、过滤且在减压下浓缩且通过制备型 HPLC 纯化以得到 0.0014g 产物。MS: $[M+H]^+ 328$ 。

[0899] 7 位处的一般改质 D

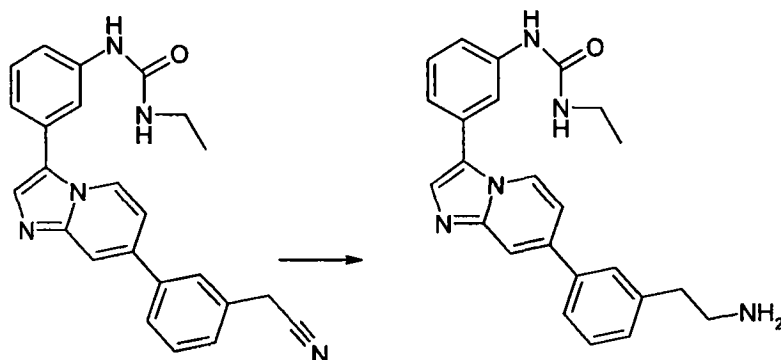
[0900] 咪唑并[1,2-a]吡啶的 7 位处的潜伏官能团可用于合成替代主结构。

[0901]



[0902] 程序 D1- 氢化

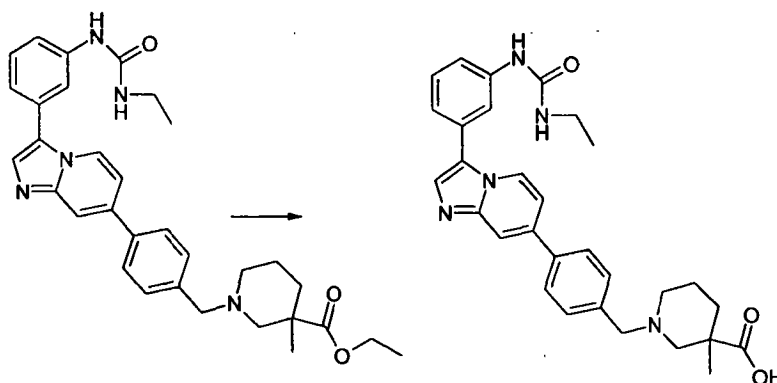
[0903]



[0904] 向 1-(3-[7-(3-氰基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基)-3-乙基-脲 (0.03g, 0.76mmol) 于 2M 氨甲醇溶液 (10ml) 中的溶液中添加拉尼镍。将混合物在环境温度下、在氢气氛下震荡 48 小时。将催化剂经 GF/A 纸过滤且将滤液在真空中缩减, 接着以 MeOH 湿磨且将固体干燥以得到 12mg 产物。MS: $[M+H]^+$ 400。

[0905] 程序 D2-水解

[0906]

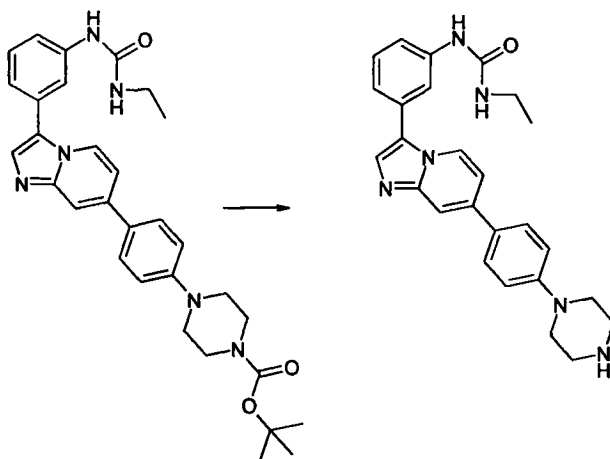


[0907] 向 1-(4-{3-[3-(3-乙基-脲基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-苄基)-3-甲基-哌啶-3-甲酸乙酯 (0.020g, 0.037mmol) 于 EtOH (0.4ml) 中的悬浮液中添加 2M NaOH (0.48ml)。将反应在 50℃ 下加热 24 小时, 在减压下浓缩且通过开架式制备型 HPLC 纯化以得到 0.07g 产物。MS: $[M+H]^+$ 512。

[0908] 程序 D3-Boc 去保护

[0909] 程序 D3b-Boc 去保护

[0910]



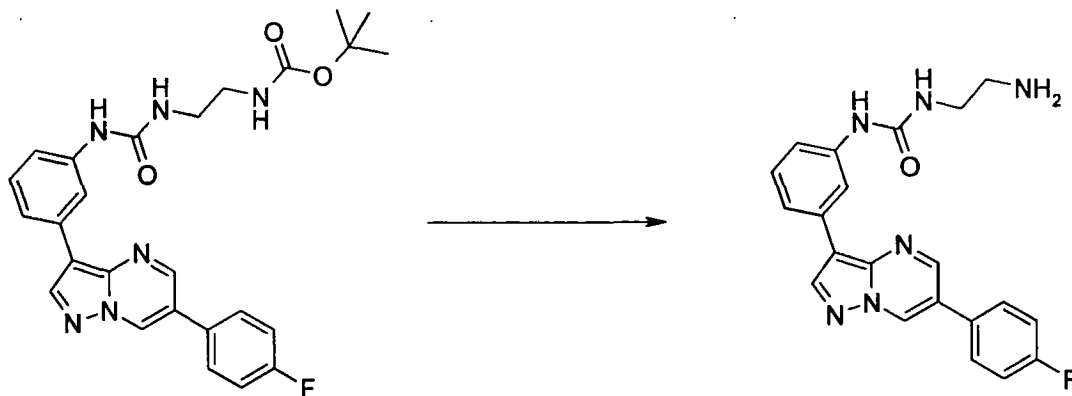
[0911] 将 4-(4-{3-[3-(3-乙基-脲基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-苄基)-哌

噻-1-甲酸叔丁酯 (0.015g, 0.027mmol) 以饱和 EtOAc/HCl 处理, 在环境温度下搅拌 3 小时, 在减压下浓缩, 随后干燥以得到 (0.010g) 产物。MS: $[M+H]^+$ 441。

[0912] D3b:

[0913] 制备 1-(2-氨基-乙基)-3-{3-[6-(4-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-脲

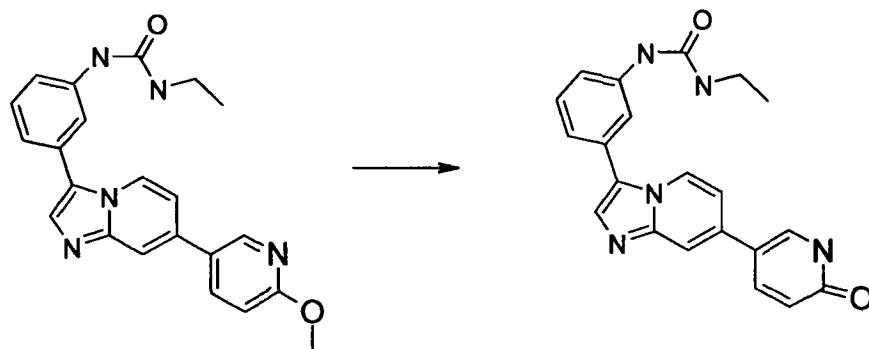
[0914]



[0915] 在室温下, 将 TFA (2ml) 缓慢添加至 [2-(3-{3-[6-(4-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-脲基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (390mg, 0.80mmol) 于 CH_2Cl_2 (4ml) 中的搅拌悬浮液中。1 小时之后将挥发物在真空中移除。将残余物溶解于 MeOH 中且装载至 SCX 滤筒 (20g) 上。以 2M $NH_3 \cdot MeOH$ 洗脱且在真空中移除溶剂得到呈黄色固体状的标题化合物 (155mg)。

[0916] 程序 D4-吡啶酮形成

[0917]

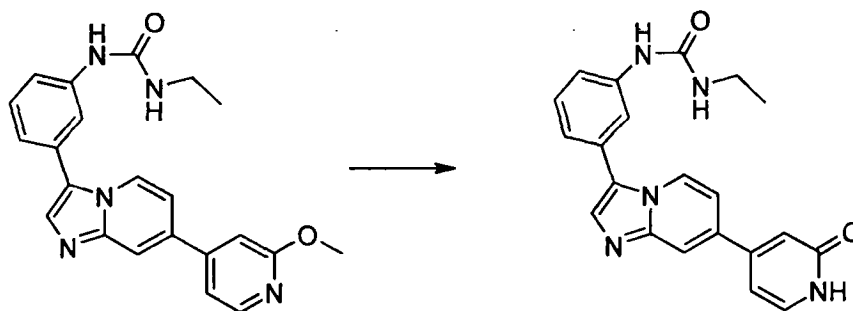


[0918] 程序 D4a

[0919] 向 1-乙基-3-{3-[7-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲 (0.1g, 0.258mmol) 中添加吡啶盐酸盐 (0.59g, 5.1mmol)。将混合物在 150℃ 下加热 15 分钟, 以水稀释且将所得沉淀固体过滤。将滤液在减压下浓缩、通过制备型 HPLC 纯化以得到 (0.001g) 产物。MS: $[M+H]^+$ 374。

[0920] 程序 D4b

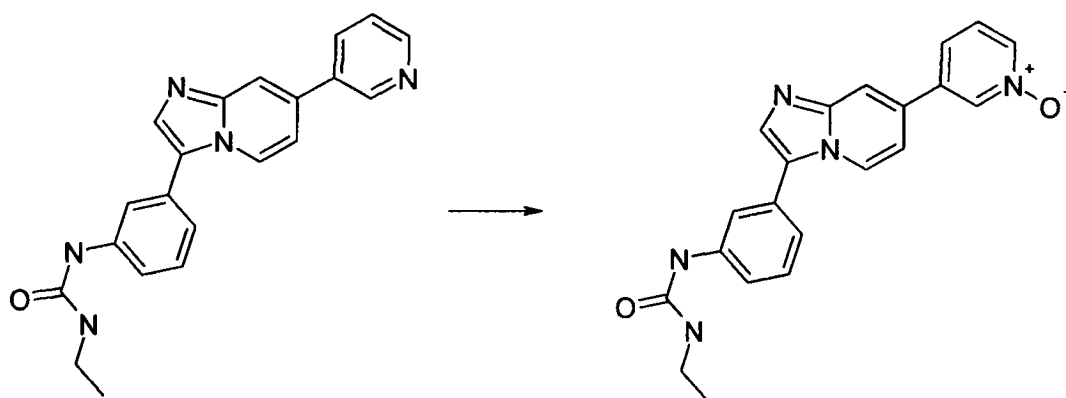
[0921]



[0922] 将 1-乙基-3-{3-[7-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲 (0.03g, 0.077mmol) 以饱和 EtOAc/HCl (5ml) 和 EtOH (5ml) 处理且在 80℃ 下加热过夜。将反应在减压下浓缩, 随后以 EtOAc 湿磨以得到 (0.02g) 产物。MS: [M+H]⁺ 374。

[0923] 一般改质 D5-吡啶 N-氧化

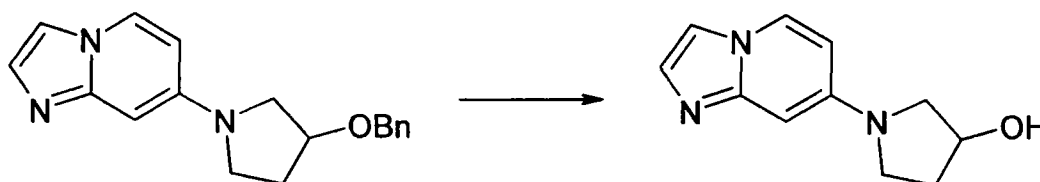
[0924]



[0925] 向 1-乙基-3-[3-(7-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-脲 (50mg, 0.14mmol, 1 当量) 于 CH₂Cl₂ (5ml) 中的溶液中添加 mCPBA (29mg, 0.17mmol, 1.2 当量) 且在室温下搅拌 12 小时。添加另一部分 mCPBA (29mg, 0.17mmol, 1.2 当量) 且在室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中添加 2N NaOH 且在 CH₂Cl₂ 与水之间分溶。将有机层干燥 (MgSO₄)、过滤且在真空中移除溶剂。将分离的所得油状物通过管柱色谱 (SiO₂) 以 10% MeOH : CH₂Cl₂ 洗脱纯化以提供呈黄色固体状的 N-氧化物 (7mg, 13%)。

[0926] 一般改质 D6-脱苄基作用

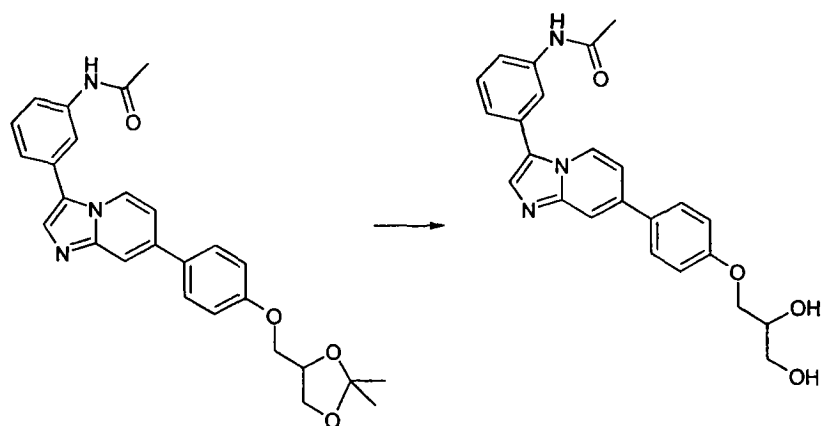
[0927]



[0928] 将 7-(3-苄基氧基吡咯烷-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶 (68mg, 0.23mmol) 溶解于 CH₂Cl₂ 中且冷却至 0℃。添加三甲基硅烷基碘 (41 μL, 1.3 当量), 随后将溶液温至室温且再搅拌 30 分钟。添加 MeOH (4ml, 过量) 且将反应混合物在减压下浓缩。将产物通过管柱色谱 (于 Et₂O 中的 0-80% MeOH) 纯化。MS: [M+H]⁺ 204。

[0929] 程序 D7

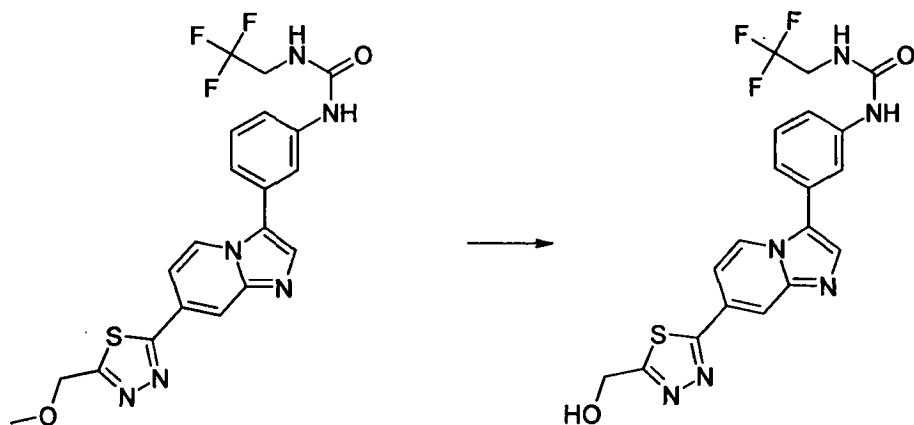
[0930]



[0931] 向 N-[(E)-3-{7-[4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-1-亚乙-(E)-基-丁-2-烯基]-乙酰胺 (0.24g, 0.52mmol) 于 MeOH(3ml) 中的溶液中添加 1M HCl (2ml), 在环境温度下搅拌 1 小时, 在减压下浓缩且通过制备型 LC 纯化以得到 0.06g 产物。MS: $[M+H]^+$ 418。

[0932] 程序 D8-脱甲基化

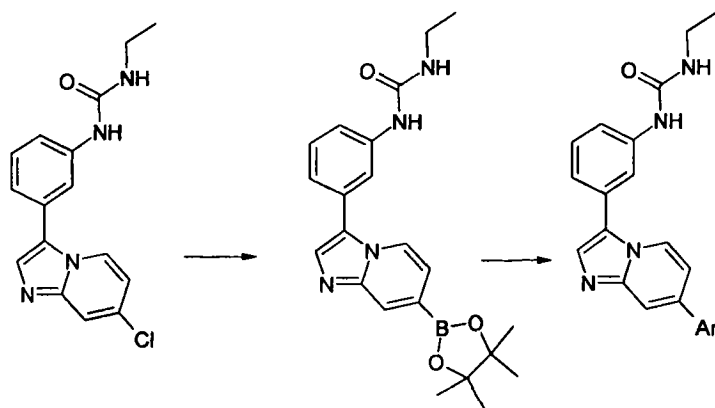
[0933]



[0934] 在 -78°C 下向 1-{3-[7-(5-甲氧基甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (280mg, 0.60mmol) 于 CHCl_3 (1ml) 中的溶液中添加 BBr_3 于 CH_2Cl_2 (1.84ml) 中的 1M 溶液。将反应搅拌 1 小时, 随后温至室温且随后通过倾入饱和碳酸氢盐溶液来中止。将所得固体滤出且以 CH_2Cl_2 和 EtOAc 洗涤, 随后通过制备型 HPLC 纯化以提供所需化合物 (5mg)。MS: $[M+H]^+$ 449。

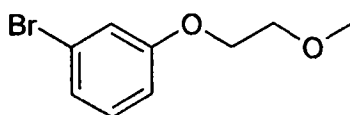
[0935] 7 位处的一般改质 E

[0936]



[0937] 程序 E1- 合成 1- 溴 -3-(2- 甲氧基 - 乙氧基) - 苯

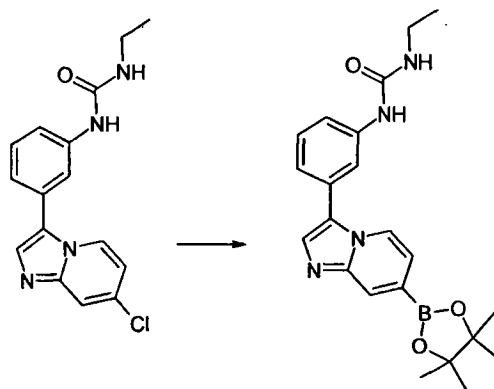
[0938]



[0939] 向 3- 溴苯酚 (0.865g, 5mmol) 于 MeOH(1.5ml) 中的溶液中添加 2- 溴乙基甲基醚 (0.56ml, 6mmol), 接着添加 K_2CO_3 (0.68g, 5mmol)。将混合物在 CEM 发现微波合成器 (50W) 中使用微波照射在 100℃ 下加热直至反应完成。将反应以乙醚稀释且过滤以移除固体, 将其再以乙醚洗涤。将滤液在减压下浓缩以得到 (0.8g) 产物。

[0940] 程序 E2- 使卤化物转化为硼酸

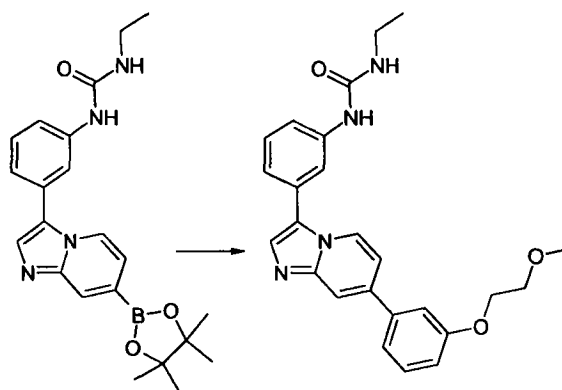
[0941]



[0942] 向 1-[3-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-乙基-脲 (0.258g, 0.82mmol) 于二噁烷 (5ml) 中的溶液中添加三环己基膦 (0.028g, 0.098mmol)、K0Ac (0.12g, 1.23mmol)、双(频那醇根基)硼 (0.23g, 0.9mmol) [反应通过使 N_2 鼓泡穿过来脱气], 接着添加 $Pd_2(dba)_3$ (0.038g)。将混合物在 80℃ 下加热过夜, 随后经 GFA 纸过滤, 以 CH_2Cl_2 洗涤且在减压下浓缩。将反应混合物以粗物质状态使用, 定量采用。

[0943] 程序 E3- 使用铃木反应使硼酸酯转化为芳基

[0944]



[0945] 向 1-乙基-3-{3-[7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲 (0.333g, 0.82mmol) 于二噁烷 (5ml) 和水 (2.5ml) 中的溶液中添加二环己基-(2',6'-二甲氧基-联苯-2-基)-膦烷 [S-PHOS] (0.038g, 0.0625mmol)、磷酸钾 (0.31g, 1.6mmol) [反应通过使 N_2 鼓泡穿过来脱气], 接着添加乙酸钯 II (0.008g, 0.04mmol)。将混合物在 80℃ 下加热 48 小时, 在减压下浓缩, 随后以 CH_2Cl_2 湿磨, 过滤且将

固体再以 CH_2Cl_2 洗涤。将滤液在减压下浓缩,通过制备型 HPLC 纯化得到不纯的产物。将混合物使用 SCX 滤筒经管柱处理以得到 (0.004g) 产物。MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ 431$ 。

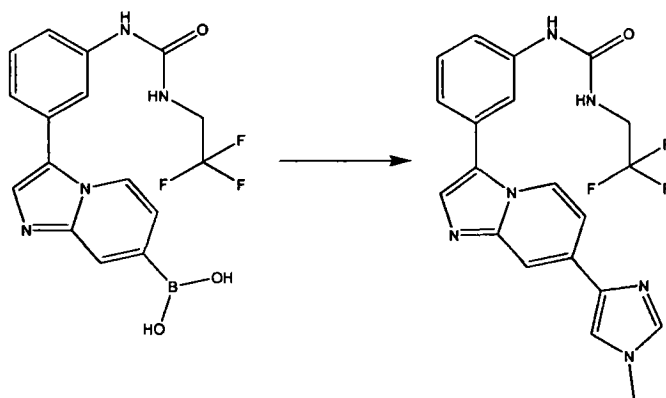
[0946] 程序 E3b- 铃木反应

[0947] 使用一般铃木反应 A4b 中描述的条件。

[0948] 程序 E3c-3-[7-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[0949] 程序 E3c 使用一般铃木反应 A4e 中描述的条件。

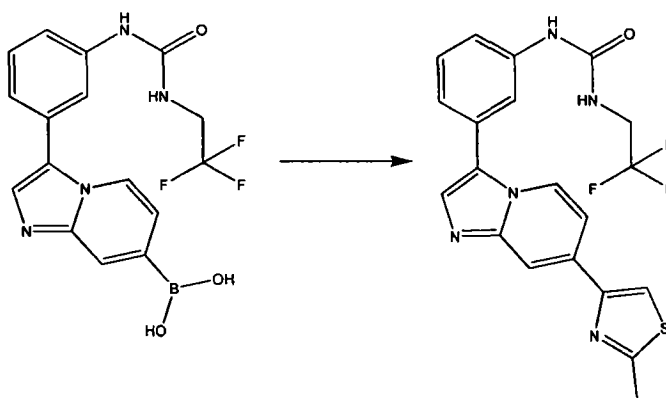
[0950]



[0951] 在 MW 管中,向 1-[3-(7-硼酸-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲的搅拌混合物 (0.15g, 0.39mmol) 中添加于二噁烷 (2ml) 中的 4-碘-1-甲基-1H-咪唑 (83mg, 0.39mmol)、SPHOS (6.5mg, 0.016mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7mg, 0.0076mmol), 接着添加于水 (1.2ml) 中的 K_3PO_4 (252mg, 1.18mmol)。将反应混合物在 CEM 发现微波合成器 (300W) 中在 120°C 下加热 1 小时。使混合物冷却,随后在 EtOAc/ H_2O 之间分溶,将有机层分离,干燥 (MgSO_4),过滤且在真空中移除溶剂。将残余物通过制备型 HPLC 纯化以提供所需产物 (8mg)。MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 415$ 。

[0952] 程序 E3d-1-3-[7-(2-甲基-噻唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[0953]

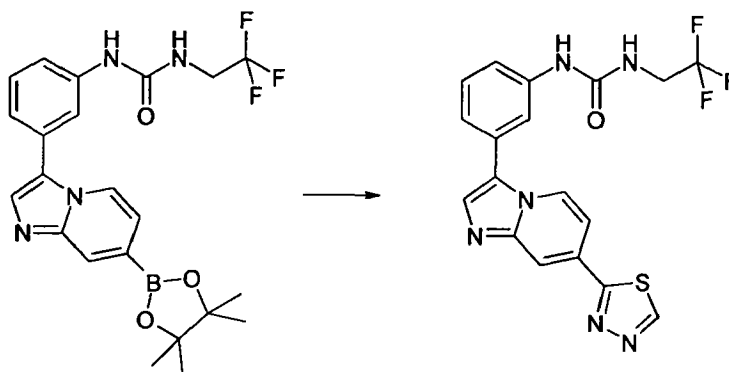


[0954] 向 1-[3-(7-硼酸-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (200mg, 0.26mmol)、4-溴-2-甲基噻唑 (61mg, 0.34mmol) 和 K_3PO_4 (168mg, 0.79mmol) 于二噁烷 (4ml) 和水 (1ml) 中的搅拌混合物中添加 PdCl_2dppf (19mg, 0.3mmol) [反应通过使 N_2 鼓泡穿过来脱气]。随后将反应混合物在 80°C 下加热 4 小时。使混合物冷却,随后在

EtOAc/H₂O 之间分溶,将有机层分离,干燥 (MgSO₄),过滤且在真空中移除溶剂。将残余物通过制备型 HPLC 纯化以提供所需产物 (26mg)。MS : [M+H]⁺ = 432。

[0955] 程序 E3e

[0956]

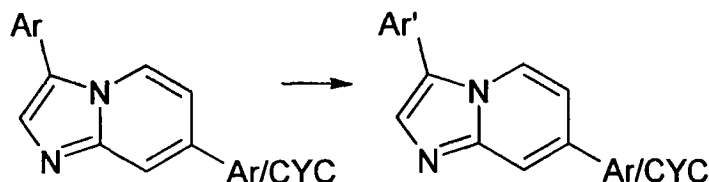


[0957] 向 1-{3-[7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (107mg, 0.23mmol) 和 2-溴-[1,3,4]噻二唑 (96mg, 0.58mmol) 于甲苯 (2ml)、正丁醇 (2ml) 和水 (0.5ml) 的混合物中的溶液中添加碳酸铯 (228mg, 0.7mmol)。将反应混合物去氧且添加四(三苯膦)钯 (81mg, 0.07mmol)。将反应混合物再次脱气且在 80℃ 下加热过夜。将混合物冷却,在 EtOAc 与 H₂O 之间分溶,将有机层分离,干燥 (MgSO₄),过滤且在真空中移除溶剂。将粗产物通过制备型 HPLC 纯化以得到 18mg 产物。MS : [M+H]⁺ 419。

[0958] 3 位处的一般改质 F

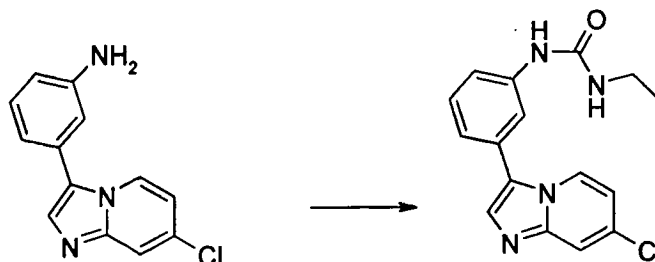
[0959] 咪唑并[1,2-a]吡啶的 3 位处的潜伏官能团可用于合成替代主结构。

[0960]



[0961] 程序 F1a-脲形成

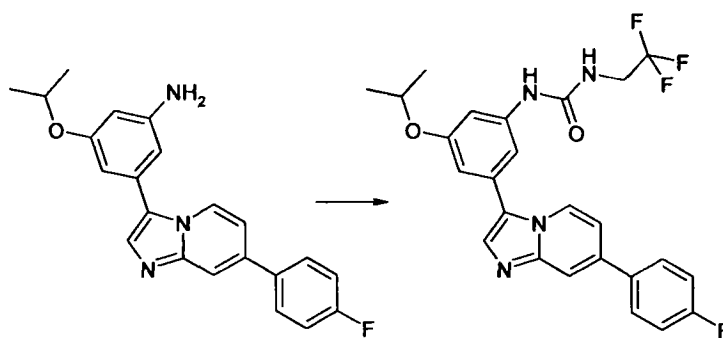
[0962]



[0963] 向 3-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基胺 [方法如程序 A3a 中描述] (1.9g, 7.8mmol) 于 THF (30ml) 中的溶液中逐滴添加三乙胺 (3.3ml, 23.4mmol) 和异氰酸乙酯 (0.93ml, 11.7mmol)。于 50℃ 下搅拌混合物 2 小时且在减压下蒸发混合物。将粗混合物在水与 EtOAc 之间分溶且将有机层相继以水和盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤且在减压下浓缩。将产物通过 Biotage (SiO₂, 以 50% EtOAc/汽油、EtOAc、10% MeOH/EtOAc 洗脱) 纯化以提供 1.1g 产物。

[0964] 程序 F1b-2 步脲形成

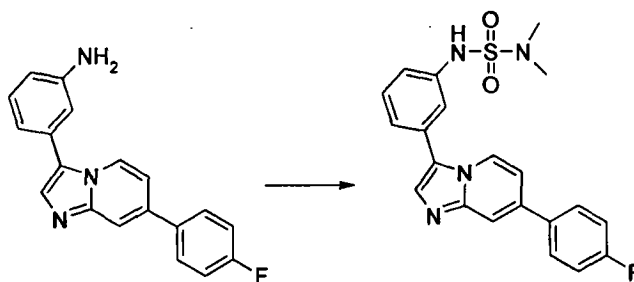
[0965]



[0966] 将 3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-5-异丙氧基-苯基胺 (90mg, 0.25mmol) 和氯甲酸对硝基苯基酯 (50mg, 0.25mmol) 于 DME (1.5ml) 中的混合物在 60°C 下加热 2 小时。冷却至室温之后, 添加 DIPEA (0.13ml, 0.75mmol) 和 2,2,2-三氟-乙基胺 (0.12ml, 1.50mmol) 且将混合物搅拌 3 天。将溶剂在真空中移除且将粗残余物通过逆相 HPLC 纯化。随后将所得物质使用 SCX 滤筒纯化以提供呈浅棕色固体状的产物。MS: $[M+H]^+$ 487。

[0967] 程序 F2-磺酰脲形成

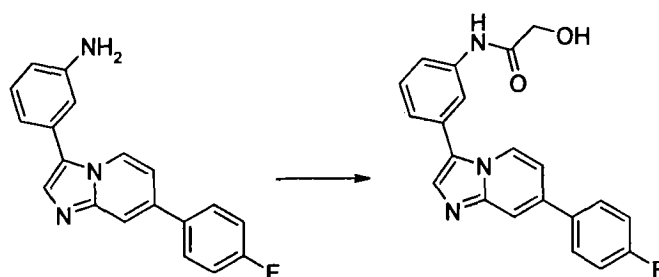
[0968]



[0969] 向 3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基胺 (100mg, 0.33mmol, 1.0 当量) 于 THF (3.3ml) 中的溶液中逐滴添加三乙胺 (0.14ml, 1.0mmol, 3.0 当量) 和二甲氨基磺酰基氯 (0.069ml, 0.5mmol, 1.5 当量)。将混合物在 60°C 下搅拌过夜且在减压下蒸发混合物。将粗混合物在水与 EtOAc 之间分溶且将有机层以盐水洗涤, 干燥 ($MgSO_4$) 且在减压下浓缩。将产物通过制备型 HPLC 纯化以提供 40mg 产物。

[0970] 程序 F3a-酰胺形成

[0971]

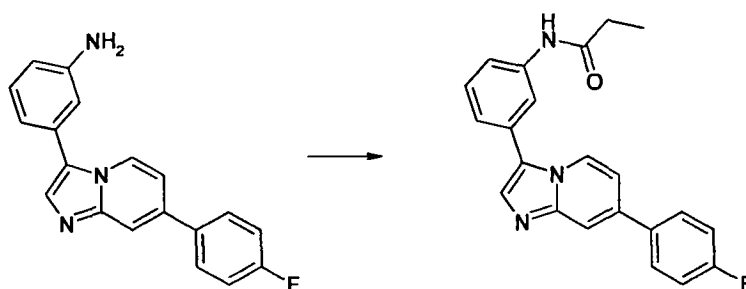


[0972] 向 3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基胺 (100mg, 0.33mmol, 1.0 当量) 和乙醇胺 (34 μ L, 0.4mmol, 1.2 当量) 于 DMF (2ml) 中的溶液中添加 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (70mg, 0.36mmol, 1.1 当量) 和 1-羟基苯并三

唑 (49mg, 0.36mmol, 1.1 当量)。于 60℃ 下搅拌反应混合物过夜。将溶剂移除且添加水以形成胶状物。添加乙酸乙酯以形成沉淀物, 将其过滤以提供所需化合物 (20mg)。

[0973] 程序 F3b- 酰胺形成

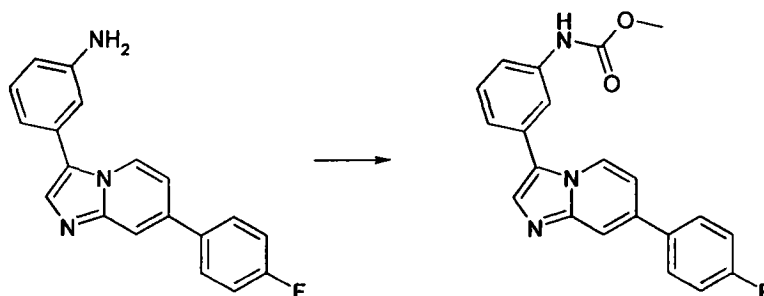
[0974]



[0975] 向 3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3-基]-苯基胺 (0.1g, 0.33mmol) 于 THF (3ml) 中的溶液中添加三乙胺 (0.09ml, 0.66mmol), 接着逐滴添加丙酰氯 (28 μ l, 0.33mmol)。将反应在室温下搅拌过夜, 随后在真空中移除溶剂。将残余物以 EtOAc 湿磨且滤出固体。将滤液蒸发缩减且将所得残余物以 MeOH 湿磨以提供所需产物。(0.04g)。MS : $[M+H]^+ = 360$ 。

[0976] 程序 F4- 胺基甲酸酯形成

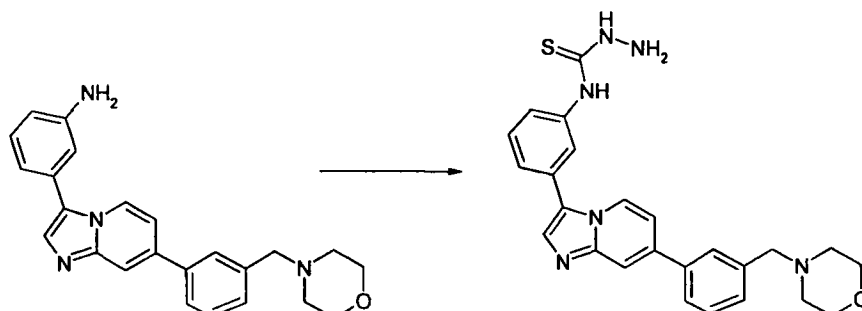
[0977]



[0978] 向 3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3-基]-苯基胺 (0.1g, 0.33mmol) 于 THF (3.3ml) 中的溶液中添加三乙胺 (0.138ml, 0.99mmol), 接着逐滴添加氯甲酸甲酯 (38 μ l, 0.50mmol)。将反应混合物在 60℃ 下搅拌过夜, 冷却且在真空中移除溶剂。将残余物在 EtOAc 与 H₂O 之间分溶, 将有机层分离, 干燥 (MgSO₄), 过滤且在真空中移除溶剂。将粗物质通过逆相 HPLC 纯化以提供产物 (33mg)。MS : $[M+H]^+ = 362$ 。

[0979] 程序 F5- 合成三唑 -3- 硫脲

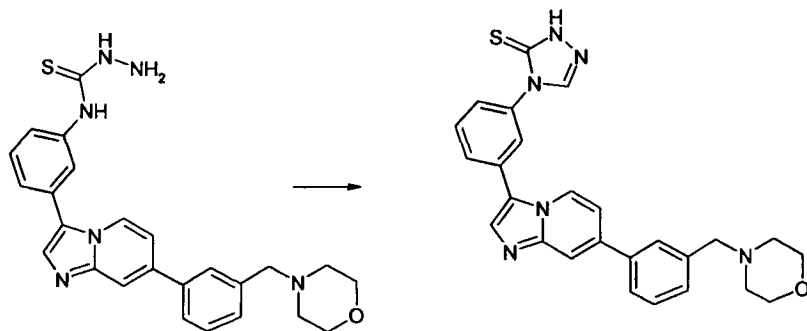
[0980]



[0981] 向 3-[7-(3-吗啉 -4-基甲基 - 苯基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3-基]-苯基胺 (0.25g, 0.65mmol) 于无水甲苯 (20ml) 中的悬浮液中添加 1,1'-硫羰基二-2(1h)-吡啶

酮 (0.51g, 0.65mmol), 搅拌且在 110℃ 下加热 1 小时。将反应冷却至环境温度, 以 CH_2Cl_2 稀释, 以水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤且在减压下浓缩以得到棕色油状物。将残余物溶解于 THF (4ml) 中, 在冰浴中冷却且以水合肼 (0.05ml, 9.7mmol) 处理。在完成添加之后, 将反应在此温度下搅拌 15 分钟且在减压下浓缩。此物质在未经进一步纯化的情况下用于以下步骤。

[0982]

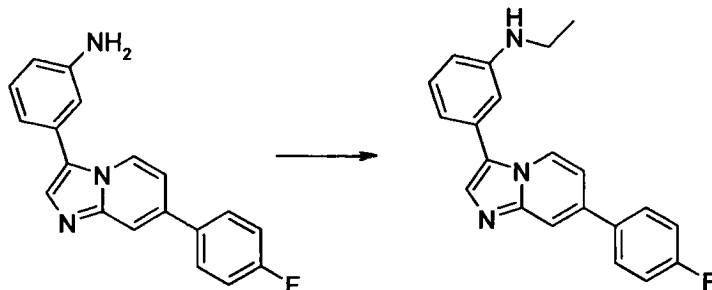


[0983] 向氨基硫脲 (0.305g, 0.66mmol) 于无水 DMF (5ml) 中的溶液中逐滴添加氯磷酸二乙酯 (0.23ml, 1.58mmol) 以使得内部温度保持 $< 25^\circ\text{C}$ 。在 30 分钟之后再添加氯磷酸二乙酯。将反应混合物倾入 H_2O 中且以 EtOAc 萃取。将水性洗脱部分在减压下浓缩, 将残余物以热乙醇湿磨, 且将固体滤出。将滤液在减压下浓缩且通过制备型 HPLC 纯化以得到 0.08g 产物。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 469$ 。

[0984] 此反应也可用以合成替代环化产物氨基-噻二唑。

[0985] 程序 F6-还原性胺化

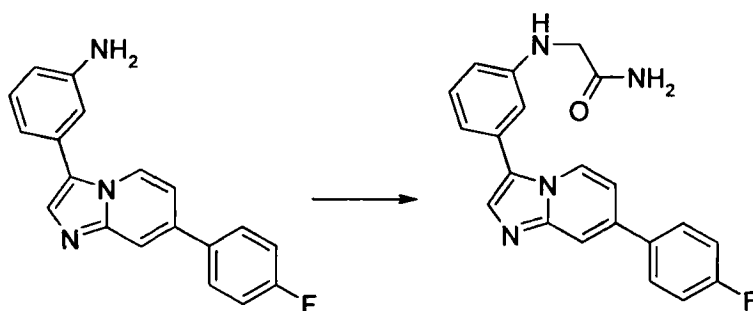
[0986]



[0987] 向 3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]-苯基胺 (100mg, 0.33mmol, 1.0 当量) 于甲苯 (30ml) 和甲醇 (10ml) 中的溶液中添加乙醛 ($17\mu\text{l}$, 0.40mmol, 1.2 当量)。于室温下搅拌反应混合物 3 小时且在减压下移除溶剂。将所得粗亚胺溶解于乙醇和甲醇 (1 : 1, 30ml) 中且逐份添加氢硼化钠 (20mg, 0.5mmol, 1.5 当量)。将反应混合物搅拌过夜且在真空中移除溶剂。通过添加 2N NaOH 水溶液 (20ml) 来极缓慢地中止反应。添加乙酸乙酯且将各层分离。将有机层以盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且在减压下浓缩。将化合物通过制备型 HPLC 纯化以提供所需化合物。

[0988] 程序 F7-烷基化

[0989]

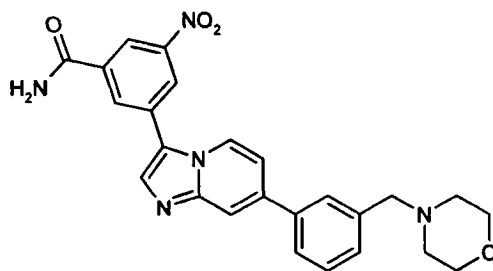


[0990] 向 3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基胺 (100mg, 0.33mmol) [方法如程序 A3a 中描述] 于 EtOH (0.5ml) 中的溶液中添加 2-氯-乙酰胺 (30mg, 0.33mmol) 和无水乙酸钠 (54mg, 0.66mmol)。将反应在 78℃ 下加热 18 小时。将反应混合物以 MeOH 湿磨且滤出所得固体。将固体再通过逆相 HPLC 纯化以提供所需产物 (7mg)。MS : [M+H]⁺361。

[0991] 一般程序 H- 合成在咪唑并[1,2-a]吡啶的 3 位经三取代的苯类似物

[0992] 程序 H1 : 3-[7-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-5-硝基-苯甲酰胺

[0993]

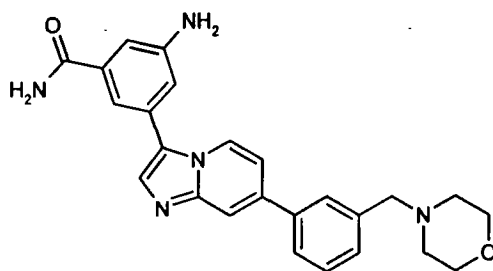


[0994] 使用一般路径 A 程序 A3b, 以 (3-氨基羰基-5-硝基苯基) 硼酸替代 3-氨基苯硼酸来制备。MS : [M+H]⁺458。

[0995] 程序 H2 :

[0996] 3-氨基-5-[7-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯甲酰胺

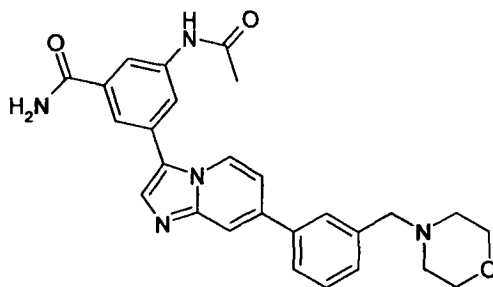
[0997]



[0998] 将 Pd(OH)₂ (30mg)、3-[7-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-5-硝基-苯甲酰胺 (135mg)、2N HCl (0.15ml) 和 HCO₂NH₄ (150mg, 2.4mmol) 于 EtOH/H₂O (4 : 1, 5ml) 中的混合物搅拌且在 N₂ 下在 90℃ 下加热 90 分钟。冷却至室温之后将混合物以 MeOH 稀释且装载至 SCX 滤筒上。将其相继以 MeOH 和 2M NH₃-MeOH 洗涤, 以得到标题化合物 (90mg, 胶状物)。MS : [M+H]⁺428。

[0999] 程序 H3 : 3-乙酰基氨基-5-[7-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯甲酰胺

[1000]



[1001] 在 N_2 下、在室温下将 3-氨基-5-[7-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯甲酰胺 (90mg)、AcOH (29 μ L, 0.5mmol)、1-羟基苯并三唑 (68mg, 0.5mmol) 和 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (96mg, 0.5mmol) 于无水 DMF (2ml) 中的混合物搅拌 24 小时。将混合物在 CH_2Cl_2/H_2O 之间分溶。将各层分离且将水层装载至 SCX 滤筒上。将其相继以 MeOH 和 2M NH_3 -MeOH 洗涤。将 NH_3 -MeOH 洗脱部分蒸发且将残余物通过制备型 HPLC 纯化以得到标题化合物 (40mg, 固体)。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): 10.26 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.07 (2H, brs), 7.99 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.81-7.72 (2H, m), 7.54-7.43 (2H, m), 7.43-7.34 (2H, m), 3.66-3.54 (6H, m), 2.47-2.36 (4H, m), 2.11 (3H, s)。

[1002] 程序 H4: N-(3-氨基-5-[7-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基)-乙酰胺

[1003] 其如一般程序 H 步骤 H1 和 H3 中所描述, 在步骤 1 中以 3-氨基-5-氰基苯基硼酸替代 3-氨基羰基-5-硝基苯基硼酸来制备。

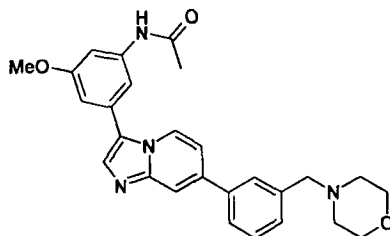
[1004] ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): 10.45 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.12 (1H, t), 8.08 (1H, t), 8.01

[1005] (1H, brs), 7.94 (1H, s), 7.88 (1H, t), 7.82-7.72 (2H, m), 7.49 (1H, t), 7.44-7.35 (2H, m), 3.67-

[1006] 3.54 (6H, m), 2.47-2.36 (4H, m), 2.13 (3H, s)。

[1007] 程序 H5: N-(3-甲氧基-5-[7-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基)-乙酰胺

[1008]

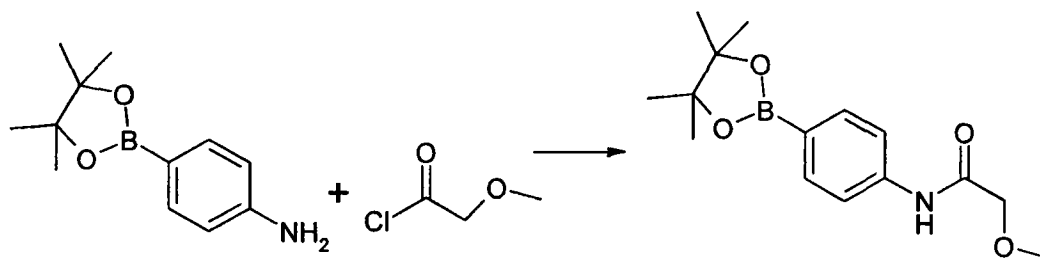


[1009] 其如实例 H 步骤 H1、H2 和 H3 中所描述, 在步骤 1 中以 3-甲氧基-5-硝基-苯基硼酸频那醇酯 (I8) 替代 3-氨基羰基-5-硝基苯基硼酸来制备。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): 10.11 (1H, s), 8.64 (1H, d), 7.97 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.78-7.73 (2H, m), 7.51-7.45 (2H, m), 7.40-7.36 (2H, m), 7.33 (1H, t), 6.93 (1H, dd), 3.83 (3H, s), 3.63-3.55 (6H, m), 2.41 (4H, s), 2.08 (3H, s)。

[1010] 程序 I- 合成硼酸和酯

[1011] 硼酸 I1[1012] 2-甲氧基-N-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-乙酰胺

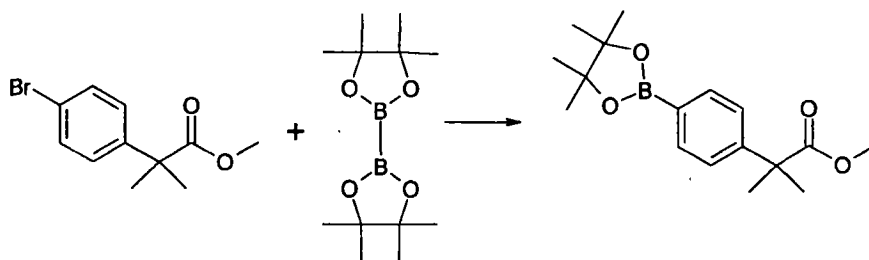
[1013]



[1014] 向 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基胺 (1g, 4.56mmol) 于 THF (20ml) 中的溶液中逐滴添加三乙胺 (0.95ml, 6.84mmol) 和甲氧基乙酰基氯 (0.417ml, 4.56mmol), 将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物以 EtOAc 稀释且相继以水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤且在真空中浓缩以得到呈橙色油状的产物 (1.2g)。

[1015] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292[1016] 硼酸 I2[1017] 2-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-丙酸甲酯

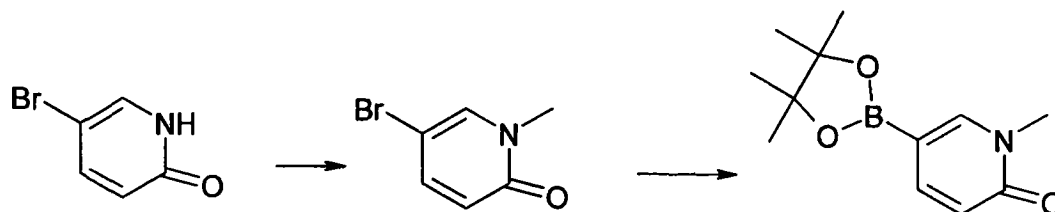
[1018]



[1019] 向 4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-2,2'-双-[1,3,2]二氧硼戊环 (0.74g, 2.91mmol) 于二噁烷 (4ml) 中的溶液中添加 2-(4-溴-苯基)-2-甲基-丙酸甲酯 (0.5g, 1.94mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯 (II) (80mg, 0.97mmol)、dppf (40mg, 0.07mmol) 和乙酸钾 (0.596g, 6.07mmol) 且在 80℃ 下加热过夜。将反应混合物以 EtOAc 稀释且相继以水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤且在真空中浓缩以得到呈棕色油状的产物 (0.7g)。

[1020] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305。[1021] 硼酸 I3[1022] 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-1H-吡啶-2-酮

[1023]



[1024] 向 5-溴-1H-吡啶-2-酮 (4g, 22.9mmol) 于 DME (40ml) 中的溶液中添加

K_2CO_3 (6.36, 45.7mmol) 和 MeI (2.84ml, 45.7mmol), 将所得混合物在 80℃ 下加热 2 小时, 使其冷却过夜。将反应过滤且将固体以 DME 洗涤。将滤液在真空中浓缩以得到油状物, 将其在 EtOAc 与水之间分溶, 将有机物以盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 过滤且在真空中浓缩以得到呈油状的产物 (2.98g), 其在静置时结晶。

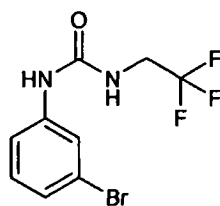
[1025] 向 4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧硼戊环 (0.88g, 3.46mmol) 于二噁烷 (40ml) 中的溶液中添加 5-溴-1-甲基-1H-吡啶-2-酮 (0.5g, 2.65mmol)、[反应通过使氮气鼓泡穿过来脱气][1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II) (59mg, 0.080mmol)、dppf (88mg, 0.16mmol) 和乙酸钾 (0.77g, 7.84mmol) 且在 80℃ 下加热历时周末。将反应混合物以 EtOAc 稀释且相继以水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤且在真空中浓缩以得到呈棕色油状的产物且可在未经纯化的情况下使用, 或者可通过管柱色谱使用 Biotage、使用 EtOAc 作为洗脱剂纯化以得到纯产物 (0.173g)。MS: $[M+H]^+$ 224。

[1026] 硼酸 I6

[1027] 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1028] 步骤 1: 1-(3-溴-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

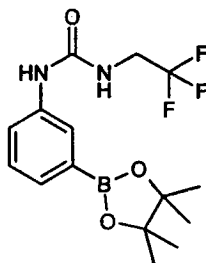
[1029]



[1030] 在 N_2 下、在 0℃ 下将异氰酸 3-溴苯基酯 (1.0ml, 8.1mmol) 缓慢添加至 2,2,2-三氟乙基胺 (3.2ml, 40mmol) 于 THF (10ml) 中的搅拌溶液中。1 小时之后, 使反应温至室温且在此温度下保持 16 小时。在真空中移除挥发物以得到标题化合物 (2.5g, 固体)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 9.00 (1H, s), 7.86 (1H, t), 7.33 (1H, ddd), 7.26 (1H, t), 7.18 (1H, ddd), 6.89 (1H, t), 4.03-3.92 (2H, m)。

[1031] 步骤 2: 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1032]



[1033] 将 1-(3-溴-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (2.1g, 7.1mmol)、双(频那醇根基)二硼 (3.6g, 14mmol) 和 KOAc (2.1g, 21mmol) 于无水 DMSO (7ml) 中的混合物通过排空 / 以 N_2 再填充来去氧 ($\times 3$)。添加 $PdCl_2 \cdot dppf$ (512mg, 0.7mmol) 且将混合物再次去氧 ($\times 2$), 随后搅拌且在 N_2 下、在 100℃ 下加热 3 小时。使反应冷却至室温且随后在此温度下保持静置 18 小时。将混合物在 EtOAc/ H_2O 之间分溶, 随后经 Celite® 过滤。将各层分离且将水层以

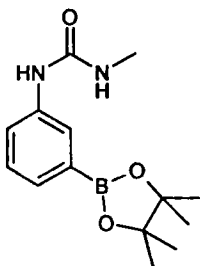
EtOAc 萃取 (×1)。将经合并的有机萃取物以水 (×1)、盐水 (×1) 洗涤, 随后干燥 (MgSO₄), 过滤且蒸发。将残余物以汽油湿磨以得到标题化合物 (2.6g, 固体)。

[1034] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : 7.65 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.37 (1H, t), 6.64 (1H, brs), 5.20 (1H, brs), 3.99-3.86 (2H, m), 1.35 (12H, s)。

[1035] 硼酸 17

[1036] 1-甲基-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲

[1037]

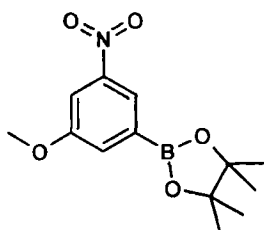


[1038] 如对于 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟乙基)-脲 (I6) 所描述, 在步骤 1 中以 THF (2M) 中的甲胺替代 2,2,2-三氟乙基胺来制备。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : 7.59-7.53 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.34 (1H, t), 2.83 (3H, s), 1.33 (12H, s)。

[1039] 硼酸 18

[1040] 3-甲氧基-5-硝基-苯基硼酸频那醇酯

[1041]

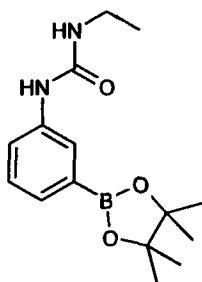


[1042] 将 1-溴-3-甲氧基-5-硝基-苯 (387mg, 1.7mmol)、双(频那醇根基)二硼 (850mg, 3.3mmol) 和 KOAc (490mg, 5.0mmol) 于无水 DMSO (3.5ml) 中的混合物通过排空 / 以 N₂ 再填充来去氧 (×3)。添加 PdCl₂ ddpf (61mg, 0.08mmol) 且将混合物再次去氧 (×3), 随后搅拌且在 N₂ 下、在 100℃ 下加热 16 小时。冷却至室温之后, 将混合物在 EtOAc/H₂O 之间分溶, 随后经 Celite ® 过滤。将各层分离且将水层以 EtOAc 萃取 (×1)。将经合并的有机萃取物以盐水洗涤 (×1), 随后干燥 (Na₂SO₄), 过滤且蒸发。将残余物通过二氧化硅色谱 (5 → 40% EtOAc/汽油) 纯化以得到标题化合物 (185mg, 固体 - 在以汽油湿磨之后)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : 8.23 (1H, d), 7.79 (1H, t), 7.62 (1H, d), 3.90 (3H, s), 1.36 (12H, s)。

[1043] 硼酸 19

[1044] 1-乙基-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲

[1045]

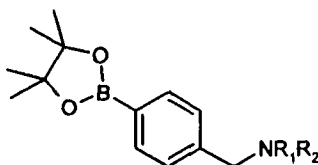


[1046] 向 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯胺 (30g, 137mmol, 1.0 当量) 于 THF (300ml) 中的溶液中添加三乙胺 (58ml, 410mmol, 3.0 当量) 和异氰酸乙酯 (16.3ml, 205mmol, 1.5 当量)。将反应温至 60℃ 历时 2 小时。将反应冷却至室温且以乙醚 (600ml) 稀释。将沉淀物过滤且将固体以乙醚洗涤以提供所需产物 34g。

[1047] 硼酸 I10-I13

[1048] 1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苄基]-胺

[1049]



[1050] 在室温下, 将 K_2CO_3 (2eq)、胺 (1.25eq) 和 (4-溴甲基苯基) 硼酸频那醇酯 (1eq) 于无水 DMF (1ml/mmol) 中的混合物搅拌 20 小时。将混合物在 Et_2O/H_2O 之间分溶。将有机层以水 ($\times 1$)、盐水 ($\times 1$) 洗涤, 随后干燥 (Na_2SO_4), 过滤且蒸发以得到标题化合物。

[1051]

	胺	产物名称	MS: $[M+H]^+$
编号		1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苄基]-氮杂环丁烷	274
I11		1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苄基]-吡咯烷	288

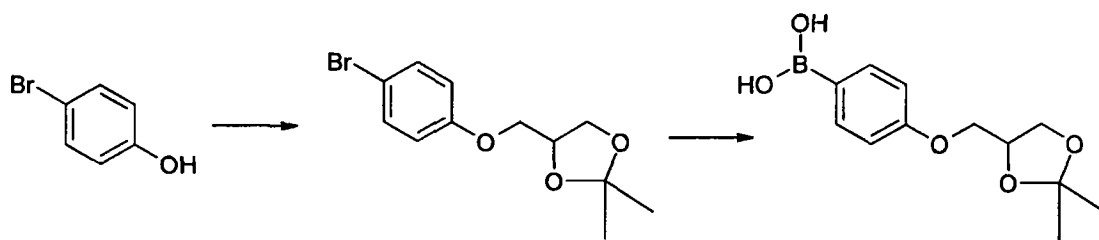
[1052]

		-2-基)-苄基]-吡咯烷	
I12		1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苄基]-哌嗪	317
I13		(±)-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苄基]-3-甲基-哌啶-3-甲酸乙酯	388

[1053] 硼酸 I14

[1054] 4-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苄基-硼酸

[1055]



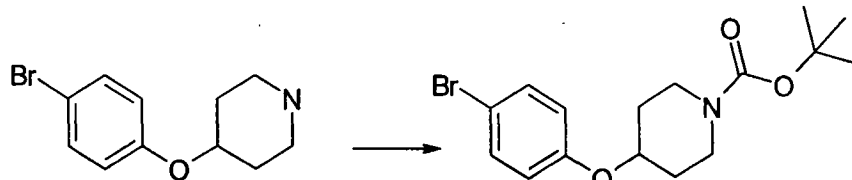
[1056] 向 4-溴苯酚 (865mg, 5.0mmol, 1.0 当量) 于 DMF (10ml) 中的溶液中逐份添加氢氧化钠 (200mg, 5.0mmol, 1.0 当量)。逐滴添加 4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环 (0.78ml, 5.5mmol, 1.1 当量)。将反应混合物加热至 70℃ 过夜。将反应混合物冷却至室温, 添加甲醇 (10ml) 且在减压下移除溶剂。将粗混合物于乙酸乙酯与水之间分溶且将各层分离。将有机层以水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且在减压下浓缩。将粗混合物通过管柱色谱 (以 4% EtOAc-汽油洗脱, 在 220nm 下扫描) 纯化以提供 1.0g 所需物质 (71%)。

[1057] 在 -78℃ 下、在氮气下向芳基溴化物 (1.0g, 3.6mmol, 1.0 当量) 于 THF (10ml) 中的溶液中逐滴添加 n-BuLi (2.25ml 的于己烷中的 1.6M 溶液, 3.6mmol, 1.0 当量)。15 分钟之后经 15 分钟缓慢添加硼酸三甲酯的溶液 (1.3ml, 12.3mmol, 3.5 当量)。将反应混合物温至室温过夜。将溶剂在真空下移除。将混合物以乙醚和索任生缓冲液 (Sorenson's Buffer) (pH5.5- Na_2HPO_4 和 KH_2PO_4 的水溶液) 分溶。将水层以乙醚萃取 (3×) 且将经合并的有机层以水、盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤且在减压下浓缩以得到无色固体 (852mg, 94%)。

[1058] 硼酸 I15

[1059] 步骤 1: 4-(4-溴-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯

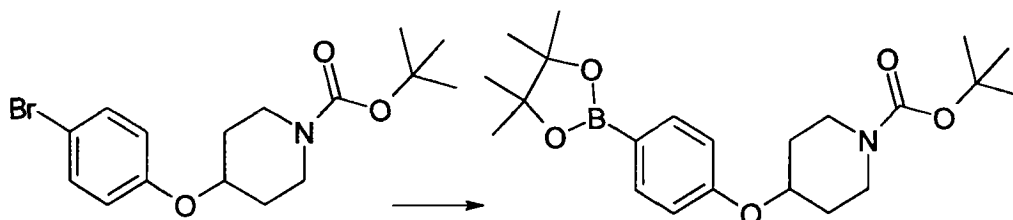
[1060]



[1061] 向 4-(4-溴-苯氧基)-哌啶 (1g, 3.9mmol) 于二噁烷 (20ml)、水 (20ml) 中的溶液中添加 Na_2CO_3 (1.6g, 18.9mmol) 和 $(\text{BOC})_2\text{O}$ (1.3g, 5.9mmol)。将反应在环境温度下搅拌 48 小时, 在减压下移除溶剂且将残余物在 EtOAc 与水之间分溶, 分离各层。将有机层以盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 且在减压下浓缩以得到 (1.2g) 产物。

[1062] 步骤 2: 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯氧基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1063]



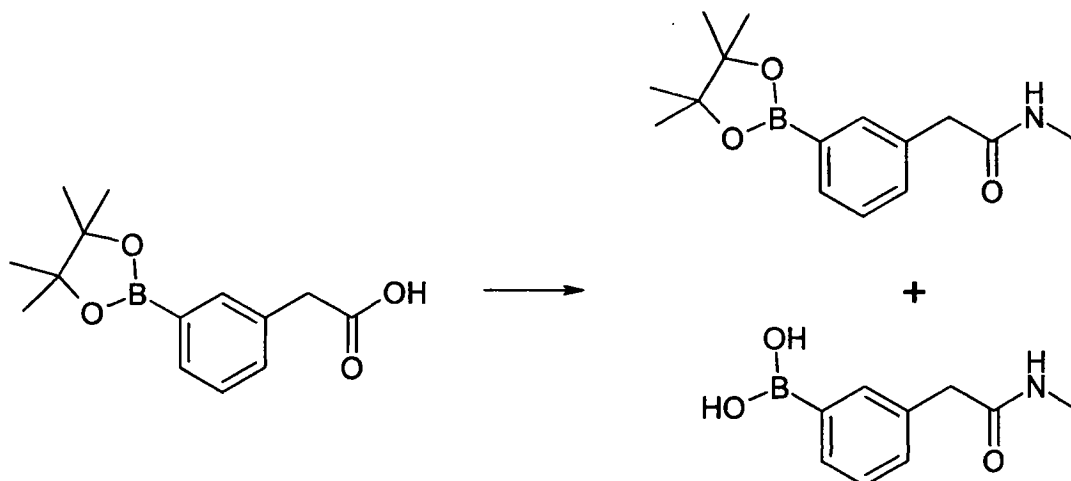
[1064] 向 4-(4-溴-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1g, 2.8mmol) 于二噁烷 (25ml) 中的溶液 [反应通过使氮气鼓泡穿过来脱气] 中添加双(频那醇根基)二硼 (0.93g, 36.5mmol)、KOAc (0.83g, 84.5mmol)、 PdCl_2dppf (0.061g, 0.84mmol) 和 dppf (0.092g, 0.16mmol) 且随后

将混合物搅拌且在 80℃ 下加热 16 小时。冷却至室温之后将混合物在 EtOAc/H₂O 之间分溶，将有机层以盐水洗涤，干燥 (MgSO₄)，过滤且在减压下浓缩以得到 (1.06g) 产物。MS : [M+H]⁺ 无质谱离子，以粗物质状态使用。

[1065] 硼酸 I18

[1066] N-甲基-2-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-乙酰胺

[1067]

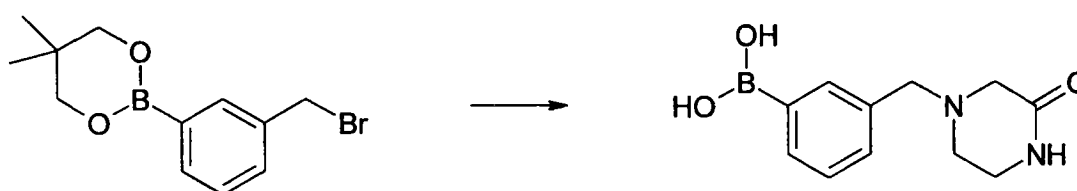


[1068] 向 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]乙酸 (0.60g, 2.28mmol) 于 DMF (15ml) 中的溶液中添加 1-羟基苯并三唑 (0.37g, 2.73mmol) 和 TBTU 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲阳离子四氟硼酸盐 (0.88g, 2.73mmol) 于 DMF (15ml) 中的溶液。添加三乙胺 (0.95ml) 和甲胺 (1.2ml) 且将反应混合物在室温下保持搅拌 18 小时。将反应混合物在真空中浓缩且使用逆相色谱纯化以提供硼酸酯/酸的混合物，其以粗物质状态使用。MS : [MH⁺] 276 (酯), [MH⁺] 193 (酸)。

[1069] 硼酸 I19

[1070] (3-甲基哌嗪酮)苯基硼酸

[1071]



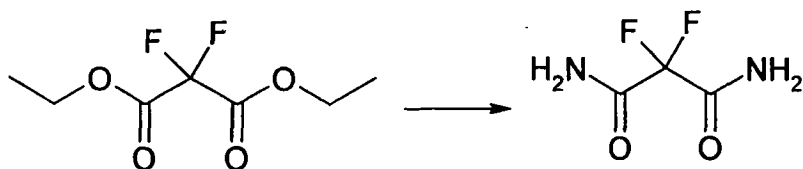
[1072] 向哌嗪-2-酮 (0.2g, 2mmol) 于无水 THF/DMSO (10ml : 2.5ml) 中的溶液中添加 (3-溴甲基苯基)硼酸、新戊二醇酯 (0.45g, 1.6mmol)、NaHCO₃ (0.34g, 4mmol) 和 NaI (0.01g, 0.74mmol)。将反应混合物在回流下加热 12 小时，冷却且穿过 C18 逆相色谱柱以提供无色胶状物，其以粗物质状态使用。MS : [MH⁺] 235。

[1073] 硼酸酯 I20

[1074] 1-(3-氨基-2,2-二氟-丙基)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲

[1075] 步骤 1 :

[1076]



[1077] 在氮气氛围下向二氟丙二酸二乙酯 (5g, 25.5mmol, 1 当量) 于甲醇 (15ml) 中的溶液中添加于甲醇中的 7N 氨溶液 (14.3ml, 101.9mmol, 4 当量)。在完成反应后将混合物在减压下浓缩。将粗混合物以汽油湿磨以提供呈白色固体状的 2,2-二氟-丙二酰胺 3.44g (98%)。

[1078] 步骤 2:

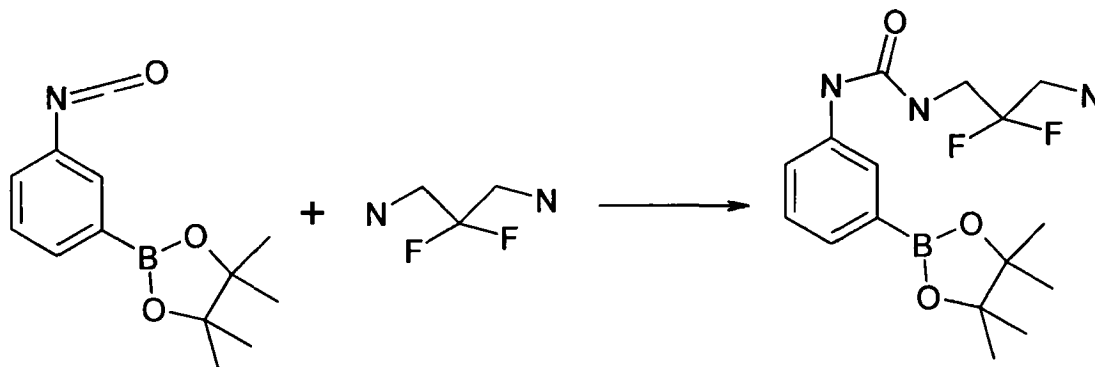
[1079]



[1080] 向于 THF (26ml) 中的 2,2-二氟-丙二酰胺 (1.34g, 9.7mmol) 中添加 BH₃·THF [于 THF 中的 1M] (58ml, 58mmol)。将反应混合物在 45℃ 下伴以搅拌加热过夜, 在冰浴中冷却, 以 2M HCl (26ml) 处理, 搅拌 30 分钟, 在减压下浓缩且与 MeOH 一起再蒸发 (3×), 以 EtOH 湿磨, 过滤且干燥以得到 2,2-二氟-丙烷-1,3-二胺 (0.92g)。MS: [M+H]⁺111。

[1081] 步骤 3:

[1082]

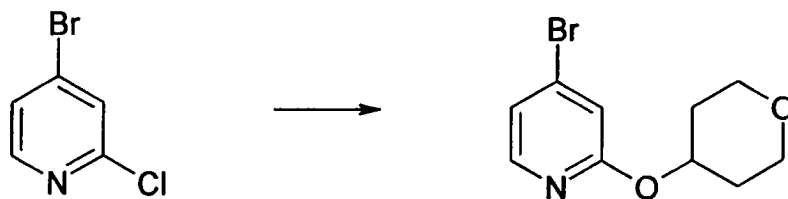


[1083] 向 2-(3-异氰酸根基苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环、频那醇酯 (0.135g, 0.55mmol) 于 THF (15ml) 中的悬浮液中添加 2,2-二氟-丙烷-1,3-二胺 (0.4g, 2.2mmol) 和三乙胺 (1.5ml, 11mmol), 在环境温度下搅拌直至反应完成。将固体滤出, 以 THF 洗涤, 将滤液在减压下浓缩且干燥以得到标题化合物, 以粗物质状态使用。MS: [M+H]⁺356。

[1084] 硼酸 I21

[1085] 2-(四氢-吡喃-4-基氧基)-4-吡啶基硼酸

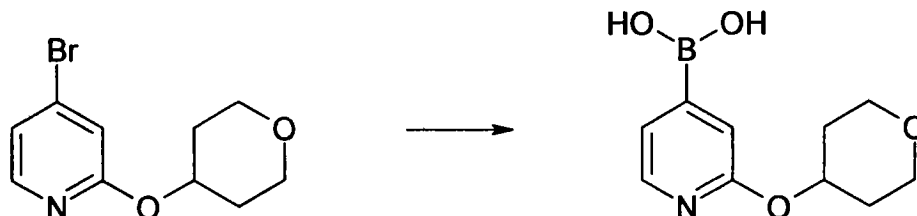
[1086]



[1087] 在 0℃ 下, 向 NaH (0.4g, 10mmol) 于 THF (20ml) 中的悬浮液中添加 4-羟基四氢吡喃

(1.02ml, 10mmol)。将反应混合物温至室温且搅拌 30 分钟, 随后逐滴添加 4-溴-2-氯吡啶 (0.89ml, 8.0mmol)。将反应混合物搅拌 18 小时, 随后以 EtOH(1ml) 中止, 在 CH₂Cl₂ 与 H₂O 之间分溶且以 CH₂Cl₂ 萃取 (×2)。将有机物合并, 干燥 (MgSO₄) 且在真空中移除溶剂。通过管柱色谱纯化以提供 4-溴-2-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶。MS : [MH]⁺ 258, 260。

[1088]

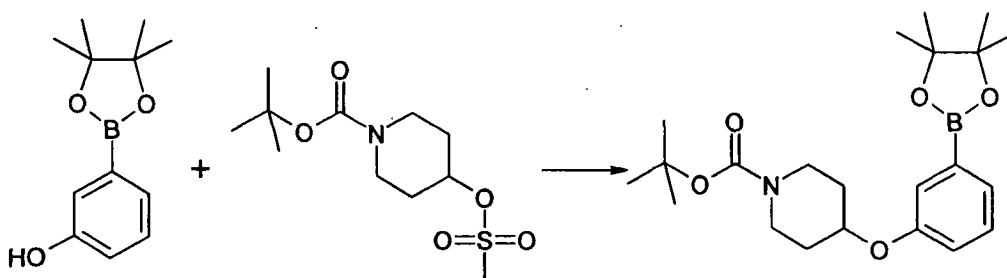


[1089] 向于 DMSO(5ml) 中的 4-溴-2-(四氢-吡喃-4-基氧基)-吡啶 (0.2g, 0.77mmol) (通过使 N₂ 鼓泡穿过来脱气) 中添加 4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧硼戊环 (0.39g, 1.55mmol) 和乙酸钾 (0.27g, 2.31mmol)。添加 PdCl₂ddpf (0.028g, 0.04mmol), 将反应混合物再次脱气且随后在 100℃ 下加热 5 小时。将化合物穿过 C18 逆相色谱柱以提供所需产物, 其以粗物质状态使用。MS : [MH]⁺ 224。

[1090] 硼酸 I22

[1091] 4-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯氧基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1092]

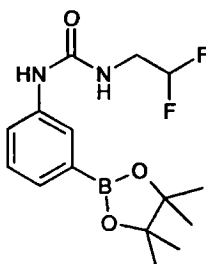


[1093] 向 3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯酚 (10.0g, 45.4mmol, 1.0 当量) 于 NMP(100ml) 中的溶液中添加 Cs₂CO₃ (44.4g, 136.3mmol, 3.0 当量) 和 4-甲烷磺酰基氧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (19.0g, 68.2mmol, 1.5 当量)。将反应混合物加热至 80℃ 且监控直至完成。将反应混合物冷却至室温, 以水稀释且以 EtOAc 萃取。将有机层连续地以 2N KOH、水、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤且在减压下浓缩。将目标分子通过管柱色谱 (SiO₂)、以 5 → 30% EtOAc-汽油纯化以提供无色液体 (9.5g), 其在静置时结晶。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : 7.42(1H, d), 7.37(1H, d), 7.31(1H, t), 7.03(1H, dd), 4.61-4.49(1H, m), 3.76-3.62(2H, m), 3.47-3.32(2H, m), 1.99-1.86(2H, m), 1.86-1.70(2H, m), 1.49(9H, s)。

[1094] 硼酸酯 I24

[1095] 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2-二氟-乙基)-脲

[1096]

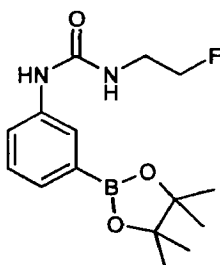


[1097] 其如程序 I6 中描述,以 2,2-二氟乙基胺替代 2,2,2-三氟乙基胺来制备。¹H NMR(400MHz, CDCl₃):7.64-7.53(2H, m),7.48(1H, d),7.35(1H, t),6.46(1H, s),5.88(1H, tt),3.61(2H, td),1.34(12H, s)。

[1098] 硼酸酯 I25

[1099] 1-(2-氟-乙基)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脒

[1100]

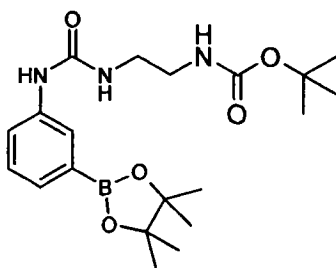


[1101] 其如程序 I6 中描述,以 2-氟乙基胺替代 2,2,2-三氟乙基胺来制备。¹H NMR(400MHz, CDCl₃):7.60(1H, s),7.55(1H, d),7.50(1H, d),7.34(1H, t),4.51(2H, dt),3.56(2H, dt),1.33(12H, s)。

[1102] 硼酸酯 I26

[1103] (2-(3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脒基)-乙基)-氨基甲酸叔丁酯

[1104]

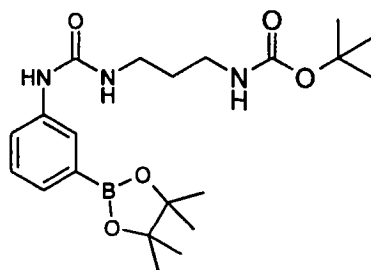


[1105] 其如程序 I6 中描述,以 (2-氨基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯替代 2,2,2-三氟乙基胺来制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):8.59(1H, s),7.77(1H, s),7.47(1H, dt),7.26-7.17(2H, m),6.84(1H, t),6.16(1H, t),3.18-3.07(2H, m),3.07-2.95(2H, m),1.39(9H, s),1.29(12H, s)。

[1106] 硼酸酯 I27

[1107] (3-(3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脒基)-丙基)-氨基甲酸叔丁酯

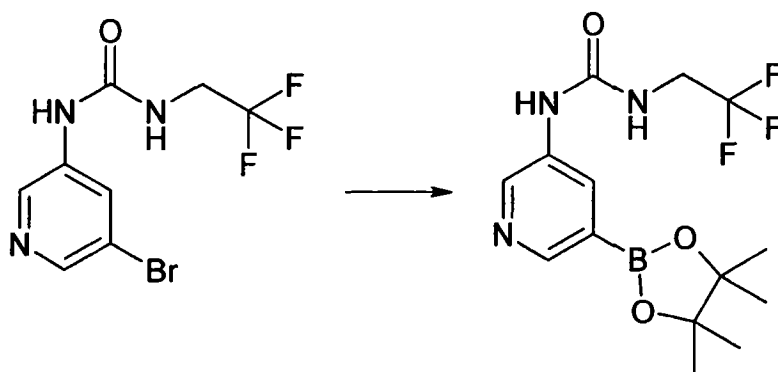
[1108]



[1109] 在 N_2 下、在室温下将 (3-氨基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯 (0.79ml, 4.5mmol) 缓慢添加至 2-(3-异氰酸根基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼戊环 (1g, 4.1mmol) 于无水 THF (8ml) 中的搅拌溶液中。16 小时之后, 将挥发物在真空中移除且将残余物在 EtOAc/ H_2O 之间分溶。将有机层以盐水洗涤 ($\times 1$), 随后干燥 (Na_2SO_4), 过滤且蒸发以得到呈无色固体状的标题化合物 (1.6g)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : 8.52 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.47 (1H, dt), 7.25-7.17 (2H, m), 6.80 (1H, t), 6.08 (1H, t), 3.13-3.02 (2H, m), 3.02-2.89 (2H, m), 1.57-1.48 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.29 (12H, s)。

[1110] 硼酸酯 I28 : 1-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼戊环-2-基)-吡啶-3-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1111]

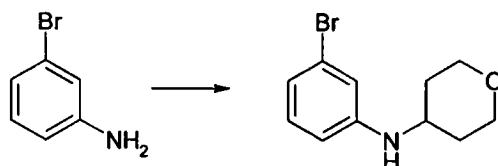


[1112] 向于无水 DMSO (3mL) 中的 1-(5-溴-吡啶-3-基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (0.51g, 1.72mmol) 中添加双(频那醇根基)二硼 (0.88g, 3.45mmol)。将反应烧瓶以 N_2 净化且添加 $PdCl_2dppf$ (40mg, 0.05mmol)。将烧瓶再以 N_2 净化且随后将反应在 $100^\circ C$ 下加热 22 小时。冷却至室温之后, 添加 H_2O (30mL) 和 EtOAc (30mL) 且将两相分离。将有机相再以 H_2O 洗涤 ($2 \times 35mL$)。将有机相经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤且在真空中浓缩且以粗物质状态用于后续反应中。

[1113] 硼酸酯 I29-(四氢-吡喃-4-基)-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼戊环-2-基)-苯基]-胺

[1114] 步骤 1 : (3-溴-苯基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[1115]

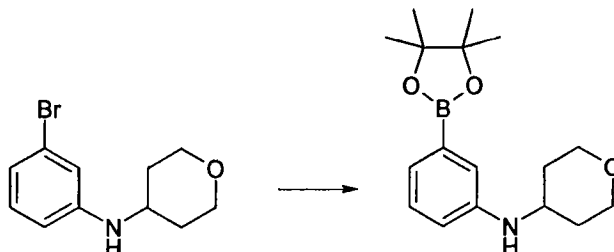


[1116] 向 3-溴-苯基胺 (0.54ml, 5mmol) 和 四氢-4H-吡喃-4-酮 (0.5g, 5mmol) 于 DCE (20ml) 中的溶液中添加三乙酰氧基氢硼化钠 (1.48g, 7mmol) 和乙酸 (0.3g)。将混合

物搅拌 18 小时,随后以 1N NaOH(10ml) 中止。将混合物在 Et₂O 与 H₂O 之间分溶,将水层再以 Et₂O 萃取,将有机物合并,干燥 (MgSO₄),过滤且在真空中移除溶剂以得到无色液体。使用二氧化硅管柱色谱 (0-80% EtOAc/ 己烷梯度) 纯化提供呈白色固体状的标题化合物 (0.81g)。MS : [M+H]⁺ = 256, 258。

[1117] 步骤 2: (四氢-吡喃-4-基)-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-苯基]-胺

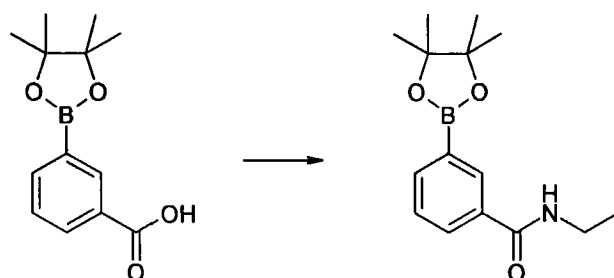
[1118]



[1119] 向 (3-溴-苯基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺 (0.2g, 0.77mmol) 于 DMSO (5ml) 中的溶液中添加双 (频那醇根基) 二硼 (0.4g, 1.55mmol) 和乙酸钾 (0.23g, 2.31mmol)。将反应去氧且添加 PdCl₂ddpf (28mg, 39 μmol) 且将混合物再次去氧,随后搅拌且在 N₂ 下、在 100℃ 下加热 18 小时。将粗反应混合物使用逆相二氧化硅色谱 (于 H₂O 中的 0-100% MeCN) 纯化以提供呈淡褐色胶状的标题化合物 (0.24g)。MS : [M+H]⁺ = 304。

[1120] 硼酸酯 I30-N-乙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲酰胺

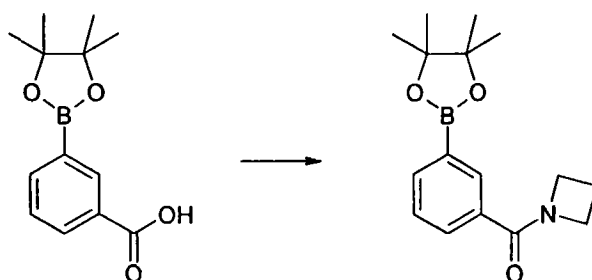
[1121]



[1122] 向 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲酸 (0.2g, 0.8mmol) 于 THF (6ml) 中的溶液中添加 EDAC (0.17g, 0.88mmol)、HOAt (0.12g, 0.88mmol) 和三乙胺 (0.1ml, 0.8mmol)。添加乙胺 (0.4g, 0.8mmol) 且将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物在 CH₂Cl₂ 与 5% 柠檬酸之间分溶,将有机层分离且以饱和碳酸氢盐、盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤且在真空中移除溶剂。将粗残余物直接用于下一反应中。MS : [M+H]⁺ = 276。

[1123] 硼酸酯 I31-N-氮杂环丁烷-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲酰胺

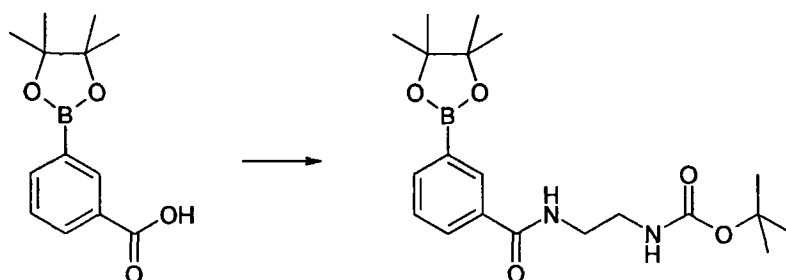
[1124]



[1125] 程序如 I30, 以氮杂环丁烷替代乙胺。MS : $[M+H]^+ = 288$ 。

[1126] 硼酸酯 I32-2-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲酰基氨基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯

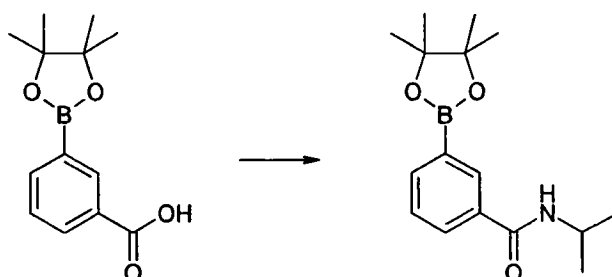
[1127]



[1128] 程序如 I30, 以 N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯替代乙胺。MS : $[M+H]^+ = 391$ 。

[1129] 硼酸酯 I33-N-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲酰胺

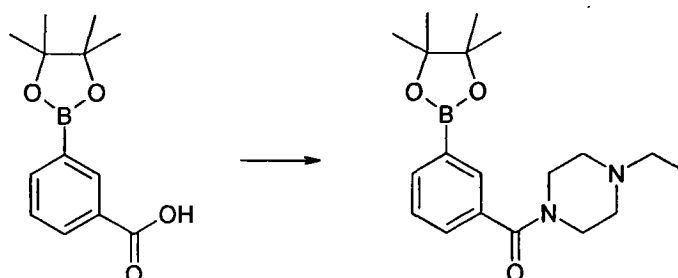
[1130]



[1131] 程序如 I30, 以异丙胺替代乙胺。MS : $[M+H]^+ = 290$ 。

[1132] 硼酸酯 I34-(4-乙基-哌嗪-1-基)-{3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基}-甲酮

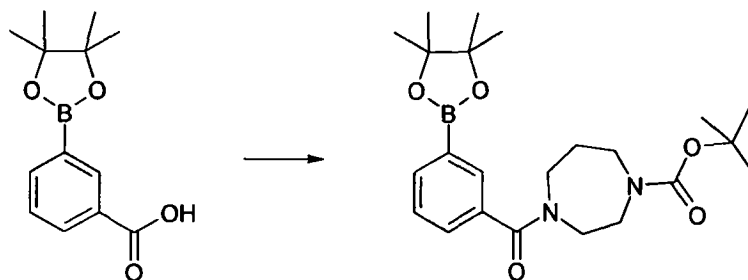
[1133]



[1134] 程序如 I30, 以 1-乙基-哌嗪替代乙胺。MS : $[M+H]^+ = 345$ 。

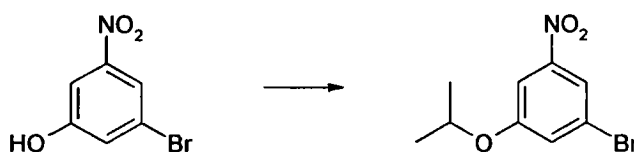
[1135] 硼酸酯 I35-4-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲酰基]-[1,4]二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯

[1136]

[1137] 程序如 I30, 以 [1,4] 二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯替代乙胺。MS: $[M+H]^+ = 431$ 。[1138] 硼酸酯 I36-2-(3-异丙氧基-5-硝基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环

[1139] 步骤 1

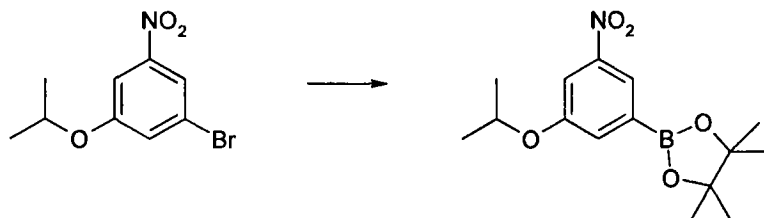
[1140]



[1141] 在室温下向 3-溴-5-硝基-苯酚 (0.40g, 1.83mmol) 和 K_2CO_3 (0.51g, 3.67mmol) 于无水 DMF (2ml) 中的混合物中添加异丙基碘 (0.37ml, 3.70mmol) 且将反应混合物保持搅拌 18 小时。将反应混合物在 EtOAc/ H_2O 之间分溶。将有机层以水 ($\times 1$)、盐水 ($\times 1$) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤且在真空中移除溶剂。将残余物通过二氧化硅管柱色谱 (2-5% 于汽油中的 EtOAc) 纯化以提供呈棕色油状的产物。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 7.94 (1H, t), 7.67 (1H, t), 7.36 (1H, t), 4.71-4.57 (1H, m), 1.40 (6H, d)。

[1142] 步骤 2

[1143]

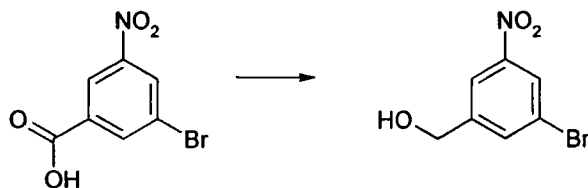


[1144] 根据 I8 中概述的程序制备, 不执行纯化且粗物质直接用于下一步骤。

[1145] 硼酸酯 I37-3-硝基-5-(4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-甲醇

[1146] 步骤 1

[1147]

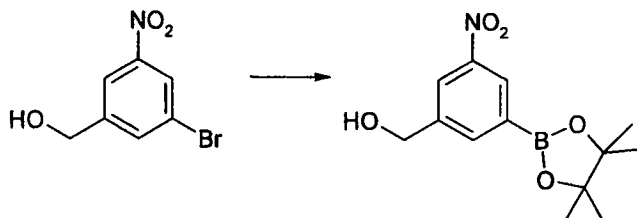


[1148] 在氮气氛下、经 40 分钟时段将 $BH_3 \cdot THF$ (于 THF 中的 1.0M, 100ml) 逐滴添加至 3-溴-5-硝基-苯甲酸 (15.0g, 61mmol) 于无水 THF (100ml) 中的搅拌溶液中。在室温下将反

应混合物搅拌过夜,随后倾入饱和 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 中。将 Et_2O 添加至反应中且将所得混合物搅拌 20 分钟,随后分溶。将水层以 Et_2O 萃取 ($\times 2$),将有机洗脱部分合并,随后以 1N NaOH ($\times 1$)、盐水 ($\times 1$) 萃取,干燥 (Na_2SO_4),过滤且在真空中移除溶剂。将残余物通过二氧化硅管柱色谱 (10-30% 于汽油中的 EtOAc) 纯化以提供淡黄色固体 (1.97g)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 8.31 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.89 (1H, s), 4.84 (2H, s)。

[1149] 步骤 2

[1150]

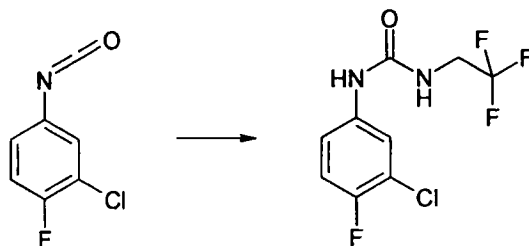


[1151] 根据 I8 中概述的程序制备,不执行纯化且粗物质直接用于下一步骤。

[1152] 硼酸酯 I38-1-[4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1153] 步骤 1

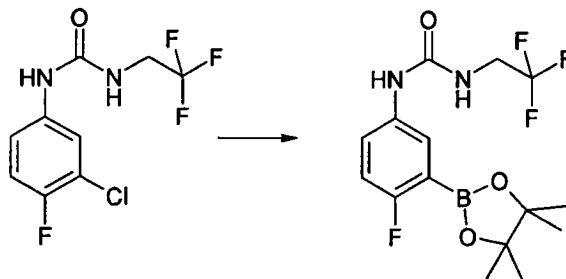
[1154]



[1155] 在氮气氛下、在 0°C 下将 2-氯-1-氟-4-异氰酸根基-苯 (5.0g, 29mmol) 缓慢添加至 2,2,2-三氟乙胺 (12ml, 150mmol) 于无水 THF (40ml) 中的搅拌溶液中。1 小时之后,使反应混合物温至室温且搅拌 18 小时。将溶剂在真空中移除且残余物以 Et_2O 湿磨以得到无色固体 (6.2g)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.95 (1H, s), 7.75 (1H, dd), 7.36-7.21 (2H, m), 6.85 (1H, s), 3.99-3.84 (2H, m)。

[1156] 步骤 2

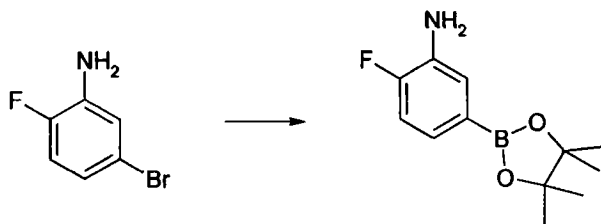
[1157]



[1158] 根据 I8 中概述的程序,以 Pd_2dba_3 和 S-Phos 替代 PdCl_2dppf 来制备。在水溶液处理之后通过以汽油湿磨来分离产物 (1.4g)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8.82 (1H, s), 7.72 (1H, dd), 7.52 (1H, ddd), 7.05 (1H, t), 6.67 (1H, t), 3.98-3.83 (2H, m), 1.30 (12H, s)。

[1159] 硼酸酯 I39-2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基胺

[1160]

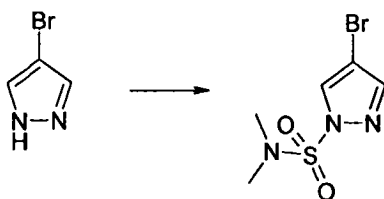


[1161] 根据 I8 中概述的程序制备,不执行纯化且粗物质直接用于下一步骤。

[1162] 硼酸 I40-1- 二甲基氨磺酰基 -1H- 吡唑 -4- 硼酸

[1163] 步骤 1-4- 溴 - 吡唑 -1- 磺酸二甲基酰胺

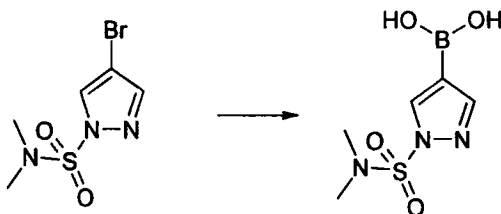
[1164]



[1165] 在室温下向 4- 溴吡唑 (2.20g, 15mmol) 和 DABCO (1.85g, 16.5mmol) 于无水 MeCN (15ml) 中的溶液中添加二甲基氨磺酰基氯 (1.61ml, 15mmol)。将反应混合物搅拌 20 小时,随后在 1N HCl_(aq) 与 EtOAc 之间分溶。将水层以 EtOAc 萃取 (×2),合并有机物,以盐水洗涤 (×1),干燥 (MgSO₄),过滤且在真空中移除溶剂以提供无色液体 (3.79g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : 8.00 (1H, s), 7.70 (1H, s), 2.99 (6H, s)。

[1166] 步骤 2-1- 二甲基氨磺酰基 -1H- 吡唑 -4- 硼酸

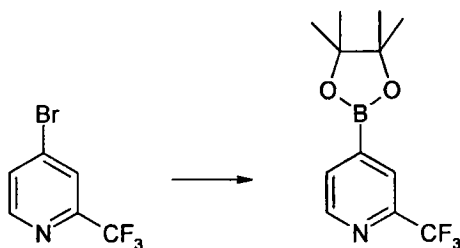
[1167]



[1168] 将甲基锂 (于 Et₂O 中的 1.6M, 12.2ml, 19.5mmol) 添加至 4- 溴 - 吡唑 -1- 磺酸二甲基酰胺 (3.18g, 14.9mmol) 和硼酸三乙酯 (3.80ml, 22.3mmol) 于无水 THF (40ml) 中的搅拌溶液中以使得内部温度保持 < -60℃。30 分钟之后,使反应温至室温且搅拌 18 小时。将反应以 2N HCl (25ml) 中止,随后以 EtOAc 萃取 (×3)。合并有机萃取物,干燥 (Na₂SO₄),过滤且在真空中移除溶剂。将物质通过二氧化硅管柱色谱纯化以提供无色胶状物 (2.1g)。MS : [M+H]⁺ = 220。

[1169] 硼酸酯 I41-4-(4,4,5,5- 四甲基 -[1,3,2] 二氧硼戊环 -2- 基) -2- 三氟甲基 - 吡啶

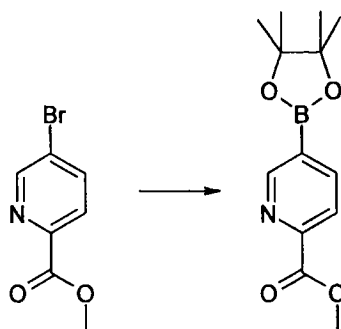
[1170]



[1171] 根据 I8 中概述的程序制备,不执行纯化且粗物质直接用于下一步骤 (1.25g)。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) :8.93 (1H, s), 8.29 (1H, d), 7.91 (1H, d), 1.34 (12H, s)。

[1172] 硼酸酯 142-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-吡啶-2-甲酸甲酯

[1173]

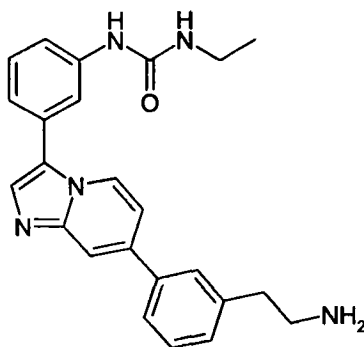


[1174] 根据 I8 中概述的程序制备,不执行纯化且粗物质直接用于下一步骤 (3.1g)。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) :8.88 (1H, dd), 8.21 (1H, dd), 8.06 (1H, dd), 3.90 (3H, s), 1.34 (12H, s)。

[1175] 程序 J1-形成 HCl 盐

[1176] 1-(3-[7-[3-(2-氨基-乙基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基)-3-乙基-脲二盐酸盐

[1177]

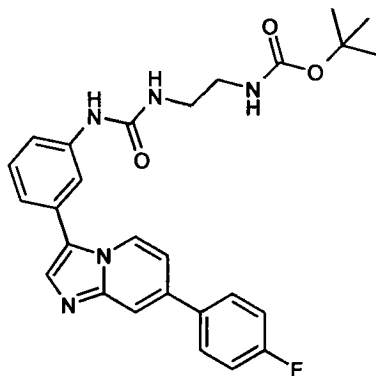


[1178] 将 1-(3-{7-[3-(2-氨基-乙基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-乙基-脲 (0.01g) 于 EtOH(2ml) 中的悬浮液以饱和 EtOAc/HCl 处理。搅拌反应直至全部溶解,随后在减压下浓缩且将残余物以乙醚湿磨且干燥以得到 (0.007g) 产物。MS : $[M+H]^+ 400$ 。

[1179] 程序 J2

[1180] 步骤 1:[2-(3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯

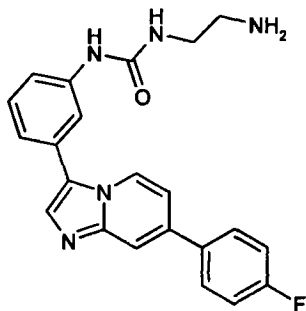
[1181]



[1182] 在 N_2 下、在 0°C 下将咪唑-1-基-(3H-吡咯-3-基)-甲酮 (240mg, 1.5mmol) 添加至 3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]-苯基胺 (450mg, 1.5mmol) 于 THF (10ml) 中的搅拌溶液中。在此温度下搅拌混合物 2 小时且随后在室温下搅拌 3 小时。将一半反应混合物转移至独立烧瓶中且以 (2-氨基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯 (320mg, 2mmol) 处理。于室温下搅拌混合物 16 小时。将挥发物在真空中移除且将残余物使用二氧化硅色谱 ($2 \rightarrow 4\%$ 2M NH_3 -MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化以得到标题化合物 (85mg, 发泡体)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 490$ 。

[1183] 步骤 2: 1-(2-氨基-乙基)-3-(3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]-苯基)-脲

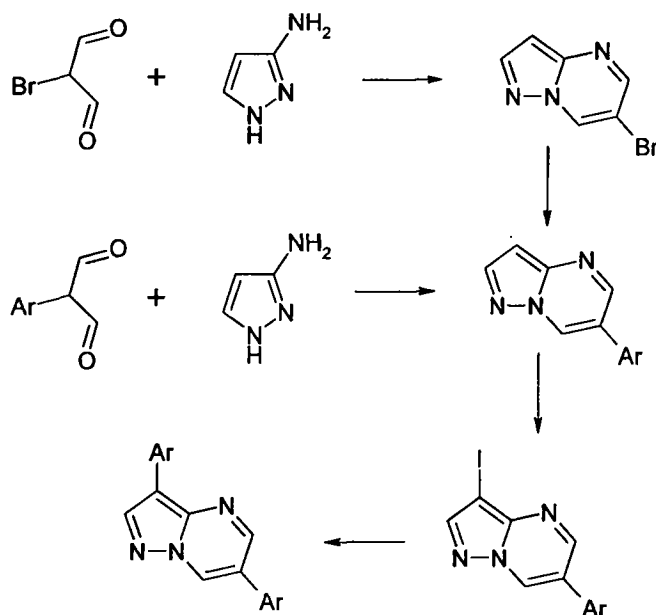
[1184]



[1185] 在 $^\circ\text{C}$ 下, 将三氟乙酸 (1ml) 添加至 [2-(3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]-苯基}-脲基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯 (85mg, 0.17mmol) 于 CH_2Cl_2 (2ml) 中的搅拌溶液中。1 小时之后, 将挥发物在真空中移除且将残余物通过制备型 HPLC 纯化以得到标题化合物 (10mg, 固体)。

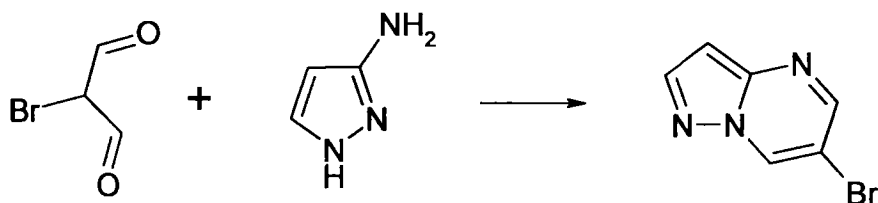
[1186] 合成吡唑并 [1,5-a] 嘧啶的一般流程

[1187]



[1188] 制备 (或程序) K- 一般环形成

[1189]

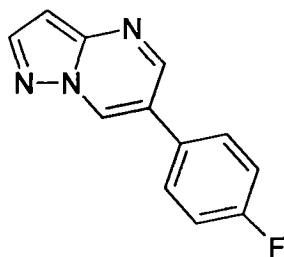


[1190] 向 2- 溴 - 丙二醛 (12.8g, 80mmol) 于 EtOH (150ml) 中的溶液中添加 3- 氨基吡啶 (6g, 37mmol), 接着添加冰乙酸 (10ml)。将混合物回流 4 小时, 随后使其冷却, 将固体滤出且在减压下蒸发滤液。将残余物在 1M NaOH (50ml) 与 EtOAc (200ml) 之间分溶 [滤出一些不溶性物质]。将有机层以盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄)、过滤且在减压下浓缩。将固体自 MeOH 中再结晶, 在温热状态下过滤且再以 MeOH 洗涤且干燥以提供 4.5g 产物。

[1191] MS : [M+H]⁺198。

[1192] 制备 (或程序) K1

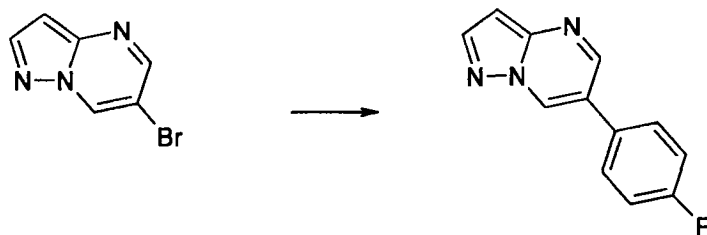
[1193]



[1194] 条件与制备 K (以上) 相同但以 2-(4- 氟 - 苯基) - 丙二醛替换 2- 溴 - 丙二醛。

[1195] 制备 (或程序) L- 铃木反应

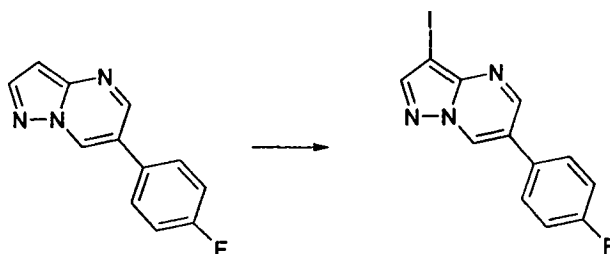
[1196]



[1197] 向 6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶 (0.5g, 2.5mmol) 于 DME(10ml) 中的溶液中添加 4-氟苯基硼酸 (0.46g, 3.25mmol) 和 2M Na_2CO_3 (10ml) [反应通过使 N_2 鼓泡穿过来脱气], 接着添加四(三苯膦)钯 (0) (0.130g, 0.11mmol)。将混合物在 70℃ 下加热过夜, 随后以水稀释且以 EtOAc 萃取。将有机层以盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4)、过滤且在减压下浓缩。以 EtOAc 湿磨残余物, 过滤, 且将固体以更多 EtOAc 洗涤, 随后干燥以提供 (0.16g) 产物。在减压下浓缩滤液。将产物通过管柱色谱以 Biotage 纯化 (SiO_2 , 以 5% EtOAc-汽油-50% EtOAc-汽油洗脱) 以再提供 0.223g 产物。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 214$ 。

[1198] 制备 (或程序) M-碘化

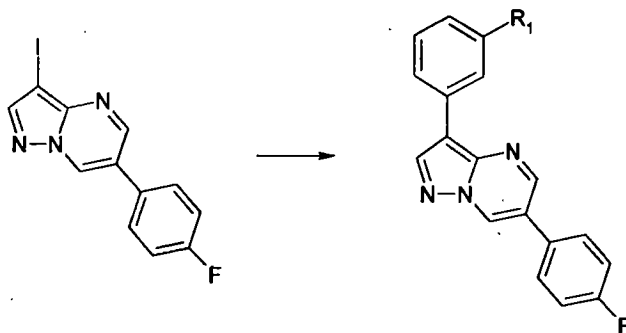
[1199]



[1200] 方法如一般路径 A 程序 2 (A2) 中描述。

[1201] 制备 (或程序) N-3 位处的铃木反应

[1202]

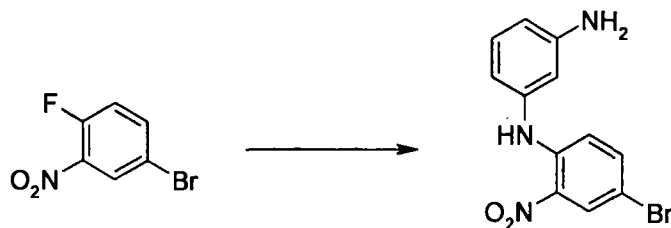


[1203] 方法如一般路径 A 程序 3b (A3b) 中描述。

[1204] 一般程序 O 苯并咪唑模板

[1205] 程序 01: N-(4-溴-2-硝基-苯基)-苯-1,3-二胺

[1206]

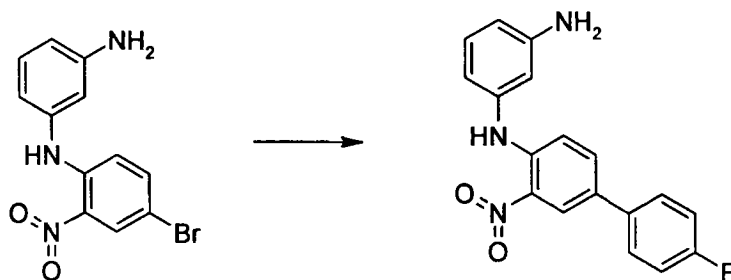


[1207] 将 4-溴-1-氟-2-硝基-苯 (1.14ml, 9.25mmol)、苯-1,3-二胺 (1.96g, 18.1mmol)

和 DIPEA (1.93ml, 11.1mmol) 于无水 NMP (5ml) 中的混合物通过排空 / 填充 N_2 来去氧 ($\times 3$), 随后搅拌且在 N_2 下在 120°C 下加热 18 小时。冷却至室温之后, 将混合物在 EtOAc 与 0.5N HCl 之间分溶。将有机层以 H_2O ($\times 1$)、盐水 ($\times 1$) 洗涤, 随后干燥 ($MgSO_4$), 过滤且蒸发。将残余物通过二氧化硅色谱 (10 $\rightarrow$ 40% EtOAc / 汽油) 纯化以得到呈红色固体状的标题化合物 (1.8g)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 9.28 (1H, s), 8.20 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 7.14 (1H, d), 7.07 (1H, t), 6.49 (1H, s), 6.48-6.39 (2H, m), 5.24 (2H, s)。

[1208] 程序 02 : N-(4'-氟-3-硝基-联苯-4-基)-苯-1,3-二胺

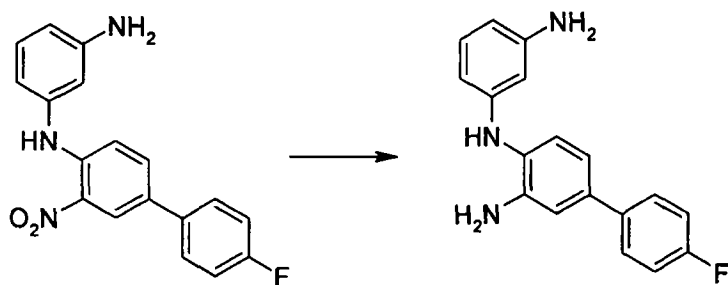
[1209]



[1210] 向 $PdCl_2dppf$ (210mg, 0.29mmol)、N-(4-溴-2-硝基-苯基)-苯-1,3-二胺 (程序 01, 1.8g, 5.8mmol) 和 4-氟苯基硼酸 (975mg, 7.0mmol) 于 DME (10ml) 中的混合物中添加 2N Na_2CO_3 (10ml)。将反应通过排空 / 填充 N_2 来去氧 ($\times 3$), 随后搅拌且在 N_2 下、在 90°C 下加热 18 小时。冷却至室温之后, 将混合物在 EtOAc/ H_2O 之间分溶且随后经 Celite 过滤。将有机层以 H_2O ($\times 1$)、盐水 ($\times 1$) 洗涤, 随后干燥 ($MgSO_4$), 过滤且蒸发。将残余物通过二氧化硅色谱 (10 $\rightarrow$ 50% EtOAc / 汽油) 纯化以得到呈暗红色 / 棕色固体状的标题化合物 (1.66g)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 9.30 (1H, s), 8.32 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.72 (2H, dd), 7.35-7.24 (3H, m), 7.08 (1H, t), 6.54 (1H, s), 6.47 (2H, t), 5.25 (2H, s)。

[1211] 程序 03 : N*4*-(3-氨基-苯基)-4'-氟-联苯-3,4-二胺

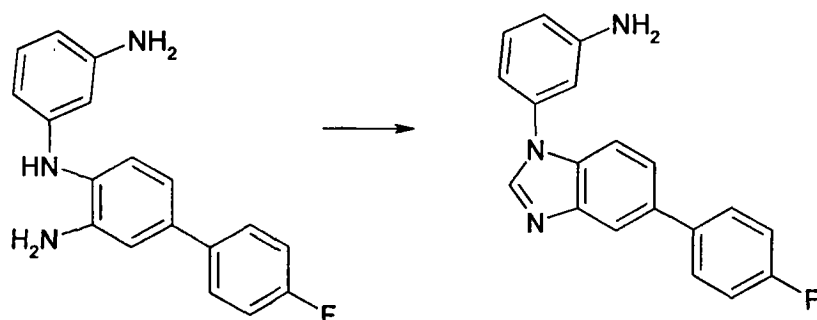
[1212]



[1213] 在大气压下, 将 N-(4'-氟-3-硝基-联苯-4-基)-苯-1,3-二胺 (程序 02, 1.66g, 5.1mmol) 在 EtOH/AcOH (3 : 1, 40ml) 中经 10% Pd/C (300mg) 氢化直至氢消耗停止。将催化剂通过过滤移除 - 以 EtOH 洗涤。将挥发物在真空中移除且将残余物与 PhMe 共沸以得到标题化合物。此物质立刻用于下一步骤中。

[1214] 程序 04 : 3-[5-(4-氟-苯基)-苯并咪唑-1-基]-苯基胺

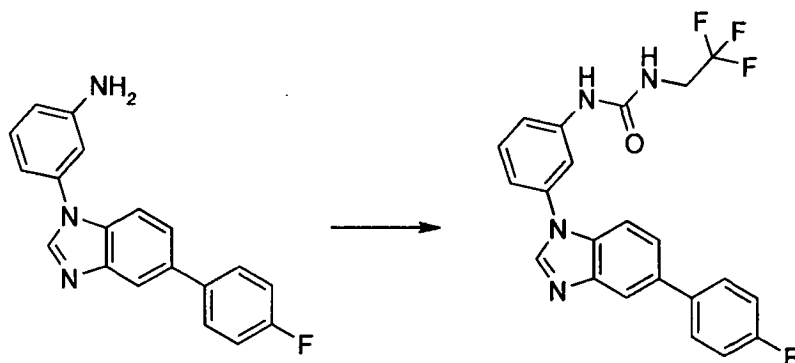
[1215]



[1216] 搅拌 N*4*-(3-氨基-苯基)-4'-氟-联苯-3,4-二胺 (程序 03, 约 5.1mmol) 于原甲酸三甲酯 (30ml) 中的溶液且在 N₂ 下在 120℃ 下加热 10 小时。将挥发物在真空中移除且使残余物溶解于 EtOH (30ml) 中且以浓 HCl (2ml) 处理, 随后搅拌且在回流下加热 3 小时。冷却至室温之后, 将混合物浓缩至约 2ml, 随后以 H₂O 稀释。添加 NaHCO₃ (饱和) 以得到约 pH7.5。将固体溶解于 CH₂Cl₂ 中。将有机层干燥且蒸发。通过二氧化硅色谱 (0% → 1% → 2% 2M NH₃-MeOH/CH₂Cl₂) 纯化残余物。随后将物质以 Et₂O 湿磨以得到呈灰白色固体状的标题化合物 (890mg)。

[1217] 程序 05: 1-{3-[5-(4-氟-苯基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1218]



[1219] 搅拌 3-[5-(4-氟-苯基)-苯并咪唑-1-基]-苯基胺 (150mg, 0.5mmol) 和氯甲酸 4-硝基苯基酯 (105mg, 0.52mmol) 于无水 THF (5ml) 中的溶液且在 N₂ 下、在 60℃ 下加热 3 小时。冷却至室温之后, 添加 DIPEA (250 μl, 1.5mmol) 和 2,2,2-三氟乙基胺 (80 μl, 1.0mmol) 且将溶液在室温下搅拌 16 小时。将挥发物在真空中移除且使残余物溶解于 CH₂Cl₂ 中且装载于 SCX 滤筒上。将滤筒以 MeOH 洗脱以移除苯酚且随后以 2MNH₃-MeOH 洗脱得到产物。将洗脱部分蒸发且将残余物以 Et₂O 湿磨以得到呈无色固体状的标题化合物 (180mg)。

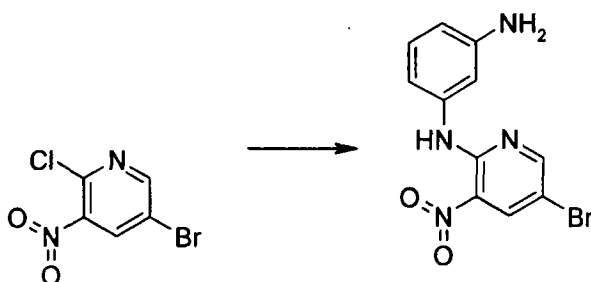
[1220] 程序 06: 盐形成: 1-{3-[5-(4-氟-苯基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐

[1221] 以氯化氢的 EtOAc 溶液处理 1-{3-[5-(4-氟-苯基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (程序 05) 于 MeOH 中的悬浮液。收集固体且在真空下干燥。

[1222] 一般程序 P: 氮杂苯并咪唑模板

[1223] 制备 P1: N-(5-溴-3-硝基-吡啶-2-基)-苯-1,3-二胺

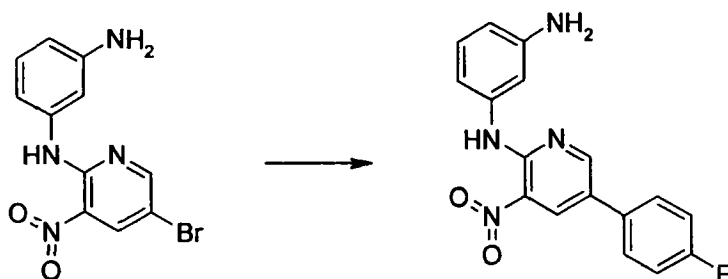
[1224]



[1225] 搅拌 5-溴-2-氯-3-硝基-吡啶 (2.4g, 10.1mmol)、苯-1,3-二胺 (2.7g, 25mmol) 和 DIPEA (5.3ml, 30mmol) 于无水 NMP (20ml) 中的混合物且在 N_2 下、在 120℃ 下加热 2 小时。冷却至室温之后, 将混合物在 EtOAc 与 H_2O 之间分溶。将有机层以盐水洗涤 ($\times 1$), 随后干燥 ($MgSO_4$), 过滤且蒸发。将残余物通过二氧化硅色谱 (10 $\rightarrow$ 50% EtOAc/汽油) 纯化以得到呈红色固体状的标题化合物 (2.5g)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : 9.78 (1H, s), 8.66 (1H, d), 8.60 (1H, d), 7.00 (1H, t), 6.83-6.71 (2H, m), 6.39 (1H, d), 5.13 (2H, s)。

[1226] 制备 P2 : N-[5-(4-氟-苯基)-3-硝基-吡啶-2-基]-苯-1,3-二胺

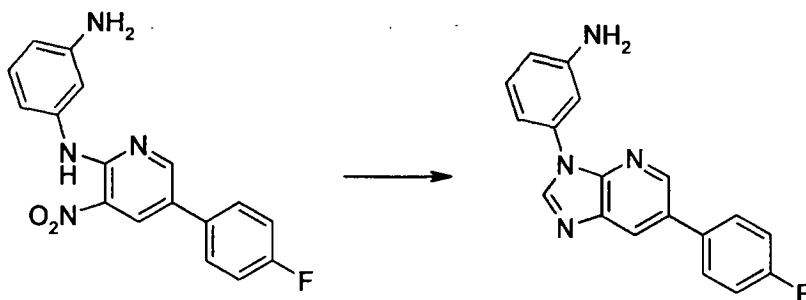
[1227]



[1228] 将 $PdCl_2dppf$ (300mg, 0.4mmol)、N-(5-溴-3-硝基-吡啶-2-基)-苯-1,3-二胺 (制备 P1, 2.5g, 8.2mmol) 和 4-氟苯基硼酸 (1.4g, 10mmol) 于 DME (16ml) 和 2N Na_2CO_3 (16ml) 中的混合物通过排空/填充 N_2 来去氧 ($\times 3$), 随后搅拌且在 N_2 下、在 80℃ 下加热 4 小时。冷却至室温之后, 将混合物在 EtOAc/ H_2O 之间分溶且随后经 Celite 过滤。以盐水洗涤 ($\times 1$) 有机层, 随后干燥 ($MgSO_4$), 过滤且蒸发。将残余物通过二氧化硅色谱 (10 $\rightarrow$ 50% EtOAc/汽油) 纯化以得到呈暗红色/棕色固体状的标题化合物 (1.66g)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : 9.85 (1H, s), 8.87 (1H, d), 8.70 (1H, d), 7.82 (2H, dd), 7.33 (2H, t), 7.02 (1H, t), 6.92-6.81 (2H, m), 6.40 (1H, d), 5.15 (2H, s)。

[1229] 制备 P3 : 3-[6-(4-氟-苯基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]-苯基胺

[1230]



[1231] 在室温下, 将锌粉 (9.3g, 142mmol) 添加至 N-[5-(4-氟-苯基)-3-硝基-吡啶-2-基]-苯-1,3-二胺 (2.3g, 7.1mmol) 于 AcOH (35ml) 中的搅拌溶液中。放热消退之后, 搅拌反应且在 60℃ 下加热 3 小时。使混合物冷却至室温, 随后经 Celite 过滤 - 以乙酸

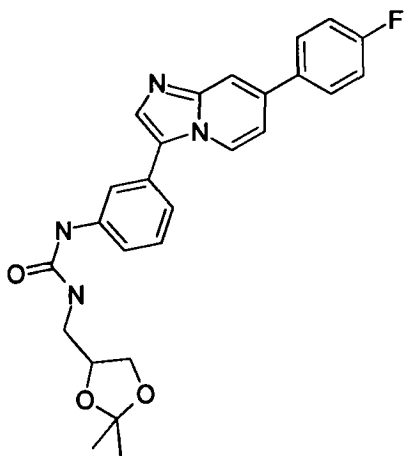
(约 150ml) 洗涤。蒸发滤液且将残余物与甲苯共沸 ($\times 2$)。将残余物溶解于原甲酸三甲酯 (50ml) 中且随后搅拌且在 N_2 下、在回流下加热 1 小时。冷却至室温之后, 在真空中移除挥发物。将残余物溶解于 EtOH (100ml) 中。添加浓 HCl (4ml) 且将混合物在回流下加热 2 小时。冷却之后, 将混合物浓缩至约 4ml 且以饱和 $NaHCO_3$ 水溶液碱化。以 CH_2Cl_2 萃取含水混合物 ($\times 3$)。将经合并的萃取物干燥 ($MgSO_4$)、过滤且蒸发。将残余物通过二氧化硅色谱 (40 $\rightarrow$ 100% EtOAc/汽油) 纯化以得到标题化合物 (0.86g)。

[1232] 一般程序 R- 脲形成

[1233] 程序 R1

[1234] 1-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)-3-(3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基)脲

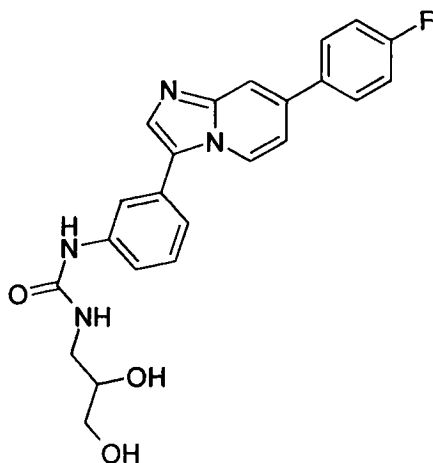
[1235]



[1236] 向 3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基胺 (0.1g, 0.33mmol) 于 CH_2Cl_2 (7ml) 中的溶液中添加 CDI (0.054g, 0.33mmol) 且在环境温度下搅拌 5 小时。向沉淀物中添加 (2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基)-甲基胺 (0.04ml, 0.33mmol) 且将反应在 50°C 下加热过夜。以饱和碳酸氢钠溶液洗涤反应, 将有机层以盐水洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 且在减压下浓缩且将残余物通过制备型 HPLC 纯化以得到标题化合物 (8mg)。MS: $[M+H]^+ 461$ 。

[1237] 程序 R2:

[1238]



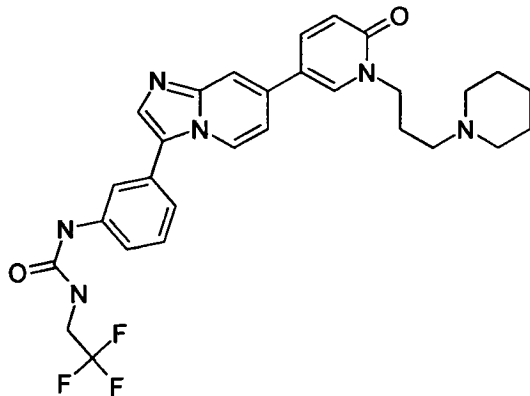
[1239] 将 1-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)-3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲 (0.02g) 以饱和 EtOAc/HCl (3ml) 和 MeOH (0.5ml) 处

理,在环境温度下搅拌过夜,在减压下浓缩以得到标题化合物 (12mg)。MS : $[M+H]^+$ 421。

[1240] 程序 S

[1241] 1-(3-(7-[6-氧代-1-(3-哌啶-1-基-丙基)-1,6-二氢-吡啶-3-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐

[1242]



[1243] 一般路径 A, 程序 A3b, 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b, 使用 2-甲氧基-5-吡啶硼酸。

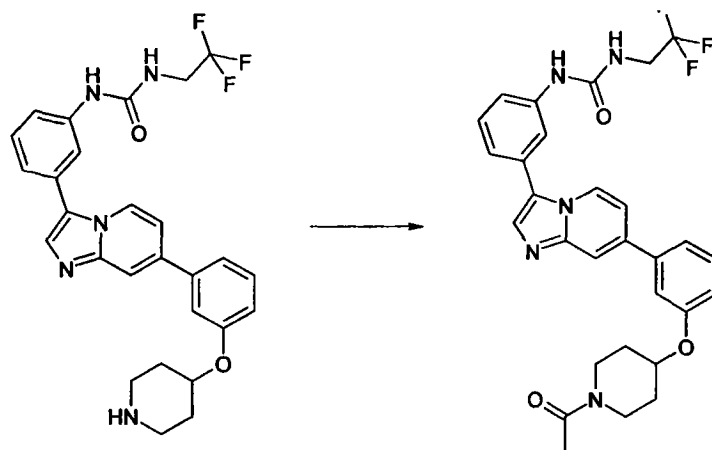
[1244] 向于 DCE(10ml) 中的 1-{3-[7-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (0.187g, 0.226mmol) 中添加 PBr_3 (0.174ml)。将反应在 80℃ 下加热 3 小时, 随后在 EtOAc 与水之间分溶, 滤出不溶性物质且干燥以得到 1-{3-[7-(6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (0.12g)。MS : $[M+H]^+$ 428。

[1245] 向于 DMF(1.5ml) 中的 1-{3-[7-(6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (0.12g, 0.63mmol) 中添加 N-(3-氯丙基)哌啶盐酸盐 (0.125g, 0.63mmol)、 CS_2CO_3 (0.32g, 0.98mmol) 和 NaI (0.095g, 0.63mmol)。将反应在 80℃ 下加热 48 小时, 随后在 EtOAc 与水之间分溶, 将有机层以盐水洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤且在减压下浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化以得到标题化合物 (16mg)。MS : $[M+H]^+$ 553。

[1246] 程序 T

[1247] 1-(3-{7-[3-(1-乙酰基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1248]

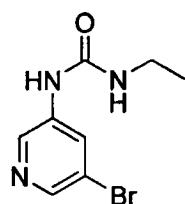


[1249] 向 1-(3-{7-[3-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (50mg, 98 μ mol) 于 DMF (10ml) 中的溶液中添加乙酐氯 (6.3 μ l, 82 μ mol) 和 Et₃N (14 μ l)。在室温下搅拌反应 3 小时, 随后在 EtOAc 与 H₂O 之间分溶。将水层再次以 EtOAc 萃取, 合并有机物, 干燥 (MgSO₄), 过滤且在真空中移除溶剂。将残余物通过制备型 HPLC 纯化以得到标题化合物 (17.5mg)。

[1250] 卤基-单体形成 U

[1251] 程序 U2: 1-(5-溴-吡啶-3-基)-3-乙基-脲

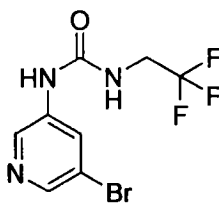
[1252]



[1253] 搅拌 EtNCO (1.6ml, 20mmol) 和 5-溴-吡啶-3-基胺 (1.73g, 10mmol) 于 DME (10ml) 中的混合物且在 N₂ 下、在 60℃ 下加热。2 小时之后, 再添加 EtNCO (1.6ml, 20mmol) 的等分试样且在 60℃ 下再搅拌混合物 16 小时。冷却至室温之后, 蒸发混合物。将残余物以 EtOAc 湿磨。通过过滤收集固体且在真空中干燥以得到呈无色固体状的标题化合物 (2.2g)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.85 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.27 (1H, t), 8.21 (1H, d), 6.39 (1H, t), 3.19-3.05 (2H, m), 1.06 (3H, t)。

[1254] 程序 U3: 1-(5-溴-吡啶-3-基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1255]

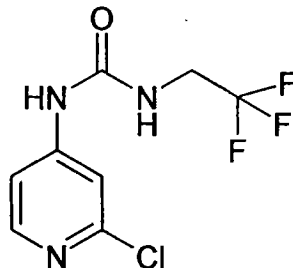


[1256] 搅拌 5-溴-吡啶-3-基胺 (1.73g, 10mmol) 和氯甲酸 4-硝基苯基酯 (2.2g, 11mmol) 于无水 THF (40ml) 中的溶液且在 N₂ 下、在 60℃ 下加热 3 小时。冷却至室温之后, 添加 DIPEA (5.2ml, 30mmol) 和 2,2,2-三氟乙胺 (1.6ml, 20mmol) 且将溶液在室温下搅拌 16 小时。将挥发物在真空中移除且在 EtOAc 与 1N NaOH 之间分溶残余物。将有机层以 H₂O (×1) 和盐水 (×1) 洗涤, 随后干燥 (MgSO₄), 过滤且蒸发。将残余物以 CH₂Cl₂ 湿磨。通

过过滤收集固体,以 Et_2O 洗涤且在真空下干燥以得到呈无色固体状的标题化合物 (1.7g)。
 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 9.18 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.28 (1H, d), 8.25 (1H, t), 7.06 (1H, t), 3.99-3.88 (2H, m)。

[1257] 程序 U4 : 1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

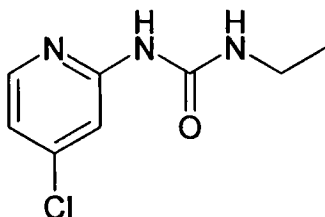
[1258]



[1259] 向于 THF (35mL) 中的氯甲酸 4-硝基苯基酯 (2.91g, 14.5mmol) 中添加 4-氨基-2-氯吡啶 (2.08g, 16.2mmol) 且在 60°C 下搅拌反应 2 小时。冷却至室温之后,添加 2,2,2-三氟乙胺 (1.26mL, 15.9mmol) 和 DIPEA (7.5mL, 43.4mmol) 且在室温下搅拌反应 18 小时。在真空中浓缩反应且将残余物在 1M NaOH (40mL) 与 EtOAc ($2 \times 50\text{mL}$) 之间分溶。将经合并的有机相以盐水 (60mL) 洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤且在真空中浓缩。将所得黄色固体悬浮于 CH_2Cl_2 中,过滤且以 CH_2Cl_2 洗涤以得到呈浅黄色固体状的产物 (1.72g)。

[1260] 程序 U5 : 1-(4-氯-吡啶-2-基)-3-乙基-脲

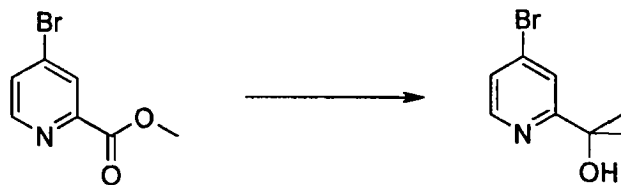
[1261]



[1262] 向于 THF (20mL) 中的 2-氨基-4-氯吡啶 (1.02g, 7.9mmol) 中添加异氰酸乙酯 (0.69mL, 8.69mmol) 且在 55°C 下加热反应 18 小时。在真空中浓缩反应。将所得白色固体悬浮于 EtOAc 中且过滤以得到呈白色固体状的产物 (0.79g)。

[1263] 程序 U6 : 2-(4-溴-吡啶-2-基)-丙-2-醇

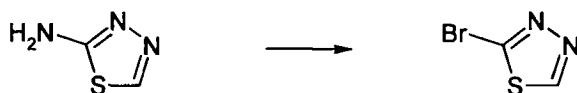
[1264]



[1265] 在 N_2 下、在 0°C 下将 4-溴-吡啶-2-甲酸甲酯 (1.08g, 5mmol) 于无水 THF (10mL) 中的溶液缓慢添加至 MeMgBr (于 Et_2O 中的 3M, 4.2mL, 12.6mmol) 于无水 THF (20mL) 中的搅拌溶液中。在此温度下 1 小时之后移除冷却浴且在室温下搅拌混合物 2 小时。将反应以饱和 NaHCO_3 水溶液中止,随后在 EtOAc/ H_2O 之间分溶。以 EtOAc 萃取水层 ($\times 2$)。将经合并的萃取物以 H_2O ($\times 1$)、盐水 ($\times 1$) 洗涤,随后干燥 (Na_2SO_4),过滤且蒸发。将残余物通过二氧化硅色谱 : $5 \rightarrow 25\%$ EtOAc/ 己烷纯化以得到呈无色液体状的标题化合物 (518mg)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : 8.36 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.39 (1H, dd), 4.52 (1H, s), 1.56 (6H, s)。

[1266] 程序 U7-2- 溴-[1,3,4] 噻二唑

[1267]



[1268] 向 [1,3,4] 噻二唑-2-基胺 (1g, 9.89mmol) 中添加 48% HBr 水溶液 (10ml) 和 H_2O (10ml)。使用冰浴冷却反应混合物至 $0^{\circ}C$ ，添加 CuBr (142mg, 0.99mmol) 且随后逐滴添加亚硝酸钠 (0.682mg, 9.89mmol) 于 H_2O (10ml) 中的溶液且将混合物搅拌 10 分钟。经 30 分钟使反应混合物逐渐升温至室温，随后添加碳酸氢盐的饱和溶液直至混合物的 pH 值达到 8.0。将水层以 EtOAc 萃取 ($\times 3$)，合并有机物，干燥 ($MgSO_4$)，过滤且在真空中移除溶剂以得到浅黄色固体 (1g)，其直接用于下一反应。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) : 9.63 (1H, s)。

[1269] 程序 U8-2- 溴-5-甲氧基甲基-[1,3,4] 噻二唑

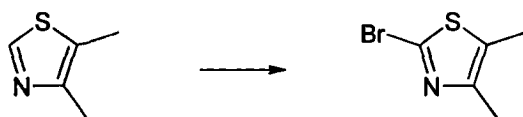
[1270]



[1271] 经 30 分钟向使用冰 / 盐浴冷却至约 $-7^{\circ}C$ 的 48% HBr 水溶液 (2.7ml) 和 CuBr (20mg, 0.14mmol) 的搅拌混合物中逐份添加 5-甲氧基甲基-[1,3,4] 噻二唑-2-基胺 (348mg, 2.4mmol) 和亚硝酸钠 (0.759g, 11mmol) 的混合物。将反应混合物在 $-7^{\circ}C$ 下搅拌 1 小时且随后在室温下再搅拌 1.5 小时。随后使用 10M NaOH 中和混合物，以饱和焦亚硫酸钠溶液 (5ml) 处理，加热至 $60^{\circ}C$ 历时 30 分钟，随后中和。将反应混合物以环己烷萃取 ($\times 2$)，合并有机洗脱部分，干燥 ($MgSO_4$)，过滤且在真空中移除溶剂以得到产物 (123mg)。MS : $[M+H]^+$ 209, 211。

[1272] 程序 U9-2- 溴-4,5-二甲基-噻唑

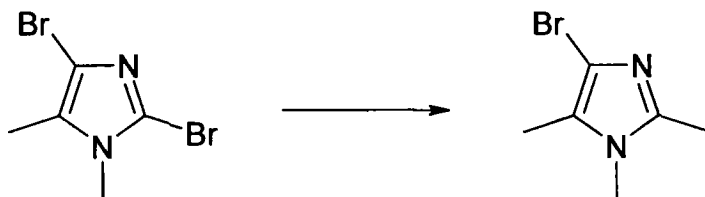
[1273]



[1274] 在 $0^{\circ}C$ 下向 4,5-二甲基-噻唑 (5.00g, 44.3mmol) 于 $CHCl_3$ (125ml) 中的溶液中逐滴添加溴 (6.8ml, 0.132mol)。使反应温至室温且搅拌 5 小时，随后以硫代硫酸钠水溶液处理。将各层分离且再以 $CHCl_3$ 萃取水溶液。合并有机洗脱部分，相继以 H_2O 和盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，过滤且在真空中移除溶剂。将残余物通过二氧化硅管柱色谱、以正己烷中的 2-10% EtOAc 梯度洗脱纯化以提供 1.2g 产物。MS : $[M+H]^+$ 192, 194。

[1275] 程序 U10-4- 溴-1,2,5-三甲基-1H-咪唑

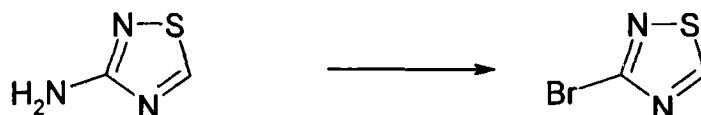
[1276]



[1277] 在氩气氛下,将 2,4-二溴-1,5-二甲基-1H-咪唑 (1.25g,4.9mmol) 溶解于 THF(25ml) 中且将溶液冷却至 -78°C 。逐滴添加正丁基锂 (2ml 的于己烷中的 2.5M 溶液,5mmol),以使得内部温度保持在 -70°C 下。将所得溶液搅拌 15 分钟,随后添加碘甲烷 (0.62ml,10mmol) 且使反应温至 0°C 且搅拌 1 小时。添加 2N HCl(3mL) 且将挥发物在真空中移除。将残余物在水与 CH_2Cl_2 之间分溶且将含水萃取物以 2N NaOH 调节至 pH8,随后以 CH_2Cl_2 萃取 ($\times 4$)。将有机萃取物通过穿过相分离滤筒来干燥且在真空中浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化以生成呈浅黄色固体状的产物 (85mg)。MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 189, 191$ 。

[1278] 程序 U11-3-溴-[1,2,4]-噻二唑

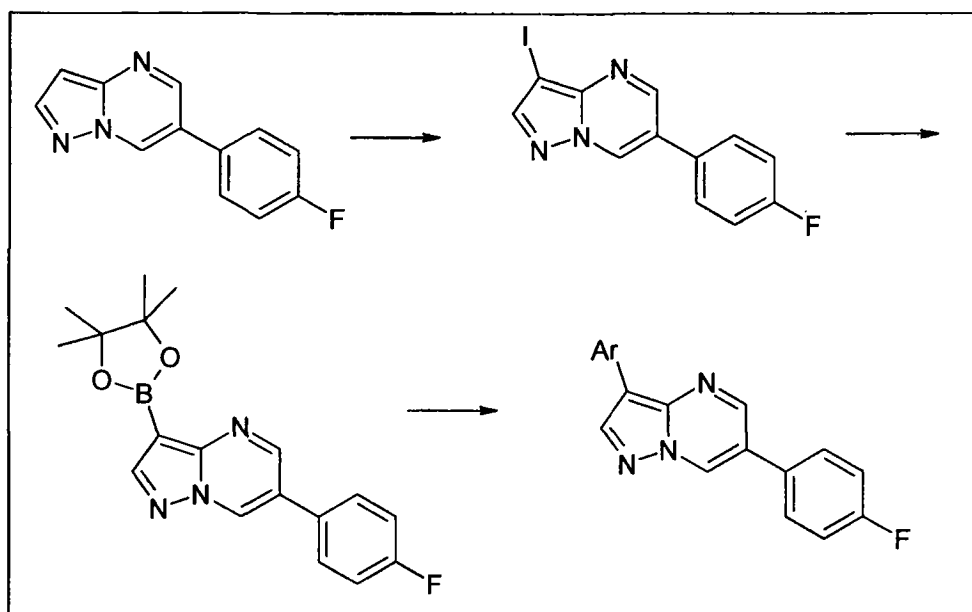
[1279]



[1280] 如程序 U7 中描述,以 [1,2,4] 噻二唑-3-基胺替换 [1,3,4] 噻二唑-2-基胺来制备。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.87 (1H, s)。

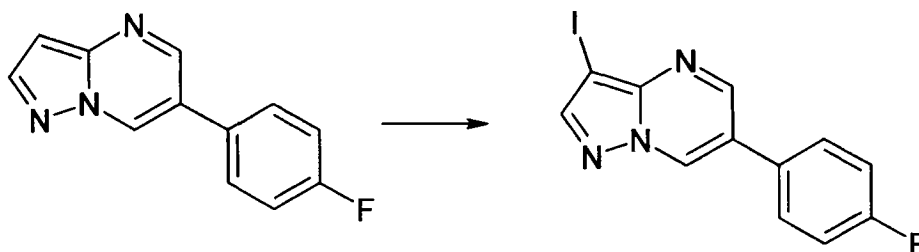
[1281] 一般路径 V

[1282]



[1283] 程序 V1-碘化

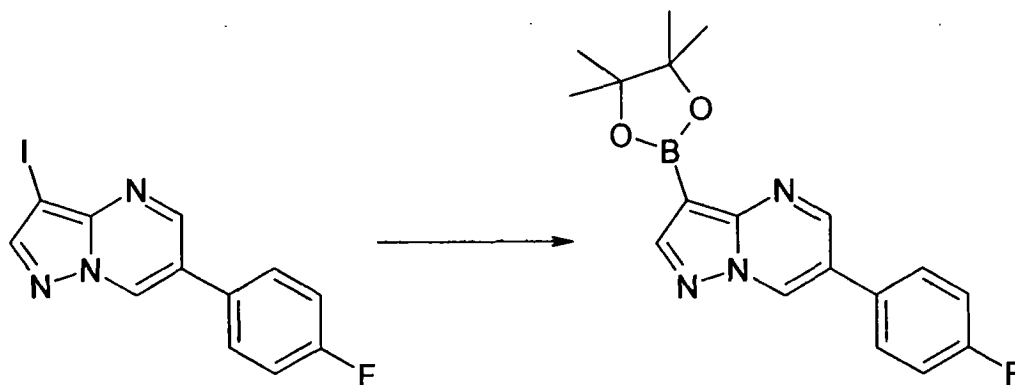
[1284]



[1285] 方法如一般路径 A 程序 2 (A2) 中描述。

[1286] 程序 V2-形成 6-(4-氟-苯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼戊环-2-基)-吡唑并 [1,5-a] 嘧啶

[1287]

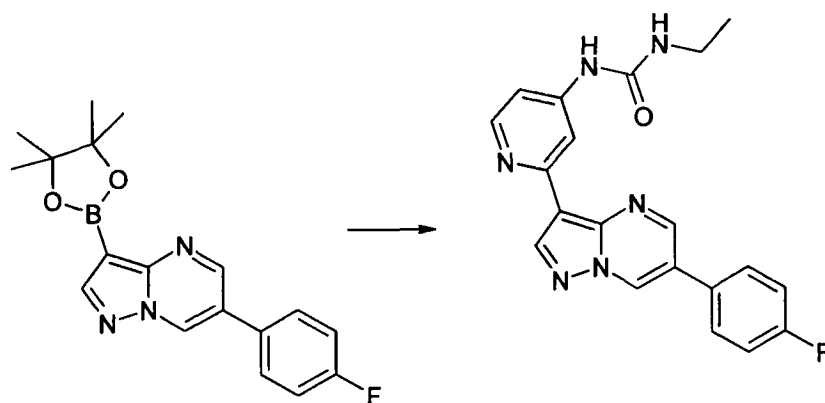


[1288] 向于无水 DMSO (4mL) 中的 6-(4-氟-苯基)-3-碘-吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 (0.69g, 2.02mmol) 中添加双 (频那醇根基) 二硼 (1.03g, 4.07mmol) 和 KOAc (0.63g, 6.38mmol)。将反应烧瓶以 N₂ 净化且添加 PdCl₂dppf (82mg, 0.11mmol)。将反应烧瓶再以 N₂ 净化且随后在 100℃ 下加热 3 小时。冷却至室温之后, 添加 EtOAc (30mL) 和 H₂O (30mL) 且过滤不溶性物质。保留滤液且将有机相与水相分离。将水相以 EtOAc (25mL) 再萃取。将合并有机相经 MgSO₄ 干燥, 过滤且在真空中浓缩。将固体以 Et₂O 湿磨以提供呈棕色固体状的标题化合物 (0.35g)。

[1289] 程序 V3b- 铃木反应

[1290] 1-乙基-3-(2-[6-(4-氟-苯基)-吡唑并 [1,5-a] 嘧啶-3-基]-吡啶-4-基)-脲

[1291]

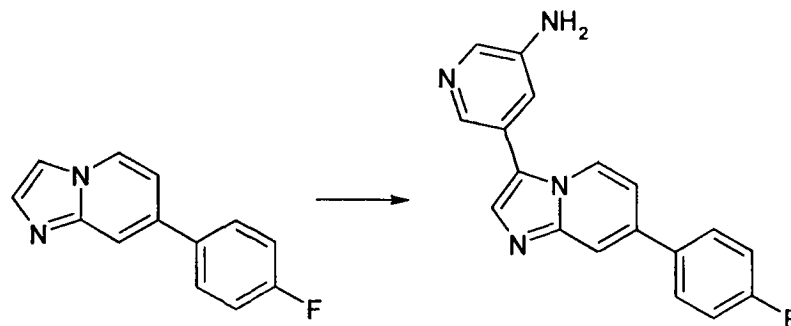


[1292] 在 N₂ 下、在室温下将 K₃PO₄ (640mg, 3mmol) 于 H₂O (2mL) 中的溶液添加至 6-(4-氟-苯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼戊环-2-基)-吡唑并 [1,5-a] 嘧啶 (330mg, 0.97mmol) 和 1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-乙基-脲 (程序 U4, 420mg, 2.1mmol) 于二噁烷 (8mL) 中的搅拌混合物中。将混合物通过排空 / 填充 N₂ 来去氧 (×2), 添加 PdCl₂dppf (40mg, 0.05mmol) 且将混合物再次去氧 (×3)。搅拌反应且在 90℃ 下加热 18 小时。冷却至室温之后, 在 CH₂Cl₂/H₂O 之间分溶反应。将水层以 CH₂Cl₂ 萃取 (×1)。干燥经合并的萃取物, 随后蒸发。将残余物通过制备型 HPLC 纯化以得到呈黄色固体状的标题化合物 (68mg)。

[1293] 程序 W: 赫克反应 (Heck Reaction)

[1294] 5-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]-吡啶-3-基胺

[1295]

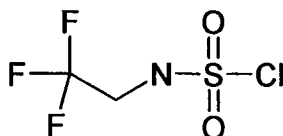


[1296] 向于 DMF (2mL) 中的 7-(4-氟-苯基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (0.1093g, 0.52mmol) 和 3-氨基-5-溴吡啶 (0.181g, 1.05mmol) 中添加 0.5M K_2CO_3 (2.06mL, 1.03mmol)。将反应容器以 N_2 净化且添加 $Pd(PPh_3)_4$ (63mg, 0.055mmol)。将容器再以 N_2 净化且随后在微波中在 120℃ 下加热 30 分钟。再添加 3-氨基-5-溴吡啶 (0.13g, 0.75mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (43mg, 0.037mmol) 且将反应在微波中在 140℃ 下加热 1 小时。过滤固体且在真空中浓缩滤液。将残余物于 H_2O (20mL) 与 EtOAc (2×20mL) 之间分溶。将经合并的有机相经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤且在真空中浓缩且产物以粗物质状态用于后续反应中。

[1297] 程序 XX

[1298] (2,2,2-三氟乙基) 氨磺酰基) 氯化物

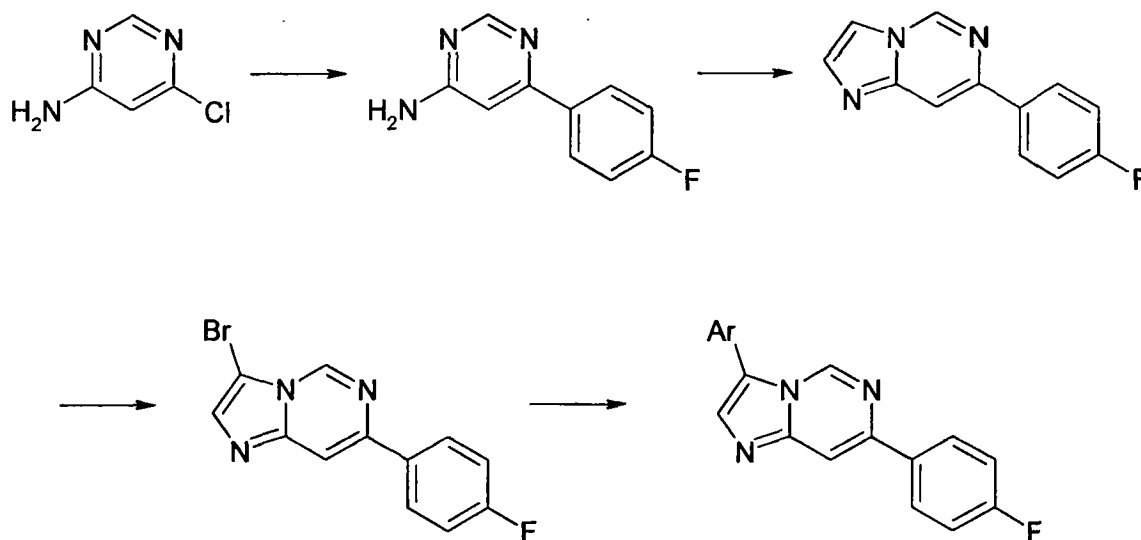
[1299]



[1300] 向在冰浴中冷却的 2,2,2-三氟乙胺 (3.9mL, 4.9mmol) 中缓慢逐滴添加于 CH_3CN (15mL) 中的硫酸氯 (8mL)。观察到固体自反应混合物中沉淀。在 42℃ 下搅拌反应过夜, 将固体滤出且在减压下浓缩滤液, 以甲苯再蒸发且以粗物质状态使用。

[1301] 合成咪唑并 [1,2-c] 嘧啶模板的一般程序

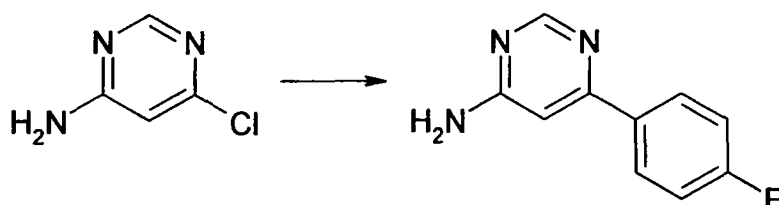
[1302]



[1303] 程序 X-咪唑并 [1,2c] 嘧啶的一般路径

[1304] 制备 X1-铃木偶合

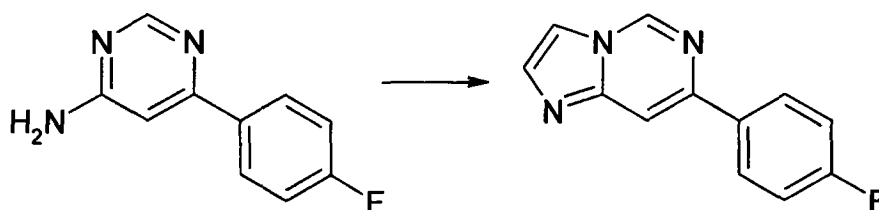
[1305]



[1306] 向 6-氯-嘧啶-4-基胺 (0.5g, 3.87mmol) 于二噁烷 (15ml) 中的溶液中添加 4-氟苯基硼酸 (0.7g, 5.00mmol) 和 K_3PO_4 (2.87g, 13.55mmol) 于 H_2O 中的溶液。将反应混合物去氧, 添加双(三苯膦)氯化钯 (II) (54mg) 且在 $50^\circ C$ 下将反应混合物加热 4 小时。将反应混合物在 EtOAc 与 H_2O 之间分溶, 以 EtOAc 洗涤水层, 合并有机物, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤且在真空中移除溶剂。将残余物以 EtOAc 湿磨以提供产物 (0.47g)。MS: $[M+H]^+ 190$ 。

[1307] 程序 X2- 环形成

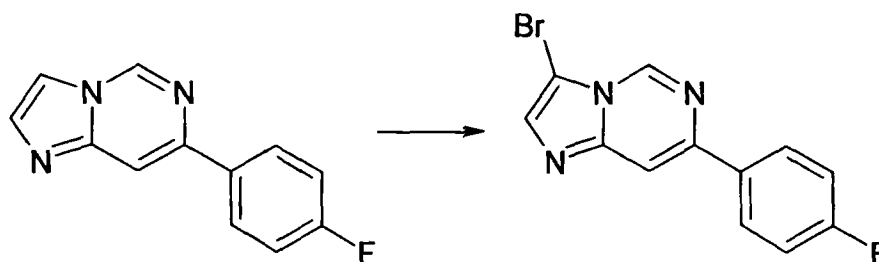
[1308]



[1309] 条件与制备 A1 相同的。

[1310] 程序 X3- 杂环的溴化

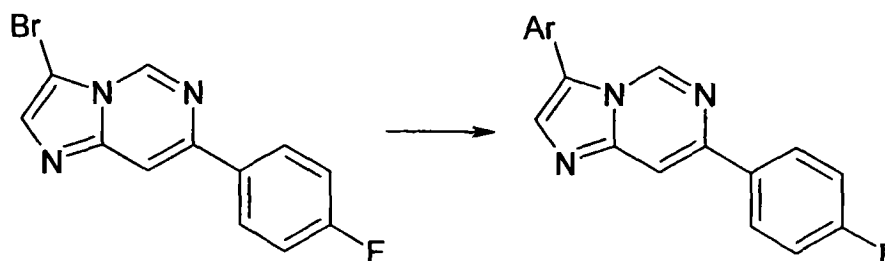
[1311]



[1312] 向于乙酸 (2ml) 中的 7-(4-氟-苯基)-咪唑并 [1,2-c] 嘧啶 (120mg, 0.56mmol) 中添加乙酸钠 (69mg, 0.84mmol), 随后添加溴 (29 μ l, 0.62mmol) 于乙酸 (0.1ml) 中的溶液且在室温下搅拌反应混合物 30 分钟。将反应混合物在 EtOAc 与饱和碳酸氢盐之间分溶, 以 EtOAc 洗涤水层, 合并有机物, 干燥 ($MgSO_4$) 且在真空中移除溶剂以提供产物 (40mg)。MS: $[M+H]^+ 292, 294$ 。

[1313] 程序 X4- 铃木偶合

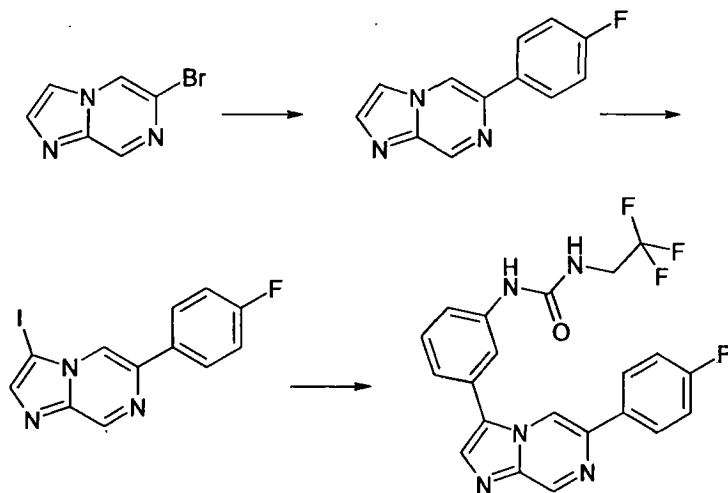
[1314]



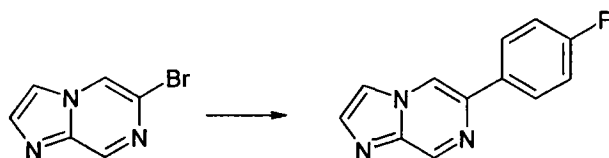
[1315] 如在程序 A3b 中, 以 THF 替代 DME 来制备。

[1316] 制备 Y- 合成咪唑并 [1,2-a] 吡嗪模板的一般程序

[1317]

[1318] 制备 Y1-6-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡嗪

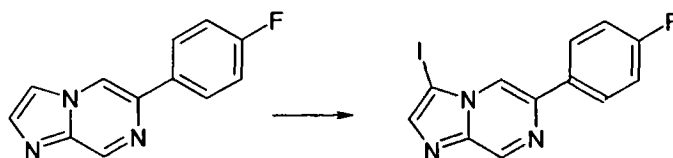
[1319]



[1320] 方法如一般路径 A 程序 A4b 中描述,使用 4-氟苯基硼酸。

[1321] 制备 Y2-6-(4-氟-苯基)-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡嗪

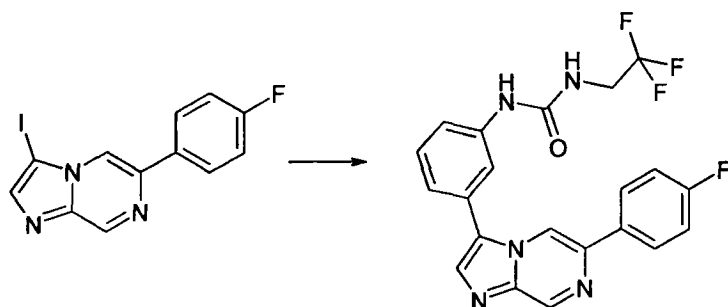
[1322]



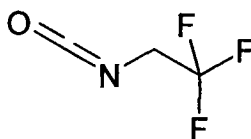
[1323] 方法如一般路径 A 程序 2 中描述。

[1324] 制备 Y3-1-{3-[6-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1325]

[1326] 方法如 A4b,使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲且以 Na₂CO₃替代 K₃PO₄。[1327] 程序 Z-1,1,1-三氟-2-异氰酸根基-乙烷

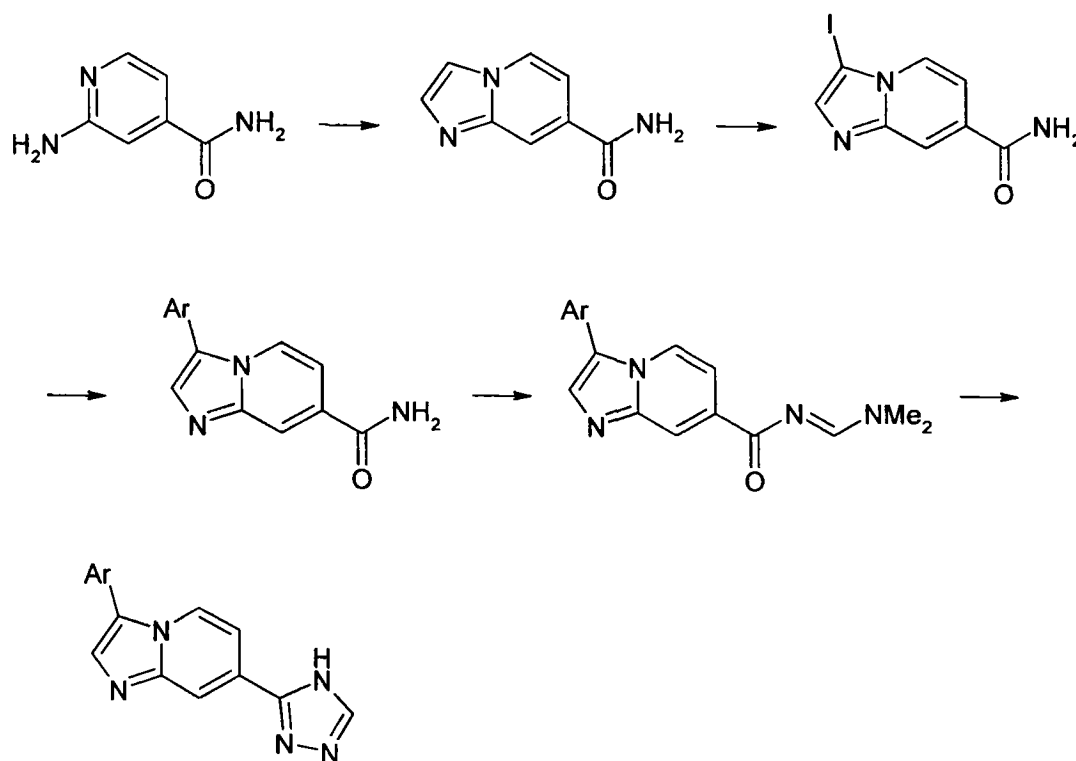
[1328]



[1329] 向 3,3,3-三氟-丙酸 (0.14ml, 1.56mmol) 于甲苯 (5ml) 中的溶液中添加 DPPA (0.47g, 1.72mmol) 且在 110℃ 下将反应混合物加热 2.5 小时, 随后冷却至室温。添加三乙胺 (0.24ml, 1.72mmol) 且在 70℃ 下将混合物加热 18 小时。反应溶液以粗物质状态使用。MS: [M+H]⁺361。

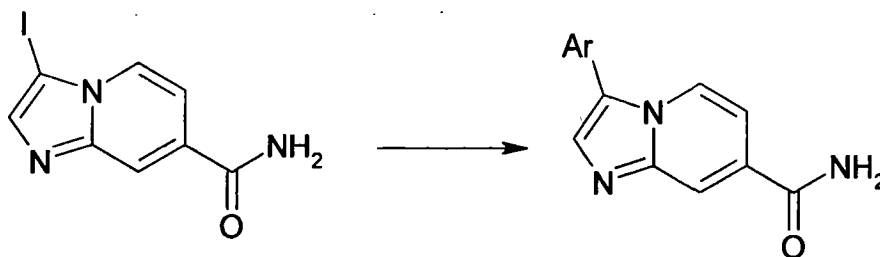
[1330] 程序 AA-1-[3-[7-(4H-[1,2,4] 三唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1331]



[1332] a) 3-[3-[3-(2,2,2-三氟乙基)脲基]-苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酰胺

[1333]

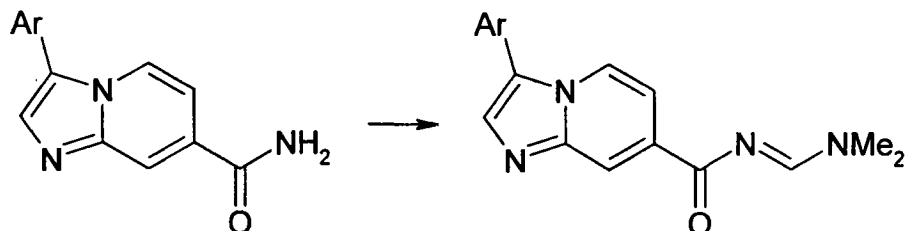


[1334] 向 7-酰胺基-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶 (1 当量) (以与程序 A1 和 A2 相似的方式使用 4-酰胺基-吡啶-2-基胺来制备) 于 DME 中的溶液中添加 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (1.2 当量)、1M Na₂CO₃ (8 当量) [反应通过使 N₂ 鼓泡穿过来脱气], 接着添加四(三苯膦)钯 (0) (0.05 当量)。在 80℃ 下将混合物加热过夜, 随后以水稀释且以 EtOAc 萃取。将有机层以盐水洗涤,

干燥 (MgSO_4) 且在减压下浓缩。将产物通过以 Et_2O 湿磨或通过二氧化硅管柱色谱 ($0 \rightarrow 50\%$ $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$) 纯化。

[1335] b) 3-(3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸 1-二甲基氨基-亚甲-(E)-基酰胺

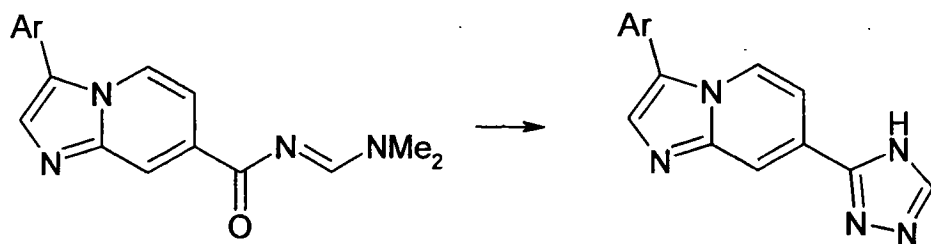
[1336]



[1337] 向 3-[3-[3-(2,2,2-三氟乙基)脲基]-苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酰胺 (20mg, 0.053mmol) 于无水 DMF (0.5ml) 中的搅拌溶液中添加 Bredereck 试剂 (25 μl , 0.12mmol) 且将反应混合物搅拌 1 小时。将 Et_2O 添加至反应中且滤出所得沉淀。将沉淀再溶解于 MeOH 中, 转移至烧瓶中且在真空中移除溶剂以提供浅黄色固体 (17mg)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 433$ 。

[1338] c) 1-(3-[7-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1339]



[1340] 向 3-[3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸 1-二甲基氨基-亚甲-(E)-基酰胺 (17mg, 0.04mmol) 于乙酸 (0.5ml) 中的搅拌溶液中添加水合肼 (5 μL , 0.1mmol)。将反应混合物在 90°C 下加热 30 分钟, 随后冷却至室温。在真空中移除挥发物且将残余物与甲苯共沸。将残余物以 Et_2O 湿磨提供粉红色固体 (12mg)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 402$ 。

[1341] 程序 AB-1-[3-(7-噁唑-5-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1342] a) 咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-甲醇

[1343]



[1344] 向 (2-氨基-吡啶-4-基)-甲醇 (0.40g, 3.3mmol) 于 EtOH 中的溶液中添加 NaHCO_3 (0.56g, 6.67mmol), 接着添加氯乙醛 (0.81ml, 5.0mmol)。将混合物回流 2 小时。在真空中移除溶剂且将粗混合物在水与 EtOAc 之间分溶。将水层再以 EtOAc 萃取, 合并有机物, 干燥 (MgSO_4) 且在真空中移除溶剂。将残余物使用二氧化硅管柱色谱 ($0 \rightarrow 50\%$ $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$)

纯化以提供 0.40g 产物。MS: $[M+H]^+ = 149$ 。

[1345] b) 1-(3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-甲醇

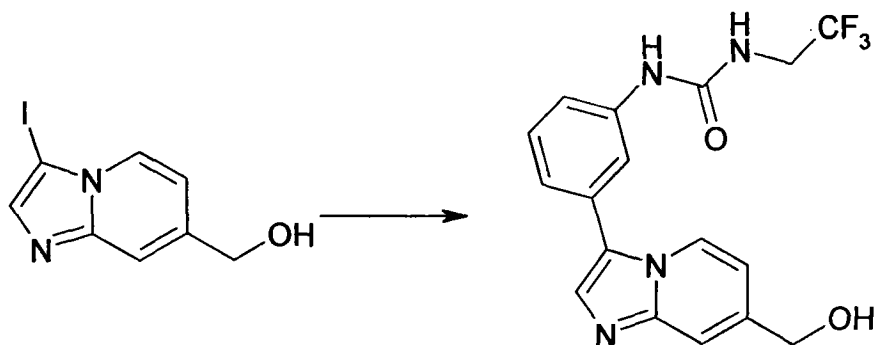
[1346]



[1347] 使用程序 A2 中概述的方法制备。

[1348] c) 1-[3-(7-羟基甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

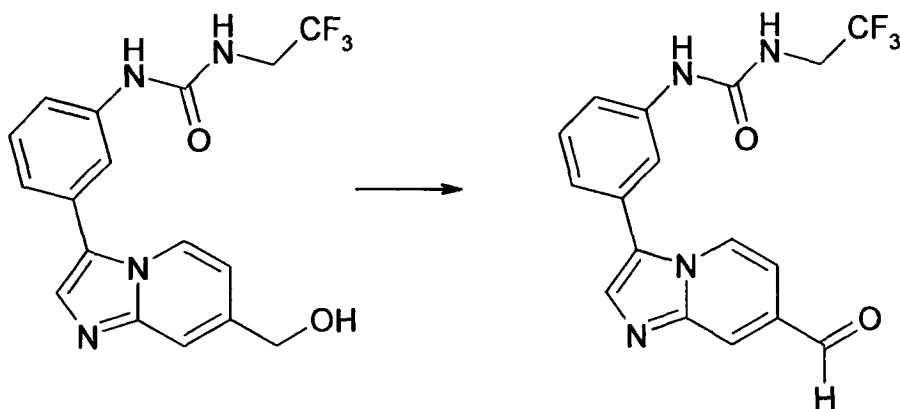
[1349]



[1350] 使用 A3b 中概述的方法制备。

[1351] d) 1-[3-(7-甲酰基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

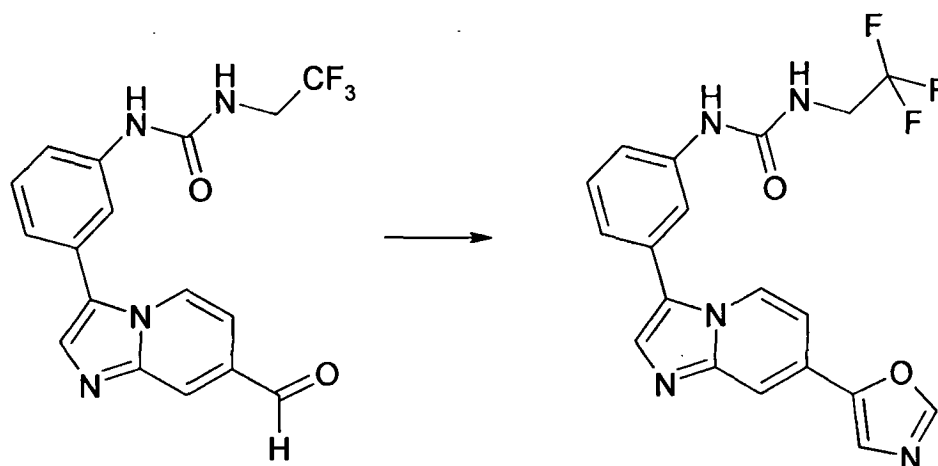
[1352]



[1353] 向具有筛 (3g) 的 1-[3-(7-羟基甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (1.42g, 3.90mmol) 和 NMO (1.38, 11.7mmol) 于 CH_2Cl_2 (30ml) 中的溶液中添加 TPAP (0.14g, 0.38mmol)。使反应混合物温至室温且搅拌 18 小时, 随后过滤以移除筛。将有机层以 H_2O 洗涤 ($\times 2$)、干燥 ($MgSO_4$) 且在真空中移除溶剂。将残余物通过二氧化硅管柱色谱 (0-60% 于 Et_2O 中的 MeOH) 纯化以提供产物 (0.2g)。MS: $[M+H]^+ = 363$ 。

[1354] e) 1-[3-(7-噁唑-5-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

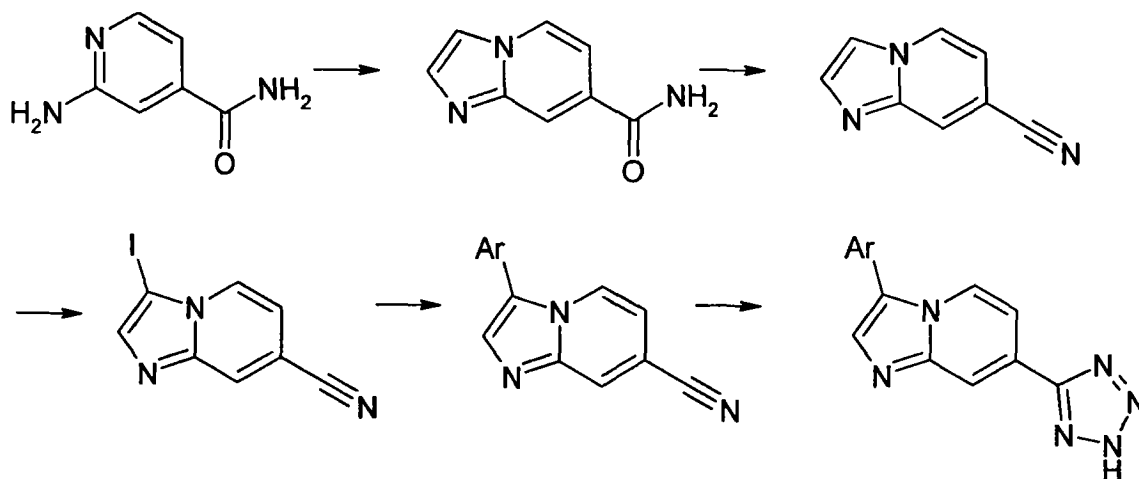
[1355]



[1356] 在 80 °C 下, 将 1-[3-(7-甲酰基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (15mg, 0.04mmol)、碳酸钾 (11mg, 0.08mmol) 和 TosMic (9.7mg, 0.05mmol) 的溶液在 MeOH (2ml) 中加热 3 小时。将反应混合物使用 C18 SPE 滤筒, 以水洗涤且以 MeOH 洗脱所需化合物来纯化。在真空中移除溶剂提供标题化合物 (6mg)。MS: $[M+H]^+ = 402$ 。

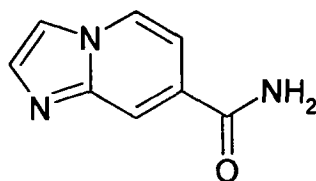
[1357] 程序 AC-1-{3-[7-(2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]]吡啶-3-基}-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1358]



[1359] a) 咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酰胺

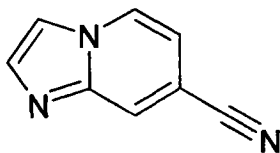
[1360]



[1361] 如程序 A1 中描述使用 2-氨基异烟酰胺制备。MS: $[M+H]^+ 162$ 。

[1362] b) 咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈

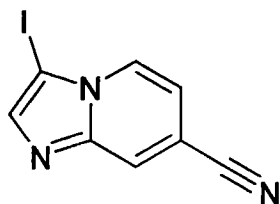
[1363]



[1364] 向咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酰胺(38mg, 0.24mmol)和三乙胺(0.066ml, 0.47mmol)于CH₂Cl₂(5ml)中的溶液中逐滴添加三氟乙酸酐(0.39, 2.83mmol)。在室温下将反应混合物搅拌2小时,随后将粗混合物装载于SCX SPE滤筒上,以MeOH洗涤且以2MNaH/MeOH洗脱产物。在真空中移除溶剂提供标题化合物(32mg)。MS:[M+H]⁺143。

[1365] c) 3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈

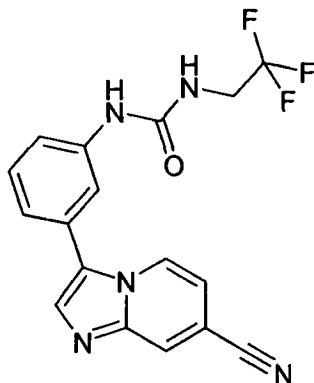
[1366]



[1367] 方法如程序A2中描述,使用咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈。MS:[M+H]⁺270。

[1368] d) 1-[3-(7-氰基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脒

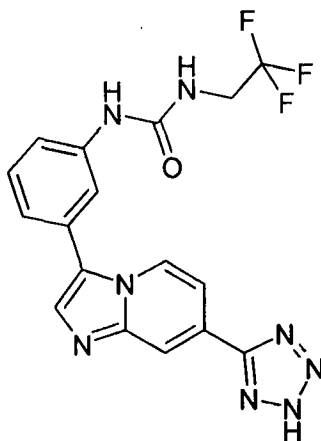
[1369]



[1370] 方法如程序A3b中描述,使用3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈。通过逆相HPLC纯化以提供呈白色固体状的产物。MS:[M+H]⁺360。

[1371] e) 1-(3-[7-(2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脒

[1372]

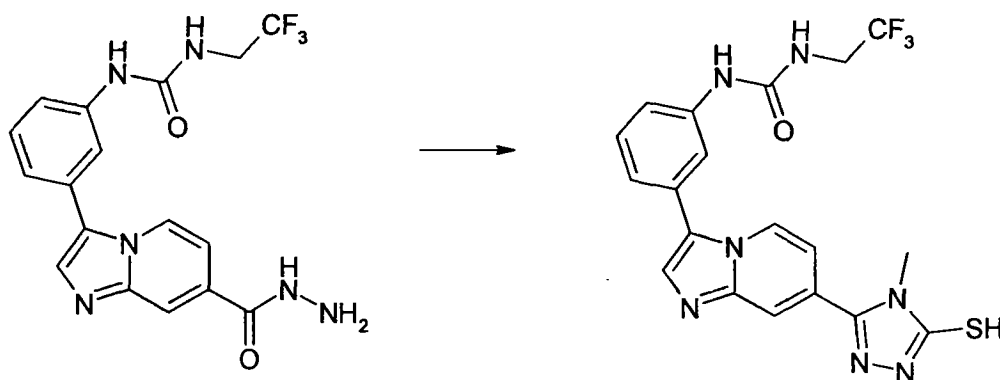


[1373] 将 1-[3-(7-氨基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (65mg, 0.18mmol)、叠氮化钠 (14mg, 0.19mmol) 和氯化铵 (11mg, 0.20mmol) 溶解于 DMF (2ml) 中且在 90℃ 下加热 18 小时。冷却反应混合物, 在真空中移除溶剂且使用逆相 HPLC 纯化粗反应混合物。此举提供呈白色固体状的标题化合物 (14mg)。MS: $[M+H]^+$ 403。

[1374] 程序 AE: S-烷基化三唑

[1375] 步骤 a) 1-(3-[7-(5-巯基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

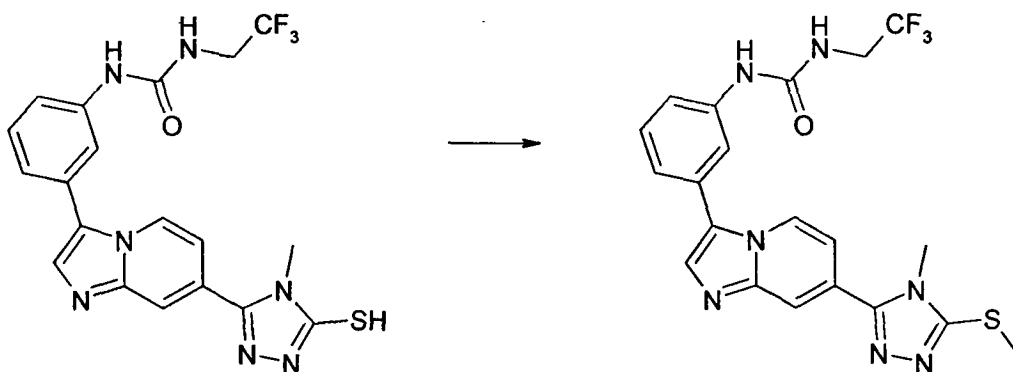
[1376]



[1377] 将 1-[3-(7-胍基羰基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (200mg, 0.51mmol) 和异硫氰酸甲酯 (37mg, 0.57mmol) 的溶液溶解于 EtOH (6ml) 中且在 70℃ 下加热过夜。使反应混合物冷却, 置于冰浴中, 接着形成沉淀物。滤出固体, 以 EtOAc 和 Et₂O 洗涤且随后干燥以提供标题化合物 (72mg)。MS: $[M+H]^+$ = 448。

[1378] 步骤 b) 1-(3-[7-(4-甲基-5-甲基硫烷基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐

[1379]



[1380] 向 1-{3-[7-(5- 巯基 -4- 甲基 -4H-[1,2,4] 三唑 -3- 基)- 咪唑 并 [1,2-a] 吡啶 -3- 基]- 苯基 }-3-(2,2,2- 三氟 -乙基)- 脲 (72mg, 0.16mmol) 于 EtOH(3ml) 中的溶液中添加 KOH(10mg, 0.18mmol) 和碘甲烷 (20 μ l, 0.16mmol) 且在室温下搅拌反应混合物过夜。将反应混合物置放于冰浴中且滤出所形成的沉淀物。将沉淀物通过逆相 HPLC 纯化以提供标题化合物 (18mg)。MS : $[M+H]^+ = 462$ 。

[1381] 程序 AF :三唑

[1382] 步骤 a) 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -7- 基 - 甲醇

[1383]



[1384] 向 (2-氨基-吡啶-4-基)-甲醇 (0.40g, 3.3mmol) 于 EtOH 中的溶液中添加 NaHCO_3 (0.56g, 6.67mmol), 接着添加氯乙醛 (0.81ml, 5.0mmol)。将混合物回流 2 小时。在真空中移除溶剂且将粗混合物在水与 EtOAc 之间分溶。将水溶液再以 EtOAc 萃取, 合并有机物, 干燥 (MgSO_4), 过滤且在真空中移除溶剂。将残余物使用二氧化硅管柱色谱 (0-50% MeOH/Et₂O) 纯化以提供 0.40g 产物。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 149$ 。

[1385] 步骤 b) (3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-甲醇

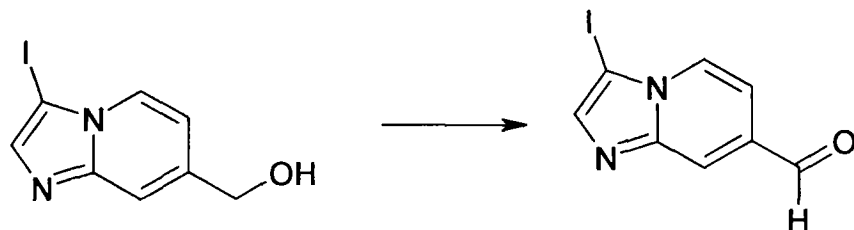
[1386]



[1387] 使用程序 A2 中概述的方法制备。

[1388] 步骤 c) 3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲醛

[1389]

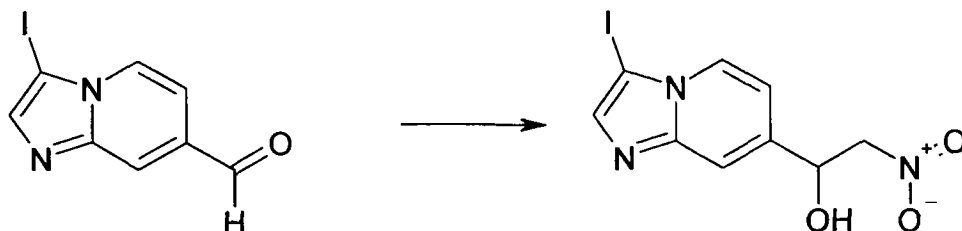


[1390] 在 0℃ 下,向具有筛 (3g) 的 (3-碘-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-7-基) 甲醇 (1.00g, 3.65mmol) 和 NMO (0.64g, 5.47mmol) 于 CH_2Cl_2 (30ml) 中的溶液中添加 TPAP (0.06g,

0.18mmol)。使反应混合物温至室温且搅拌 18 小时,随后过滤以移除筛。将有机层以 H_2O 洗涤 ($\times 2$),干燥 ($MgSO_4$),过滤且在真空中移除溶剂。将残余物通过二氧化硅管柱色谱 (0-60% 于 Et_2O 中的 $MeOH$) 纯化以提供产物 (0.15g)。MS : $[M+H]^+ = 273$ 。

[1391] 步骤 d) 1-(3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-硝基-乙醇

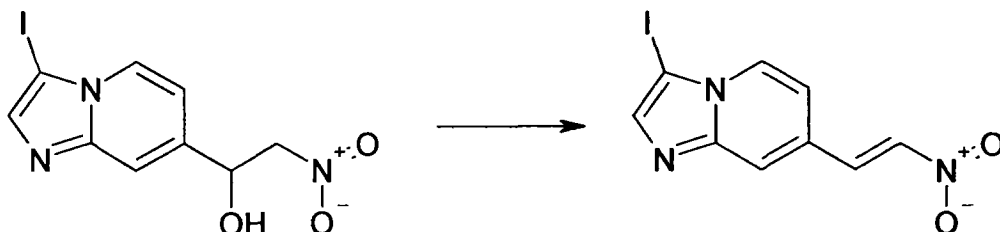
[1392]



[1393] 向 3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲醛 (150mg, 0.54mmol) 于 THF (10ml) 中的溶液中添加硝基甲烷 ($88 \mu l$, 1.63mmol)、二乙胺 ($6 \mu l$, 0.05mmol) 和筛 (300mg)。在 $55^\circ C$ 下加热反应混合物 2 小时随后冷却。滤出筛且将所得溶液在 $EtOAc$ 与 H_2O 之间分溶。将有机层分离,干燥 ($MgSO_4$),过滤且在真空中移除溶剂以提供粗产物 (116mg),其以原样使用。MS : $[M+H]^+ = 334$ 。

[1394] 步骤 e) 3-碘-7-((E)-2-硝基-乙烯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

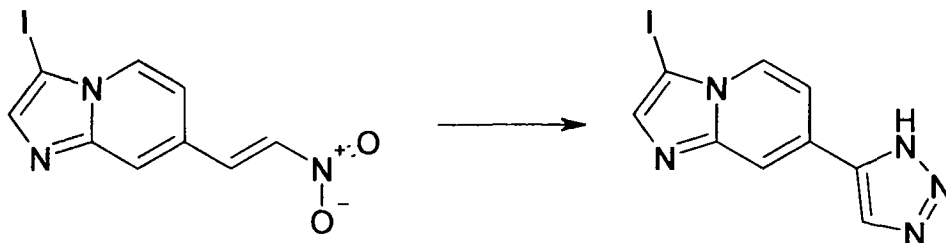
[1395]



[1396] 在 $0^\circ C$ 下,向 1-(3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2-硝基-乙醇 (116mg, 0.35mmol) 于 CH_2Cl_2 (2ml) 中的溶液中添加三乙胺 ($121 \mu l$, 0.87mmol) 和甲烷磺酰氯 ($38 \mu l$, 0.49mmol)。使反应混合物温至室温且在室温下搅拌 1 小时。将混合物在 CH_2Cl_2 与 H_2O 之间分溶,将有机层分离,干燥 ($MgSO_4$),过滤且在真空中移除溶剂。将残余物通过二氧化硅管柱色谱 (0-50% 于 Et_2O 中的 $MeOH$) 纯化以提供产物 (57mg)。MS : $[M+H]^+ = 316$ 。

[1397] 步骤 f) 3-碘-7-(3H-[1,2,3]三唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

[1398]

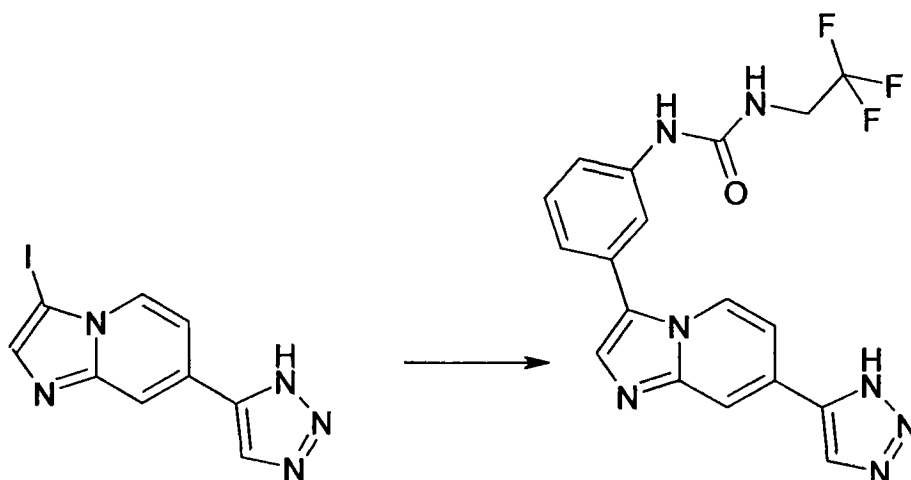


[1399] 将 3-碘-7-((E)-2-硝基-乙烯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶 (57mg, 0.17mmol) 和三甲基硅烷基叠氮化物 ($33 \mu l$, 0.24mmol) 溶解于 DMF (3ml) 中且在 $50^\circ C$ 下加热反应混合物 10 分钟。添加氟化四丁铵溶液 (0.18ml, 于 THF 中的 1.0M 溶液, 0.18mmol) 且在 $50^\circ C$ 下再加热反应混合物 10 分钟。将反应混合物冷却,在 $EtOAc$ 与 H_2O 之间分溶,分离有机层,干燥 ($MgSO_4$),过滤且在真空中移除溶剂。将残余物通过二氧化硅管柱色谱 (0-20% 于 Et_2O 中的

MeOH) 纯化以提供产物 (34mg)。MS: $[M+H]^+ = 312$ 。

[1400] 步骤 g) 1-(3-[7-(3H-[1,2,3] 三唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1401]



[1402] 向 3-碘-7-(3H-[1,2,3] 三唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶 (34mg, 0.11mmol) 于 DME (10ml) 中的溶液中添加 I6 (45mg, 0.13mmol) 和 Cs_2CO_3 (107mg) [反应通过使 N_2 鼓泡穿过来脱气], 接着添加四(三苯膦)钯(0) (0.013g, 0.01mmol)。在 80°C 下将混合物加热过夜, 随后直接装载于 SCX 滤筒上, 以 MeOH 洗涤且以 NH_3/MeOH 洗脱。在真空中移除溶剂之后, 将所得残余物通过制备型 HPLC 纯化以得到 1.6mg 产物。MS: $[M+H]^+ 402$ 。

[1403] 程序 AG: 噁唑

[1404] 步骤 a) 咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲氧基-甲基-酰胺

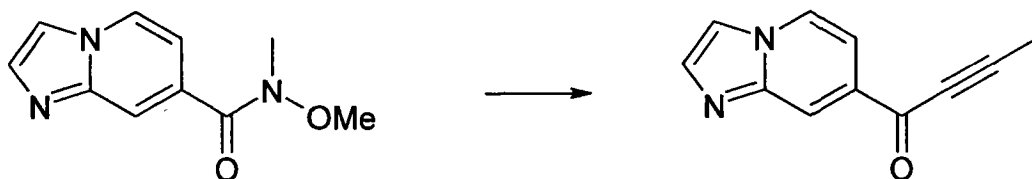
[1405]



[1406] 在 0°C 下, 向咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯 (0.67g, 3.83mmol) 和二甲基羟胺 (0.93g, 9.57mmol) 于 CH_2Cl_2 (40ml) 中的溶液中添加于己烷中的 2M 三甲基铝溶液 (3.8ml, 9.57mmol)。使反应混合物温至室温且搅拌 1 小时, 随后冷却回到 0°C 且以冰中止。过滤反应且将液体洗脱部分在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 之间分溶。将有机层分离, 干燥 (MgSO_4), 过滤且在真空中移除溶剂以提供粗产物。将残余物通过二氧化硅管柱色谱 (0-50% 于 Et_2O 中的 MeOH) 纯化以提供产物 (187mg)。MS: $[M+H]^+ = 206$ 。

[1407] 步骤 b)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-丁-2-炔-1-酮

[1408]

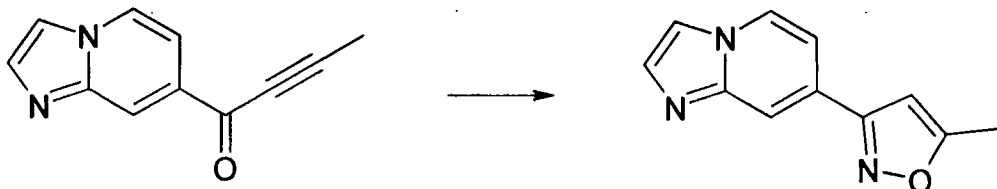


[1409] 在 -78°C 下, 向咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲氧基-甲基-酰胺 (187mg,

0.91mmol) 于 THF (10ml) 中的溶液中添加 1-丙炔基溴化镁 (于 THF 中的 0.5M, 2.74ml)。使反应温至室温且搅拌 1.5 小时, 随后以 2M HCl (2ml) 中止且以 CH_2Cl_2 洗涤。将含水洗脱部分使用 Na_2CO_3 碱化且以 CH_2Cl_2 萃取。将有机洗脱部分干燥 (MgSO_4), 过滤且在真空中移除溶剂以提供产物 (168mg)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 185$ 。

[1410] 步骤 c) 7-(5-甲基-异噁唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

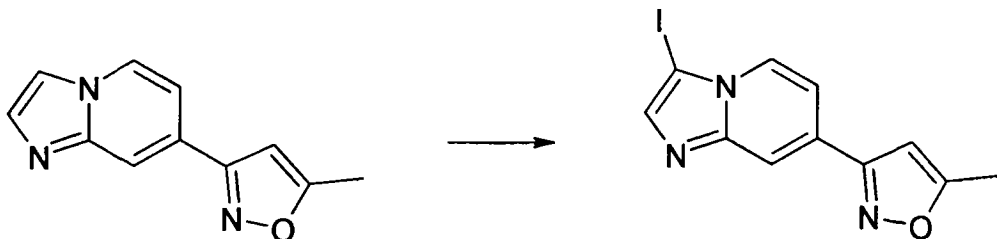
[1411]



[1412] 向 1-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-丁-2-炔-1-酮 (168mg, 0.91mmol) 和羟胺盐酸盐 (94mg, 1.37mmol) 于 DMF (10ml) 中的溶液中添加三乙胺 (0.21ml, 1.83mmol)。在 80°C 下加热反应混合物 18 小时, 随后在 EtOAc 与 H_2O 之间分溶。将有机洗脱部分分离, 干燥 (MgSO_4), 过滤且在真空中移除溶剂。将残余物通过二氧化硅管柱色谱 (0-50% 于 Et_2O 中的 MeOH) 纯化以提供产物 (46mg)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 200$ 。

[1413] 步骤 d) 3-碘-7-(5-甲基-异噁唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

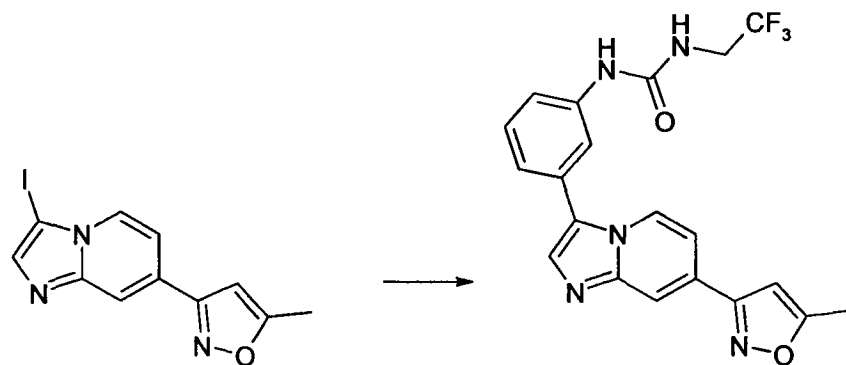
[1414]



[1415] 使用程序 A2 中概述的方法制备 (59mg)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 326$ 。

[1416] 步骤 e) 1-{3-[7-(5-甲基-异噁唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1417]

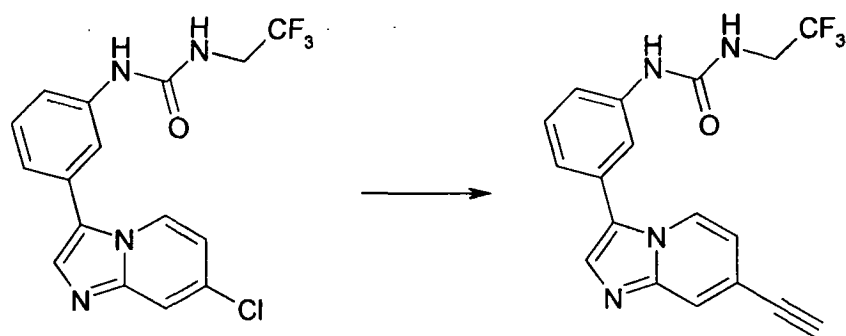


[1418] 使用程序 A3b 中概述的方法制备 (15mg)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 416$ 。

[1419] 程序 AH: 烷基化三唑

[1420] 步骤 a) 1-[3-(7-乙炔基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

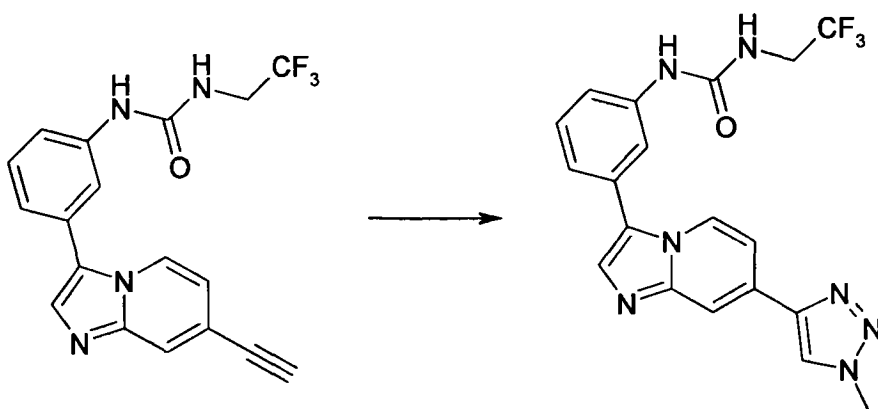
[1421]



[1422] 如程序 SGD4a 中描述制备。

[1423] 步骤 b) 1-[3-[7-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1424]

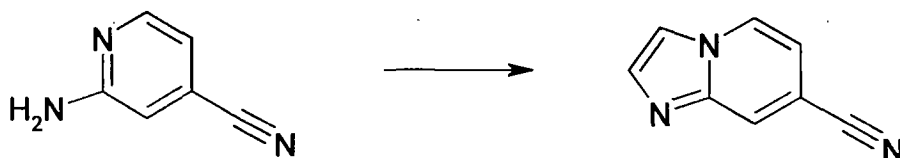


[1425] 将 1-[3-(7-乙炔基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (130mg, 0.36mmol) 溶解于叔丁醇 (2mL) 和水 (2mL) 中。添加叠氮化钠 (24mg, 0.36mmol), 接着添加碘甲烷 (0.18mL 的于 THF 中的 2M 溶液, 0.36mmol)。在室温下搅拌反应 5 分钟, 随后添加硫酸铜 (II) (0.02mL 的 1M 水溶液, 0.02mmol) 和抗坏血酸钠 (7mg, 0.04mmol)。于室温下搅拌反应 2 小时。将溶液在水与二氯甲烷之间分溶, 通过相分离滤筒干燥且在真空中浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化以得到呈灰白色固体状的标题化合物 (1.8mg)。

[1426] 程序 AI: 甲基四唑

[1427] 步骤 1: 咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈

[1428]

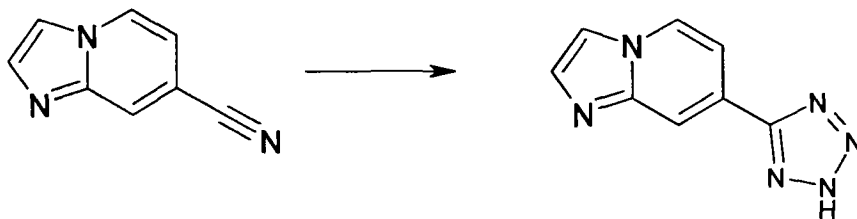


[1429] 在 N_2 下、在室温下将氯乙醛 (于 H_2O 中的约 50%, 3.24mL, 26mmol) 添加至 2-氨基-异烟腈 (1.6g, 3.4mmol) 和 $NaHCO_3$ (2.23g, 26.5mmol) 于乙醇 (20mL) 中的搅拌混合物中。搅拌反应且在 $80^\circ C$ 下加热 18 小时。冷却至室温之后, 在真空中移除挥发物且将残余物在 EtOAc/ H_2O 之间分溶。过滤此混合物以移除一些深色不溶性残余物。以 MeOH 洗涤固体。以 EtOAc 萃取水层 ($\times 2$)。将经合并的 EtOAc 萃取物干燥 (Na_2SO_4) 且过滤。添加 MeOH 洗涤液且将挥发物在真空中移除。将残余物通过二氧化硅色谱: 100% DCM $\rightarrow$ 1% 2M NH_3 -MeOH/

DCM 纯化以得到标题产物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) :8.74(1H, dd), 8.35(1H, s), 8.19(1H, s), 7.86(1H, s), 7.21(1H, dd)。

[1430] 步骤 2 :7-(2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

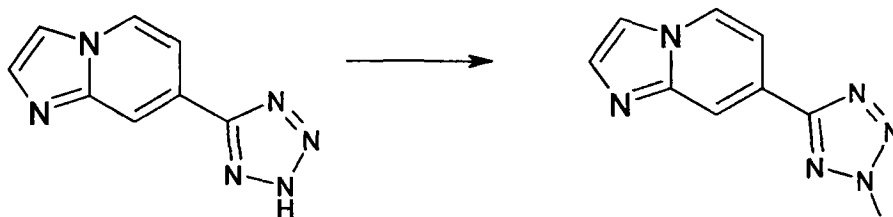
[1431]



[1432] 在 N₂下、在室温下将叠氮化钠 (97mg, 1.45mmol) 添加至 NH₄Cl (82mg, 1.53mmol) 和咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈 (200mg, 1.4mmol) 于无水 DMF (5ml) 中的搅拌混合物中。将反应搅拌且在 80℃下、在密封小瓶中加热 10 小时。[并行运作 3 个相同反应]。冷却至室温之后, 将反应混合物合并且以 Et₂O 稀释。通过过滤收集固体且干燥以得到呈浅棕色固体状的标题化合物 (860mg)。[可能含有 NaCl]¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) :8.55(1H, dd), 8.02(1H, s), 7.94(1H, s), 7.57(1H, d), 7.54(1H, dd)。

[1433] 步骤 3 :7-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶 + 异构体

[1434]



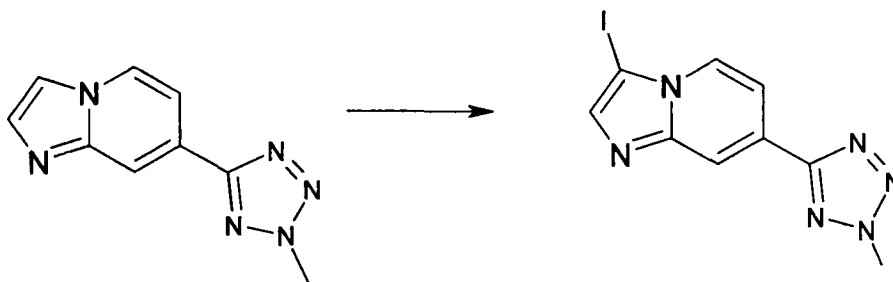
[1435] 在 N₂下、在室温下将碘代甲烷 (530 μl, 8.4mmol) 添加至 7-(2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶 (约 4.2mmol) 和 K₂CO₃ (1.16g, 8.4mmol) 于无水 DMF (4ml) 中的搅拌混合物中。5 小时之后, 将反应在 EtOAc/H₂O 之间分溶。以 EtOAc 萃取水层 (×2)。将经合并的 EtOAc 萃取物干燥 (Na₂SO₄), 且过滤和蒸发。残余物通过二氧化硅色谱 :100% DCM → 4% 2M NH₃-MeOH/DCM 纯化以得到两个几何异构体 [区域选择性使用 nOe 研究来指定]:

[1436] 7-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶 (极性较低) :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) :8.73(1H, d), 8.19(1H, s), 8.10(1H, s), 7.72(1H, d), 7.50(1H, dd), 4.46(3H, s)。

[1437] 7-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶 (极性较高) :¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) :8.78(1H, dd), 8.18-8.15(2H, m), 7.79(1H, d), 7.35(1H, dd), 4.28(3H, s)。

[1438] 步骤 4 :3-碘-7-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

[1439]

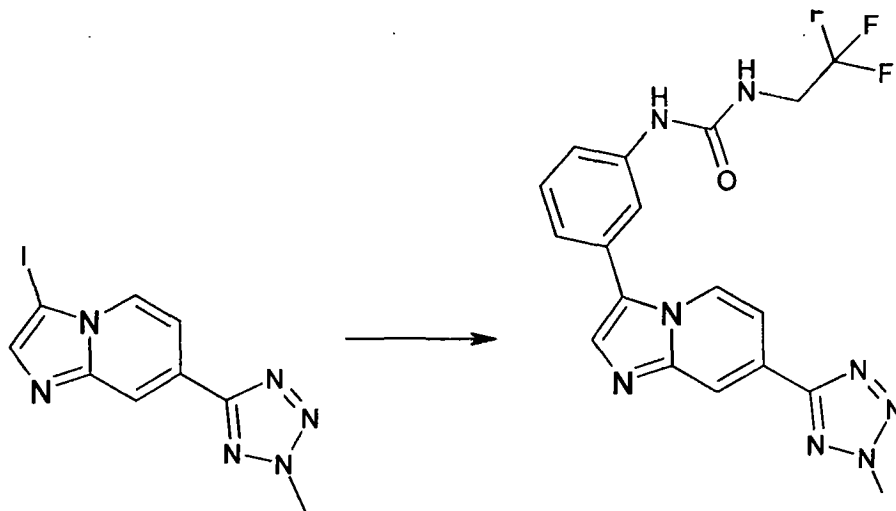


[1440] 在 N₂下、在室温下将 N-碘琥珀酰亚胺 (300mg, 1.3mmol) 以整份添加至 7-(2-甲

基-2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(240mg, 1.2mmol)于无水DMF(2ml)中的搅拌悬浮液中。5小时之后,将反应以饱和硫代硫酸钠水溶液/饱和NaHCO₃水溶液(1:1, 2ml)中止。随后添加水(2ml)且在室温下搅拌混合物15分钟。通过过滤收集固体且干燥以得到呈乳膏固体状的标题化合物(360mg)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.51(1H, dd), 8.20(1H, dd), 7.86(1H, s), 7.65(1H, dd), 4.47(3H, s)。

[1441] 步骤5: 1-{3-[7-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1442]

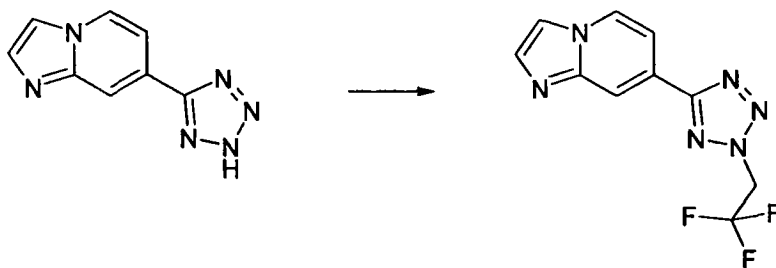


[1443] 将3-碘-7-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(170mg, 0.52mmol)、1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲(I6, 225mg, 0.65mmol)和Cs₂CO₃(340mg, 1.04mmol)于无水DME(2.5ml)中的混合物通过排空/填充N₂来去氧(×2)。添加PdCl₂dppf(38mg, 0.05mmol), 且将混合物再次去氧(×3)。搅拌反应且在80℃下加热16小时。冷却至室温之后,将混合物在EtOAc/H₂O之间分溶。以EtOAc萃取水层(×2)。将经合并的EtOAc萃取物干燥(Na₂SO₄), 且过滤和蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到呈固体状的标题化合物(60mg)。

[1444] 在程序A1的替代配置中,步骤3可如以下步骤3b中描述来执行:

[1445] 程序A1, 步骤3b: 7-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶

[1446]



[1447] 在氮气氛下,将氢化钠(60mg, 1.5mmol)添加至7-(2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(250mg, 1.3mmol)于无水DMF(4ml)中的搅拌悬浮液中。1小时之后,添加三氟-甲烷磺酸2,2,2-三氟-乙酯(1.16g, 5mmol), 接着添加18-冠-6(260mg, 1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时,随后以水中止且以EtOAc萃取(×2)。将经合并的有机萃取物以

盐水洗涤 ($\times 1$), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤且在真空中移除溶剂。通过二氧化硅管柱色谱 (0-2% 2M NH_3 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 纯化提供产物 (138mg)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 269$ 。

[1448] 程序 AJ

[1449] 步骤 1: 5-氯-1,3-二甲基-1H-[1,2,4]三唑 + 异构体

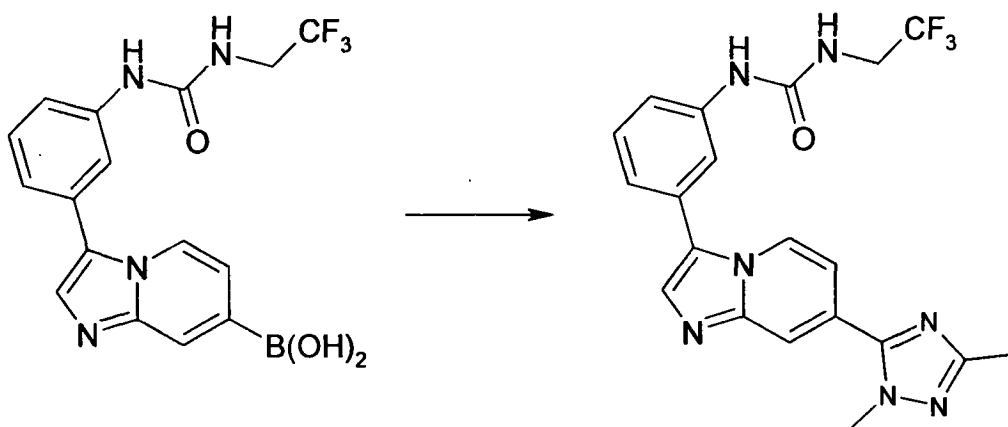
[1450]



[1451] 在室温下, 将 5-氯-3-甲基-1H-[1,2,4]三唑 (1.76g, 15mmol)、 K_2CO_3 (4.2g, 30mmol) 和 MeI (1.4ml, 22mmol) 于丙酮 (15ml) 中的混合物搅拌 20 小时。过滤混合物。以 EtOAc 洗涤固体。将固体在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 之间分溶。分离 CH_2Cl_2 层且添加至来自以上的滤液中。将经合并的有机萃取物蒸发且将残余物溶解于 CH_2Cl_2 中。通过穿过相分离滤筒将其加以干燥且随后蒸发以得到呈异构体的混合物形式的甲基化三唑 (1.6g, 棕色液体)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 3.77 (3H, s), 2.43 (3H, s) [仅主要异构体的信号]。此物质在未经进一步纯化的情况下使用。

[1452] 步骤 2: 1-{3-[7-(2,5-二甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1453]



[1454] 其如程序 E3d 中描述, 以 5-氯-1,3-二甲基-1H-[1,2,4]三唑 (+ 异构体) 替代 4-溴-2-甲基噻唑来制备。通过二氧化硅色谱: 100% $\text{DCM} \rightarrow 6\% 2\text{M NH}_3\text{-MeOH}/\text{DCM}$ 分离所需异构体。区域选择性使用 nOe 研究来指定。

[1455] 程序 AK

[1456] 步骤 1: 4-碘-1,5-二甲基-1H-咪唑 + 异构体

[1457]



[1458] 在 N_2 下、在室温下将 4-碘-5-甲基-1H-咪唑 (2.1g, 10mmol) 和 K_2CO_3 (2.1g, 15mmol) 于无水 DMF (5ml) 中的搅拌混合物以碘代甲烷 ($940 \mu\text{l}$, 15mmol) 处理。5 小时之后, 将反应以 H_2O 中止, 随后在 $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$ 之间分溶。以 EtOAc 萃取水层 ($\times 2$)。将经合

并的 EtOAc 萃取物干燥 (Na_2SO_4), 且过滤和蒸发。残余物通过二氧化硅色谱: 60% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 80\% \text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 100\% \text{EtOAc}$ 纯化以得到几何异构体: [区域选择性借助于 nOe 研究来指定]。

[1459] 4-碘-1,5-二甲基-1H-咪唑(极性较低):(污染有几何异构体和一些未反应起始物质)。

[1460] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): 7.58(1H, s), 3.58(3H, s), 2.13(3H, s)。

[1461] 5-碘-1,4-二甲基-1H-咪唑(极性较高): ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): 7.78(1H, s), 3.51(3H, s), 2.07(3H, s)。

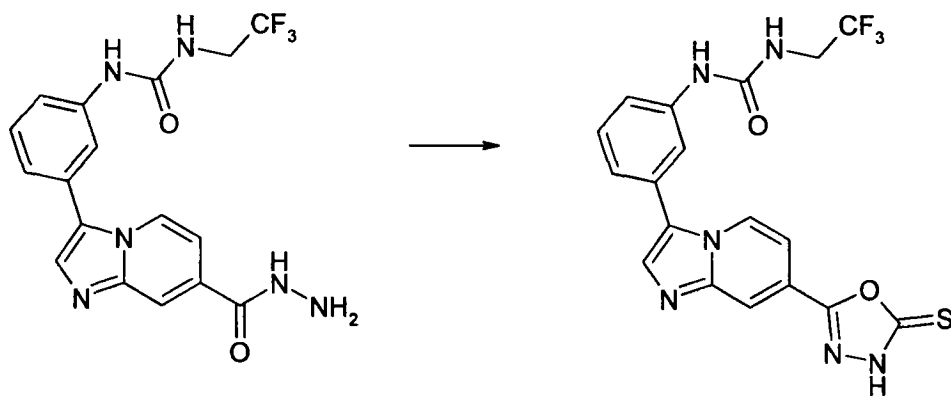
[1462] 步骤 2: 1-{3-[7-(1,5-二甲基-1H-咪唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1463] 其如程序 E3d 中描述, 以 4-碘-1,5-二甲基-1H-咪唑替代 4-溴-2-甲基咪唑来制备。

[1464] 程序 AL

[1465] 1-{3-[7-(5-硫代-4,5-二氢-[1,3,4]噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1466]



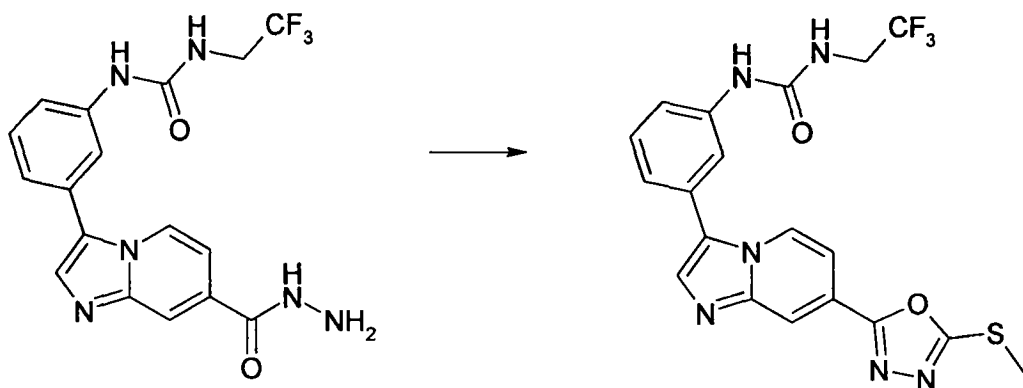
[1467] 1-[3-(7-肼基羰基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲如实例 332 中描述制备。

[1468] 向 1-[3-(7-肼基羰基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (120mg, 0.30mmol) 和 KOH(20mg, 0.36mmol) 于 EtOH(4ml) 中的溶液中添加二硫化碳 (22 μl , 0.36mmol)。将反应混合物在 65°C 下加热 3 小时, 冷却且随后置于冰浴中, 接着形成沉淀物。将固体滤出, 以 EtOAc 和 Et_2O 洗涤, 随后干燥以提供标题化合物 (69mg)。MS: $[\text{M}+\text{Hf}] = 435$ 。

[1469] 程序 AM

[1470] 1-{3-[7-(5-甲基硫烷基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1471]

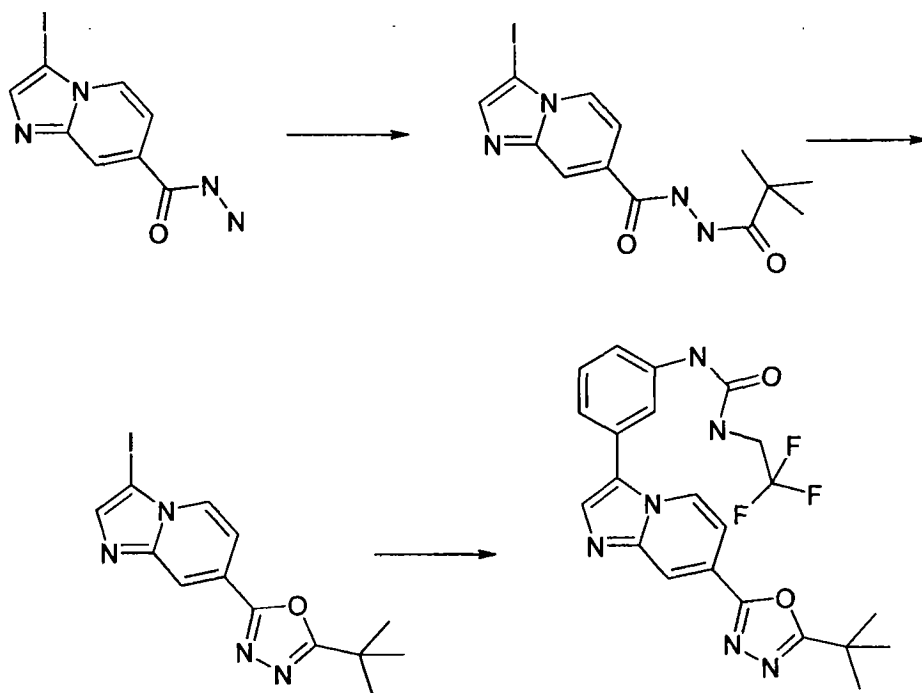


[1472] 1-[3-(7-肼基羰基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲如实例 332 中描述制备。

[1473] 向 1-[3-(7-肼基羰基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (120mg, 0.30mmol) 和 KOH (20mg, 0.36mmol) 于 EtOH (4ml) 中的溶液中添加二硫化碳 (22 μ l, 0.36mmol)。将反应混合物在 65℃ 下加热 3 小时。添加碘代甲烷 (20 μ l, 过量) 且在 65℃ 下加热反应混合物 1 小时。随后将混合物冷却, 置于冰浴中, 接着形成沉淀物。滤出固体, 以 EtOAc 和 Et₂O 洗涤, 随后干燥以提供标题化合物 (89mg)。MS: [M+H]⁺ = 449。

[1474] 程序 AN

[1475]



[1476] 将 3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酐肼 (906mg, 3mmol) (如实例 329 的 2 步式制备中描述来制备) 悬浮于 THF (10mL) 中。添加三乙胺 (0.42mL, 3mmol), 接着添加特戊酰氯 (0.37mL, 3mmol)。将反应于室温下搅拌 2 小时。将浓硫酸 (0.5mL) 添加至混合物中且再将其搅拌 1 小时。过滤反应, 将固体以 EtOAc 和 Et₂O 洗涤且干燥以得到呈灰白色固体状的 3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸 N'-(2,2-二甲基丙酰基)酐肼 (875mg)。

[1477] 在氮气氛下, 将 3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸 N'-(2,2-二甲基丙酰基)酐肼 (875mg, 2.27mmol) 悬浮于无水 THF (15mL) 中。添加吡啶 (0.388mL, 4.76mmol) 和甲苯

磺酰氯 (518mg, 2.72mmol) 且将混合物加热至 70℃ 过夜。冷却反应且在 EtOAc 与 1M HCl 之间分溶。将含水洗脱部分使用 2M 碳酸钠溶液碱化且以 CH_2Cl_2 萃取。通过相分离滤筒干燥有机相且蒸发以得到呈白色固体状的 7-(5-叔丁基-[1,3,4]-噁二唑-2-基)-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶 (70mg)。

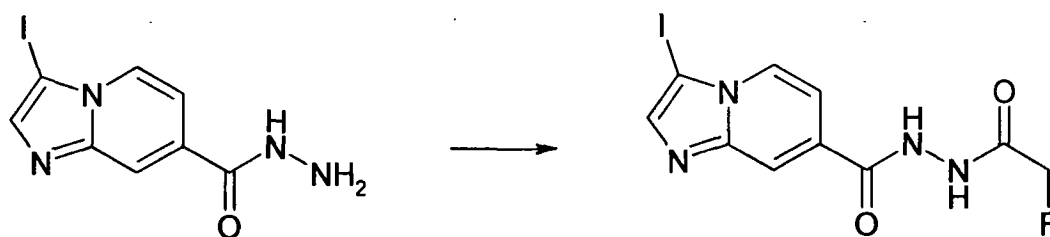
[1478] 使用如实例 329 中描述的铃木偶合来合成最终产物。

[1479] 程序 A0

[1480] 单氟噁二唑形成

[1481] 2-亚氨基-1-(1-碘-乙烯基)-1,2-二氢-吡啶-4-甲酸 N'-(2-氟-乙酰基)-酰肼

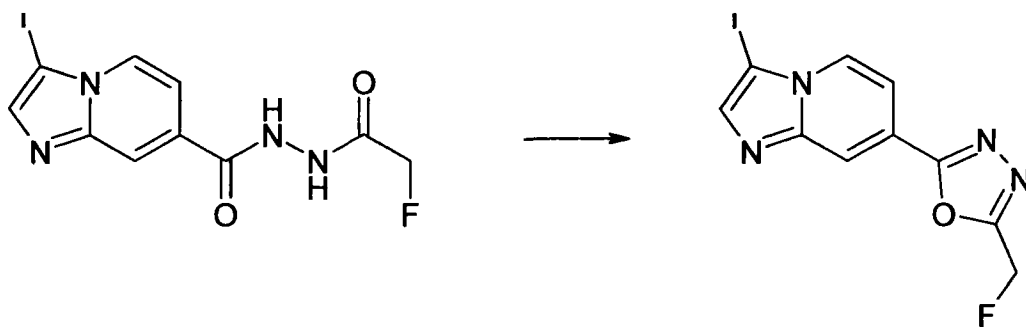
[1482]



[1483] 向氟乙酸 (52mg, 0.66mmol) 于 CH_2Cl_2 (5ml) 中的溶液中添加 EDC (127mg, 0.66mmol) 和 DMAP (5mg, 催化) 且在室温下搅拌反应混合物 15 分钟。添加 3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酰肼 (如实例 329 步骤 a-c 中描述制备) (100mg, 0.33mmol) 且在室温下搅拌反应混合物 18 小时。过滤反应混合物, 将沉淀物以 Et_2O 洗涤且干燥以提供粗产物, 其直接用于下一反应中 (101mg)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363$ 。

[1484] 7-(5-氟甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶

[1485]



[1486] 将 2-亚氨基-1-(1-碘-乙烯基)-1,2-二氢-吡啶-4-甲酸 N'-(2-氟-乙酰基)-酰肼 (89mg, 0.25mmol)、DIPEA (0.24ml, 1.48mmol) 和三苯膦 (129mg, 0.49mmol) 在 MeCN 中搅拌 10 分钟。添加六氯乙烷 (87mg, 0.37mmol) 且将反应混合物搅拌 4 小时。将在反应期间形成的沉淀物滤出且以 MeCN 冲洗。将 MeCN 液体在真空中浓缩且残余物通过二氧化硅管柱色谱 (于乙醚中的 0-50% MeOH) 纯化以提供产物 (74mg)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 345$ 。

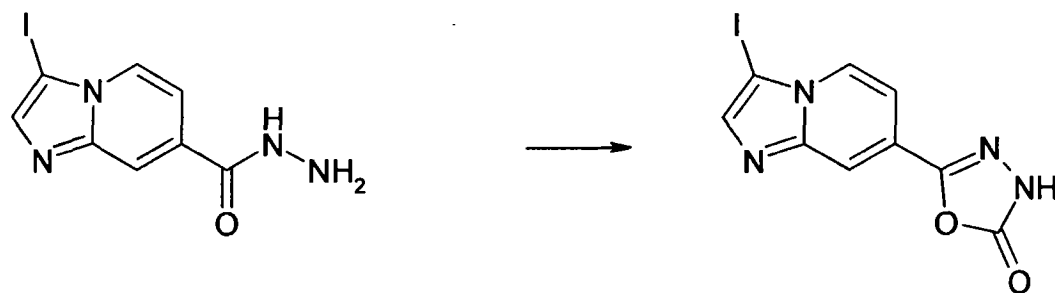
[1487] 7-(5-氟甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶随后用于实例 329 的步骤 e 中。

[1488] 程序 AP

[1489] 环形成的方法

[1490] 5-(3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-3H-[1,3,4]噁二唑-2-酮

[1491]



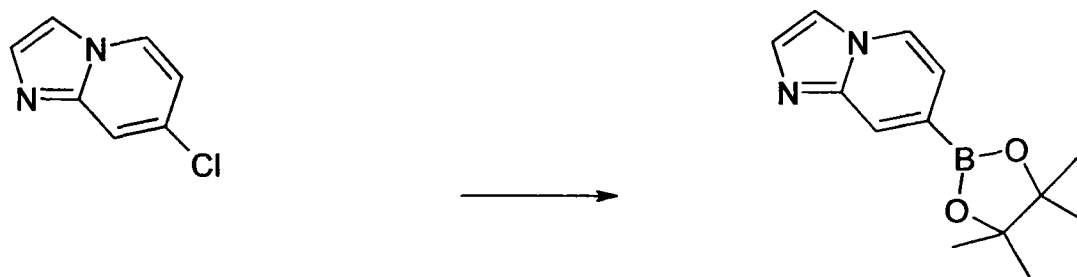
[1492] 向 3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酰肼 (196mg, 0.5mmol) (如实例 329 步骤 a-c 中描述制备) 于 THF (10ml) 中的溶液中添加羰基二咪唑 (243mg, 1.5mmol) 和三乙胺 (0.35ml, 2.5mmol) 且保持搅拌反应混合物 3 小时。将反应中形成的沉淀物滤出, 以 Et₂O 洗涤且干燥以提供所需产物 (189mg)。MS: [M+H]⁺ = 329。

[1493] 5-(3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-3H-[1,3,4]噁二唑-2-酮随后用于实例 329 的步骤 e 中。

[1494] 程序 AQ

[1495] 步骤 a) 7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

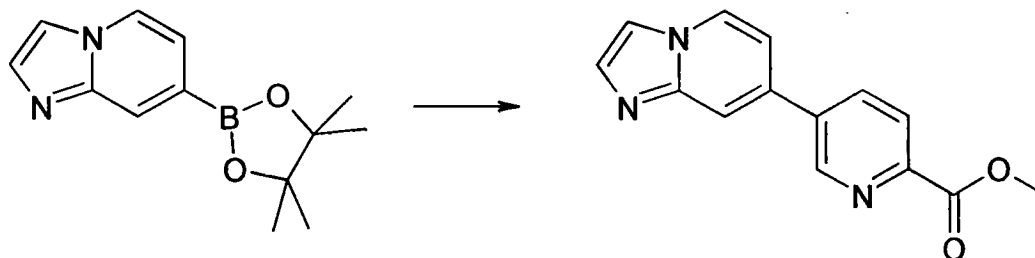
[1496]



[1497] 向 7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶 (2g, 13.1mmol)、双频那醇根基硼 (4g, 15.8mmol)、K₂CO₃ (2.7g, 19.5mmol)、Pd(OAc)₂ (146mg, 0.63mmol)、三环己基膦 (360mg, 1.3mmol) 于二甘醇二甲醚 (20ml) 和水 (27 μl) 中的搅拌混合物。在 100℃ 下加热反应混合物 24 小时, 随后在环境温度下搅拌过夜。滤出固体且以二甘醇二甲醚洗涤。将残余物悬浮于水 (25ml) 中, 搅拌 1 小时, 过滤, 将固体以水洗涤且经烧结物干燥以提供所需产物 (1.48g)。MS: [M-频那醇]+H⁺ = 163。

[1498] 程序 b) 5-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-吡啶-2-甲酸甲酯

[1499]

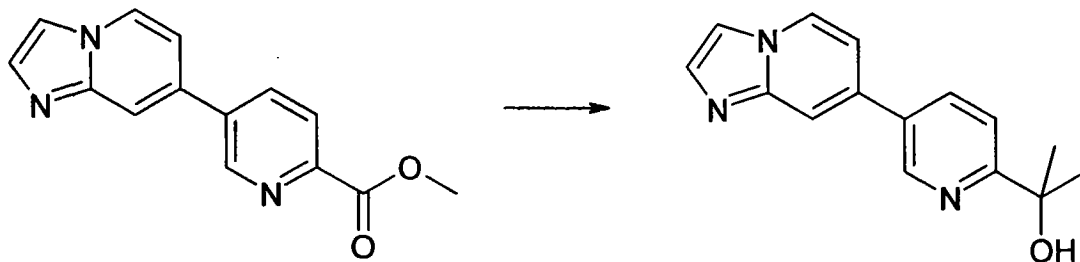


[1500] 向 7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶 (732mg, 3mmol)、5-溴吡啶-2-甲酸甲酯 (650mg, 3mmol) 和碳酸铯 (2.0g, 6mmol) 于无水 DME (15ml) 中的搅拌混合物中添加 PdCl₂dppf (220mg, 0.3mmol) 和 H₂O (55 μl, 3mmol)。将反应混合物去氧且随后在 80℃ 下加热 3 小时。使混合物冷却, 随后在 CH₂Cl₂/H₂O 之间分

溶且搅拌 20 分钟。滤出固体物质且以 MeOH(100ml) 洗涤。分离 CH_2Cl_2 层, 与 MeOH 洗涤液合并且在真空中移除溶剂。将残余物通过二氧化硅管柱色谱 (0-3% 2M NH_3 , MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化以提供深黄色固体, 其直接用于下一反应中 (492mg)。MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 254$ 。 ^1H NMR d6 DMSO : 9.21 (1H, d), 8.71 (1H, d), 8.44 (1H, dd), 8.20-8.10 (2H, m), 8.04 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.43 (1H, dd), 3.92 (3H, s)。

[1501] 步骤 c) 2-(5-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-7-基-吡啶-2-基)-丙-2-醇

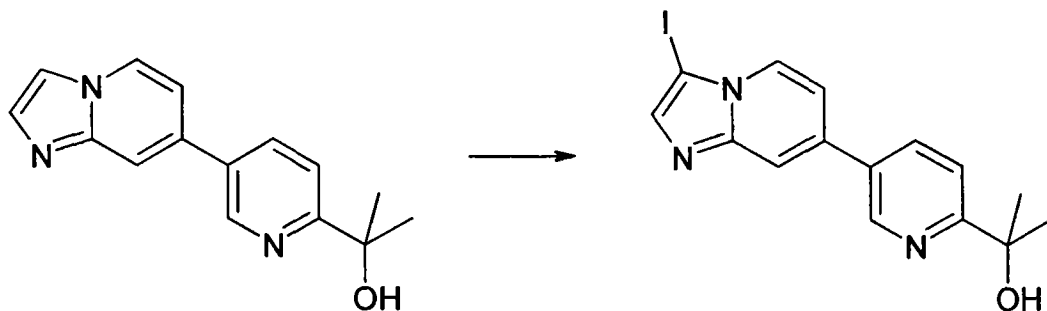
[1502]



[1503] 向 5-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-7-基-吡啶-2-甲酸甲酯 (135mg, 0.53mmol) 于无水 THF (5ml) 中的搅拌溶液中添加溴化甲基镁 (于 Et_2O 中的 3M, 0.5ml)。1 小时之后, 再添加溴化甲基镁的等分试样 (于 Et_2O 中的 3M, 0.5ml) 且再将反应混合物搅拌 1 小时, 随后以饱和 NH_4Cl (水溶液) 中止。随后将反应混合物在 $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$ 之间分溶, 以 EtOAc 萃取水层 ($\times 2$), 将有机物合并, 干燥 (MgSO_4), 过滤且在真空中移除溶剂。将残余物通过二氧化硅管柱色谱 (0-3% 2M NH_3 , MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化以提供黄色胶状物, 其直接用于下一反应中 (44mg)。MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 254$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : 8.84 (1H, d), 8.27 (1H, d), 7.99 (1H, dd), 7.90 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.53 (1H, d), 7.11 (1H, dd), 1.62 (6H, s)。

[1504] 步骤 d) 2-[5-(3-碘-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-7-基)-吡啶-2-基]-丙-2-醇

[1505]

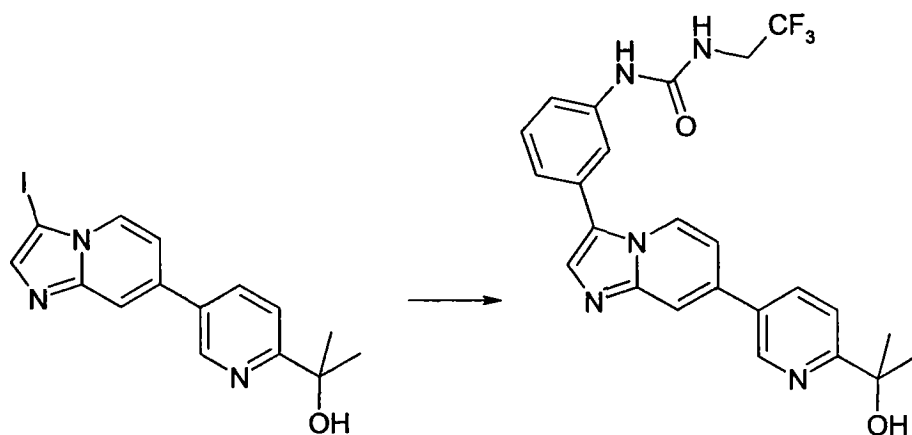


[1506] 使用程序 A2 中概述的方法制备。

[1507] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : 8.97 (1H, d), 8.41 (1H, dd), 8.24 (1H, dd), 8.05 (1H, s), 7.80-7.76 (2H, m), 7.49 (1H, dd), 5.30 (1H, s), 1.49 (6H, s)。

[1508] 步骤 e) 1-(3-{7-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基}-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

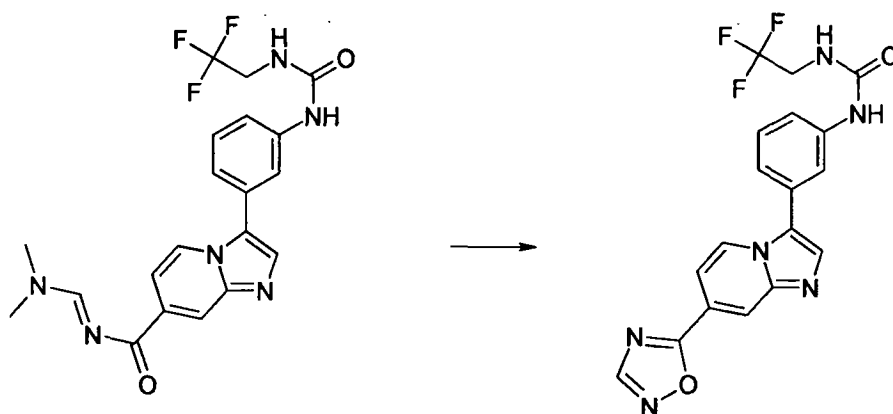
[1509]



[1510] 使用程序 B3a 中概述的方法,以 PdCl_2dppf 替代 Pd 四来制备。

[1511] 程序 AR-1-[3-(7-[1,2,4] 噁二唑 -5-基 -咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3-基) - 苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1512]

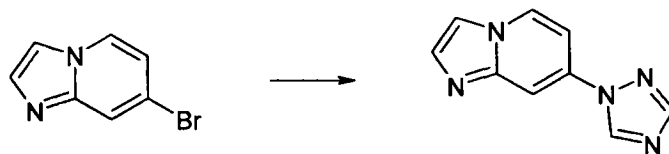


[1513] 在室温下,将羟胺·HCl (30mg, 0.43mmol) 添加至于 $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ (7 : 3, 1ml) 中的 3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-7-甲酸 1-二甲基氨基-亚甲-(E)-基酰胺 (135mg, 0.3mmol) 和 5N NaOH (75 μl , 0.38mmol) 中。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时,随后在 60°C 下加热 7 小时。使反应混合物冷却,随后在真空中移除挥发物。将残余物通过制备型 HPLC 纯化以提供所需产物 (35mg)。MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ 403$ 。

[1514] 程序 AS-1-[3-(7-[1,2,4] 三唑 -1-基 -咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -3-基) - 苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1515] 步骤 1-7-[1,2,4] 三唑 -1-基 -咪唑并 [1,2-a] 吡啶

[1516]

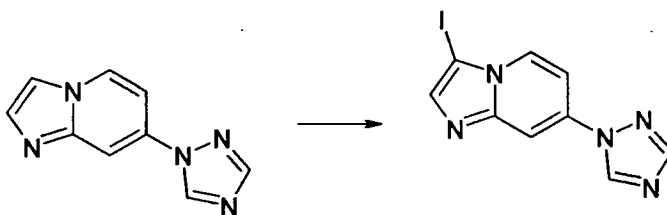


[1517] 在 90°C 下、在氮气下将乙酰基丙酮酸铁 (0.94g, 2.59mmol)、氧化铜 (II) (86mg, 0.86mmol)、1H-[1,2,4] 三唑 (0.90g, 12.9mmol)、碳酸铯 (5.65g, 17.3mmol) 和 7-溴-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (1.7g, 8.63mmol) 于无水 DMF (43ml) 中的溶液加热 30 小时。使反应混合物冷却,以 CH_2Cl_2 稀释,过滤且将有机物以 H_2O 洗涤 ($\times 2$)。将含水洗脱部分以 CH_2Cl_2 洗涤且合并有机洗脱部分,干燥 (MgSO_4) 且在真空中移除溶剂。将残余物以 EtOAc 湿磨以得到

产物 (150mg)。MS : $[M+H]^+$ 185。

[1518] 步骤 2-3-碘-7-[1,2,4]三唑-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶

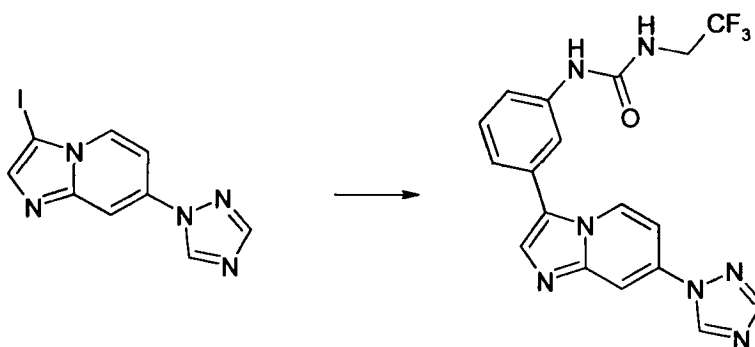
[1519]



[1520] 方法如一般路径 B 程序 B2 中描述。

[1521] 步骤 3-1-[3-(7-[1,2,4]三唑-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

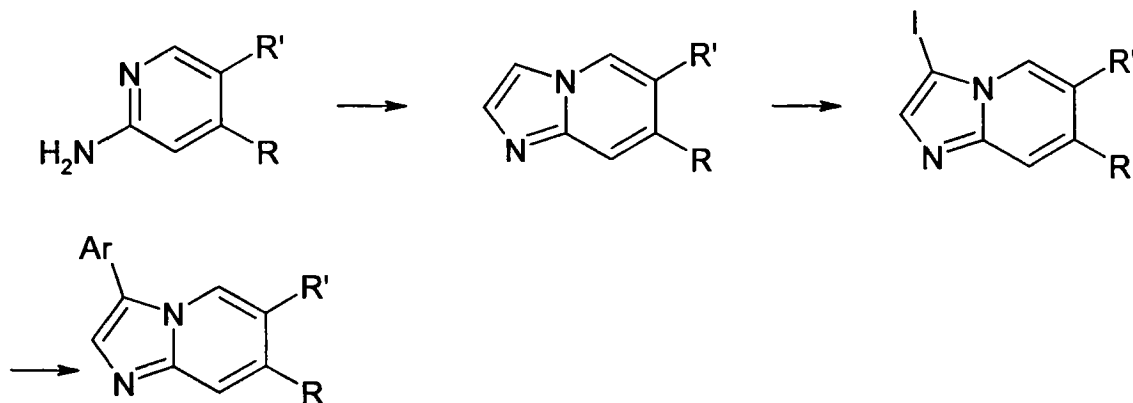
[1522]



[1523] 方法如一般路径 B 程序 B3a 中描述,使用 I6[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲作为偶合搭配物。

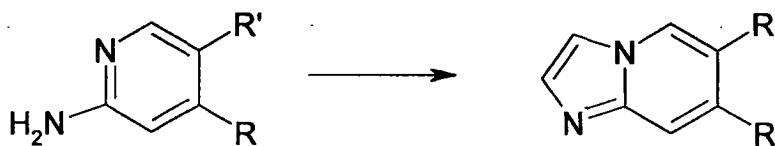
[1524] 一般路径 SGA

[1525]



[1526] 程序 SGA1-咪唑并吡啶环形成

[1527]



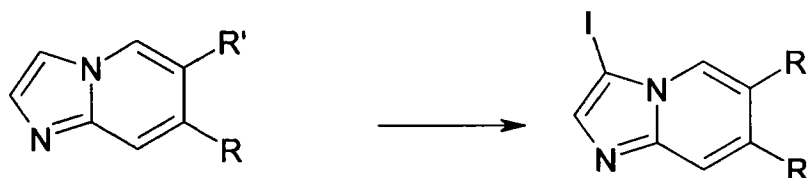
[1528] 向 4-取代的吡啶-2-基胺 (1.0 当量) 于 EtOH 中的溶液中添加 NaHCO_3 (2.0 当量),接着添加氯乙醛 (1.5 当量)。回流混合物 2 小时。在减压下移除溶剂且将粗混合物在水与 EtOAc 之间分溶。产物使用管柱色谱、湿磨或再结晶纯化。

[1529]

R	R'	产物	MS : [M+H] ⁺
CH ₂ OH	H	咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -7- 基 - 甲醇	149
CH ₃	H	7- 甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶	133
CH ₂ CH ₃	H	7- 乙基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶	147
CF ₃	H	7- 三氟甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶	187
OCH ₃	H	7- 甲氧基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶	149
OCH ₂ CH ₃	H	7- 乙氧基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶	163
CH ₃	Cl	6- 氯 -7- 甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶	167

[1530] 程序 SGA2- 碘化

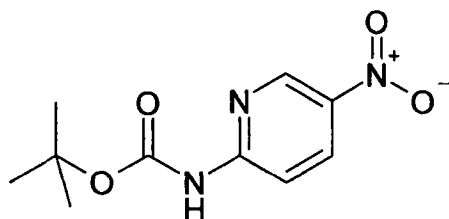
[1531]



[1532] 向 7- 取代的咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (1.0 当量) 于 DMF 中的溶液中添加 N- 碘琥珀酰亚胺 (1.2 当量) 且在室温下将所得混合物搅拌 2 小时。将稀棕色浆液以水、10% w/v 硫代硫酸钠和碳酸钠 (1M) 稀释且以 CH₂Cl₂ 萃取。将水溶液再以 CH₂Cl₂ 萃取。将经合并的有机相以盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 且在真空中浓缩以得到产物。在必要时, 将产物再通过湿磨或二氧化硅管柱色谱纯化。

[1533]

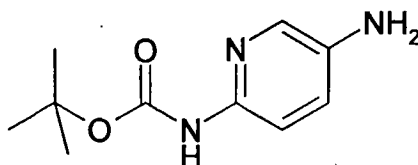
R	R'	产物	MS : [M+H] ⁺
CH ₂ OH	H	(3- 碘 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -7- 基) - 甲醇	275
CH ₃	H	3- 碘 -7- 甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶	259
CH ₂ CH ₃	H	7- 乙基 -3- 碘 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶	273
CF ₃	H	3- 碘 -7- 三氟甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶	313
OCH ₃	H	3- 碘 -7- 甲氧基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶	275
OCH ₂ CH ₃	H	7- 乙氧基 -3- 碘 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶	289
CH ₃	Cl	6- 氯 -3- 碘 -7- 甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶	293



[1541] 在 0℃ 下,向氢化钠 (0.20g, 5mmol) 于无水 THF (20ml) 中的悬浮液中添加 2-氨基-5-硝基吡啶 (0.70g, 5mmol)。使混合物温至室温且搅拌 30 分钟,随后逐份添加二碳酸二叔丁酯 (1.274g, 5mmol) 于 THF (40ml) 中的溶液,同时在氮气氛下排空烧瓶。将反应混合物搅拌 3 小时,随后以 EtOH (1ml) 中止且在 CH₂Cl₂与 H₂O 之间分溶。将水层再以 CH₂Cl₂萃取,合并有机物,干燥 (MgSO₄) 且在真空中移除溶剂。以 EtOAc 湿磨残余物提供呈白色固体状的产物 (1.13g)。MS : [M-H] -238。

[1542] 程序 SGB2-(5-氨基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

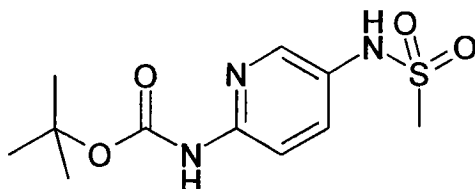
[1543]



[1544] 向 (5-硝基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 (0.80g, 3.4mmol) 于 THF : MeOH (1 : 1, 80ml) 中的溶液中添加 10% Pd/C (0.08g) 且将反应置于氢气氛下历时 3 小时。滤出催化剂且在真空中移除有机溶剂以提供呈白色固体状的标题化合物 (0.70g)。MS : [M+H]⁺210。

[1545] 程序 SGB3-(5-甲磺酰基氨基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

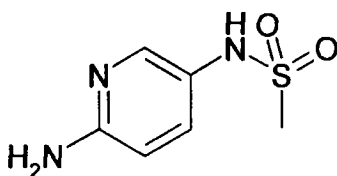
[1546]



[1547] 向 (5-氨基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 (0.70g, 3.36mmol) 于 CH₂Cl₂ (70ml) 中的溶液中添加吡啶 (0.44ml, 5.68mmol)。将反应冷却至 0℃ 且逐滴添加甲磺酰氯 (0.42ml, 5.38mmol)。使反应混合物温至室温且搅拌 18 小时,随后在真空中浓缩。将粗物质使用二氧化硅管柱色谱、以于 Et₂O 中的 0-30% MeOH 梯度洗脱纯化以提供呈白色固体状的产物 (0.43g)。MS : [M+H]⁺288。

[1548] 程序 SGB4-N-(6-氨基-吡啶-3-基)-甲磺酰胺

[1549]

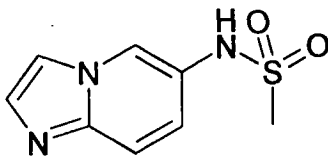


[1550] 向 (5-甲磺酰基氨基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 (0.43g, 1.48mmol) 于二噁烷 (10ml) 中的溶液中添加于二噁烷 (20ml) 中的 4M HCl 且将反应在 55℃ 下加热 18 小

时。在真空中移除溶剂且将粗物质使用二氧化硅管柱色谱、以于 Et₂O 中的 0-60% MeOH 梯度洗脱纯化以提供呈白色固体状的产物 (0.28g)。MS : [M+H]⁺188。

[1551] 程序 SGB5-N-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-基-甲烷磺酰胺

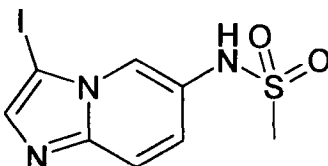
[1552]



[1553] 向 N-(6-氨基-吡啶-3-基)-甲烷磺酰胺 (0.28g 1.48mmol) 于 EtOH(30ml) 中的溶液中添加氯乙醛 (0.3ml, 2.25mmol) 和碳酸氢钠 (0.25g, 3mmol)。将反应混合物在 80℃ 下加热 4 小时,使其冷却至室温且在真空中移除溶剂。将残余物在 EtOAc 与 H₂O 之间分溶。将水层再以 EtOAc 萃取,合并有机物,干燥 (MgSO₄) 且在真空中移除溶剂。将残余物使用二氧化硅管柱色谱、以于 Et₂O 中的 0-50% MeOH 洗脱纯化以提供白色固体 (0.15g)。MS : [M+H]⁺212。

[1554] 程序 SGB6-N-(3-碘-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-基)-甲烷磺酰胺

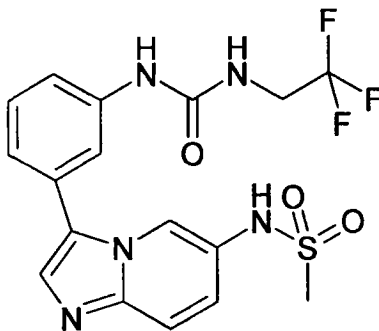
[1555]



[1556] 向 N-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-基-甲烷磺酰胺 (61mg, 0.29mmol) 于 DMF(3ml) 中的溶液中添加 N-碘琥珀酰亚胺 (70mg, 0.31mmol)。将反应在室温下搅拌 2 小时,随后以水、10% w/v 硫代硫酸钠和碳酸钠 (1M) 稀释且以 EtOAc 萃取。将水溶液再以 EtOAc 萃取。将经合并的有机相以盐水 (80ml) 洗涤,干燥 (MgSO₄) 且在真空中浓缩以得到浅绿色残余物。将残余物通过二氧化硅色谱 (0 → 30% MeOH/Et₂O) 纯化以提供粗产物 (72mg),其直接用于下一反应中。MS : [M+H]⁺338。

[1557] 程序 SGB7-N-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基氨基}-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-基)-甲烷磺酰胺

[1558]

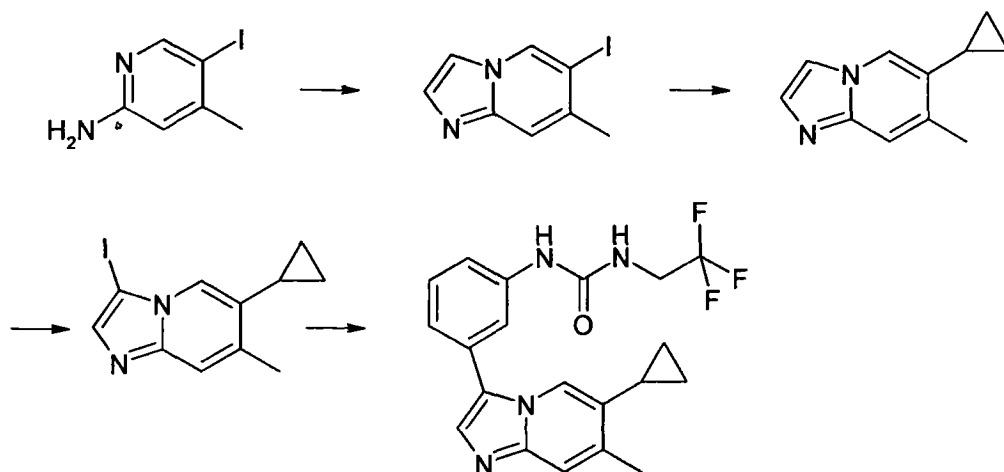


[1559] 向 N-(3-碘-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-基)-甲烷磺酰胺 (72mg, 0.21mmol) 于 DME(5ml) 中的溶液中添加 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (87mg, 0.25mmol)、1M Na₂CO₃ (2ml) [反应通过使 N₂ 鼓泡穿过来脱气],接着添加四(三苯膦)钯 (0) (12mg)。在 80℃ 下加热混合物过夜,随后以水

稀释且以 EtOAc 萃取。将有机层以盐水洗涤,干燥 (MgSO₄) 且在真空中移除溶剂。将产物通过逆相 HPLC 纯化以提供呈白色固体状的标题化合物 (3.6mg)。MS : [M+H]⁺428。

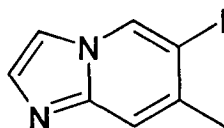
[1560] 程序 SGC

[1561]



[1562] 程序 SGC1-6- 碘 -7- 甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶

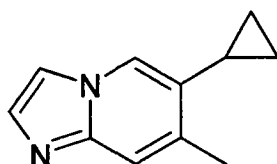
[1563]



[1564] 如程序 SGA1 使用 5- 碘 -4- 甲基 - 吡啶 -2- 基胺。

[1565] 程序 SGC2-6- 环丙基 -7- 甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶

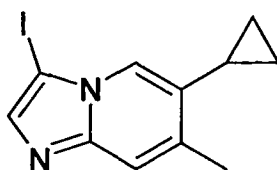
[1566]



[1567] 向 6- 碘 -7- 甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (50mg, 0.19 mmol) 于 DME (5ml) 中的溶液中添加 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (33mg, 0.39 mmol)、1M Na₂CO₃ (1.6ml) [反应通过使 N₂ 鼓泡穿过来脱气], 接着添加四 (三苯膦) 钯 (0) (11mg)。将混合物使用微波照射、在 120℃ 下加热 30 分钟, 随后以水稀释且以 CH₂Cl₂ 萃取。以盐水洗涤有机层, 干燥 (MgSO₄) 且在真空中移除溶剂。将产物使用二氧化硅管柱色谱纯化以提供粗残余物, 其直接用于下一反应中 (34mg)。MS : [M+H]⁺173。

[1568] 程序 SGC3-6- 环丙基 -3- 碘 -7- 甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶

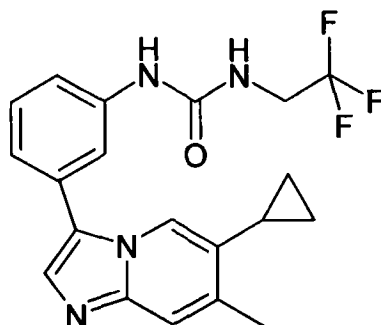
[1569]



[1570] 程序如 SGA2 使用 6- 环丙基 -7- 甲基 - 咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (165mg)。MS : [M+H]⁺299。

[1571] 程序 SGC4-1-[3-(6-环丙基-7-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基氨基)-苯基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

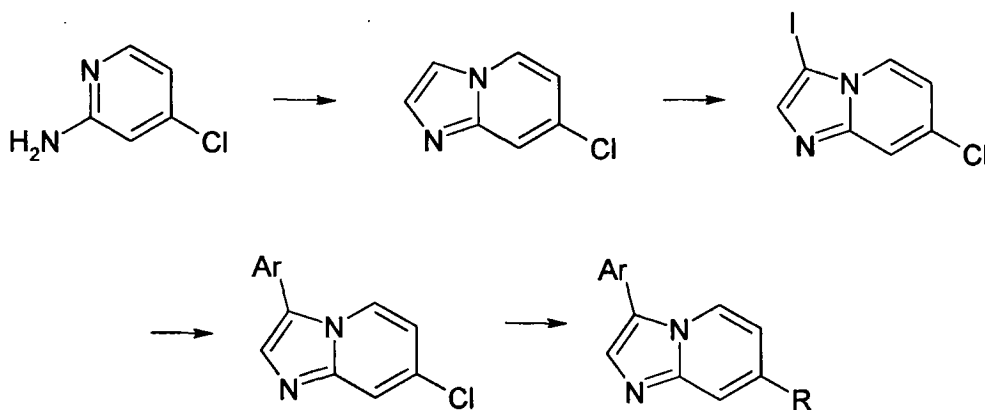
[1572]



[1573] 程序如 SGA3a 使用 6-环丙基-3-碘-7-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶 (7mg)。MS: $[M+H]^+$ 389。

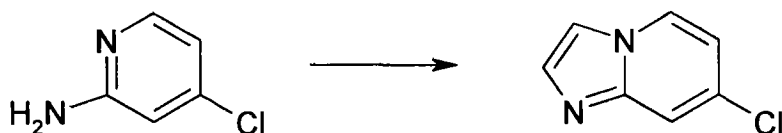
[1574] 一般程序 SGD

[1575]



[1576] 程序 SGD1-一般咪唑并吡啶环形成

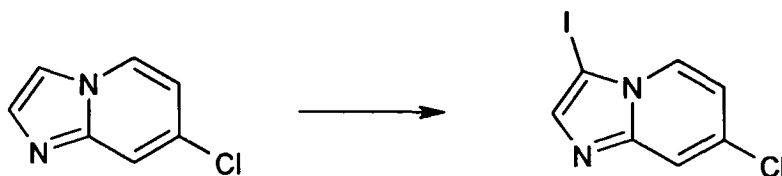
[1577]



[1578] 向 4-氯-吡啶-2-基胺 (12.8g, 100mmol, 1.0 当量) 于 EtOH (170ml) 中的溶液中添加 NaHCO_3 (16.8g, 200mmol, 2.0 当量), 接着添加氯乙醛 (19.0ml, 150mmol, 1.5 当量)。回流混合物 6 小时。将溶剂在减压下移除且将粗混合物在水与 EtOAc 之间分溶。以盐水洗涤有机层, 干燥 (MgSO_4) 且在减压下浓缩。将产物通过管柱色谱 (SiO_2 , 以 50% EtOAc-石油洗脱) 纯化以提供 13.2g 产物。MS: $[M+H]^+$ 153。

[1579] 程序 SGD2-一般碘化

[1580]

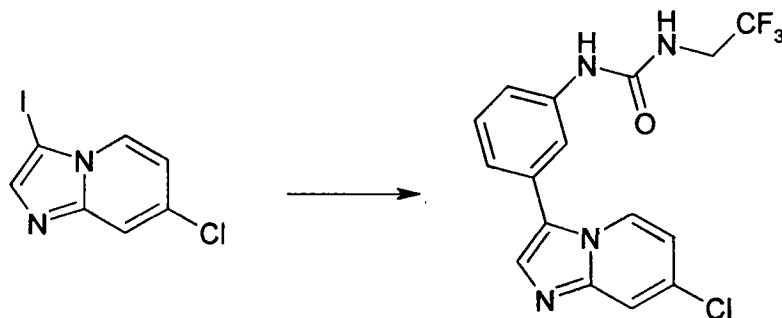


[1581] 如程序 A2: 向 7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶 (30.9g, 186mmol, 1.0 当量) 于

DMF (280ml) 中的溶液中添加 N-碘琥珀酰亚胺 (43.6g, 194mmol, 1.05 当量) 且将所得混合物在室温下搅拌过夜。将稀棕色浆液以水 (840ml)、盐水 (280ml) 稀释且以 EtOAc (560ml) 萃取。将水层进一步以 EtOAc 萃取 (3×280ml)。将经合并的有机相以水 (2×280ml)、10% w/v 硫代硫酸钠 (280ml)、盐水 (280ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤且在真空中浓缩以得到棕色残余物。将残余物以乙醚 (200ml) 湿磨, 过滤且固体以乙醚洗涤 (2×50ml) 且在过滤器上干燥以得到 39g 产物。MS: [M+H]⁺279。

[1582] 程序 SGD3- 与 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲的铃木反应

[1583]

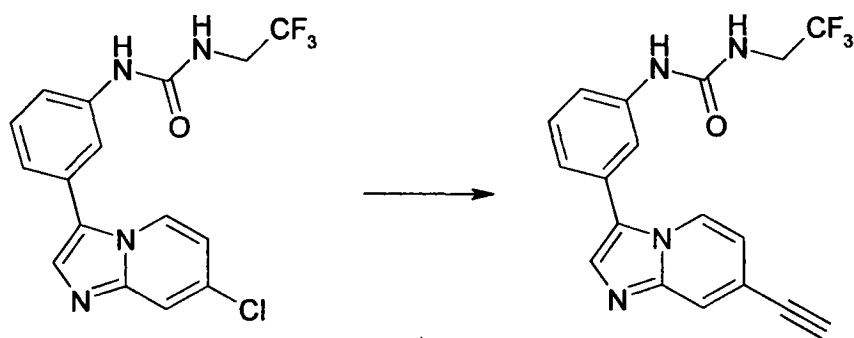


[1584] 如程序 A3b: 向 7-氯-3-碘-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (1 当量) 于 DME 中的溶液中添加 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (1.2 当量)、1M Na₂CO₃ (8 当量) [反应通过使 N₂ 鼓泡穿过来脱气], 接着添加四(三苯膦)钯 (0) (0.05 当量)。将混合物在 80℃ 下加热过夜, 随后以水稀释且以 EtOAc 萃取。将有机层以盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 且在减压下浓缩。将粗物质以 CH₂Cl₂ 湿磨以提供呈米色固体状的所需产物。MS: [M+H]⁺389。

[1585] 程序 SGD4a- 菌头反应 (Sonagshira reaction)

[1586] 制备 1-[3-(7-乙炔基-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1587]



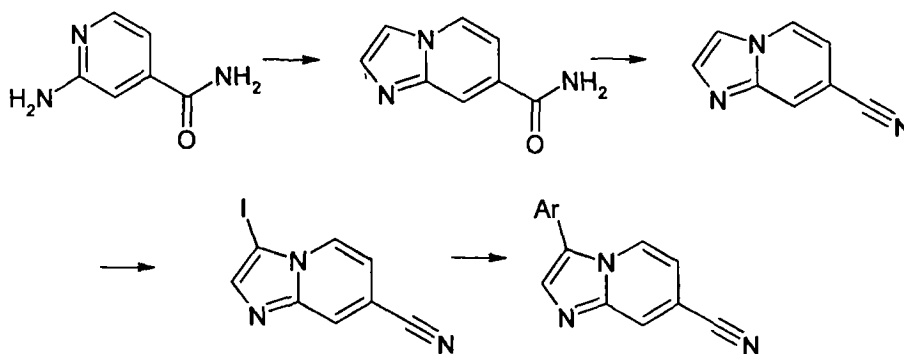
[1588] 将 1-[3-(7-氯-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (0.59g, 1.6mmol)、三甲基硅烷基乙炔 (0.92ml, 6.4mmol)、碳酸钾 (0.44g, 3.2mmol)、乙酸钯 (0.07g, 0.32mmol) 和 2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联二萘 (0.4g, 0.64mmol) 悬浮于甲苯 (20ml) 中。将反应混合物在 120℃ 下微波处理 (2×90 分钟), 使其冷却且随后在 CH₂Cl₂ 与 H₂O 之间分溶。将水层再以 CH₂Cl₂ 萃取, 合并有机物, 干燥 (MgSO₄) 且在真空中移除溶剂。将残余物通过二氧化硅管柱色谱 (0-60% 于 Et₂O 中之 MeOH) 纯化以提供固体, 其直接用于

下一反应中。

[1589] 在 0℃ 下, 向 1-(2,2,2-三氟-乙基)-3-[3-(7-三甲基硅烷基乙炔基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-脲 (25mg, 0.06mmol) 于 THF (5ml) 中的溶液中添加 1M 氟化四丁铵溶液 (0.09ml) 且在 0℃ 下搅拌反应混合物 1 小时。将反应混合物以水稀释且以 CH₂Cl₂ 萃取。将有机层以盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 且在真空中移除溶剂。将残余物通过逆相 HPLC 纯化以提供呈灰白色固体状的产物 (4.2mg)。MS : [M+H]⁺359。

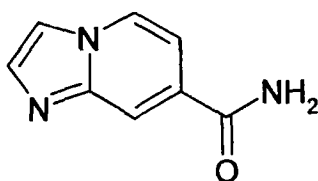
[1590] 程序 SGE

[1591]



[1592] 程序 SGE1-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酰胺

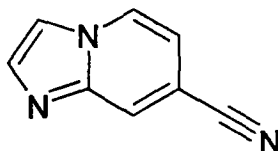
[1593]



[1594] 程序 SGA1, 使用 2-氨基异烟酰胺。MS : [M+H]⁺162。

[1595] 程序 SGE2-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈

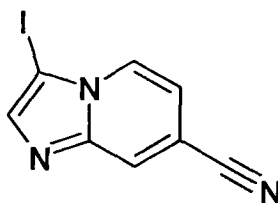
[1596]



[1597] 向咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酰胺 (38mg, 0.24mmol) 和三乙胺 (0.066ml, 0.47mmol) 于 CH₂Cl₂ (5ml) 中的溶液中逐滴添加三氟乙酸酐 (0.39, 2.83mmol)。在室温下将反应混合物搅拌 2 小时, 随后将粗混合物装载于 SCX SPE 滤筒上, 以 MeOH 洗涤且以 2MNaH/MeOH 洗脱产物。在真空中移除溶剂提供标题化合物 (32mg)。MS : [M+H]⁺144。

[1598] 程序 SGE3-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈

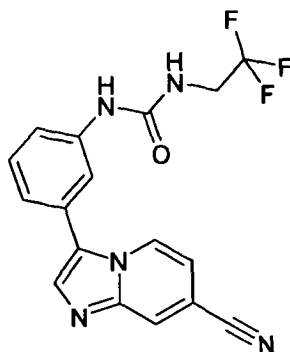
[1599]



[1600] 程序 SGA2, 使用咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈。MS : [M+H]⁺270。

[1601] 程序 SGE4-1-[3-(7-氰基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-尿

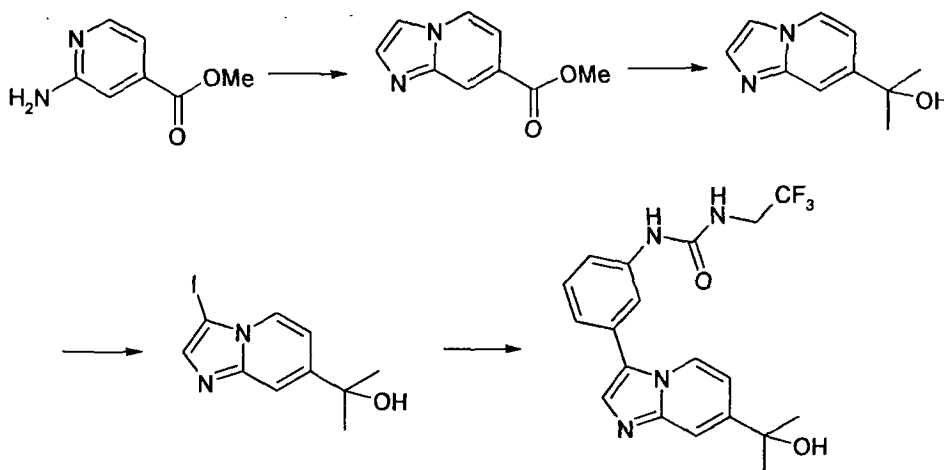
[1602]



[1603] 程序 A3a, 使用 3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈。通过逆相 HPLC 纯化以提供呈白色固体状的产物。MS : $[M+H]^+$ 360。

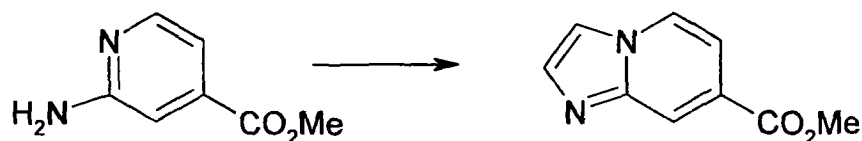
[1604] 程序 SGF :

[1605]



[1606] 程序 SGF1-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯

[1607]



[1608] 程序 SGA1, 使用 2-氨基吡啶-4-甲酸甲酯 : 向 2-氨基吡啶-4-甲酸甲酯 (10.0g, 66mmol, 1.0 当量) 于 EtOH (150ml) 中的溶液中添加 NaHCO_3 (11.1g, 132mmol, 2.0 当量), 接着添加氯乙醛 (13.0ml, 99mmol, 1.5 当量)。将混合物回流 2 小时。在减压下移除溶剂且将粗混合物在水与 EtOAc 之间分溶。将所得沉淀物以 Et_2O 洗涤且自 MeOH/ Et_2O 中再结晶以提供 8.4g 产物。MS : $[M+H]^+$ 177。

[1609] 程序 SGF2-2-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基-丙-2-醇

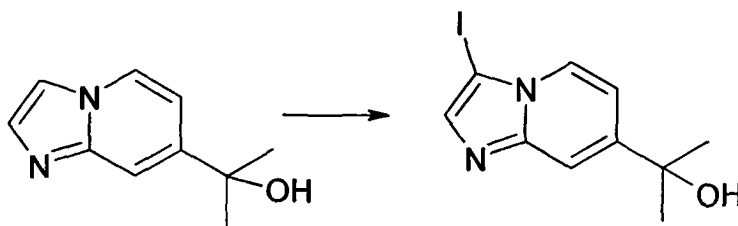
[1610]



[1611] 在 -78°C 下向咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -7- 甲酸甲酯 (0.50g, 2.84mmol) 于 THF (20ml) 中的溶液中添加 MeLi 于 Et_2O (5.3ml) 中的 1.6M 溶液且使反应温至室温。以水中止反应且将各层分离。将含水部分再以 Et_2O 萃取, 合并有机物, 干燥 (MgSO_4), 过滤且在真空中移除溶剂以提供产物 (0.38g)。MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ 177$ 。

[1612] 程序 SGF3-2-(3-碘-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -7- 基)-丙 -2- 醇

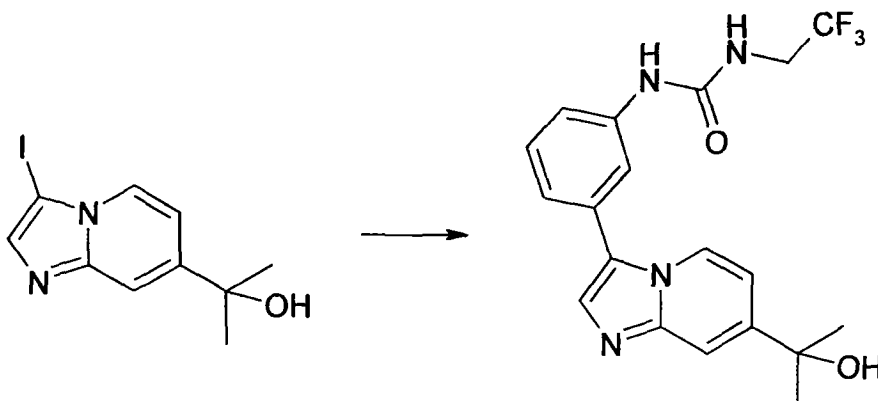
[1613]



[1614] 程序 SGA2, 使用 2-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -7- 基 - 丙 -2- 醇。MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ 303$ 。

[1615] 程序 SGF4-1-{3-[7-(1-羟基-1-甲基-乙基)-咪唑并 [1,2-a]] 吡啶 -3- 基}-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

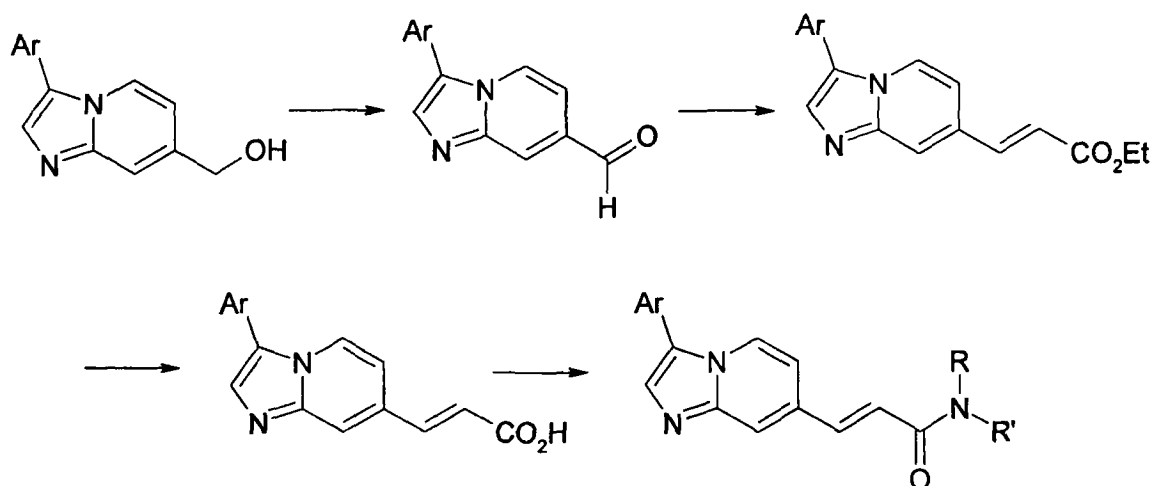
[1616]



[1617] 程序 SGA3a, 使用 2-(3-碘-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -7- 基)-丙 -2- 醇。通过逆相 HPLC 纯化提供产物。MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ 393$ 。

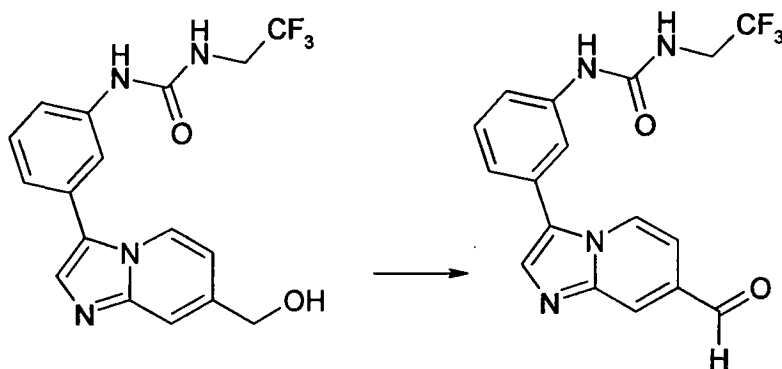
[1618] 程序 SGG

[1619]



[1620] 程序 SGG1 : 1-[3-(7-甲酰基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

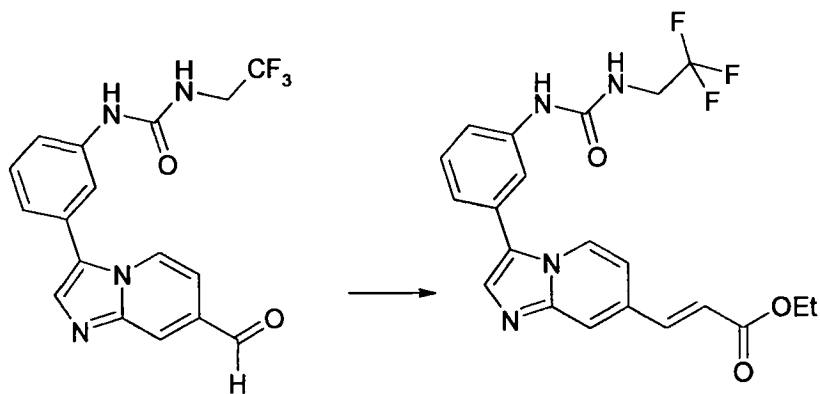
[1621]



[1622] 在 0℃ 下, 向具有筛 (3g) 的 1-[3-(7-羟基甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (1.42g, 3.90mmol) (根据程序 SGA 制备) 和 NMO (1.38, 11.7mmol) 于 CH₂Cl₂ (30ml) 中的溶液中添加 TPAP (0.14g, 0.38mmol)。使反应混合物温至室温且搅拌 18 小时, 随后过滤以移除筛。将有机层以 H₂O 洗涤 (×2), 干燥 (MgSO₄) 且在真空中移除溶剂。将残余物通过二氧化硅管柱色谱 (0-60% 于 Et₂O 中之 MeOH) 纯化以提供产物 (0.2g)。MS : [M+H]⁺ 363。

[1623] 程序 SGG2 (E)-3-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-丙烯酸乙酯

[1624]

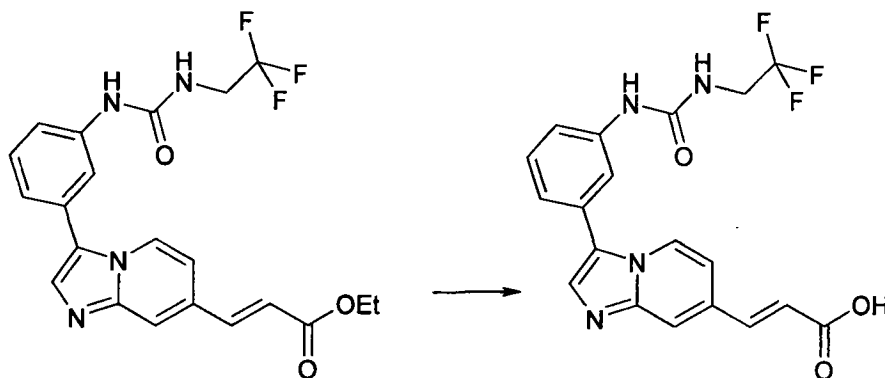


[1625] 将磷酰基乙酸三乙酯 (99 μl, 0.5mmol) 和氯化锂 (21mg, 0.5mmol) 在 MeCN (5ml)

中搅拌。添加 DBU (62 μ l, 0.41mmol) 且将反应混合物保持搅拌 15 分钟, 随后引入 1-[3-(7-甲酰基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲。将混合物保持搅拌 1 小时, 随后在 EtOAc 与 H₂O 之间分溶。再以 EtOAc 萃取水层, 合并有机物, 干燥 (MgSO₄) 且在真空中移除溶剂。将残余物以 Et₂O 湿磨以提供呈淡黄色固体状的产物。MS : [M+H]⁺433。

[1626] 程序 SGG3(E)-3-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-丙烯酸

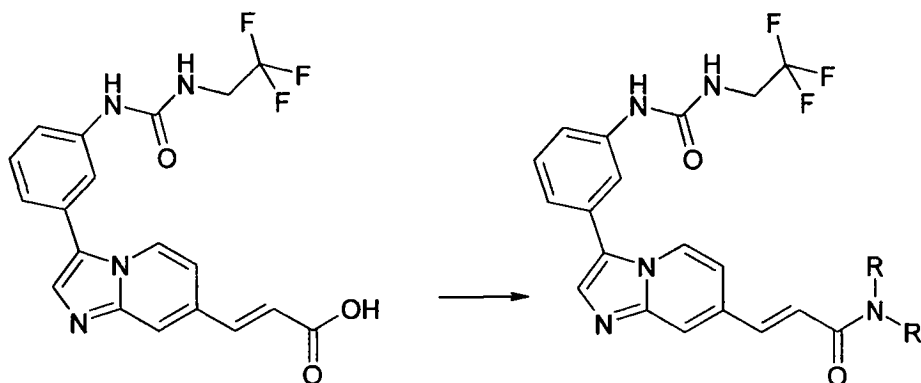
[1627]



[1628] 向 (E)-3-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-丙烯酸乙酯 (83mg, 0.19mmol) 于 EtOH (10ml) 中的溶液中添加 1M Na₂CO₃ (4ml) 且将反应加热至 80°C 历时 1.5 小时。使用 1M HCl 中和反应且随后浓缩。将残余物溶解于热 EtOH 中, 过滤且在真空中移除溶剂以提供产物。MS : [M+H]⁺405。

[1629] 程序 SGG4(E)-N-烷基-3-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-丙烯酰胺

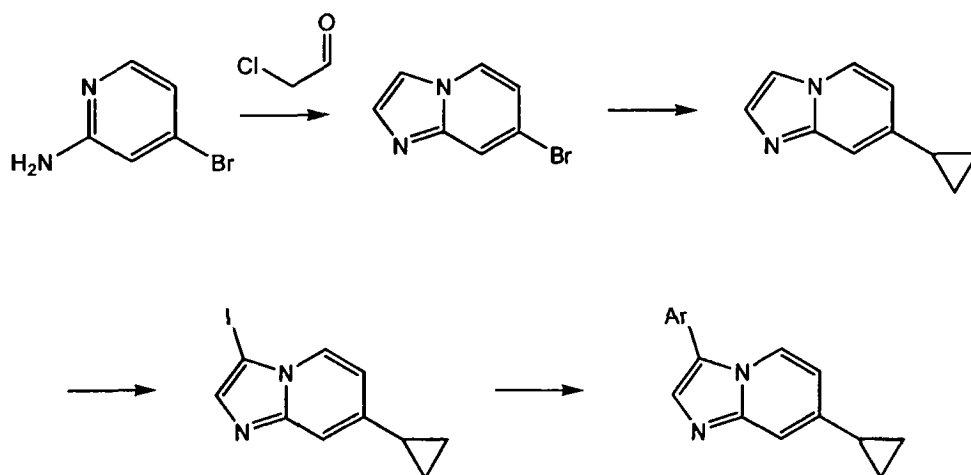
[1630]



[1631] 向 (E)-3-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-丙烯酸于 DMF 中的溶液中添加 TBTU (1.5 当量) 和 HOBt (1.5 当量) 且搅拌反应混合物 15 分钟。添加胺 (2 当量) 且将反应混合物搅拌 2 小时。将粗物质装载于 SCX SPE 滤筒上, 以 MeOH (×2 管柱体积) 洗涤滤筒且以 2M NH₃/MeOH (1 管柱体积) 洗脱。在真空中移除溶剂以提供所需产物。

[1632] 程序 SGH

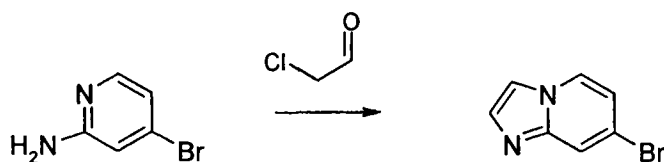
[1633]



[1634] 程序 SGH1

[1635] 7-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶

[1636]



[1637] 制备如程序 A1 使用 4-溴-吡啶-2-基胺。

[1638] 程序 SGH2-7-环丙基-咪唑并[1,2-a]吡啶

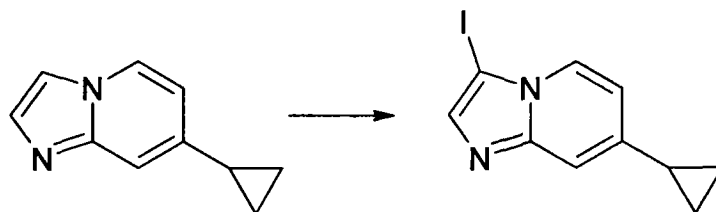
[1639]



[1640] 向 7-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶 (0.5g, 2.53mmol)、环丙基硼酸 (0.29g, 3.29mmol)、 K_3PO_4 (1.79g, 8.88mmol)、 Pcy_3 (0.07g, 10mol%) 于去氧甲苯 (11.36ml) 和 H_2O (0.57ml) 中的混合物中添加 $Pd(OAc)_2$ (0.03g)。将反应混合物在 100℃ 下加热 18 小时, 随后在 EtOAc 与 H_2O 之间分溶。将水层以 EtOAc 洗涤, 合并有机物, 干燥 ($MgSO_4$) 且在真空中移除溶剂。将残余物通过二氧化硅管柱色谱纯化以提供产物 (0.31g)。MS: $[M+H]^+ = 159$ 。

[1641] 程序 SGH3-7-环丙基-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶

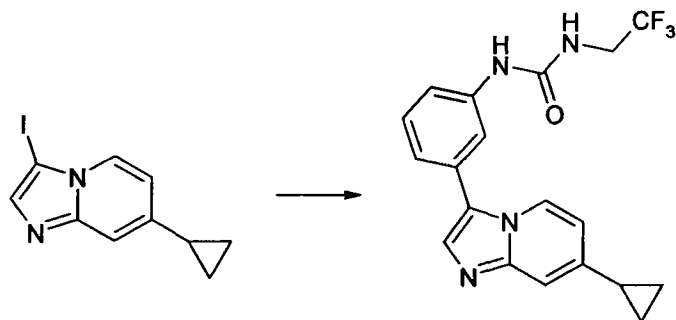
[1642]



[1643] 按照程序 SGA2 以提供呈黄色油状的产物。MS: $[M+H]^+ = 285$ 。

[1644] 程序 SGH4-1-[3-(7-环丙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

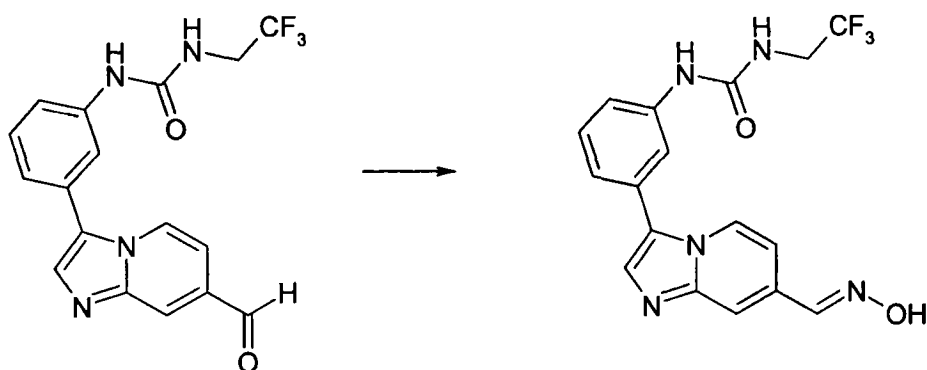
[1645]



[1646] 程序如 SGA3a 以提供产物。MS: $[M+H]^+ = 375$ 。

[1647] 1-{3-[7-(羟基亚氨基-甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

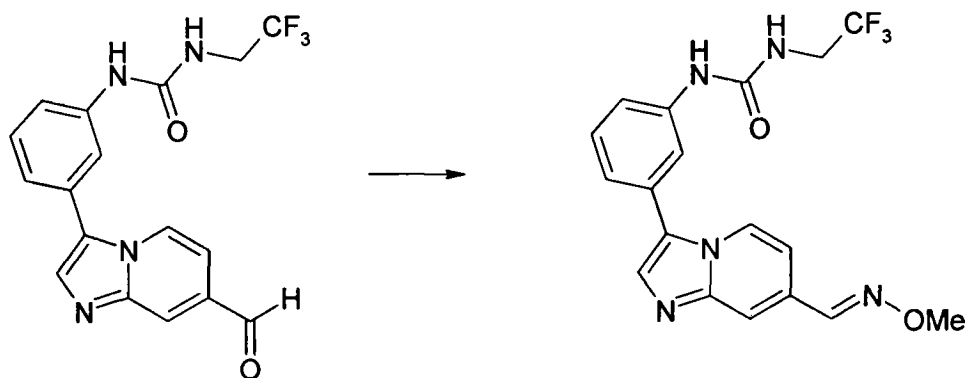
[1648]



[1649] 向 1-{3-(7-甲酰基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (50mg, 0.14mmol) 于甲苯 (5ml) 中的悬浮液中添加羟胺盐酸盐 (11mg, 0.15mmol) 和三乙胺 (21 μ L, 0.15mmol)。将反应混合物搅拌 10 分钟, 随后添加对甲苯磺酸 (3mg, 0.014mmol) 且随后再搅拌 18 小时。将所得沉淀物滤出且以 Et₂O 洗涤以得到产物 (23mg)。MS: $[M+H]^+ 378$ 。

[1650] 1-{3-[7-(甲氧基亚氨基-甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1651]

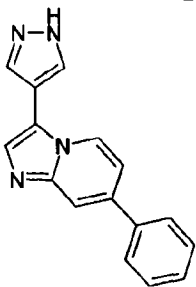
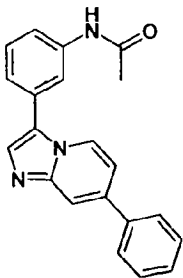


[1652] 方法如上, 以甲氧胺盐酸盐替换羟胺盐酸盐。MS: $[M+H]^+ 392$ 。

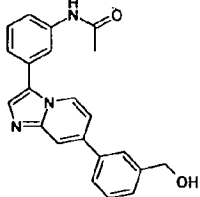
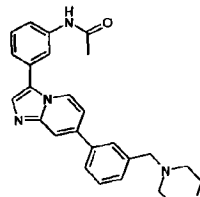
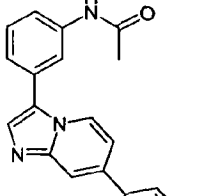
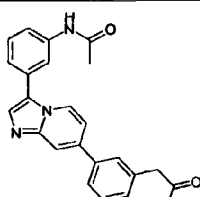
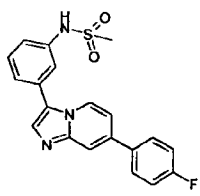
[1653] 实例 1 至 59

[1654] 通过遵循如上所述的方法, 制备在下表中阐明的实例 1 至 59 的化合物。

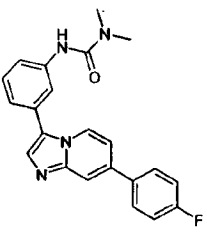
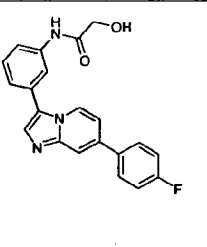
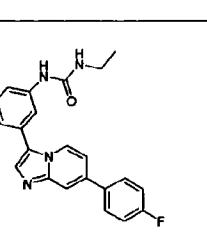
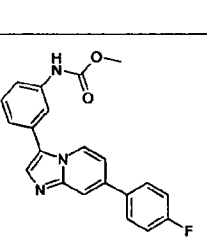
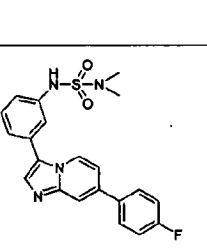
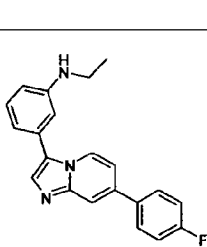
[1655]

实例编号	化合物	化学名称	程序	N.M.R.数据	M.S.
1		7-苯基-3-(1H-吡唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶	一般路径 B, 程序 B1a 使用苯基硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-吡唑-1-甲酸叔丁酯	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.49 (1H, d), 8.08 (2H, br s), 7.83 (1H, s), 7.79 (2H, d), 7.71 (1H, s), 7.53 (2H, t), 7.44 (1H, t), 7.37 (1H, dd)。	MS: [M+H] ⁺ 261
2		N-[3-(7-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-乙酰胺盐酸盐	一般路径 B, 程序 B1a 使用苯基硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用(3-乙酰基氨基苯基)硼酸。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.72 (1H, d), 8.03 (2H, d), 7.91 (1H, s), 7.84 (2H, d), 7.61-7.43 (7H, m), 2.19 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 328

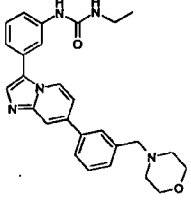
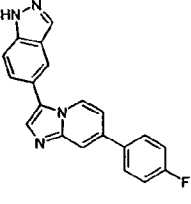
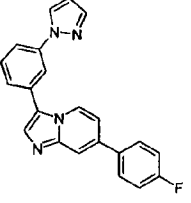
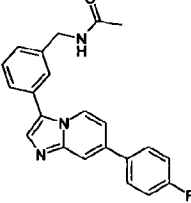
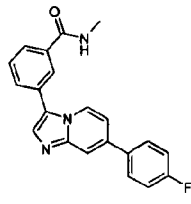
[1656]

8		N-{3-[7-(3-羟基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺	一般路径 A, 程序 A3a 使用(3-乙酰基氨基苯基)硼酸, 程序 A4b 使用(3-羟基甲基苯基)硼酸	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.63 (1H,d), 8.28-8.16 (1H,m), 7.99(1H,t), 7.89 (1H, s), 7.84-7.73 (2H,m), 7.69 (1H,d),7.58(1H,d), 7.56-7.48 (2H, m), 7.42 (3H, dd), 4.73 (2H,s),2.19(3H,s)。	MS: [M+H] ⁺ 358
9		N-{3-[7-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺	一般路径 A, 程序 A3a 使用(3-乙酰基氨基苯基)硼酸, 程序 A4b 使用 4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苄基]吗啉	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.64 (1H,d),7.99(1H,t), 7.88 (1H, s), 7.80 (1H,s),7.74(1H,s), 7.72 (1H, d), 7.59 (1H,d), 7.57-7.47 (2H, m), 7.43 (2H, t), 7.38 (1H, dd), 3.73 (4H, t), 3.65 (2H, s), 2.54 (4H, t), 2.19 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 427
10		N-{3-[7-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺盐酸盐	一般路径 A, 程序 A3a 使用(3-乙酰基氨基苯基)硼酸, 程序 A4b 使用 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苄基]吗啉。程序 J1。	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.89 (1H,d),8.27(1H,s), 8.24 (2H, s), 8.08 (2H,d), 7.90(1H, dd), 7.83 (2H, d), 7.67-7.56 (2H, m), 7.54-7.46 (1H,m), 4.51 (2H, s), 4.08 (2H, brs), 3.83 (2H, brs), 3.43 (4H, brs), 2.20 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 427
11		{3-[3-(3-乙酰基氨基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苯基}-乙酸	一般路径 A, 程序 A3a 使用(3-乙酰基氨基苯基)硼酸, 程序 A4b 使用 2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基)乙酸	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.65 (1H,d), 7.99(1H,t), 7.90 (1H, s), 7.80-7.66 (3H,m), 7.60 (1H,d), 7.56-7.48 (2H, m), 7.47-7.35 (3H, m), 3.74 (2H, s), 2.19 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 386
12		N-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-甲烷磺酰胺甲酸盐	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F2 使用甲烷磺酰氯	^1H NMR (400MHz, Me-d ₃ -OD): 8.61 (1H,d),8.17(1H,s), 7.91-7.72 (4H, m), 7.57 (2H, d), 7.46 (1H,d),7.37(2H,s), 7.26 (2H, t), 3.06 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 382

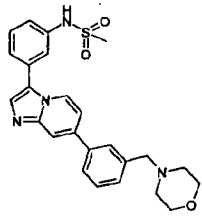
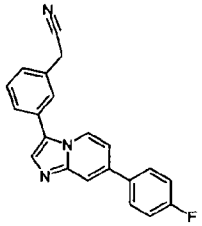
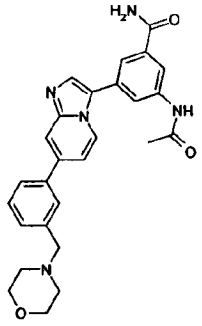
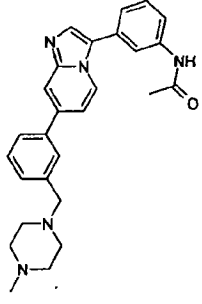
[1658]

13		3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-1,1-二甲基-脲甲酸盐	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a 使用二甲基氨基甲酰氯	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.63 (1H, d), 8.21 (0.5H, s), 7.86-7.70 (5H, m), 7.52-7.40 (2H, m), 7.38-7.19 (4H, m), 3.07 (6H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 375
14		N-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-2-羟基乙酰胺	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F3a。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.97(1H, s), 8.80 (1H,d), 8.15 (2H, d), 8.00 (3H, dd), 7.89(1H,d), 7.76-7.67 (1H,m), 7.57 (1H,t), 7.49-7.37 (4H, m), 4.05 (2H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 362
15		1-乙基-3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲甲酸盐	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a 使用异氰酸乙酯	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.59 (1H, d), 8.24 (0.5H, s), 7.88-7.68 (5H, m), 7.43(1H,t), 7.38-7.17 (5H,m), 3.27 (2H,q), 1.18 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 375
16		{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-氨基甲酸甲酯甲酸盐	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F4 使用氯甲酸甲酯	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.58 (1H,d), 8.19(1H,s), 7.88-7.69 (5H, m), 7.47 (2H, d), 7.42-7.17 (4H, m), 3.78 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 362
17		1,1-二甲基-3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-磺酰脲甲酸盐	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F2	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.59 (1H, d), 8.15(1H,s), 7.93-7.74 (4H, m), 7.58-7.47 (2H, m), 7.45-7.20 (5H, m), 2.85 (6H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 411
18		乙基-3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-胺甲酸盐	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F6	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.59 (1H,d), 7.88-7.76 (3H, m), 7.73-7.63 (1H,m), 7.39-7.20 (4H, m), 6.92-6.82 (2H, m), 6.76(1H, dd), 3.20 (2H, q), 1.34-1.19 (3H,m)。	MS: [M+H] ⁺ 332

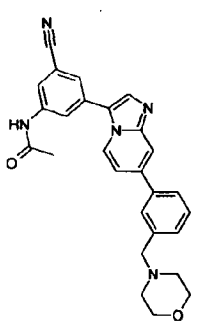
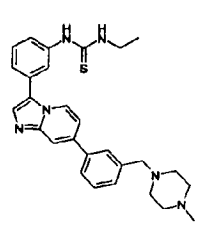
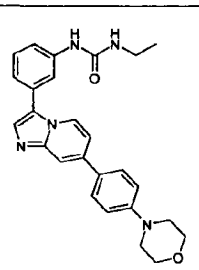
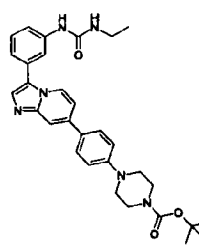
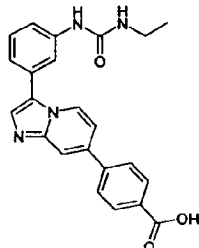
[1659]

19		1-乙基-3-({3-[7-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-丙基)-羧酸盐	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苄基]吗啉, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a 使用异氰酸乙酯	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.67 (1H, d), 8.33(1H,s), 7.92-7.80 (3H, m), 7.75 (2H, t), 7.57-7.34 (5H, m), 7.29 (1H,d), 3.81-3.71 (6H, m), 3.28 (2H, q), 2.64 (4H, d), 1.19 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 456
20		5-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-1H-咪唑	如一般路径 B 中描述; 程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 B2, 程序 3a 使用 1H-咪唑-5-硼酸	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.58 (1H,d), 8.19 (1H,d), 8.10 (1H, s), 7.91-7.73 (5H, m), 7.72-7.62 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.27 (2H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 329
21		7-(4-氟-苯基)-3-(3-吡啶-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶	如一般路径 B 中描述; 程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 B2, 程序 3a 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苄基]-1H-吡啶	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.65 (1H,d), 8.35(1H,d), 8.05 (1H,t), 7.88-7.74 (6H, m), 7.74-7.68 (1H, m), 7.62 (1H,d), 7.34(1H, dd), 7.28-7.20 (2H, m), 6.58(1H,t)。	MS: [M+H] ⁺ 355
22		N-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苄基}-乙酰胺甲酸盐	如一般路径 B 中描述; 程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 B2, 程序 3a 使用(3-乙酰胺基甲基苯基)硼酸	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.59 (1H,d), 8.17(1H,s), 7.90-7.72 (4H, m), 7.70-7.51 (3H, m), 7.49-7.33 (2H, m), 7.26 (2H, t), 4.48 (2H, s), 2.03 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 360
23		3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-甲基-苯甲酰胺甲酸盐	如一般路径 B 中描述; 程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 B2, 程序 3a 使用 3-(N-甲基氨基羰基)苯硼酸	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.61 (1H,d), 8.18(0.5H, s), 8.09(1H,s), 7.90 (1H,d), 7.87-7.74 (5H, m), 7.67(1H, t), 7.34 (1H, d), 7.25 (2H, t), 2.98 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 346

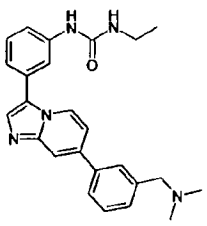
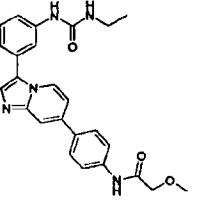
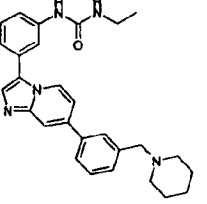
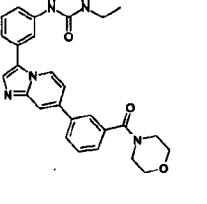
[1660]

24		N-{3-[7-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-甲烷磺酰胺	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苄基]吗啉, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F2 使用甲烷磺酰氯	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.62 (1H, d), 7.89(1H,s), 7.84-7.68 (3H, m), 7.62-7.54 (2H, m), 7.54-7.42 (3H, m), 7.42-7.33 (2H, m), 3.73 (4H, t), 3.65 (2H, s), 3.07 (3H, s), 2.54 (4H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 463
25		{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-乙腈	如一般路径 B 中描述; 程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 B2, 程序 3a 使用(3-氰基甲基苯基)硼酸频那醇酯	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.55 (1H,d), 7.86-7.72 (4H, m), 7.72-7.56 (3H,m), 7.50 (1H, d), 7.35-7.19 (3H, m), 4.04 (2H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 328
26		3-乙酰基氨基-5-[7-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯甲酰胺	一般路径 H; 程序 H1、H2 和 H3	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.26 (1H, s), 8.68(1H,d), 8.12 (1H,s), 8.07 (2H, brs), 7.99(1H, s), 7.87(1H, s), 7.83 (1H,s), 7.81-7.72 (2H, m), 7.54-7.43 (2H, m), 7.43-7.34 (2H, m), 3.66-3.54 (6H, m), 2.47-2.36 (4H, m), 2.11 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 470
27		N-(3-{7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基)-乙酰胺	一般路径 B, 程序 B1d, 程序 B2, 程序 B3a 使用(3-乙酰基氨基苯基)硼酸	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.63 (1H, d), 7.98 (1H,s), 7.87 (1H, s), 7.78 (1H,s), 7.73(1H,s), 7.70 (1H, d), 7.58 (1H,d), 7.56-7.46 (2H, m), 7.45-7.39 (2H, m), 7.36(1H, dd), 3.66 (2H, s), 2.57 (8H, brs), 2.32 (3H, s), 2.19 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 440

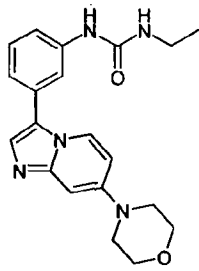
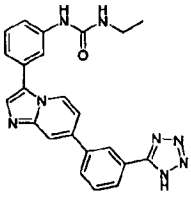
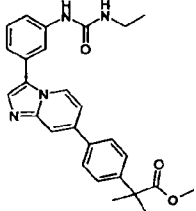
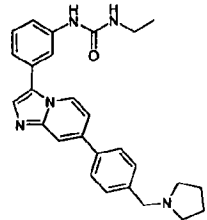
[1661]

28		N-{3- 氰 基 -5-[7-(3- 吗 啉 -4- 基甲基-苯基)-咪 唑并[1,2-a]吡 啶 -3-基]-苯基}-乙 酰胺	一般路径 H; 程序 H1 且接着程序 H3 使用 3-氨基-5- 氰基苯基硼酸(程 序 H4)	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 10.45 (1H,s), 8.71 (1H,d), 8.12 (1H, t), 8.08 (1H, t), 8.01 (1H, brs), 7.94(1H, s), 7.88 (1H, t), 7.82-7.72 (2H, m), 7.49 (1H,t), 7.44-7.35 (2H, m), 3.67-3.54 (6H, m), 2.47-2.36 (4H, m), 2.13 (3H, s)。	MS: [M+H] $^{+}$ 452
29		1- 乙 基 -3-(3-{7-[3-(4- 甲 基-哌 嗪 -1-基 甲 基)-苯基]-咪 唑 并 [1,2-a] 吡 啶 -3- 基}-苯基)-硫脲	一般路径 B, 程序 B1d, B2, B3 使 用 3-氨基苯硼酸, 接着一般改质 F1a 使用异硫氰酸乙 酯	^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8.76 (1H,d), 7.89(1H,d), 7.85 (1H, s), 7.77 (1H,s), 7.74(1H,s), 7.70 (1H, d), 7.60-7.38 (4H, m), 7.34 (2H, dd), 3.66 (4H, m), 2.63 (8H, s), 2.38 (3H,s), 1.25 (3H, t)。	MS: [M+H] $^{+}$ 485
30		1- 乙 基 -3-{3-[7-(4- 吗 啉 -4-基-苯基)-咪 唑 并[1,2-a] 吡 啶 -3- 基]-苯基}-脲盐酸 盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基 苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使 用 4-[4-(4,4,5,5-四 甲基-1,3,2-二氧硼 戊环-2-基)苄基] 吗啉。程序 J1。	^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8.60 (1H,d), 7.83(1H,t), 7.78 (1H, s), 7.75-7.65 (3H, m), 7.46 (1H,t), 7.43-7.31 (2H, m), 7.28(1H, d), 7.11 (2H, d), 3.88 (4H,t), 3.31-3.24 (6H, m), 1.19 (3H,t)。	MS: [M+H] $^{+}$ 442
31		4-(4-{3-[3-(3- 乙 基-脲基)-苯基]-咪 唑并[1,2-a] 吡 啶 -7-基}-苯基)- 哌 嗪 -1-甲酸叔丁 酯	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基 苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使 用 4-[4-(4,4,5,5-四 甲基-1,3,2-二氧 硼戊环-2-基)苄 基]四氢-1(2h)-吡 嗪甲酸叔丁酯	^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8.60 (1H, d), 7.83(1H,t), 7.77 (1H, s), 7.76-7.63 (3H, m), 7.46 (1H,t), 7.40-7.31 (2H, m), 7.27(1H, d), 7.12(2H,d), 3.67-3.56 (4H, m), 3.30-3.21 (6H, m), 1.51 (9H, s), 1.19 (3H, t)。	MS: [M+H] $^{+}$ 541
32		4-{3-[3-(3- 乙 基 - 脲基)-苯基]-咪 唑 并[1,2-a] 吡 啶 -7- 基}-苯甲酸	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基 苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使 用 4-羧基苯基硼 酸	^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8.69 (1H,d), 8.17(2H,d), 7.96 (1H, s), 7.91 (2H,d), 7.85(1H,s), 7.77 (1H, s), 7.48 (1H,t), 7.43(1H, dd), 7.39(1H,d), 7.30 (1H,d), 3.28	MS: [M+H] $^{+}$ 401

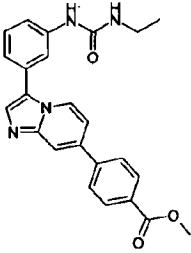
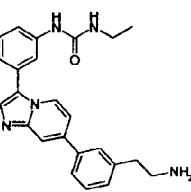
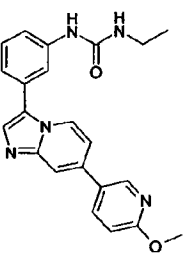
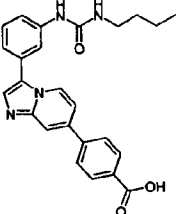
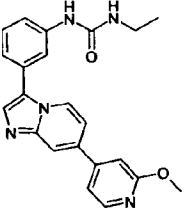
[1662]

				(2H,q),1.19(3H,t)	
33		1-{3-[7-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-乙基-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 3-((N,N-二甲基氨基)甲基)苯基硼酸频那醇酯盐酸盐	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.69 (1H,d), 8.17(2H,d), 7.96 (1H,s), 7.91 (2H,d),7.85(1H,s), 7.77 (1H, s), 7.48 (1H,t),7.43(1H, dd), 7.39(1H,d), 7.30 (1H,d), 3.28 (2H,q), 1.19 (3H,t)	MS: [M+H] ⁺ 414
34		N-(4-{3-[3-(3-乙基-脲基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-苯基)-2-甲氧基-乙酰胺	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 2-甲氧基-N-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-乙酰胺 (II)	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.66 (1H,d), 7.87(1H,s), 7.86-7.83 (1H, m), 7.81 (4H, s), 7.75 (1H,s),7.47(1H,t), 7.41 (1H, dd), 7.37 (1H,d),7.29(1H,d), 4.09 (2H, s), 3.53 (3H, s), 3.27 (2H, q), 1.19 (3H,t)。	MS: [M+H] ⁺ 444
35		1-乙基-3-{3-[7-(3-哌啶-1-基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用哌啶基甲基-3-苯基硼酸频那醇酯盐酸盐	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.66 (1H,d), 7.88(1H,s), 7.84 (1H, s), 7.79 (1H,s),7.73(2H,d), 7.55-7.34 (5H, m), 7.29 (1H, d), 3.64 (2H, s), 3.28 (2H, q), 2.52 (4H, brs), 1.70-1.61 (4H, m), 1.52 (2H, brs), 1.19 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 454
36		1-乙基-3-(3-{3-[7-(3-(吗啉-4-羰基)-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 N-吗啉基 3-硼苯甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.68 (1H,d), 7.93(2H,d), 7.89-7.81 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.65 (1H,t), 7.55-7.49 (1H, m), 7.47(1H, d), 7.43-7.33 (2H, m), 7.30(1H,d), 3.71 (8H, d), 3.27 (2H,q), 1.19 (3H,t)。	MS: [M+H] ⁺ 470

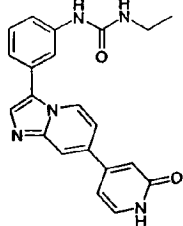
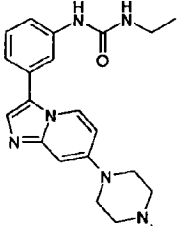
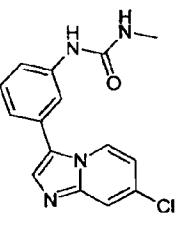
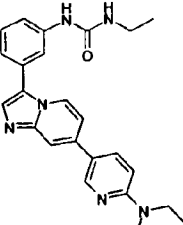
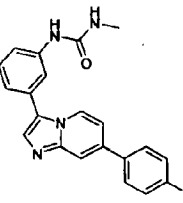
[1663]

37		1-乙基-3-[3-(7-吗啉-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4c 使用吗啉。	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.39 (1H,d), 7.75(1H,t), 7.51-7.37 (2H,m), 7.35-7.26 (1H,m), 7.21 (1H, d), 6.92 (1H,dd), 6.78(1H, d), 3.88 (4H, t), 3.31 (4H, t), 3.26 (2H, q), 1.18 (3H,t)。	MS: [M+H] ⁺ 366
38		1-乙基-3-(3-{7-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-脲甲酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 3-(2H-四唑-5-基)-苯基-硼酸	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.74 (1H,d), 8.51(1H,s), 8.17-8.13 (2H,m), 8.05 (1H,s), 7.92 (1H,d), 7.87(2H,d), 7.69 (1H, t), 7.59 (1H, dd), 7.54-7.45 (1H, m), 7.43 (1H, d), 7.32 (1H,d), 3.28 (2H,q), 1.19 (3H,t)。	MS: [M+H] ⁺ 425
39		2-(4-{3-[3-(3-乙基-脲基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-苯基)-2-甲基-丙酸甲酯	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 2-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-丙酸甲酯(I2)	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.65 (1H,d), 7.89-7.81 (2H, m), 7.77 (2H, d), 7.72(1H,s), 7.55-7.42 (3H, m), 7.41-7.33 (2H,m), 7.29 (1H, d), 3.70 (3H, s), 3.27 (2H, q), 1.64 (6H,s), 1.19 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 457
40		1-乙基-3-[3-{7-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基]-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 4-(1-吡咯烷基甲基)苯基硼酸	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.83 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.27 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.69-2.56 (m, 4H), 1.92-1.80 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	MS: [M+H] ⁺ 440

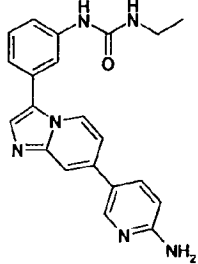
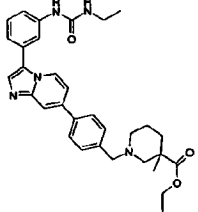
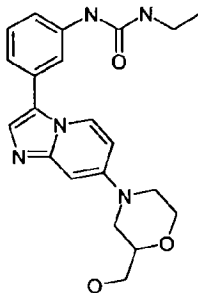
[1664]

41		4-{3-[3-(3-乙基-脲基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-苯甲酸甲酯甲酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 4-甲氧基羰基苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.66 (1H,d), 8.38(1H,s), 8.15 (2H, d), 7.98-7.87 (3H, m), 7.84 (1H,t), 7.76(1H,s), 7.46 (1H, t), 7.42-7.32 (2H, m), 7.28 (1H, d), 3.96 (3H, s), 3.27 (2H,q), 1.19 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 415
42		1-(3-{7-[3-(2-氨基-乙基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-乙基-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 (3-氰基甲基苯基) 硼酸频那醇酯, 一般改质 D1	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.55 (1H,d), 7.75(2H,s), 7.62 (1H, s), 7.56 (2H, d), 7.41-7.33 (2H, m), 7.33-7.14 (4H, m), 3.17 (2H, q), 2.92 (2H, t), 2.82 (2H,t), 1.08 (3H,t)。	MS: [M+H] ⁺ 400
43		1-乙基-3-{3-[7-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 2-甲氧基-5-吡啶硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.66 (1H, d), 8.58(1H, d), 8.12 (1H, dd), 7.84 (2H,s), 7.73(1H,s), 7.47 (1H,t), 7.41-7.31 (2H, m), 7.29 (1H,d), 6.96(1H,d), 4.00 (3H, s), 3.28 (2H,q), 1.19 (3H,t)。	MS: [M+H] ⁺ 388
44		4-{3-[3-(3-丁基-脲基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-苯甲酸	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 程序 A3a, 一般改质 F1a 使用 N-丁基异氰酸酯, 程序 A4b 使用 4-甲基苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.68 (1H,d), 8.16(2H,d), 7.96 (1H, s), 7.90 (2H,d), 7.84(1H,t), 7.77 (1H, s), 7.47 (1H,t), 7.43(1H, dd), 7.41-7.34 (1H, m), 7.30(1H,d), 3.24 (2H,t), 1.61-1.50 (2H,m), 1.50-1.37 (2H, m), 0.99 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 429
45		1-乙基-3-{3-[7-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 2-甲氧基-4-吡啶基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.69 (1H,d), 8.27(1H,d), 8.01 (1H, s), 7.86 (1H,t), 7.79(1H,s), 7.48 (1H, t), 7.44-7.34 (3H, m), 7.29 (1H,d), 7.22(1H,s), 4.00 (3H, s), 3.27 (2H,q),	MS: [M+H] ⁺ 388

[1665]

				1.19 (3H,t)。	
46		1-乙基-3-{3-[7-(2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 2-甲氧基-4-吡啶基硼酸, 一般改质 D4b	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.93 (1H,d), 8.28(2H,d), 8.05 (1H, t), 7.83 (1H, dd), 7.70(1H, d), 7.57(1H, t), 7.41 (1H, dd), 7.36 (1H, d), 7.04(1H, d), 6.91 (1H, dd), 3.28 (2H, q), 1.19 (3H,t)。	MS: [M+H] ⁺ 374
47		1-乙基-3-{3-[7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲甲酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4c 使用 1-甲基哌嗪	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -D): 8.44 (2H,d), 7.87(1H,t), 7.67 (1H, s), 7.46 (1H,t), 7.34(1H, dd), 7.23(1H,d), 7.15 (1H,dd), 6.90 (1H,d), 3.58(4H,t), 3.26 (2H, q), 2.83 (4H, t), 2.52 (3H, s), 1.18 (3H,t)。	MS: [M+H] ⁺ 379
48		1-[3-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-甲基-脲	一般路径 A; 程序 A3a 使用 1-甲基-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲 (I7) 且 K ₃ PO ₄ 代替 Na ₂ CO ₃	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.70(1H, s), 8.55(1H, d), 7.83 (1H,d), 7.81-7.70 (2H, m), 7.42 (2H, d), 7.17(1H,dt), 7.05 (1H, dd), 6.10 (1H, q), 2.66 (3H, d)。	MS: [M+H] ⁺ 301
49		1-乙基-3-{3-[7-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲甲酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-吡啶-2-基]-吗啉	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.71-8.63 (2H, m), 8.57 (1H,d), 8.18(1H,s), 8.09 (1H, dd), 7.95 (1H,s), 7.80(1H,s), 7.77-7.70 (1H,m), 7.45-7.33 (3H, m), 7.24-7.15 (1H,m), 6.97 (1H, d), 6.24 (1H,t), 3.73 (4H,f), 3.55 (4H, t), 3.18-3.08 (2H,m), 1.07 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 379
50		1-[3-(7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-甲基-脲甲酸盐	一般路径 A; 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 程序 A3a 使用 1-甲基-3-[3-(4,4,5,5-四	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.74(1H, s), 8.62 (1H,d), 8.17 (1H,s), 7.99(1H,s), 7.96-7.87 (2H, m), 7.85-7.74 (2H, m), 7.46-7.29 (5H, m),	MS: [M+H] ⁺ 361

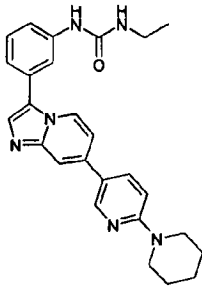
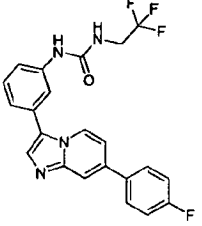
[1666]

			甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲 (I7) 且 K_3PO_4 作为碱; 程序 A4a 使用 4-氟苯硼酸且 K_3PO_4 作为碱。	7.25-7.16 (1H, m), 6.13 (1H, q), 2.67 (3H, d)。	
51		1-{3-[7-(6-氨基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-乙基-脲盐酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)吡啶。程序 J1。	^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8.91 (1H,d), 8.57-8.47 (2H, m), 8.29(1H, s), 8.24(1H, s), 8.06 (1H,t), 7.84(1H, dd), 7.56(1H,t), 7.44-7.38 (1H,m), 7.35 (1H, d), 7.26 (1H,d), 3.28(2H,q), 1.19 (3H,t)。	MS: $[M+H]^+$ 373
52		1-(4-{3-[3-(3-乙基-脲基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-苄基)-3-甲基-哌啶-3-甲酸乙酯	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 3-甲基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苄基]-哌啶-3-甲酸乙酯 (II3)。	^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8.65 (1H,d), 7.89-7.81 (2H, m), 7.80-7.69 (3H, m), 7.48 (3H, t), 7.42-7.33 (2H, m), 7.29 (1H, d), 4.21-4.09 (2H, m), 3.63 (1H,d), 3.47(1H,d), 3.27 (2H, q), 3.09 (1H,d), 2.78-2.70 (1H,m), 2.21-2.06 (2H, m), 1.94 (1H, d), 1.83-1.74 (1H, m), 1.67-1.60 (1H, m), 1.25-1.17 (6H, m), 1.13 (3H,s)。	MS: $[M+H]^+$ 540
53		1-乙基-3-{3-[7-(2-羟基甲基-吗啉-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲盐酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4c 使用 2-羟基甲基吗啉, 程序 J1。	^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 8.40 (1H,d), 7.77(1H,d), 7.51 (1H, s), 7.48-7.16 (3H, m), 6.97 (1H, dd), 6.80 (1H, d), 4.08(1H,dd), 3.86-3.60 (6H, m), 3.26 (2H, q), 3.02-2.89 (1H, m), 2.79-2.66 (1H,m), 1.18 (3H, t)。	MS: $[M+H]^+$ 396

[1667]

54		1-乙基-3-{3-[7-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-乙基-脲盐酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4c 使用 1-乙酰基哌嗪, 程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.38 (1H,d), 7.76(1H,t), 7.48 (1H, s), 7.41 (1H,t), 7.34-7.25 (1H, m), 7.19 (1H, d), 6.91 (1H, d), 6.78 (1H,s), 3.84-3.68 (4H, m), 3.46-3.36 (2H, m), 3.36-3.34 (2H, m), 3.26 (2H, q), 2.18 (3H, s), 1.18 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 407
55		1-乙基-3-{3-[7-(6-哌嗪-1-基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲甲酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)吡啶-2-基)-1-boc-哌嗪, 一般改质 D3a	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.69-8.61 (2H, m), 8.46-8.39 (1H, m), 8.09 (1H,dd), 7.88(1H, t), 7.82 (1H,s), 7.73 (1H,s), 7.47(1H,t), 7.38-7.26 (3H, m), 7.08 (1H, d), 3.91 (3H, t), 3.27 (2H, q), 1.19 (3H,t)。	MS: [M+H] ⁺ 442
56		1-乙基-3-(3-{7-[4-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-脲盐酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 4-[2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-乙基]-吗啉。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.53 (1H,d), 7.72(2H,s), 7.66-7.56 (3H, m), 7.35 (1H, t), 7.29 (2H, d), 7.24 (2H, dd), 7.17 (1H, d), 3.63 (4H, t), 3.15 (3H, q), 2.84-2.76 (2H, m), 2.61-2.53 (2H, m), 2.48 (4H, t), 1.07 (3H,t)。	MS: [M+H] ⁺ 470
57		1-乙基-3-{3-[7-(4-哌嗪-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲盐酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基]四氢-1(2h)-吡嗪甲酸叔丁酯, 一般改质 D3a	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.82 (1H,d), 8.12(2H,d), 8.05 (1H, t), 7.91 (2H,d), 7.86(1H, dd), 7.55(1H,t), 7.42-7.30 (2H, m), 7.25 (2H, d), 3.62 (4H, t), 3.43 (4H, t), 3.28 (2H,q), 1.19 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 441

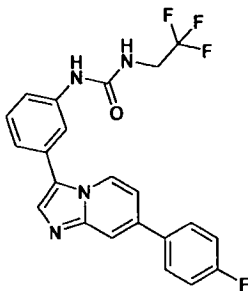
[1668]

58		1-乙基-3-{3-[7-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']-咪唑并[5',4'-c]吡啶基-5'-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-吡啶-2-基-脒盐酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 2-(吡啶-1-基)吡啶-5-硼酸频那醇酯。程序 J1。	^1H -NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.62 (1H,d), 8.52(1H,d), 7.97 (1H, dd), 7.83 (1H,t), 7.77(1H,s), 7.69 (1H, s), 7.46 (1H,t), 7.40-7.24 (3H, m), 6.94(1H, d), 3.70-3.61 (4H, m), 3.27 (2H, q), 1.79-1.63 (6H,m), 1.19 (3H,t)。	MS: [M+H] ⁺ 441
59		1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脒	一般路径 A; 程序 A3a 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脒 (I6) 且 K ₃ PO ₄ 作为碱, 程序 A4a 使用 4-氟苯硼酸且 K ₃ PO ₄ 作为碱。	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97(1H, s), 8.62(1H, d), 7.99 (1H, brs), 7.96-7.87 (2H, m), 7.81-7.78 (2H, m), 7.47-7.44 (2H, m), 7.41-7.31 (3H, m), 7.31-7.23 (1H, m), 6.85(1H,t), 4.01-3.89 (2H,m)。	MS: [M+H] ⁺ 429

[1669] 实例 59A

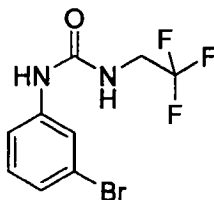
[1670] 1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脒盐酸盐。

[1671]



[1672] 步骤 (a): 1-(3-溴-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脒

[1673]

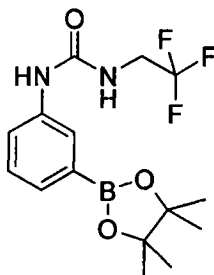


[1674] 在 N₂ 下、在 0℃ 下将异氰酸 3-溴苯基酯 (21.12g, 107mmol) 缓慢添加至 2,2,2-三氟乙基胺 (40ml, 0.5mol) 于 THF (100ml) 中的搅拌溶液中, 以 THF (25ml) 冲洗。使反应缓慢升温至室温且在此温度下保持 16 小时。在减压下移除挥发物以得到呈固体状的标题化合物 (31.6g)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 8.94 (1H, s), 7.80 (1H, t), 7.31-7.24 (1H, m), 7.20 (1H,

t), 7.16-7.08 (1H, m), 6.83 (1H, bt), 3.98-3.85 (2H, m)。

[1675] 步骤 (b) : 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

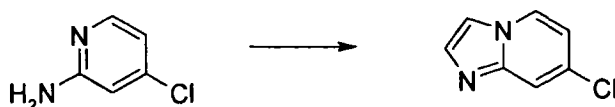
[1676]



[1677] 将 1-(3-溴-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (31.6g, 106mmol)、双(频那醇根基)二硼 (54g, 212mmol) 和 KOAc (31.3g, 319mmol) 于无水 DMSO (110mL) 中的混合物通过排空 / 以 N₂ 再填充来去氧 (×3)。添加 PdCl₂dppf (7.78g, 10.6mmol) 且将混合物再次去氧 (×3), 随后搅拌且在 N₂ 下、在 100℃ 下加热 100 分钟。使反应冷却至室温, 以水 (320mL) 稀释且以 EtOAc 萃取 (2×320mL)。将经合并的有机萃取物以水 (320mL)、盐水 (320mL) 洗涤, 随后干燥 (MgSO₄), 过滤且蒸发。将残余物以汽油湿磨以得到呈固体状的标题化合物 (37.4g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.63 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.34 (1H, t), 6.65 (1H, brs), 5.21 (1H, brs), 3.99-3.86 (2H, m), 1.33 (12H, s)。

[1678] 步骤 (c) : 7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶

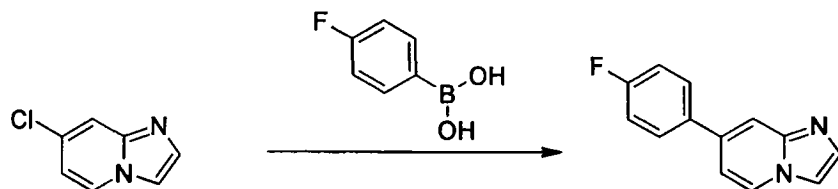
[1679]



[1680] 向 4-氯-吡啶-2-基胺 (25.0g, 0.194mol) 于 EtOH (250mL) 中的溶液中添加 NaHCO₃ (32.7g, 0.389mol), 接着添加氯乙醛于水中的 50% 溶液 (37mL, 0.292mol)。将混合物回流 6 小时。在减压下移除溶剂且将粗混合物以水 (250mL) 稀释且以 EtOAc 萃取 (2×125mL)。将经合并的有机层以盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 且在减压下浓缩以得到 7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶 (32.7g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.06 (1H, d), 7.64 (2H, d), 7.56 (1H, s), 6.79 (1H, dd)。

[1681] 步骤 (d) : 7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

[1682]

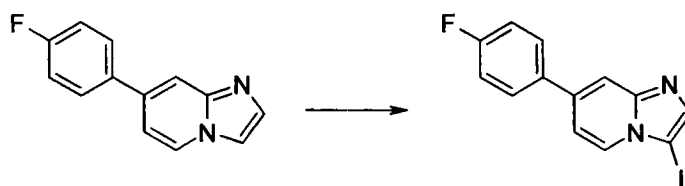


[1683] 将 7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶 (15.0g, 98.6mmol)、4-氟苯基硼酸 (16.55g, 118.3mmol)、碳酸钾 (81.5g, 590mmol) 于甲苯-甲醇-乙醇-水 (1 : 1 : 1 : 1, 800mL) 中的混合物以 N₂ 脱气且随后添加双(三叔丁基膦)钯 (0) (400mg)。将混合物脱气且随后加热至 80℃ 历时 18 小时。将混合物冷却至环境温度, 转移至分液漏斗中且分离各层。将有机部分在减压下缩减且以二氯甲烷萃取残余物。将二氯甲烷萃取物以水洗涤、干燥 (MgSO₄)、

过滤且在减压下浓缩以提供 17.3g (83%) 标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.22 (1H, d), 7.87 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.69–7.58 (3H, m), 7.20 (2H, t), 7.11 (1H, d)。

[1684] 步骤 (e) : 7-(4-氟-苯基)-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶

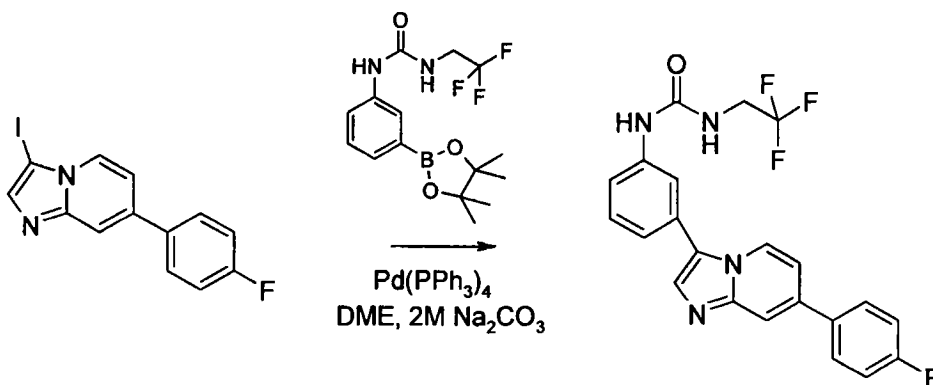
[1685]



[1686] 向在环境温度下、在氮气氛下搅拌的 7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶 (13.0g, 61.3mmol) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 中的溶液中添加 N-碘琥珀酰亚胺 (14.5g, 64.4mmol)。将反应混合物搅拌 2 小时且随后倾入水 (1L) 中且再搅拌 30 分钟。将获得的固体通过过滤收集, 以水洗涤且在过滤器上风干。以乙醚湿磨固体, 通过过滤收集且在 50℃ 下、在真空下干燥。将获得的固体在水与 EtOAc 之间分溶。将有机层以盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤且在减压下浓缩。将由此获得的固体在硫代硫酸钠水溶液与 EtOAc 之间分溶。以盐水洗涤有机层, 干燥 (MgSO_4) 且在减压下浓缩。将产物以 EtOAc 湿磨, 通过过滤收集且风干以提供 6.0g (29%) 标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.23 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.67 (2H, dd), 7.28 (1H, d), 7.22 (2H, t)。通过在减压下蒸发滤液、以汽油/EtOAc 湿磨和通过过滤收集获得含有少量杂质的另一批产物 (11.0g)。

[1687] 步骤 (f) : 1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1688]



[1689] 将 7-(4-氟-苯基)-3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶 (10.1g, 29.8mmol)、1-(3-溴-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (12.3g, 35.8mmol) 和 2M 碳酸钠 (120mL) 于二甲氧基乙烷 (595mL) 中的混合物通过排空 / 以 N_2 再填充来去氧 ($\times 3$)。添加四(三苯膦)钯 (1.72g, 1.49mmol), 将所得混合物再次去氧 ($\times 3$) 且随后在 N_2 下、在 80℃ 下加热过夜。使反应冷却至室温, 且在减压下移除溶剂。将粗混合物以水 (100mL)、EtOAc (100mL) 和 DCM (100mL) 稀释。过滤所得浆液, 以 EtOAc 洗涤固体且在真空下干燥以得到标题化合物 (9.8g)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (1H, s), 8.61 (1H, d), 7.99 (1H, s), 7.96–7.87 (2H, m), 7.79 (2H, s), 7.45 (2H, d), 7.41–7.30 (3H, m), 7.30–7.23 (1H, m), 6.87 (1H, bt), 4.00–3.89 (2H, m)。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429。

[1690] 步骤 (g) : 1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,

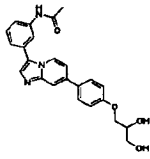
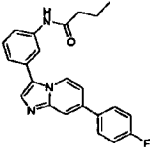
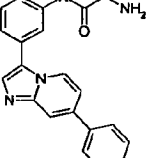
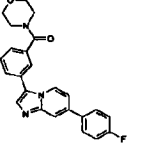
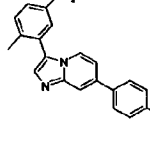
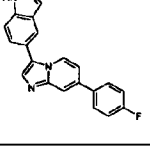
2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐

[1691] 向 1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (9.8g) 和甲醇 (100mL) 的混合物中添加 4M 氯化氢 / 二噁烷 (10mL)。将溶液在室温下搅拌 90 分钟,随后在减压下浓缩以得到标题化合物 (11.1g)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (1H, s), 8.81 (1H, d), 8.41 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.03 (3H, dd), 7.95-7.82 (2H, m), 7.60-7.51 (2H, m), 7.50-7.39 (3H, m), 7.37-7.28 (1H, m), 7.14 (1H, t), 4.03-3.42 (7H, m), 3.17 (3H, s)。

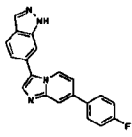
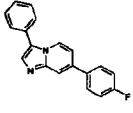
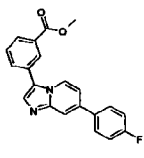
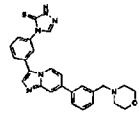
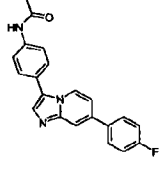
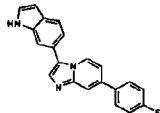
[1692] 实例 60 至 110

[1693] 通过遵循如上所述的方法,制备在下表中阐明的实例 60 至 110 的化合物。

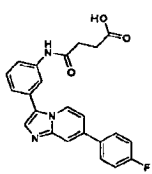
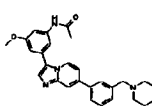
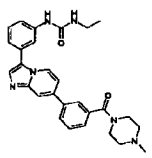
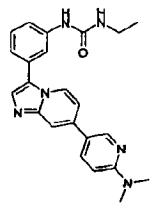
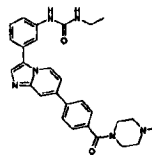
[1694]

65		N-(3-{7-[4-(2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-乙酰胺	一般路径 A, 程序 A3a 使用(3-乙酰基氨基苯基)硼酸, 程序使用 A4b 使用[4-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基]苯基]-硼酸(114), 一般改质 D7	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.53(1H, d), 7.94(1H, s), 7.79-7.62 (4H, m), 7.62-7.44 (2H, m), 7.36 (1H, d), 7.27(1H,dd), 7.09 (2H, d), 4.14 (1H, dd), 4.09-3.97 (2H, m), 3.79-3.64 (2H, m), 2.18 (3H,s)。	MS: [M+H] ⁺ 418
66		N-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-丁酰胺	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸。如一般路径 F3b 中描述, 使用丁酰氯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.06 (1H, s), 8.62(1H, d), 8.04-7.87 (4H, m), 7.80 (1H,s), 7.65 (1H,d), 7.49 (1H,t), 7.43-7.29 (4H, m), 2.33 (2H, t), 1.71-1.58 (2H,m), 0.94 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 374
67		2-氨基-N-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺甲酸盐	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸。程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸。一般路径 F3a 使用叔丁氧基羰基-甘氨酸, 分离且以 HCl 二噁烷处理 (程序 D3a)	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.60(1H, d), 8.35(1H, s), 8.00 (1H,s), 7.88-7.67 (4H, m), 7.67-7.51 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.40-7.20 (3H, m), 3.92 (2H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 361
68		{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-吗啉-4-基-甲酮	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸。程序 B2。程序 B3a 使用 N-吗啉基 3-硼苯甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.64(1H, d), 7.89-7.63 (7H, m), 7.63-7.50 (1H,m), 7.36 (1H, dd), 7.31-7.22 (2H, m), 3.76 (6H, brs), 3.57 (2H, brs)。	MS: [M+H] ⁺ 402
69		3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-4-甲基-苯胺	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸。程序 B2。程序 B3a 使用 5-氨基-2-甲基苯基硼酸频那醇酯	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.30(1H, s), 8.21 (1H, s), 8.04 (1H,d),7.88(1H,s), 7.82-7.76 (2H, m), 7.74 (1H,d), 7.70(1H, s), 7.62(1H, dd), 7.43 (1H,d),7.34(1H,dd), 7.26 (2H, d), 2.16 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 318
70		7-(4-氟-苯基)-3-(1H-咪唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶甲	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸。程序 B2。程序 B3a 使用 5-咪唑基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.65(1H, d), 7.96 (1H,s), 7.88 (4H,d),7.64(1H,d), 7.50 (1H, d), 7.39 (2H,	MS: [M+H] ⁺ 328

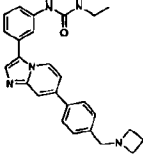
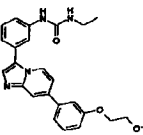
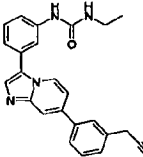
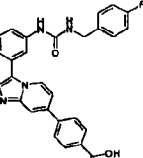
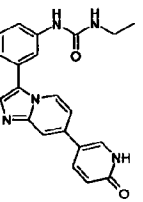
[1696]

		酸盐		d), 7.30 (2H, t), 6.61 (1H,s)。	
71		6-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-1H-咪唑	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸。程序 B2。程序 B3a 使用 6-咪唑基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.65(1H, d), 8.17 (1H,s), 8.00 (1H,d), 7.88(1H,s), 7.86-7.77 (4H, m), 7.50-7.34 (2H, m), 7.33-7.21 (2H, m)。	MS: [M+H] ⁺ 329
72		7-(4-氟-苯基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶甲酸盐	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸。程序 B2。程序 B3a 使用苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.59(1H, d), 8.16 (1H,s), 7.88 (1H,s), 7.85-7.76 (2H, m), 7.68 (2H, d), 7.60 (2H,t), 7.52(1H,t), 7.46-7.37 (1H, m), 7.27 (2H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 289
73		3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯甲酸甲酯甲酸盐	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸。程序 B2。程序 B3a 使用 3-甲氧基羰基苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.49(1H, d), 8.20(1H, s), 8.02 (1H,d), 7.84(1H,s), 7.80-7.52 (5H, m), 7.26 (1H, d), 7.17 (2H, d), 3.89 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 347
74		4-{3-[7-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-硫酮	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苄基]吗啉, 程序 B2, 程序 B3a 使用(3-乙酰基氨基苯基)硼酸, 一般改质 F5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 14.08-13.97 (1H, m), 8.88 (1H,d), 8.85(1H,s), 8.12 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.95(1H, s), 7.87-7.70 (5H, m), 7.48 (1H,t), 7.39(2H,d), 3.66-3.53 (6H, m), 2.45-2.34 (4H, m)。	MS: [M+H] ⁺ 469
75		N-{4-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸。程序 B2。程序 B3a 使用 4'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)乙酰苯胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.16-10.10 (1H, m), 8.59 (1H,d), 7.98(1H,s), 7.95-7.86 (2H, m), 7.78 (3H, d), 7.63 (2H, d), 7.40-7.29 (3H, m), 2.10 (3H,s)。	MS: [M+H] ⁺ 346
76		7-(4-氟-苯基)-3-(1H-咪唑并[1,2-a]吡啶甲酸盐	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸。程序 B2。程序 B3a 使用咪唑-6-硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.59(1H, d), 8.30(1H, s), 7.90-7.79 (3H, m), 7.77 (1H,d), 7.72(1H, s), 7.66 (1H,s), 7.39(1H, d), 7.33 (1H,d),	MS: [M+H] ⁺ 328

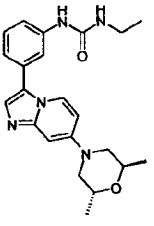
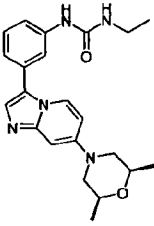
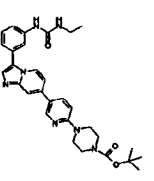
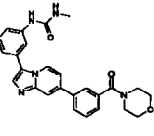
[1697]

				7.31-7.20 (3H, m), 6.57 (1H, d)。	
77		N-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-琥珀酰胺酸甲酸盐	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸。程序 B2。程序 B3a 使用 3-琥珀酰胺基苯基硼酸频那醇酯	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.65(1H, d), 8.34(1H, s), 8.01(1H,s), 7.88-7.78 (3H, m), 7.75(1H, s), 7.62-7.49 (2H, m), 7.38 (2H, dd), 7.27 (2H, t), 2.72 (4H, m)。	MS: [M+H] ⁺ 404
78		N-{3-甲氧基-5-[7-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺	一般路径 H; 程序 H1 使用 3-甲氧基-5-硝基-苯基硼酸频那醇酯 (I8), H2, 接着一般改质 F3b 使用乙酰氯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 10.11 (1H, s), 8.64(1H, d), 7.97 (1H,s),7.82(1H,s), 7.78-7.73 (2H, m), 7.51-7.45 (2H, m), 7.40-7.36 (2H, m), 7.33 (1H, t), 6.93 (1H, dd), 3.83 (3H, s), 3.63-3.55 (6H, m), 2.41 (4H, s), 2.08 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 457
79		1-乙基-3-(3-{7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 3-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基硼酸频那醇酯	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.69 (1H, d), 7.99-7.90 (2H, m), 7.90-7.82 (2H, m), 7.76 (1H,s), 7.65(1H, t), 7.55-7.25 (5H, m), 4.01-3.52 (2H,m), 3.35-3.30 (2H, m), 3.28 (2H, q), 2.64 (4H, s), 2.44 (3H, s), 1.19 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 483
80		1-{3-[7-(6-二甲氨基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-乙基-脲甲酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 二甲基-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-吡啶-2-基]-胺	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.64(1H, d), 8.53(1H, d), 8.20 (2H,s),7.99(1H,dd), 7.91-7.75 (3H,m), 7.52-7.39 (2H, m), 7.36(1H, d), 7.27(1H, d), 6.82(1H, d), 3.27 (2H, q), 3.18 (6H, s), 1.19 (3H,t)。	MS: [M+H] ⁺ 400
81		1-乙基-3-(3-{7-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 (4-甲基-哌嗪-1-基)-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.69(1H, d), 7.92 (3H, d), 7.86 (1H,t),7.76(1H,s), 7.60 (2H, d), 7.53-7.25 (4H,m), 4.01-3.51 (4H, m), 3.28 (2H, q), 2.59 (4H, s), 2.42 (3H,s),	MS: [M+H] ⁺ 483

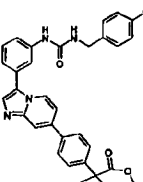
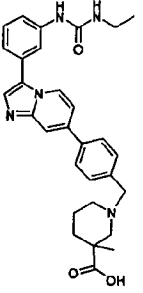
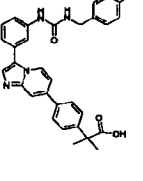
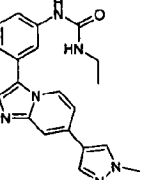
[1698]

			基)-苯基]-甲酮	1.19 (3H, t)。	
82		1-乙基-3-(3-{7-[4-氮杂环丁烷-1-基甲基-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-乙基-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-苄基]-氮杂环丁烷(I10)	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.63(1H, d), 7.89-7.81 (2H, m), 7.76 (2H, d), 7.72(1H, s), 7.51-7.40 (3H, m), 7.40-7.23 (3H, m), 3.72 (2H, s), 3.38 (4H, t), 3.27 (2H, q), 2.24-2.11 (2H, m), 1.19 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 426
83		1-乙基-3-(3-{7-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 一般改质 E (E2 和 E3)。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.65(1H, d), 7.89-7.80 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.52-7.41 (2H, m), 7.41-7.32 (4H, m), 7.29 (1H, d), 7.04(1H, dd), 4.29-4.20 (2H, m), 3.86-3.77 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.30-3.21 (2H, m), 1.19 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 431
84		1-乙基-3-(3-{7-[3-氰基甲基-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-乙基-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 (3-氰基甲基苯基)硼酸。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.67(1H, d), 7.89(1H, s), 7.85 (1H, t), 7.82-7.76 (2H, m), 7.74(1H, s), 7.57 (1H, t), 7.52-7.42 (2H, m), 7.42-7.33 (2H, m), 7.29 (1H, d), 4.04 (2H, s), 3.27 (2H, q), 1.19 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 396
85		4-(3-{3-[3-(4-氟-苄基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-苯甲酸	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3a 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a 使用异氰酸 4-氟苄基酯, 程序 A4b 使用 4-甲基苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.67(1H, d), 8.14 (2H, d), 7.94 (1H, s), 7.91-7.80 (3H, m), 7.76(1H, s), 7.48 (1H, t), 7.45-7.35 (4H, m), 7.32 (1H, d), 7.13-7.03 (2H, m), 4.42 (2H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 481
86		1-乙基-3-{3-[7-(6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 2-甲氧基-5-吡啶硼酸, 程序改质 D4b	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.64(1H, d), 8.12(1H, dd), 7.95 (1H, d), 7.85(1H, t), 7.80 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.47 (1H, t), 7.39-7.32 (1H, m), 7.28 (2H, d), 6.71(1H, d), 3.28 (2H, q), 1.19 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 374

[1699]

87		1-{3-[7-((2R,6R)-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-吗啉并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-乙基-脲甲酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4c 使用 (2R,6R) 2,6-二甲基吗啉	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.52(1H, s), 8.41 (1H, d), 7.82 (1H,t), 7.56(1H,s), 7.44 (1H,t), 7.31 (1H, d), 7.22(1H, d), 7.01 (1H,dd),6.78(1H,d), 4.26-4.16 (2H,m), 3.49 (2H, dd), 3.27 (2H,q),3.17(2H,dd), 1.32 (6H,d), 1.18 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 394
88		1-{3-[7-((2R,6S)-2,6-二甲基-吗啉-4-基)-吗啉并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-乙基-脲甲酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4c 使用 (2R,6S) 2,6-二甲基吗啉	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.40(1H, d), 7.81 (1H, t), 7.56 (1H,s),7.44(1H,t), 7.31 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.04 (1H,dd), 6.80 (1H,d), 3.87-3.72 (4H, m), 3.26 (2H, q), 2.55 (2H,t), 1.29 (6H, d), 1.19 (3H,t)。	MS: [M+H] ⁺ 394
89		4-(5-{3-[3-(3-乙基-脲基)-苯基]-吗啉并[1,2-a]吡啶-7-基}-吡啶-2-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯盐酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 4-(5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)吡啶-2-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯。程序 J1。	¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -OD): 8.88(1H, d), 8.63 (1H,d), 8.41 (1H, dd), 8.22 (2H, d), 8.10-8.04 (1H,m), 7.87 (1H, dd), 7.56 (1H,t), 7.42-7.33 (3H, m), 3.88-3.79 (4H, m), 3.73-3.65 (4H, m), 3.28 (2H,q), 1.52 (9H, s), 1.19 (3H,t)。	MS: [M+H] ⁺ 542
90		1-甲基-3-(3-{7-[3-(吗啉-4-基)-苯基]-吗啉并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-脲甲酸盐	一般路径 A; 程序 A3a 使用 1-甲基-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲(I7)且 K ₃ PO ₄ 作为碱; 程序 A4a 使用 N-吗啉基 3-硼苯甲酰胺且 K ₃ PO ₄ 作为碱。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.74(1H, s), 8.63 (1H,d), 8.17 (0.5H, s), 8.06(1H, brs), 7.96(1H,d), 7.88 (1H, s), 7.84-7.79 (2H, m), 7.60 (1H,t), 7.48-7.40 (4H, m), 7.25-7.19 (1H,m), 6.13 (1H, q), 3.64 (4H, brs), 3.32 (4H, brs), 2.67 (3H, d)。	MS: [M+H] ⁺ 456

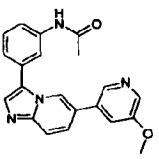
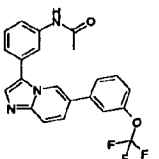
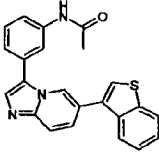
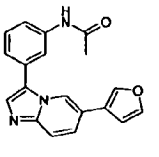
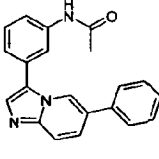
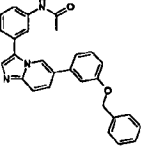
[1700]

91		2-[4-(3-{3-[3-(4-氟-苄基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基]-2-甲基-丙酸甲酯甲酸盐	一般路径 A, 程序 A3a 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a 使用异氰酸 4-氟苄基酯, 程序 A4b 使用 2-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苄基]-丙酸甲酯(I2)	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.65(1H, d), 8.32(1H, s), 7.86(2H, s), 7.83-7.71 (3H, m), 7.59-7.44 (3H, m), 7.44-7.32 (4H, m), 7.30 (1H, d), 7.08 (2H, t), 4.41 (2H, s), 3.69 (3H, s), 1.63 (6H, s).	MS: [M+H] ⁺ 537
92		1-(4-{3-[3-(3-乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基)-3-甲基-哌啶-3-甲酸甲酸盐	关于实例 52 的程序 D2	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.67(1H, d), 8.27 (2H, s), 7.90 (3H, d), 7.86(1H, t), 7.76 (1H, s), 7.68 (2H, d), 7.47(1H, t), 7.43-7.32 (2H, m), 7.28 (1H, d), 4.43(1H, d), 4.20 (1H, d), 3.57-3.42 (2H, m), 3.27 (2H, q), 3.01-2.87 (1H, m), 2.13-1.84 (4H, m), 1.49-1.34 (1H, m), 1.25-1.10 (6H, m).	MS: [M+H] ⁺ 512
93		2-[4-(3-{3-[3-(4-氟-苄基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基]-2-甲基-丙酸	一般路径 A, 程序 A3a 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a 使用异氰酸 4-氟苄基酯, 程序 A4b 使用 2-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苄基]-丙酸甲酯(12), 一般改质 D2(即关于实例 91 的程序 D2)	^1H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.65(1H, d), 7.90-7.82 (2H, m), 7.77 (2H, d), 7.73(1H, s), 7.57 (2H, d), 7.54-7.44 (1H, m), 7.39 (4H, dd), 7.31 (1H, d), 7.13-7.02 (2H, m), 4.42 (2H, s), 1.62 (6H, s).	MS: [M+H] ⁺ 523
94		1-乙基-3-{3-[7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苄基}-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 程序 A4d 使用 1-甲基吡啶-4-硼酸频那醇酯(可购得)和 1-[3-(7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苄基]3-乙基脲(使用程序 F1a 制备)	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.66-8.50 (2H, m), 8.35(1H, s), 8.07 (1H, s), 7.86(1H, s), 7.81-7.73 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.45-7.33 (2H, m), 7.29-7.15 (2H, m), 6.19 (1H, d), 3.90 (3H, s), 3.18-3.08 (2H, m), 1.19-1.02 (3H, m).	MS: [M+H] ⁺ 361

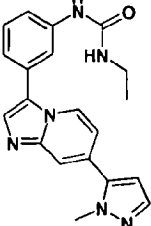
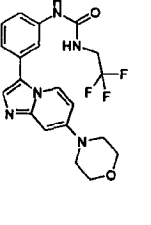
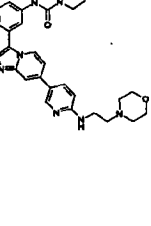
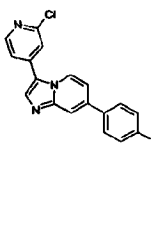
[1701]

95		1-乙基-3-({3-[7-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A3b 使用 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-1H-吡啶-2-酮 (I3)	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.62(1H, d), 8.24(1H, d), 8.05(1H, dd), 7.84(1H, t), 7.79(1H, s), 7.71(1H, s), 7.46(1H, t), 7.39-7.31(1H, m), 7.27(2H, dd), 6.71(1H, d), 3.70(3H, s), 3.27(2H, q), 1.19(3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 388
96		1-乙基-3-({3-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-脲甲酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A3b 使用 4-[3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-丙基]-吗啉	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.66(1H, d), 7.92-7.83(2H, m), 7.75(3H, d), 7.52-7.31(5H, m), 7.27(1H, d), 3.88(4H, t), 3.27(2H, q), 3.14(4H, s), 3.08-2.98(2H, m), 2.79(2H, t), 2.16-2.03(2H, m), 1.19(3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 484
97		N-{3-[6-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺	一般路径 C, 程序 C1 使用 3-甲氧基苯基硼酸, 程序 C2, 程序 C3 使用(3-乙酰基氨基苯基)硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.71(1H, s), 8.10(1H, s), 7.77-7.67(3H, m), 7.58-7.50(2H, m), 7.46-7.35(2H, m), 7.29-7.18(2H, m), 6.98(1H, dd), 3.88(3H, s), 2.17(3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 358
98		6-(3-甲氧基-苯基)-3-(1H-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶	一般路径 C, 程序 C1 程序 C2, 程序 C3 使用 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡啶	¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -OD): 8.47(1H, s), 8.28-7.92(2H, m), 7.73-7.63(3H, m), 7.41(1H, t), 7.28-7.17(2H, m), 6.99(1H, dd), 3.88(3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 291
99		6-(3-苄基氧基-苯基)-3-(1H-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶	一般路径 C, 程序 C1 使用 3-苄基氧基苯基硼酸, 程序 C2, 程序 C3 使用 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡啶	¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -OD): 8.43(1H, s), 8.19(1H, brs), 7.98(1H, brs), 7.71-7.62(3H, m), 7.48(2H, d), 7.44-7.21(6H, m), 7.06(1H, dd), 5.19(2H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 367
100		N-{3-[6-(4-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺甲酸盐	一般路径 C, 程序 C1 使用 2-(4-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环, 程序 C2, 程序 C3 使用	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 10.12(1H, s), 8.64(1H, s), 8.14(1H, s), 7.99(1H, s), 7.81-7.71(2H, m), 7.71-7.65(2H, m),	MS: [M+H] ⁺ 358

[1702]

			(3-乙酰基氨基苯基)硼酸	7.65-7.56 (2H, m), 7.49(1H, t), 7.40(1H, d), 7.10-7.01 (2H, m), 3.81 (3H, s), 2.09 (3H, s)。	
101		N-{3-[6-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺	一般路径 C, 程序 C1 使用 3-甲氧基-5-吡啶硼酸频那醇酯, 程序 C2, 程序 C3 使用(3-乙酰基氨基苯基)硼酸	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 10.14 (1H,s), 8.85(1H,s), 8.57 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.09(1H, s), 7.87-7.68 (4H, m), 7.56 (1H,d),7.49(1H,t), 7.43 (1H, d), 3.94 (3H, s), 2.08 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 359
102		N-{3-[6-(3-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺	一般路径 C, 程序 C1 使用 3-(三氟甲氧基)苯基硼酸, 程序 C2, 程序 C3 使用(3-乙酰基氨基苯基)硼酸	¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -OD): 8.78(1H, s), 8.12(1H, s), 7.80-7.67 (4H, m), 7.67-7.49 (4H, m), 7.47-7.40 (1H, m), 7.34 (1H, dt), 2.18 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 412
103		N-[3-(6-苯并[b]噻吩-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-乙酰胺	一般路径 C, 程序 C1 使用 苯并噻吩-3-硼酸, 程序 C2, 程序 C3 使用(3-乙酰基氨基苯基)硼酸	¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -OD): 8.71 (1H, s), 8.09(1H, s), 8.00-7.91 (2H, m), 7.81-7.76 (3H, m), 7.67 (1H, dd), 7.56-7.49 (2H, m), 7.47-7.41 (3H, m), 2.16 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 384
104		N-[3-(6-呋喃-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-乙酰胺	一般路径 C, 程序 C1 使用 呋喃-3-硼酸, 程序 C2, 程序 C3 使用(3-乙酰基氨基苯基)硼酸	¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -OD): 8.72(1H, s), 8.05 (2H, d), 7.70 (1H,s), 7.68-7.46 (5H, m),7.40(1H,dt), 6.94-6.86 (1H,m), 2.19 (3H,s)。	MS: [M+H] ⁺ 318
105		N-[3-(6-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-乙酰胺	一般路径 C4	¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -OD): 8.76-8.69 (1H, m), 8.07 (1H, s), 7.79-7.65 (5H, m), 7.61-7.38 (6H,m), 2.18 (3H,s)。	MS: [M+H] ⁺ 328
106		N-{3-[6-(3-苄氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺	一般路径 C, 程序 C1 使用 3-苄基氧基苯基硼酸, 程序 C2, 程序 C3 使用(3-乙酰基氨基苯基)硼酸	¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -OD): 8.68(1H, s), 8.16 (1H,s), 7.73 (3H, d), 7.52 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.40-7.27 (6H, m), 7.23 (1H,d),7.03(1H,dd),	MS: [M+H] ⁺ 434

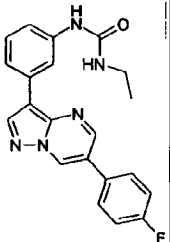
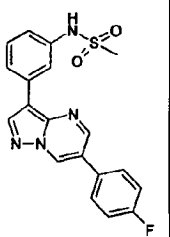
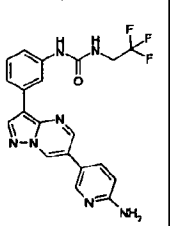
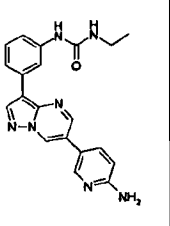
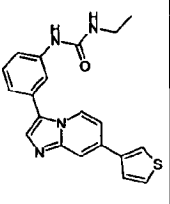
[1703]

				5.16 (2H,s), 2.13 (3H,s)。	
107		1-乙基-3-{3-[7-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 B, 程序 B1c 使用 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基)-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑, 接着 B2 且接着 B3b 使用 1-乙基-3-[3-(4,4,5,5-四甲基)-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲 (I9) 和 3-碘-7-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2,a]吡啶	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 8.66-8.58 (2H, m), 7.90-7.77 (3H, m), 7.56-7.49 (1H,m), 7.45-7.37 (2H,m), 7.24-7.14 (2H,m), 6.64-6.58 (1H,m), 6.19(1H,t), 4.00 (3H, s), 3.18-3.08 (2H,m), 1.14-1.02 (3H,m)	MS: [M+H] ⁺ 361
108		1-[3-(7-吗啉-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐	一般路径 B, 程序 B1b 使用吗啉, 程序 B2, 程序 B3a 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基)-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6)。程序 J1。	¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -OD): 8.39(1H,d), 7.75 (1H,t), 7.51-7.39 (2H, m), 7.34 (1H,dd), 7.25(1H,d), 6.91 (1H, dd), 6.78 (1H,d), 3.95(2H,q), 3.88 (4H, t), 3.30 (4H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 420
109		1-乙基-3-(3-{7-[6-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-吡啶-3-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-脲盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a)。程序 A4b 使用 2-(2-吗啉-4-基乙基氨基)吡啶-5-硼酸频那醇酯。程序 J1。	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 9.54-9.30 (1H,m), 8.58-8.48 (2H, m), 7.93-7.80 (3H, m), 7.70(1H,s), 7.44-7.29 (3H, m), 7.15 (1H, d), 7.09-6.92 (1H, m), 6.72 (1H,t), 6.62(1H,d), 3.60 (4H, t), 3.44 (2H, t), 3.16-3.06 (2H,m), 2.43 (4H,s), 1.06 (3H, t)-	MS: [M+H] ⁺ 486
110		3-(2-氯-吡啶-4-基)-7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶	一般路径 B。程序 B1 使用 4-氟苯基硼酸。程序 B3 使用 2-氯吡啶-4-硼酸	¹ H NMR (400 MHz, CD Cl ₃): 8.57(1H, d), 8.52 (1H,d), 8.02(1H,s), 7.97(1H, s), 7.75-7.63 (2H, m), 7.60 (1H,d), 7.49(1H,dd), 7.31 (1H, d), 7.27-7.18 (2H,m)。	MS: [M] ⁺ 323

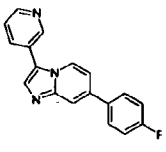
[1704] 实例 111 至 116

[1705] 通过遵循如上所述的方法, 制备在下表中阐明的实例 111 至 114 的吡唑并 [1,5-a] 嘧啶化合物。

[1706]

实例编号	化合物	化学名称	方法	N.M.R.数据	M.S.
111		1-乙基-3-[3-[6-(4-氟-苯基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基]-脲 (I9)	程序 K1, 程序 M, 接着程序 N 使用 1-乙基-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲 (I9)	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9.15(1H, d), 8.92(1H, d), 8.57 (1H, s), 8.16 (1H, t), 7.86-7.75 (3H, m), 7.38-7.26 (4H, m), 3.28 (2H,q), 1.20 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 376
112		N-{3-[6-(4-氟-苯基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-甲烷磺酰胺	程序 K1, 程序 M, 接着程序 N 使用 N-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基-甲烷磺酰胺	¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -OD): 9.18(1H, d), 8.95(1H, d), 8.59 (1H,s),8.09(1H,t), 7.92 (1H, d), 7.87-7.78 (2H, m), 7.43 (1H,t), 7.35-7.28 (2H, m), 7.23-7.18 (1H,m), 3.05 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 383
113		1-{3-[6-(6-氨基-吡啶-3-基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	程序 K, 程序 L 使用 2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)吡啶, 程序 M 接着程序 N 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6)。程序 J1。	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 9.55(1H, d), 8.99(1H, d), 8.89 (1H,s),8.73(1H,s), 8.49(1H-1, d), 8.40(1H, d), 8.19 (1H,t), 7.99 (1H, brs), 7.69(1H, dt), 7.43-7.31 (2H, m), 7.09(1H-1, d), 6.80(1H, t), 4.02-3.90 (2H, m)。	MS: [M+H] ⁺ 428
114		1-{3-[6-(6-氨基-吡啶-3-基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-3-乙基-脲盐酸盐	程序 K, 程序 L 使用 2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)吡啶, 程序 M 接着程序 N 使用 1-乙基-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲 (I9)。程序 J1。	¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -OD): 8.97(1H, d), 8.76(1H, d), 8.42 (1H,s), 8.21 (1H,d), 8.02 (1H, s), 7.77 (1H, dd), 7.66-7.62 (1H, m), 7.27-7.16 (2H,m), 6.64 (1H,d), 3.15 (2H, q), 1.08 (3H,t)。	MS: [M+H] ⁺ 374
115		1-乙基-3-[3-(7-噻吩-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-脲甲酸盐	一般路径 A。程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 程序 F1a, 程序 A4d 使用 3-噻吩硼酸	¹ H NMR (400MHz, Me-d ₃ -OD): 8.64(1H, d), 8.16(1H-1, s), 7.98 (1H,dd),7.94(1H,s), 7.87 (1H,t), 7.80(1H, s), 7.66(1H, dd), 7.61 (1H, dd), 7.57-7.49 (1H, m), 7.47(1H,d),	MS: [M+H] ⁺ 363

[1707]

				7.41-7.33 (1H,m), 7.29 (1H,d), 3.27 (3H, q), 1.19(3H,t)	
116		7-(4- 氟 - 苯基)-3-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶	一般路径 B。程序 B1c 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)吡啶	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): 8.93(1H, d), 8.71-8.61 (2H, m), 8.17 (1H,d), 8.03 (1H, s), 8.00-7.87 (3H, m), 7.60 (1H,dd), 7.39-7.32 (3H, m)	MS: [M+H] ⁺ 290

[1708] 实例 117

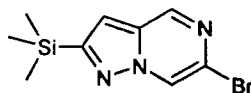
[1709] N-{3-[6-(4- 氟 - 苯基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺

[1710] 步骤 1 :2- 溴 -5- 三甲基硅烷基乙炔基 - 吡啶

[1711] 将 2- 溴 -5- 碘 - 吡啶 (1.14g, 4.0mmol) 和碘化铜 (I) (80mg, 0.42mmol) 于 DMF/Et₃N (2 : 1, 24ml) 中的混合物通过排空 / 以氮气再填充来去氧 (×3)。添加乙炔基 - 三甲基 - 硅烷 (680 μl, 4.8mmol), 接着添加 Pd(PPh₃)₄ (230mg, 0.2mmol) 且将混合物再次去氧 (×1)。将反应在室温下搅拌 16 小时, 接着在 Et₂O/H₂O 之间分溶。将有机层以水 (×1)、盐水 (×1) 洗涤, 接着干燥 (MgSO₄), 过滤且蒸发。残余物通过二氧化硅色谱 (2 → 4% Et₂O/ 汽油) 纯化以得到呈单偶合产物与双偶合产物的约 3 : 1 混合物形式的标题化合物 (850mg, 蜡状固体)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.63 (1H, d), 8.43 (1H, d), 0.25 (9H, s), [双偶合产物: 8.60 (s), 0.25 (s)]。此物质在未经进一步纯化的情况下使用。

[1712] 步骤 2 :6- 溴 -2- 三甲基硅烷基 - 吡唑并 [1,5-a] 吡啶

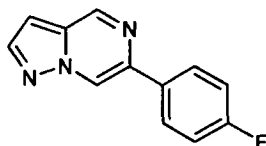
[1713]



[1714] 在 0 °C 下将 O-(均三甲苯磺酰基)羟胺 (680mg, 3.2mmol) 以整份添加至 2- 溴 -5- 三甲基硅烷基乙炔基 - 吡啶 (步骤 1, 3mmol) 于 CH₂Cl₂ (3ml) 中的搅拌溶液中。将混合物在 0 °C 下搅拌 30 分钟, 在室温下搅拌 4 小时, 接着蒸发。将 N- 氨基加合物不经进一步操作而使用。在室温下、在氮气下将 K₂CO₃ (410mg, 3mmol) 添加至来自以上的 N- 氨基吡啶于无水 DMF (5ml) 中的搅拌溶液中。6 小时之后, 将混合物在 EtOAc/H₂O 之间分溶。以盐水洗涤有机层 (×2), 接着蒸发。将残余物溶解于 CH₂Cl₂ 中且穿过相分离滤筒。蒸发滤液且残余物通过二氧化硅色谱 (2 → 4% EtOAc/ 汽油) 纯化以得到标题化合物 (62mg, 油状物)。MS : [M+H]⁺ 270/272。

[1715] 步骤 3 :6-(4- 氟 - 苯基)-吡唑并 [1,5-a] 吡啶

[1716]

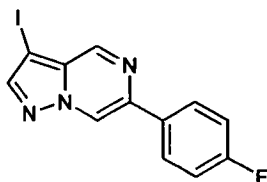


[1717] 在微波小瓶中, 将 6- 溴 -2- 三甲基硅烷基 - 吡唑并 [1,5-a] 吡啶 (60mg, 0.23mmol)、4- 氟苯基硼酸 (40mg, 0.29mmol) 和 PdCl₂dppf (10mg, 0.014mmol) 于 CH₃CN (1ml) 和 2N Na₂CO₃ (水溶液, 1ml) 中的混合物通过使 N₂ 鼓泡穿过历时 20 秒来去氧。密封小瓶且

随后搅拌且在微波中、在 150℃ 下加热 20 分钟。冷却之后,将反应混合物在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 之间分溶。使混合物穿过相分离滤筒。将有机层蒸发且残余物通过二氧化硅色谱 (5 → 20% EtOAc/汽油) 纯化以得到标题化合物 (14mg, 油状物)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 9.15 (1H, d), 8.75 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.98–7.92 (2H, m), 7.24–7.14 (2H, m), 6.84 (1H, d)。

[1718] 步骤 4: 6-(4-氟-苯基)-3-碘-吡唑并 [1,5-a] 吡嗪

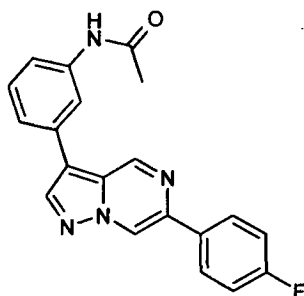
[1719]



[1720] 在 N_2 下、在室温下将 N-碘琥珀酰亚胺 (13mg, 0.06mmol) 以整份添加至 6-(4-氟-苯基)-吡唑并 [1,5-a] 吡嗪 (11mg, 0.05mmol) 于无水 DMF (6ml) 中的搅拌溶液中。30 分钟之后,再添加一份于 DMF (0.2mmol) 中的 N-碘琥珀酰亚胺 (13mg, 0.06mmol)。再在室温下 30 分钟之后,将混合物加热至 50℃ 历时 90 分钟。冷却至室温之后,以饱和硫代硫酸钠水溶液 / 饱和 NaHCO_3 水溶液 (1 : 1, 1ml) 中止反应。将混合物在室温下搅拌 1 小时,随后在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 之间分溶。使混合物穿过相分离滤筒。蒸发有机层以得到标题化合物 (13mg, 固体)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 9.01 (1H, d), 8.69 (1H, d), 8.05 (1H, s), 8.00–7.90 (2H, m), 7.24–7.14 (2H, m)。

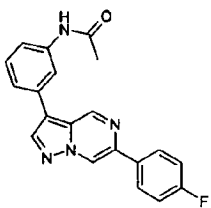
[1721] 步骤 5: N-{3-[6-(4-氟-苯基)-吡唑并 [1,5-a] 吡嗪-3-基]-苯基}-乙酰胺

[1722]



[1723] 在微波小瓶中,将 6-(4-氟-苯基)-3-碘-吡唑并 [1,5-a] 吡嗪 (13mg, 0.04mmol)、3-乙酰胺基苯基硼酸 (14mg, 0.08mmol) 和 PdCl_2dppf (3mg) 于 CH_3CN (1ml) 和 $2\text{NNa}_2\text{CO}_3$ (水溶液, 1ml) 中的混合物通过使 N_2 鼓泡穿过 20 秒来去氧。密封小瓶且随后搅拌且在微波中、在 150℃ 下加热 30 分钟。冷却之后,将反应混合物在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 之间分溶。使混合物穿过相分离滤筒。蒸发有机层且将残余物通过制备型 HPLC 纯化以得到标题化合物 (6mg, 固体)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{Me-d}_3\text{-OD}$): 9.46 (1H, d), 9.08 (1H, d), 8.38 (1H, s), 8.15–8.09 (3H, m), 7.56–7.44 (3H, m), 7.31–7.21 (2H, m), 2.20 (3H, s)。

[1724]

实例编号	化合物	化学名称	方法	N.M.R.数据	M.S.
117		N-{3-[6-(4-氟-苯基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基]-苯基}-乙酰胺	如以上所描述的单一实例	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9.46 (1H, d), 9.08(1H, d), 8.38(1H, s), 8.15-8.09 (3H, m), 7.56-7.44 (3H, m), 7.31-7.21 (2H, m), 2.20 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 347

[1725] 实例 118

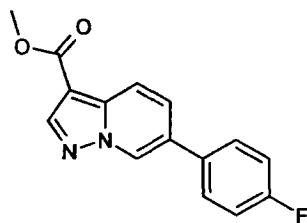
[1726] 3-[6-(4-氟-苯基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基]-苯基胺

[1727] 步骤 1 :3-(4-氟-苯基)-吡啶

[1728] 将 3-溴吡啶 (2.5g, 15.8mmol) 和 4-氟苯基硼酸 (2.8g, 20.0mmol) 于 DME (20ml) 和 2N Na₂CO₃ (水溶液, 20ml) 中的溶液通过排空 / 以 N₂ 再填充去氧 (×2)。添加 PdCl₂dppf (600mg, 0.8mmol) 且将混合物再次去氧 (×3)。搅拌反应且在 N₂ 下、在 80℃ 下加热 16 小时。冷却至室温之后, 将混合物在 EtOAc/H₂O 之间分溶。以 EtOAc 萃取水层 (×2)。将经合并的萃取物以盐水洗涤 (×1), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤且蒸发。将残余物通过二氧化硅色谱 (10 → 40% EtOAc// 汽油) 纯化以得到标题化合物 (3.0g, 油状物)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.83 (1H, brs), 8.61 (1H, brs), 7.85 (1H, d), 7.54 (2H, dd), 7.39 (1H, brs), 7.18 (2H, t)。

[1729] 步骤 2 :6-(4-氟-苯基)-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲酸甲酯

[1730]

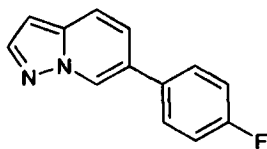


[1731] 在 N₂ 下、在 0℃ 下将 O-(均三甲苯磺酰基)羟胺 (3.5g, 16.2mmol) 以整份添加至 3-(4-氟-苯基)-吡啶 (2.8g, 16mmol) 于无水 CH₂Cl₂ 中的搅拌溶液中。30 分钟之后移除冰浴且在室温下搅拌反应 16 小时。将挥发物在真空中移除且 N-氨基吡啶在未经进一步纯化的情况下使用。

[1732] 在 N₂ 下、在室温下将 K₂CO₃ (4.4g, 32mmol) 添加至来自以上的 N-氨基吡啶 (约 16mmol) 和 2-苯磺酰基-3-二甲基氨基-丙烯酸甲酯 (4.3g, 16mmol) 于无水 DMF (48ml) 中的搅拌溶液中。在室温下 3 小时之后, 将反应在 100℃ 下加热 2 小时。冷却至室温之后, 将混合物在 EtOAc/H₂O 之间分溶。将水层以 EtOAc 萃取 (×2)。将经合并的萃取物以水 (×1)、盐水 (×1) 洗涤, 接着干燥 (MgSO₄), 过滤且蒸发。将残余物通过以 CH₂Cl₂/汽油湿磨纯化以得到标题化合物 (2.7g, 固体)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 8.68 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.22 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 7.60-7.51 (2H, m), 7.23-7.14 (2H, m), 3.94 (3H, s)。

[1733] 步骤 3 :6-(4-氟-苯基)-吡啶并[1,5-a]吡啶

[1734]

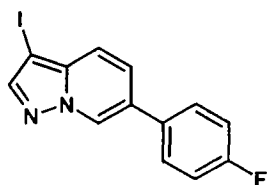


[1735] 搅拌 6-(4-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸甲酯 (1.08g, 4mmol) 和 NaOH 水溶液 (2N, 4ml) 和 EtOH (16ml) 的混合物且在 N_2 下、在 85℃ 下加热 30 分钟。使反应冷却至室温, 接着置于冰浴中。缓慢添加 2N 盐酸 (5ml)。通过过滤收集固体, 以 Et_2O 洗涤且随后在真空下干燥。酸在不经进一步操作的情况下使用。

[1736] 搅拌来自以上的酸于多磷酸中的悬浮液 (约 15ml) 且在 N_2 下、在 150℃ 下加热。3 小时之后使反应冷却至室温, 随后谨慎地倾倒在冰水上。通过过滤分离固体, 随后溶解于 CH_2Cl_2 中。将此溶液穿过相分离滤筒, 随后蒸发以得到标题化合物 (582mg, 固体)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.66 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.63-7.51 (3H, m), 7.34 (1H, d), 7.17 (2H, t), 6.55 (1H, s)。

[1737] 步骤 4: 6-(4-氟-苯基)-3-碘-吡唑并[1,5-a]吡啶

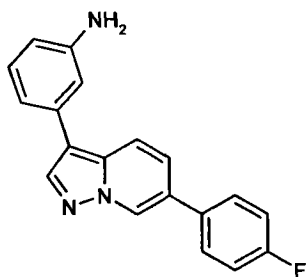
[1738]



[1739] 在 N_2 下、在室温下将 N-碘琥珀酰亚胺 (630mg, 2.8mmol) 以整份添加至 6-(4-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]吡啶 (500mg, 2.4mmol) 于无水 DMF (6ml) 中的搅拌溶液中。45 分钟之后, 将反应以饱和硫代硫酸钠水溶液 / 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (1 : 1, 40ml) 中止。在室温下搅拌混合物 15 分钟, 随后在 $EtOAc/H_2O$ 之间分溶。将有机层以水 ($\times 1$)、盐水 ($\times 1$) 洗涤, 接着干燥 ($MgSO_4$), 过滤且蒸发。将残余物通过以汽油湿磨纯化以得到标题化合物 (635mg, 固体)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 8.61 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.57-7.51 (3H, m), 7.42 (1H, dd), 7.22-7.13 (2H, m)。

[1740] 步骤 5: 3-[6-(4-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-苯基胺

[1741]

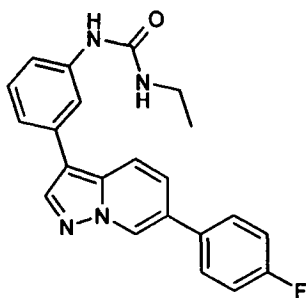


[1742] 将 6-(4-氟-苯基)-3-碘-吡唑并[1,5-a]吡啶 (140mg, 0.41mmol) 和 3-氨基苯基硼酸频那醇酯 (120mg, 0.5mmol) 于 DME (2ml) 和 2N Na_2CO_3 (水溶液, 2ml) 中的混合物通过排空 / 以 N_2 再填充来去氧 ($\times 3$)。添加 $PdCl_2 ddpf$ (15mg, 0.02mmol) 且将混合物再次去氧 ($\times 2$)。搅拌反应且在 N_2 下、在 90℃ 下加热 24 小时。冷却至室温之后, 将混合物在 CH_2Cl_2/H_2O 之间分溶。使用相分离滤筒分离各层。蒸发有机层且残余物通过二氧化硅色谱 (25 $\rightarrow$ 65% $EtOAc$ / 汽油) 纯化以得到标题化合物 (55mg, 固体)。

[1743] 实例 119

[1744] 1-乙基-3-{3-[6-(4-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲

[1745]



[1746] 搅拌 3-[6-(4-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-苯基胺 (实例 118, 50mg, 0.16mmol)、Et₃N (45 μL, 0.32mmol) 和异氰酸乙酯 (26 μL, 0.32mmol) 于无水 DME (2ml) 中的溶液且在 N₂ 下、在 60℃ 下加热 24 小时 [7 小时之后再添加异氰酸乙酯 (30 μL)]。将反应混合物蒸发且在真空下干燥以得到标题化合物 (55mg, 固体)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 9.09 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.93-7.83 (3H, m), 7.72 (1H, dd), 7.38-7.29 (3H, m), 7.27-7.22 (2H, m), 6.15 (1H, t), 3.19-3.09 (2H, m), 1.08 (3H, t)。

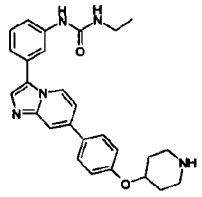
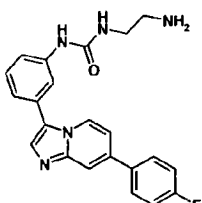
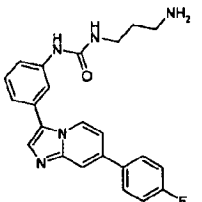
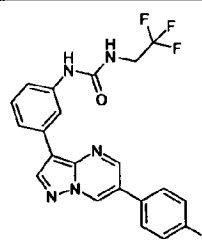
[1747]

实例编号	化合物	化学名称	方法	NMR 数据 (400 MHz, DMSO-d ₆)	M.S.
118		3-[6-(4-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-苯胺	如以上所描述的单一实例	¹ H NMR: 9.06 (1H, s), 8.28(1H, s), 7.99(1H, d), 7.93-7.81 (2H, m), 7.66 (1H, dd), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.95 (1H, t), 6.85(1H, d), 6.51(1H, dd), 5.14 (2H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 304
119		1-乙基-3-{3-[6-(4-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	如以上所描述的单一实例	¹ H NMR: 9.09 (1H, s), 8.53(1H, s), 8.36 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.93-7.83 (3H, m), 7.72(1H, dd), 7.38-7.29 (3H, m), 7.27-7.22 (2H, m), 6.15 (1H, t), 3.19-3.09 (2H, m), 1.08 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 375

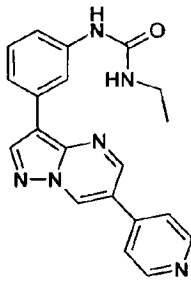
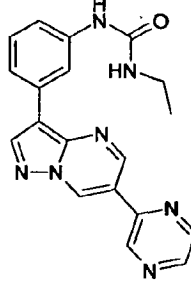
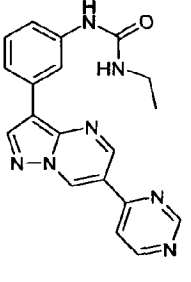
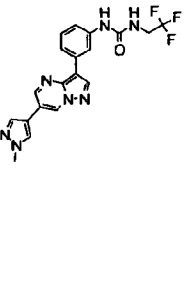
[1748] 实例 120 至 328

[1749] 通过遵循如上所述的方法,制备在下表中阐明的实例 120 至 328 的化合物。

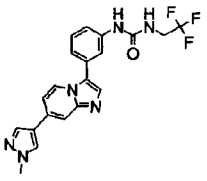
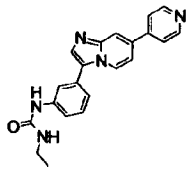
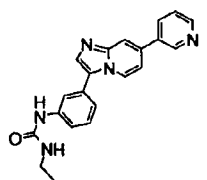
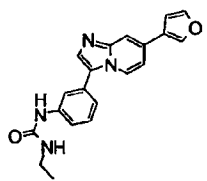
[1750]

实例编号	化合物	化学名称	程序	¹ H NMR 数据	M.S.
120		1-乙基-3-(3-{7-[4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-脲	一般路径 A, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯氧基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (I15), 一般改质 D3a	(400 MHz, Me-d ₃ OD):8.62(1H, d), 7.86 (1H,t), 7.83-7.67 (4H, m), 7.46 (1H,t), 7.38-7.31 (2H,m), 7.28(1H, d), 7.13 (2H,d), 4.76-4.65 (1H, m), 3.34-3.31 (2H, m), 3.28 (2H, q), 3.09-2.96 (2H, m), 2.22-2.08 (2H,m), 1.98-1.84 (2H,m), 1.19 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 456
121		1-(2-氨基-乙基)-3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A3a 使用 3-氨基苯硼酸, 接着程序 A4b 使用 4-氟苯基苯硼酸, 接着程序 J2	(400 MHz, Me-d ₃ -OD):8.62(1H, d), 7.90-7.75 (4H, m), 7.71 (1H, s), 7.46 (1H,t), 7.37(1H, ddd), 7.33-7.22 (4H, m), 3.35-3.32 (2H, m), 2.82 (2H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 390
122		1-(3-氨基-丙基)-3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A3a 使用 3-氨基苯硼酸, 接着程序 A4b 使用 4-氟苯基苯硼酸, 接着程序 J2 在步骤 1 中使用(3-氨基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯。	(400 MHz, Me-d ₃ -OD):8.61 (1H, d), 7.85-7.77 (4H, m), 7.71 (1H, s), 7.46 (1H, t), 7.36(1H, ddd), 7.33-7.19 (4H, m), 3.34-3.32 (2H, m), 2.78 (2H, t), 1.79-1.70 (2H,m)。	MS: [M+H] ⁺ 404
123		1-{3-[6-(4-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]咪唑-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 K, 接着程序 M, 接着制备 N 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6) 且使用 K ₃ PO ₄ 作为碱	(400 MHz, DMSO-d ₆):9.51 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.85 (1H,s), 8.71(1H,s), 8.14 (1H, s), 8.01-7.90 (2H, m), 7.70 (1H,d), 7.50-7.29 (4H, m), 6.75(1H,t), 4.03-3.90 (2H, m)。	MS: [M+H] ⁺ 430

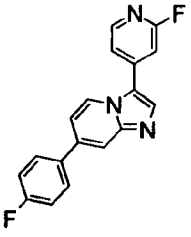
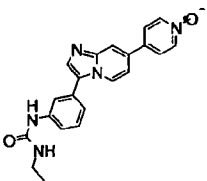
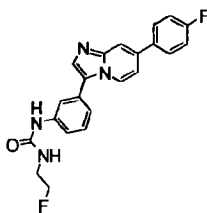
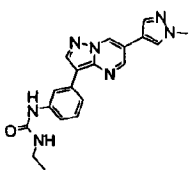
[1751]

124		1-乙基-3-[3-(6-吡啶-4-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-苯基]-脲	制备 K 使用 2-(4-吡啶基)丙二醛, 程序 M, 程序 N 使用 1-乙基-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲 (I9)	(400 MHz, DMSO-d ₆): 9.75(1H, d), 9.13 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.74-8.68 (2H, m), 8.54(1H, s), 8.10(1H, s), 8.01-7.93 (2H, m), 7.64 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.31(1H, t), 6.15 (1H, t), 3.19-3.09 (2H, m), 1.08 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 359
125		1-乙基-3-[3-(6-吡啶-2-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-苯基]-脲	制备 K 使用, 2-(2-吡啶基)丙二醛, 程序 M, 程序 N 使用 1-乙基-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲 (I9)。	(400 MHz, DMSO-d ₆): 9.90(1H, d), 9.48 (1H, d), 9.35 (1H, d), 8.84-8.75 (2H, m), 8.72(1H, d), 8.54(1H, s), 8.08 (1H, t), 7.64(1H, d), 7.49 (1H, d), 7.32 (1H, t), 6.14(1H, t), 3.18-3.09 (2H, m), 1.08 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 360
126		1-乙基-3-[3-(6-嘧啶-4-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-苯基]-脲	制备 K 使用 2-(4-嘧啶基)丙二醛, 程序 M, 程序 N 使用 1-乙基-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲 (I9)	(400 MHz, DMSO-d ₆): 9.96(1H, d), 9.41 (1H, d), 9.33 (1H, d), 8.96(1H, d), 8.81 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.34(1H, dd), 8.08(1H, t), 7.64 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.32(1H, t), 6.15 (1H, t), 3.19-3.09 (2H, m), 1.08 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 360
127		1-{3-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 K, 程序 L 使用 1-甲基-4-(4,4,5,5)-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (可购得), M 和 N 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.44 (1H, m), 9.87 (1H, m), 8.89 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.11 (2H, s), 7.67 (1H, dd), 7.43 (1H, dd), 7.33 (1H, t), 6.80 (1H, t), 3.97 (2H, m), 3.93 (3H, s)	[M+H] ⁺ 416

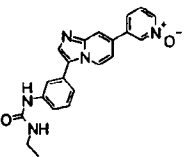
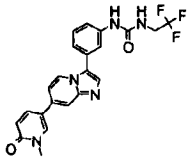
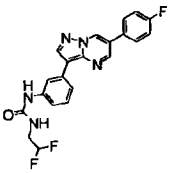
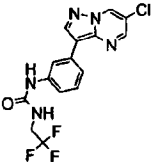
[1752]

			(I6)。		
128		1-{3-[7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	程序 B1c 使用 1-甲基-4-(4,4,5,5)-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑 (可购得), B2 和 B3b 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6)。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.58 (1H, d), 8.21 (2H, m), 8.02 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.40 (1H, dd), 7.36 (1H, dd), 7.30 (1H, dd), 3.98 (3H, s), 3.96 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 415
129		1-乙基-3-[3-(7-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用吡啶-4-硼酸	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.68 (1H, d), 8.67 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.28 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.34 (2H, d), 7.14-7.11 (1H, m), 7.08 (1H, dd), 5.86 (1H, s), 3.33 (2H, qt), 1.18 (3H, t)	[M+H] ⁺ 358
130		1-乙基-3-[3-(7-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用吡啶-3-硼酸	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): 8.87 (1H, d), 8.63 (1H, dd), 8.46 (1H, d), 8.12 (1H, s), 7.96-7.88 (1H, m), 7.84 (1H, s), 7.67 (1H, t), 7.65 (1H, s), 7.45-7.31 (3H, m), 7.11 (1H, d), 7.08 (1H, dd), 5.77 (1H, s), 3.32 (2H, qt), 1.18 (3H, t)	[M+H] ⁺ 358
131		1-乙基-3-[3-(7-呋喃-2-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-脲	一般路径 A, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用 3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-呋喃	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.55 (1H, d), 8.12 (1H, s), 7.80 (1H, t), 7.74 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.65 (1H, t), 7.45 (1H, t), 7.36 (1H, d), 7.26 (2H, dd), 7.01-6.93 (1H, m), 3.27 (2H, q), 1.19 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 347

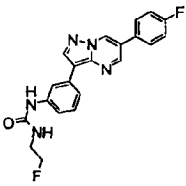
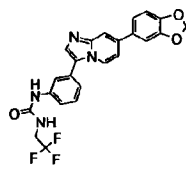
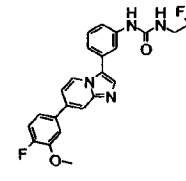
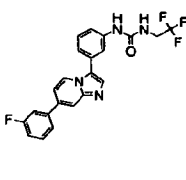
[1753]

132		7-(4-氟-苯基)-3-(2-氟-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸，程序 B2，程序 B3b 使用 2-氟吡啶-4-硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.82 (1H, d), 8.36 (1H, d), 8.08 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.89-7.81 (2H, m), 7.70 (1H, dt), 7.49 (1H, s), 7.46 (1H, dd), 7.34-7.23 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 308
133		1-乙基-3-{3-[7-(1-氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A，程序 A1 和 A2，程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸，一般改质 F1a，程序 A4b 使用吡啶-4-硼酸。接着一般改质 D5	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.72 (1H, d), 8.44 (2H, d), 8.10 (1H, s), 8.04 (2H, d), 7.87 (1H, t), 7.82 (1H, s), 7.52-7.42 (2H, m), 7.36 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 3.27 (2H, q), 1.19 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 374
134		1-(2-氟-乙基)-3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲盐	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸，程序 B2，程序 B3b 使用 1-(2-氟-乙基)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲[硼酸酯 I25]。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.12 (1H, s), 8.80 (1H, d), 8.38 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.06-8.00 (2H, m), 7.92 (1H, s), 7.85 (1H, dd), 7.53-7.50 (2H, m), 7.46 (2H, t), 7.31-7.27 (1H, m), 6.65 (1H, t), 4.47 (2H, dt), 3.42 (2H, dq)。	[M+H] ⁺ 393
135		1-乙基-3-{3-[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-咪唑并[1,5-a]咪啶-3-基]-苯基}-脲	程序 K，程序 L 使用 1-甲基-4-(4,4,5,5)-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡啶(可购得)，M 和 N 使用 1-乙基-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲 (I9)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.44 (1H, dd), 8.95 (1H, dd), 8.60 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.06 (1H, t), 7.60 (1H, dd), 7.45 (1H, dd), 7.29 (1H, t), 6.11 (1H, t), 3.92 (3H, s), 3.13 (2H, m), 1.08 (3H, t)	[M+H] ⁺ 362

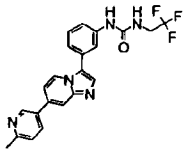
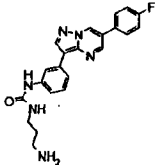
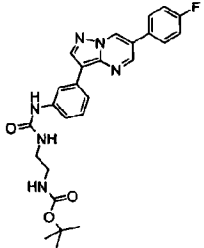
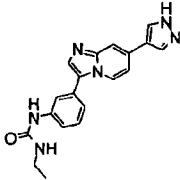
[1754]

136		1-乙基-3-{3-[7-(1-氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F1a, 程序 A4b 使用吡啶-3-硼酸。接着一一般改质 D5	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.81 (1H, s), 8.70 (1H, d), 8.39 (1H, d), 8.09-8.01 (2H, m), 7.85 (1H, t), 7.80 (1H, s), 7.69 (1H, dd), 7.47 (1H, t), 7.41-7.31 (2H, m), 7.28 (1H, d), 3.27 (2H, q), 1.19 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 374
137		1-{3-[7-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6), 程序 A4b 使用 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡啶-2-酮 (I3)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.96 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.41 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.91 (1H, s), 7.78 (2H, d), 7.48-7.38 (2H, m), 7.35-7.22 (2H, m), 6.85 (1H, t), 6.52 (1H, d), 4.01-3.89 (2H, m), 3.55 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 442
138		1-(2,2-二氟-乙基)-3-{3-[6-(4-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-脲	制备 K, L 使用 4-氟苯基硼酸, M 和 N 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2-二氟-乙基)-脲[硼酸酯 I24]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.51 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.00-7.90 (2H, m), 7.68 (1H, d), 7.50-7.29 (4H, m), 6.50 (1H, t), 6.08 (1H, t), 3.63-3.49 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 412
139		1-[3-(6-氯-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	制备 K 使用 2-氯-丙醛; 制备 M; 制备 N 使用 硼酸酯 I6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.60 (1H, d), 8.88-8.82 (1H, m), 8.71 (2H, s), 8.06 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.34 (1H, t), 6.74 (1H, t), 4.01-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 370

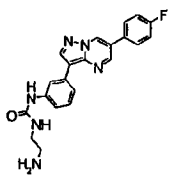
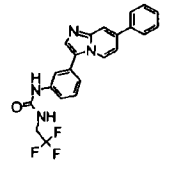
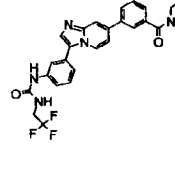
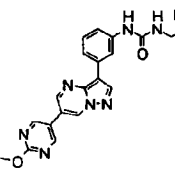
[1755]

140		1-(2- 氟 - 乙基)-3-{3-[6-(4-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-脲	制备 K, L 使用 4-氟苯基硼酸, M 和 N 使用 1-(2- 氟 - 乙基)-3-{3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基}-脲[硼酸酯 I25]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.51 (1H, s), 9.02(1H,s), 8.74-8.64 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.01-7.90 (2H, m), 7.66 (1H, d), 7.50-7.35 (3H,m), 7.32(1H,t), 6.41 (1H, t), 4.48 (2H, dt), 3.43 (2H, dq)。	[M+H] ⁺ 394.12
141		1-[3-(7-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6), 程序 A4b 使用 3,4-亚甲二氧基苯基硼酸频那醇酯。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.81 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.13-8.01 (2H, m), 7.82 (1H, dd), 7.58 (1H, t), 7.52-7.35 (4H, m), 7.06 (1H, d), 6.11 (2H, s), 3.96 (2H, q)。	[M+H] ⁺ 455
142		1-{3-[7-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6), 程序 A4b 使用(4-氟-3-甲氧基苯基)硼酸。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.86 (1H, d), 8.19 (2H, d), 8.07 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.66-7.55 (2H, m), 7.55-7.28 (4H, m), 4.04 (3H, s), 3.96 (2H, q)。	[M+H] ⁺ 459
143		1-{3-[7-(3-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6), 程序 A4b 使用 3-氟苯基硼酸。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.87 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.20-8.16 (1H, m), 8.09-8.01 (1H, m), 7.85 (1H, dd), 7.79-7.53 (4H, m), 7.49-7.38 (2H, m), 7.38-7.28 (1H, m), 4.03-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 429

[1756]

144		1-{3-[7-(6-甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6), 程序 A4b 使用 2-甲基吡啶-5-硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.85 (1H, d), 8.69(1H,d), 8.19-8.13 (3H, m), 7.95 (1H, s), 7.91-7.75 (2H, m), 7.56-7.44 (2H, m), 7.41 (2H, dd), 7.33 (1H, d), 3.96 (2H, q), 2.62 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 426
145		1-(3-氨基-丙基)-3-{3-[6-(4-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]咪啶-3-基]-苯基}-脲	制备 K, L 使用 4-氟苯基硼酸, M 和 N 使用 (3-{3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲基}-丙基)-氨基甲酸叔丁酯 (I27), 接着程序 D3b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.51 (1H, d), 9.01 (1H, d), 8.69 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.95 (2H, dd), 7.64 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.40 (2H, t), 7.30 (1H, t), 6.20 (1H, t), 3.23-3.10 (2H, m), 2.61 (2H, t), 1.58-1.48 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 405
146		[2-(3-{3-[6-(4-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]咪啶-3-基]-苯基}-脲基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯	制备 K, L 使用 4-氟苯基硼酸, M 和 N 使用 (2-{3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯 I26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.51 (1H, d), 9.02(1H,d), 8.69 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.95 (2H, dd), 7.64 (1H, d), 7.49-7.35 (3H, m), 7.31 (1H,t), 6.87 (1H, t), 6.27-6.18 (1H, m), 3.21-3.10 (2H, m), 3.08-2.98 (2H, m), 1.40 (9H, s)。	[M+H] ⁺ 491. 16
147		1-乙基-3-{3-[7-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲盐酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 Fl _a , 程序 A4b 使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-吡唑-1-甲酸叔丁酯, 程序 J1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.90 (1H, s), 8.72 (1H,d), 8.51 (2H, s), 8.31 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.83 (1H, d), 7.48 (2H,d), 7.25 (1H, d), 6.36 (1H, s), 3.13 (2H, d), 1.07 (3H,t)。	[M+H] ⁺ 347

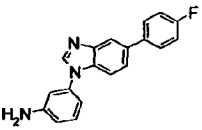
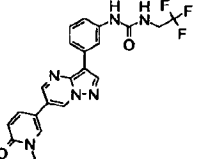
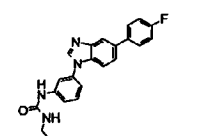
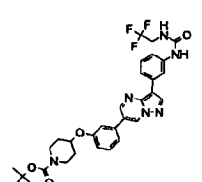
[1757]

148		1-(2-氨基-乙基)-3-{3-[6-(4-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-脲	制备 K, L 使用 4-氟苯基硼酸, M 和 N 使用 (2-{3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲基}-乙基)-氨基甲酸叔丁酯, 接着制备 D3b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.50 (1H, d), 9.00(1H,d), 8.77 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.94 (2H, dd), 7.65 (1H, d), 7.49-7.34 (3H, m), 7.30(1H,t), 6.38 (1H, s), 3.26-3.15 (2H, m), 2.80-2.69 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 391.13
149		1-[3-(7-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6), 程序 A4b 使用苯基硼酸。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.91-8.83 (1H, m), 8.19 (2H, s), 8.06(1H,s), 7.91 (3H, dd), 7.68-7.54 (4H, m), 7.50-7.37 (2H, m), 4.02-3.91 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 411
150		1-(3-{7-[3-(吗啉-4-羰基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6), 程序 A4b 使用 N-吗啉基 3-硼苯甲酰胺。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.90 (1H, d), 8.23 (2H, d), 8.11-7.95 (3H, m), 7.90 (1H, dd), 7.78-7.70 (1H, m), 7.70-7.54 (2H, m), 7.50-7.37 (2H, m), 3.96 (2H, q), 3.77 (6H, s), 3.60-3.49 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 524
151		1-{3-[6-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	制备 K 使用 2-氯-丙醛; 制备 M; 制备 N 使用硼酸酯 I6。程序 A4b 使用 5-甲氧基嘧啶-2-硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.65 (1H, d), 9.14 (2H, s), 9.06 (1H, d), 8.86 (1H, s), 8.74(1H,s), 8.16 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.35 (1H, t), 6.74 (1H, t), 4.01 (3H, s), 4.00-3.91 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 444

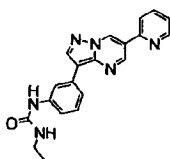
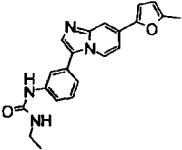
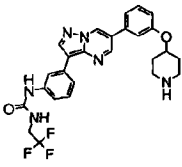
[1758]

152		1-{3-[6-(2-甲基-吡啶-4-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	制备 K 使用 2-氯-丙醛；制备 M；制备 N 使用硼酸酯 I6，程序 A4b 使用 2-甲基吡啶-4-硼酸频那醇酯，程序 J1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.99 (1H, d), 9.26(1H,d), 9.04 (1H, s), 8.91-8.82 (2H, m), 8.48 (1H, s), 8.38(1H, d), 8.22 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.45-7.31 (2H, m), 6.92(1H,t), 4.03-3.89 (2H, m), 2.78 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 427
153		1-[3-(6-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	制备 K 使用 2-氯-丙醛；制备 M；制备 N 使用硼酸酯 I6，程序 A4b 使用苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9.28-9.21 (1H, m), 9.03-8.96 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.22(1H, s), 7.83 (3H, d), 7.64-7.47 (3H, m), 7.40 (2H, d), 3.99 (2H, q)。	[M+H] ⁺ 412
154		1-[3-(6-嘧啶-5-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	制备 K 使用 2-氯-丙醛；制备 M；制备 N 使用硼酸酯 I6。程序 A4b 使用嘧啶-5-硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.76 (1H, d), 9.36 (2H,s), 9.28 (1H, s), 9.13 (1H, d), 8.91 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.70(1H,d), 7.46 (1H, d), 7.35 (1H, t), 6.79 (1H, t), 4.01-3.91 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 414
155		1-{3-[6-(1H-吡唑-4-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	制备 K 使用 2-氯-丙醛；制备 M；制备 N 使用硼酸酯 I6。程序 A4e 使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.48 (1H, d), 9.02 (1H,d), 8.91 (1H, s), 8.69-8.59 (1H, m), 8.33 (2H, s), 8.17-8.09 (1H, m), 7.67 (1H, d), 7.47-7.38 (1H, m), 7.33 (1H, t), 6.85-6.75 (1H, m), 4.02-3.90 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 402
156		1-{3-[6-(2-氨基-嘧啶-5-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	制备 K 使用 2-氯-丙醛；制备 M；制备 N 使用硼酸酯 I6，程序 A4b 使用 2-氨基嘧啶-5-硼酸，程	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.49 (1H, d), 8.98(1H, d), 8.88 (1H, s), 8.78 (2H, s), 8.68 (1H, m), 8.13 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.44	[M+H] ⁺ 429

[1759]

			序 J1	(1H, d), 7.34(1H,t), 7.10 (2H, br), 6.77 (1H, t), 3.98 (2H, m)。	
157		3-[5-(4-氟-苯基)-苯并咪唑-1-基]-苯胺	一般程序 O 使用程序 O1, 接着 O2, 接着 O3 且接着 O4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.52 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.78 (2H, dd), 7.68 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.37-7.20 (3H, m), 6.84 (1H, s), 6.76 (1H, d), 6.68 (1H, d), 5.52 (2H, s)。	[M+H] ⁺ 304.08
158		1-{3-[6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	制备 K 使用 2-氯-丙醛; 制备 M; 制备 N 使用硼酸酯 I6, 程序 A4b 使用硼酸 I3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.41 (1H, s), 8.95(1H,s), 8.84 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.39(1H,s), 8.15 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.34 (1H, t), 6.80-6.70 (1H, m), 6.56 (1H, d), 4.04-3.89 (2H, m), 3.55 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 443
159		1-乙基-3-{3-[5-(4-氟-苯基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-脲盐酸盐	一般程序 O 使用程序 O1, 接着 O2, 接着 O3 且接着 O4, 制备 F1a, 程序 O6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.26 (1H, s), 9.03(1H,s), 8.09 (1H, s), 8.07-7.99 (1H, m), 7.87-7.76 (4H, m), 7.52 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.34 (2H, t), 7.27 (1H, d), 6.39 (1H, s), 3.13 (2H, q), 1.07 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 375.12
160		4-[3-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-基)-苯氧基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯	制备 K 使用 2-氯-丙醛; 制备 M; 制备 N 使用硼酸酯 I6, 程序 A4b 使用 I22 和 2'-(二甲基氨基)-2-联苯基-钨(II)氯化物二降冰片基磷络合物作为催化剂	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.54 (1H, d), 9.04 (1H,d), 8.85 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.53-7.40 (4H, m), 7.34 (1H, t), 7.07 (1H, d), 6.76 (1H, t), 4.79-4.71(1H, m), 4.02-3.91 (2H, m), 3.77-3.66 (2H, m), 3.22 (2H, t), 1.98 (2H, d), 1.63-1.51	[M+H] ⁺ 611

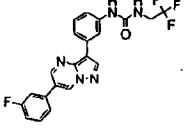
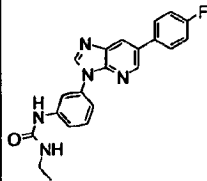
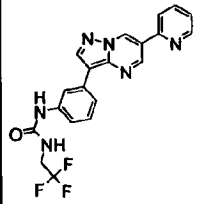
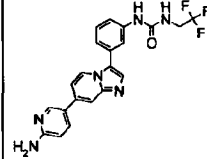
[1760]

				(2H, m), 1.42 (9H,s)。	
161		1-乙基-3-[3-(6-吡啶-2-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基)-苯基]-脲	制备 K 使用 2-(2-吡啶基)丙二醛, 制备 M; 制备 N 使用硼酸酯 I9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.77 (1H, d), 9.38 (1H, d), 8.79-8.70 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.22 (1H, d), 8.07(1H,s), 7.99 (1H, t), 7.65 (1H, d), 7.53-7.42 (2H, m), 7.31 (1H, t), 6.13 (1H, t), 3.20-3.08 (2H, m), 1.08 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 359
162		1-乙基-3-{3-[7-(5-甲基-呋喃-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A1 和 A2, 程序 A3b 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 Fla, 程序 A4b 使用 5-甲基呋喃-2-硼酸	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.88 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.31 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.90(1H,s), 7.75 (1H, d), 7.53-7.41 (3H, m), 7.28-7.20 (1H, m), 6.43 (1H, d), 6.34(1H,d), 3.18-3.08 (2H, m), 2.44 (3H, s), 1.07 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 361
163		1-(3-{6-[3-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	制备 K 使用 2-氯-丙醛; 制备 M; 制备 N 使用硼酸酯 I6, 程序 A4b 使用 I22 和 2'-(二甲基氨基)-2-联苯基-钨(II)氯化物二降冰片基膦络合物作为催化剂, 程序 D3a	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.54 (1H, d), 9.09-9.02 (1H, m), 8.89 (1H, s), 8.75-8.69 (1H, m), 8.65-8.55 (2H, m), 8.18 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.56-7.44 (3H, m), 7.41-7.31 (2H, m), 7.10 (1H, d), 6.80 (1H, t), 4.86-4.80 (1H, m), 4.01-3.91 (2H, m), 3.31 (2H, br m), 3.17-3.07 (2H, m), 2.22-2.12 (2H, m), 1.94-1.83 (2H,m)。	[M+H] ⁺ 511

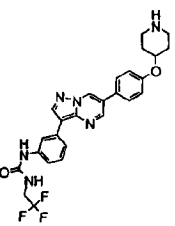
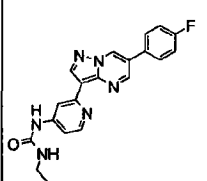
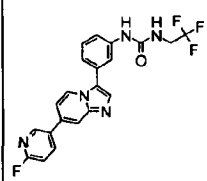
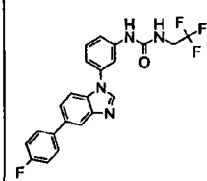
[1761]

164		1-{3-[7-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 B, 程序 B1b 使用 N-乙酰基哌嗪, 程序 B2, 程序 B3a 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 13.55 (1H, s), 9.41 (1H, s), 8.45 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.84(1H,s), 7.49 (2H, m), 7.35-7.20 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.88 (1H, d), 3.95 (2H, q), 3.84-3.69 (4H, m), 3.50-3.27 (4H, m), 2.18 (3H, s)	[M+H] ⁺ 461
165		1-(3-{6-[3-(吗啉-4-羰基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	制备 K-使用 2-氯-丙醛; 制备 M; 制备 N 使用硼酸酯 I6, 程序 A4b 使用 N-吗啉基 3-硼苯甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.58 (1H, d), 9.06(1H,d), 8.89-8.82 (1H, m), 8.73 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.03-7.90 (2H, m), 7.75-7.58 (2H, m), 7.47 (2H, dd), 7.35 (1H, t), 6.75 (1H, t), 4.03-3.90 (2H, m), 3.59 (8H,brs)。	[M+H] ⁺ 525
166		4-[4-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-苯氧基]-哌啶-1-甲酸叔丁酯	制备 K-使用 2-氯-丙醛; 制备 M; 制备 N 使用硼酸酯 I6, 程序 A4b 使用 I15 和 2'-(二甲基氨基)-2-联苯基-钼(II)氯化物二降冰片基膦络合物作为催化剂	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.44 (1H,d), 9.01 (1H, d), 8.90 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.82 (2H, d), 7.69 (1H, d), 7.45(1H,d), 7.34 (1H, t), 7.15 (2H, d), 6.81 (1H, t), 4.71-4.65 (1H, m), 4.01-3.91 (2H, m), 3.74-3.64 (2H, m), 3.28-3.16 (2H, m), 1.95 (2H, s), 1.62-1.51 (2H, m), 1.42 (9H, s)。	[M+H] ⁺ 611
167		3-[6-(4-氟-苯基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]-苯胺	制备 P3,	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.82 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.45 (1H, d), 7.85 (2H, dd), 7.35 (2H, t), 7.23 (1H, t), 7.14 (1H, t), 6.97 (1H, d), 6.66 (1H, d), 5.47 (2H, s)。	[M+H] ⁺ 305.03

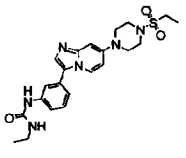
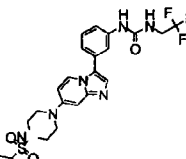
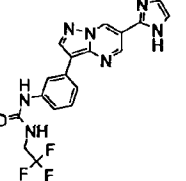
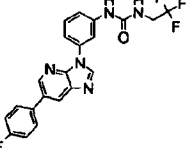
[1762]

168		1-{3-[6-(3-氟-苯基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	制备 K, 制备 L 使用 3-氟苯基硼酸, 制备 M, 制备 N 使用硼酸酯 I6	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 10.41 (1H, d), 9.88 (1H, d), 9.72 (1H, s), 9.55 (1H, s), 8.95(1H,s), 8.69-8.55 (2H, m), 8.51 (1H, d), 8.41 (1H, q), 8.27(1H,d), 8.21-8.08 (2H, m), 7.62 (1H, t), 4.81-4.71 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 430
169		1-乙基-3-{3-[6-(4-氟-苯基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]-苯基}-脲	制备 P3, 制备 Fla, 程序 O6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.96 (1H, s), 8.86(1H,s), 8.74 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.06(1H,s), 7.86 (2H, dd), 7.54-7.42 (2H, m), 7.42-7.31 (3H, m), 6.28 (1H, brs), 3.13 (2H, q), 1.08 (3H,t)。	[M+H] ⁺ 376. 11
170		1-[3-(6-吡啶-2-基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	制备 K- 使用 2-(2-吡啶基)丙二醛, 制备 M; 制备 N 使用硼酸酯 I6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.77 (1H, d), 9.39 (1H,d), 8.88 (1H, s), 8.76 (2H, d), 8.23(1H,d), 8.12 (1H, s), 8.02-7.96 (1H, m), 7.71 (1H, d), 7.51-7.44 (2H, m), 7.36(1H,t), 6.77 (1H, t), 4.01-3.92 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 413
171		1-{3-[7-(6-氨基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)吡啶, 程序 J1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.49 (1H, s), 8.82(1H,d), 8.69 (1H, d), 8.51 (1H, dd), 8.39 (1H, s), 8.25 (3H, m), 7.92 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.54 (2H, d), 7.31 (1H, t), 7.20-7.08 (2H, m), 3.95 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 427

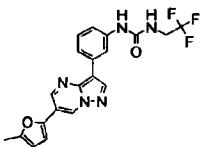
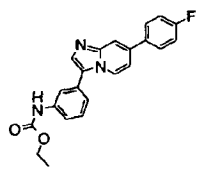
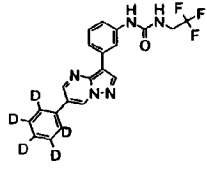
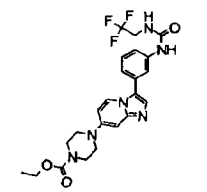
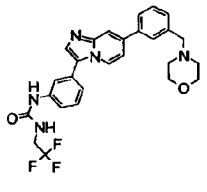
[1763]

172		1-(3-{6-[4-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基}-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	制备 K-使用 2-氯-丙醛; 制备 M; 制备 N 使用 硼酸酯 I6, 程序 A4b 使用 I15 和 2'-(二甲基氨基)-2-联苯基-钼(II)氯化物二降冰片基磷络合物作为催化剂, 程序 D3a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.45 (1H, s), 9.02(1H,s), 8.89-8.73 (3H, m), 8.68 (1H, d), 8.15 (1H, s), 7.85 (2H, d), 7.70 (1H, d), 7.46-7.28 (2H, m), 7.18 (2H, d), 6.86 (1H, m), 4.77 (1H, m), 4.04-3.89 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.11 (2H, m), 2.15 (2H, m), 1.89 (2H,m)。	[M+H] ⁺ 511
173		1-乙基-3-{2-[6-(4-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-吡啶-4-基}-脲	程序 V3b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.56 (1H, d), 9.13-9.03 (2H, m), 8.81 (1H, s), 8.34 (1H,d), 8.31 (1H, d), 7.97 (2H, dd), 7.51 (1H, dd), 7.41 (2H, t), 6.29 (1H, t), 3.23-3.09 (2H, m), 1.09 (3H,t)。	[M+H] ⁺ 377. 12
174		1-{3-[7-(6-氟-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6), 程序 A4b 使用 2-氟吡啶-5-硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.74-8.62 (2H, m), 8.44-8.33 (1H, m), 7.97-7.83 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.46-7.20 (4H, m), 3.96 (2H, q)	[M+H] ⁺ 430
175		1-{3-[5-(4-氟-苯基)-苯并咪唑-1-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 O5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.12 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.91 (1H, t), 7.85-7.76 (2H, m), 7.72 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 7.52 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.37-7.24 (3H, m), 6.91 (1H,t), 4.03-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 429. 08

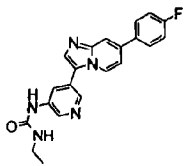
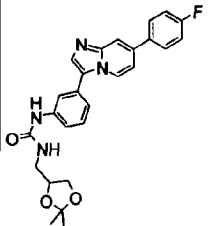
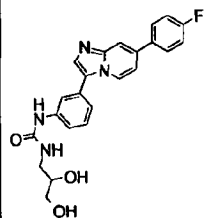
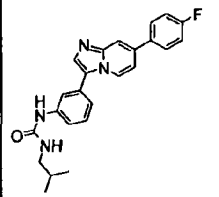
[1764]

176		1-{3-[7-(4-乙烷磺酰基-哌嗪-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-乙基-脲盐酸盐	一般路径 B, 程序 B1b 使用 1-乙烷磺酰基哌嗪, 程序 B2, 程序 B3a 使用 1-乙基-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]脲。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.03 (1H, s), 8.47(1H,d), 8.03 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.44 (2H, m), 7.34 (1H, dd), 7.21-7.13 (1H, m), 6.95 (1H, d), 6.44 (1H, t), 3.64 (4H, s), 3.37 (4H, m), 3.16-3.06 (4H, m), 1.25 (3H, t), 1.06 (3H,t)。	[M+H] ⁺ 457
177		1-{3-[7-(4-乙烷磺酰基-哌嗪-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 B, 程序 B1b 使用 1-乙烷磺酰基哌嗪, 程序 B2, 程序 B3a 使用 16 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.37 (1H, s), 8.47(1H,d), 8.04 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.49 (2H, d), 7.33 (1H, dd), 7.24 (1H,d), 7.08 (1H, t), 6.95 (1H, d), 4.01-3.87 (2H, m), 3.64 (5H, s), 3.38 (4H, s), 3.14 (2H, q), 1.25 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 511
178		1-{3-[6-(1H-咪唑-2-基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	制备 K- 使用 2-(1H-咪唑-2-基)-丙醛和 3-氨基-4-溴吡啶, 制备 N; 使用硼酸酯 16。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.79 (1H, brs), 9.50 (1H, d), 9.21 (1H, d), 8.89 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.53-7.38 (2H, m), 7.35 (1H,t), 7.19-7.11 (1H, m), 6.77 (1H, t), 4.02-3.91 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 402
179		1-{3-[6-(4-氟-苯基)-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	制备 P3, 接着来自制备 O5 和 O6 的程序	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.11 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.09(1H, s), 7.86 (2H, dd), 7.57-7.43 (3H, m), 7.36 (2H, t), 6.86 (1H, t), 4.02-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 430.05

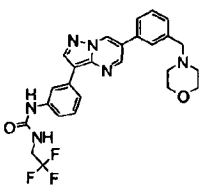
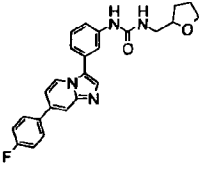
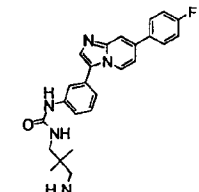
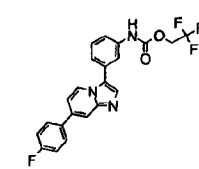
[1765]

180		1-{3-[6-(5-甲基-咪唑-2-基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	制备 K-使用 2-氯-丙醛; 制备 M; 制备 N 使用硼酸酯 I6, 程序 A4d 使用 5-甲基咪唑-2-硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.30 (1H, d), 9.00 (1H, d), 8.85 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.12 (1H, d), 6.75 (1H, t), 6.32 (1H, d), 4.02-3.90 (2H, m), 2.40 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 416
181		{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-氨基甲酸乙酯盐酸盐	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 一般改质 F4 使用氯甲酸乙酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.80 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.03-7.97 (1H, m), 7.93 (2H, dd), 7.81 (2H, d), 7.56-7.44 (2H, m), 7.42-7.28 (4H, m), 4.16 (2H, q), 1.27 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 376
182		1-[3-(6-d ₅ -苯基-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	制备 K 使用 2-氯-丙醛; 制备 M; 制备 N 使用硼酸酯 I6, 程序 A4b 使用苯基-d ₅ -硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.52 (1H, d), 9.05 (1H, d), 8.85 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.35 (1H, t), 6.75 (1H, t), 4.02-3.91 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 417
183		4-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-哌嗪-1-甲酸乙酯	一般路径 B, 程序 B1b 使用哌嗪-1-甲酸乙酯, 程序 B2, 程序 B3a 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.39 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.44 (1H, t), 7.39-7.30 (1H, m), 7.25 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 6.80 (1H, d), 4.19 (2H, q), 3.95 (2H, q), 3.68 (4H, s), 3.54-3.36 (4H, m), 1.31 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 491
184		1-{3-[7-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.9 (1H, brs), 9.52 (1H, s), 8.86 (1H, d), 8.44-8.30 (3H, m), 8.03 (1H, d), 7.92 (2H, d), 7.75 (1H, d), 7.69 (1H, t), 7.60-7.50 (2H, m),	[M+H] ⁺ 510

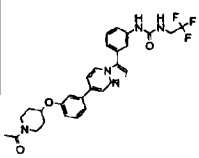
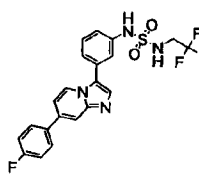
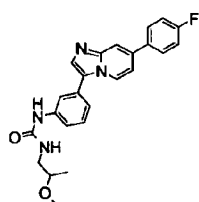
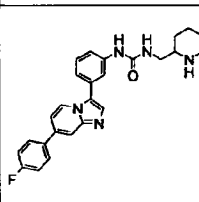
[1766]

			4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苄基]吗啉, 程序 J1	7.33 (1H, d), 7.17(1H, t), 4.47 (2H, s), 4.03-3.83 (6H, m), 3.26 (2H,s), 3.16(2H,s)。	
185		1-乙基-3-{5-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-吡啶-3-基}-脲盐酸盐	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 W 使用 3-氨基-5-溴吡啶, 程序 Fla。程序 J1	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.65 (1H, d), 8.54(1H, d), 8.46 (1H, d), 8.39 (1H, t), 7.91-7.79 (4H, m), 7.39 (1H, dd), 7.28 (2H, t), 3.29 (2H, q), 1.20 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 376
186		1-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)-3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 B 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 程序 R1	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.65 (1H, d), 7.88-7.80 (4H, m), 7.73 (1H, s), 7.48(1H, t), 7.40-7.23 (5H, m), 4.31-4.24 (1H, m), 4.09 (1H, dd), 3.74 (1H, dd), 3.52-3.42 (2H, m), 1.45 (3H, s), 1.39-1.33 (3H,m)。	[M+H] ⁺ 461
187		1-(2,3-二羟基-丙基)-3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲盐酸盐	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 程序 R1, 接着 R2	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.65 (1H, d), 7.88-7.78 (4H, m), 7.73 (1H, s), 7.47(1H,t), 7.42-7.22 (5H, m), 3.80-3.71 (1H, m), 3.57 (2H, d), 3.49-3.42 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 421
188		1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-异丁基-脲盐酸盐	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 程序 R1 使用异丁胺	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.65 (1H, d), 7.88-7.77 (4H, m), 7.73 (1H, s), 7.47 (1H,t), 7.40-7.21 (5H, m), 3.07 (2H, d), 1.88-1.77 (1H, m), 0.98 (6H, d)。	[M+H] ⁺ 403

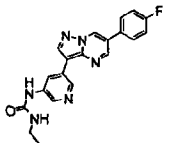
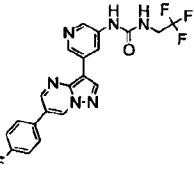
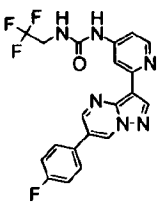
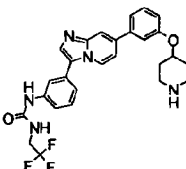
[1767]

189		1-{3-[6-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	制备 K-使用 2-氯-丙醛; 制备 M; 制备 N 使用硼酸酯 I6, 程序 A4b 使用 4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苄基]吗啉且 2'-(二甲基氨基)-2-联苯基-钼(II)氯化物二降冰片基膦络合物作为催化剂, 程序 J1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.12 (1H, s), 9.59(1H,d), 9.14 (1H, d), 8.96 (1H,s), 8.74(1H,s), 8.20 (2H, d), 8.01 (1H, d), 7.74-7.59 (3H, m), 7.44 (1H, d), 7.35 (1H, t), 6.82 (1H, t), 4.44 (2H, s), 4.04-3.90 (4H, m), 3.83 (2H, t), 3.32 (2H, m), 3.17 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 511
190		(±)-1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(四氢-呋喃-2-基甲基)-脲盐酸盐	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 程序 R1 使用四氢糠胺。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.65 (1H, d), 7.89-7.78 (4H, m), 7.74 (1H, s), 7.47 (1H, t), 7.36 (2H, d), 7.32-7.21 (3H, m), 4.08-3.98 (1H, m), 3.98-3.86 (1H, m), 3.79 (1H, q), 3.42 (2H, dd), 2.09-1.90 (3H, m), 1.72-1.62 (1H,m)。	[M+H] ⁺ 431
191		1-(3-氨基-2,2-二甲基-丙基)-3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲盐酸盐	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 程序 R1 使用 2,2-二甲基-1,3-丙二胺。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.67-9.59 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.29 (2H, s), 7.99 (1H, s), 7.92 (2H, dd), 7.84 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.51-7.30 (6H, m), 7.22 (1H, d), 3.03 (2H, d), 2.59 (2H, s), 0.92 (6H, s)。	[M+H] ⁺ 432
192		{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-氨基甲酸 2,2,2-三氟-乙酯	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 程序 R1 使用三氟乙醇	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.63 (1H, d), 7.88-7.80 (4H, m), 7.74 (1H, s), 7.54 (2H, d), 7.41-7.33 (2H, m), 7.30-7.24 (2H, m), 4.72 (2H, q)。	[M+H] ⁺ 430

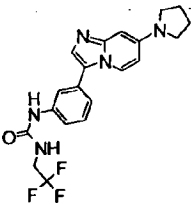
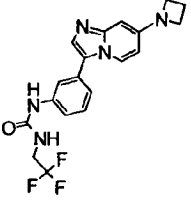
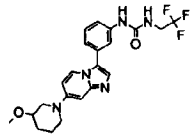
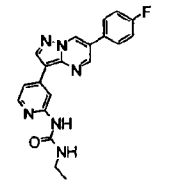
[1768]

193		1-(3-{7-[3-(1-乙酰基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 I22, 程序 D3, 程序 T	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.85-12.59 (1H, m), 8.97 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.80 (2H, s), 7.50-7.35 (5H, m), 7.32-7.24 (1H, m), 7.09-7.01 (1H, m), 6.86 (1H, t), 4.85-4.77 (1H, m), 4.01-3.83 (3H, m), 3.76-3.66 (1H, m), 3.43-3.22 (2H, m), 2.08-1.98 (4H, m), 1.94 (1H, s), 1.71-1.50 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 552
194		1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-氨磺酰基脲	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 程序 R1 使用 (2,2,2-三氟乙基)氨磺酰基氯化物 (程序 XX)	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.59 (1H, d), 7.90-7.72 (4H, m), 7.60-7.47 (2H, m), 7.37 (2H, t), 7.32-7.20 (3H, m), 3.71 (2H, q)。	[M+H] ⁺ 465
195		(±)-1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2-甲氧基-丙基)-脲盐	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 程序 R1 使用 2-甲氧基-1-丙胺盐酸盐。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.85 (1H, d), 8.16 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.01-7.91 (2H, m), 7.83 (1H, dd), 7.69-7.51 (1H, m), 7.45-7.30 (4H, m), 3.56-3.47 (1H, m), 3.44-3.37 (4H, m), 3.26-3.11 (1H, m), 1.19 (3H, d)。	[M+H] ⁺ 419
196		(±)-1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-哌啶-2-基甲基-脲盐酸盐	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 3-氨基苯硼酸, 程序 R1 使用 2-(氨基甲基)-1-N-BOC-哌啶, 程序 D3a	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.85 (1H, dd), 8.16 (2H, s), 8.01-7.88 (3H, m), 7.82 (1H, d), 7.68-7.54 (2H, m), 7.47-7.31 (3H, m), 4.78-4.69 (1H, m), 4.04 (1H, d), 3.52-3.36 (3H, m), 3.17-2.92 (1H, m),	[M+H] ⁺ 444

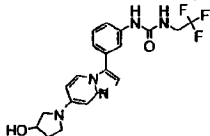
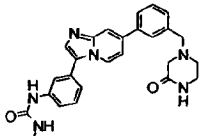
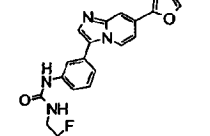
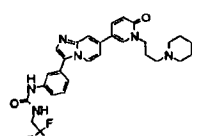
[1769]

				2.03-1.52 (6H,m)。	
197		1-乙基-3-{5-[6-(4-氟-苯基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-吡啶-3-基}-脲	程序 K1, 一般路径 V, 程序 V1, 程序 V2, 程序 V3b 使用来自程序 U2 的 1-(5-溴-吡啶-3-基)-3-乙基脲。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9.23 (1H, s), 9.03-8.99 (1H, m), 8.98 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.55 (1H, br s), 7.88-7.78 (2H, m), 7.37-7.26 (2H, m), 3.30 (2H, q), 1.21 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 377.17
198		1-{5-[6-(4-氟-苯基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-吡啶-3-基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 K1, 一般路径 V, 程序 V1, 程序 V2, 程序 V3b 使用来自程序 U3 的 1-(5-溴-吡啶-3-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)-脲。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.56 (1H, d), 9.07 (2H, d), 8.91 (1H, d), 8.85 (1H, s), 8.64 (1H, t), 8.54 (1H, d), 8.00-7.92 (2H, m), 7.44-7.36 (2H, m), 6.91 (1H, t), 4.02-3.93 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 431
199		1-{2-[6-(4-氟-苯基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-基]-吡啶-4-基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 K1, 一般路径 V, 程序 V1, 程序 V2, 程序 V3 使用来自程序 U4 的 1-(2-氯-吡啶-4-基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.57 (1H,s), 9.42(1H,s), 9.08 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.45-8.35 (2H, m), 8.00-7.93 (2H, m), 7.49-7.46 (1H, m), 7.41 (2H, t), 6.91 (1H, s), 3.99 (2H, d)。	[M+H] ⁺ 431
200		1-(3-{7-[3-(4-基氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 I22, 程序 D3a	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.67 (1H, d), 7.90 (2H,d), 7.79 (1H, s), 7.56-7.26 (7H, m), 7.12 (1H,d), 4.92(1H,m), 3.96 (2H, q), 3.54-3.40 (2H, m), 3.30-3.22 (2H, m), 2.31-2.17 (2H, m), 2.17-2.05 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 510

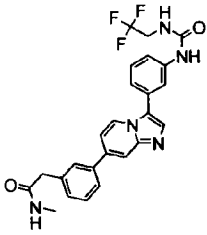
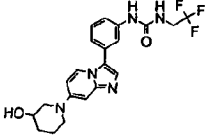
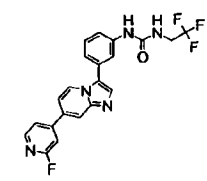
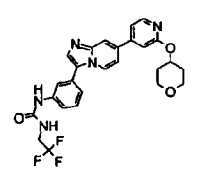
[1770]

201		1-[3-(7-吡咯烷-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 B, 程序 B1b 使用吡咯烷, 程序 B2, 程序 B3a 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.34 (1H, d), 7.78-7.70 (1H, m), 7.44 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.26-7.21 (1H, m), 6.71-6.63 (1H, m), 6.37 (1H, s), 4.00-3.88 (2H, m), 3.48-3.40 (4H, m), 2.15-2.04 (4H, m)。	[M+H] ⁺ 404
202		1-[3-(7-氮杂环丁烷-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 B, 程序 B1b 使用氮杂环丁烷, 程序 B2, 程序 B3a 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.31 (1H, d), 7.74-7.68 (1H, m), 7.46-7.37 (2H, m), 7.37-7.25 (1H, m), 7.25-7.10 (1H, m), 6.43-6.34 (1H, m), 6.24 (1H, s), 4.01 (4H, t), 3.94 (3H, q), 2.51-2.37 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 390
203		(±)-1-{3-[7-(3-甲氧基-哌啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 B, 程序 B1b 使用 3-甲氧基哌啶, 程序 B2, 程序 B3a 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.47 (1H, s), 8.39 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.17 (1H, d), 6.84 (1H, s), 3.95 (2H, q), 3.74 (1H, d), 3.52 (4H, m), 3.41 (3H, s), 2.09-1.86 (2H, m), 1.71 (2H, d)。	[M+H] ⁺ 448
204		1-乙基-3-{4-[6-(4-氟-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基]-吡啶-2-基}-脲	程序 K1, 一般路径 V, 程序 V1, 程序 V2, 程序 V3 使用来自程序 U5 的 1-(4-氯-吡啶-2-基)-3-乙基-脲。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.59 (1H, d), 9.16 (1H, s), 9.12 (1H, d), 8.80 (1H, s), 8.22 (2H, d), 8.17-8.11 (1H, m), 8.02-7.92 (2H, m), 7.68 (1H, dd), 7.41 (2H, t), 3.24-3.21 (2H, m), 1.12 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 377

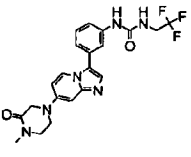
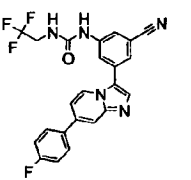
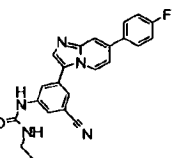
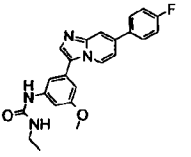
[1771]

205		1-{3-[7-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 B, 程序 B1b 使用 3-苄氧基吡咯烷, 改质 D6, 程序 B2, 程序 B3a 使用 I6	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.45 (1H, s), 8.41 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.50(1H,t), 7.41 (1H, d), 7.27 (1H, d), 6.94(1H,d), 6.53 (1H, s), 4.62 (1H, s), 3.94 (2H, q), 3.73-3.52 (3H, m), 3.45 (1H, d), 2.31-2.08 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 420
206		1-(3-{7-[3-(3-氧代-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.01 (1H, s), 8.63(1H,d), 7.99 (1H, s), 7.84-7.71 (5H, m), 7.54-7.43 (3H, m), 7.39 (2H, dd), 7.28 (1H, m), 6.90(1H, t), 3.95 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.18(2H, m), 2.97 (2H, s), 2.62 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 523
207		1-[3-(7-呋喃-2-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 -I6	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.57 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.70-7.65 (1H, m), 7.49(1H,t), 7.41 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.01 (1H, d), 6.62 (1H, dd), 3.95 (2H, q)。	[M+H] ⁺ 401
208		1-(3-{7-[6-氧代-1-(3-二氢-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	程序 S	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.63 (1H, d), 8.27(1H,d), 8.05 (1H, dd), 7.86 (1H, s), 7.80(1H, s), 7.73 (1H, s), 7.49 (1H, t), 7.39(1H,d), 7.35-7.25 (2H, m), 6.71 (1H, d), 4.17 (2H, t), 3.95 (2H, q), 2.53-2.38 (6H, m), 2.11-2.01 (2H, m), 1.67-1.56 (4H, m), 1.48 (2H,s)。	[M+H] ⁺ 553

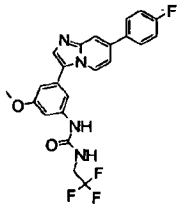
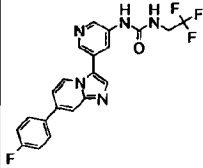
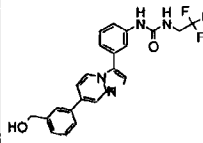
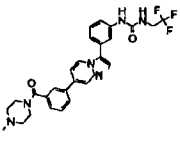
[1772]

209		N- 甲 基 -2-[3-(3-{3-[3-(2,2,2- 三氟-乙基)-脲基]-苯 基}-咪唑并[1,2-a]吡 啶-7-基)-苯基]-乙酰 胺盐酸盐	一般路径 A, 程 序 A3b 使用 I6 3-(4,4,5,5- 四 甲 基-[1,3,2]二氧硼 戊环-2-基)-苯 基]-3-(2,2,2- 三 氟-乙基)-脲, 程 序 A4b 使用 I18, 程序 J1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.32 (1H, s), 8.83(1H,d), 8.41 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.88-7.77 (3H, m), 7.60-7.49 (3H, m), 7.45 (1H, d), 7.38-7.30 (1H, m), 7.05 (1H,t), 3.95 (2H, m), 3.54 (2H, s), 2.64 (3H, d)。	[M+H] ⁺ 482
210		1-{3-[7-(3-羟基-哌 啶-1-基)-咪唑并[1,2-a] 吡 啶 -3- 基]- 苯 基}-3-(2,2,2-三氟-乙 基)-脲甲酸盐	一般路径 B, 程 序 B1b 使用 3- 羟基哌啶, 程序 B2, 程序 B3a 使 用 I6 1-[3-(4,4,5,5- 四 甲基-[1,3,2]二氧 硼戊环-2-基)-苯 基]-3-(2,2,2- 三 氟-乙基)-脲。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.98 (1H, s), 8.32(1H,d), 8.17 (2H, s), 7.69 (1H, s), 7.52-7.45 (1H, m), 7.44-7.33 (2H, m), 7.21-7.12 (1H, m), 6.96-6.83 (2H, m), 6.71 (1H, d), 3.94 (2H, dd), 3.72-3.54 (3H, m), 2.94-2.81 (1H, m), 2.77-2.65 (1H, m), 1.90 (1H, d), 1.84-1.72 (1H, m), 1.61-1.46 (1H, m), 1.44-1.31 (1H, m)。	[M+H] ⁺ 434
211		1-{3-[7-(2- 氟 - 吡 啶 -4-基)-咪唑并[1,2-a] 吡 啶 -3- 基]- 苯 基}-3-(2,2,2-三氟-乙 基)-脲盐酸盐	一般路径 B, 程 序 B1b 使用 2- 氟吡啶-4-硼酸, 程序 B2, 程序 B3a 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5- 四 甲基-[1,3,2]二氧 硼戊环-2-基)-苯 基]-3-(2,2,2- 三 氟-乙基)-脲, 程 序 J1	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.68 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.86(1H,s), 7.82 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.57-7.45 (2H, m), 7.45-7.35 (2H, m), 7.32 (1H, d), 3.96 (2H, q)。	[M+H] ⁺ 430
212		1-(3-{7-[2-(四氢-吡 喃-4-基氧基)-吡啶 -4-基]-咪唑并[1,2-a] 吡 啶 -3- 基]- 苯 基}-3-(2,2,2-三氟-乙 基)-脲	一般路径 A, 程 序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5- 四 甲基-[1,3,2]二氧 硼戊环-2-基)-苯 基]-3-(2,2,2- 三 氟-乙基)-脲, 程	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.68 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.06-7.96 (1H, m), 7.86 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.46-7.29 (4H, m), 7.20 (1H, s), 5.30	[M+H] ⁺ 512

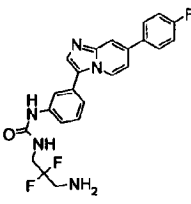
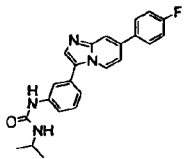
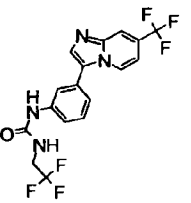
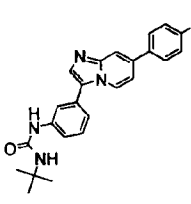
[1773]

			序 A4b 使用 I21	(1H, m), 4.05-3.91 (4H, m), 3.71-3.56 (2H, m), 2.18-2.04 (2H, m), 1.88-1.74 (2H, m)。	
213		1-{3-[7-(4-甲基-3-氧代-吡嗪-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	一般路径 B, 程序 B1b 使用 1-甲基吡嗪-2-酮, 程序 B2, 程序 B3a 使用 I6	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.41 (1H, d), 7.78 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.49-7.39 (1H, m), 7.35 (1H, d), 7.24 (1H, d), 6.94 (1H, d), 6.76 (1H, s), 4.00 (2H, s), 3.99-3.91 (2H, q), 3.80-3.62 (2H, m), 3.58 (2H, d), 3.06 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 447
214		1-{3-氰基-5-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 B2, 程序 B3b 使用 3-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲腈, 接着程序 O5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.29 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.00-7.89 (5H, m), 7.78 (1H, t), 7.44-7.31 (3H, m), 7.10(1H,t), 4.02-3.91 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 454.1
215		1-{3-氰基-5-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-乙基-脲	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 B2, 程序 B3b 使用 3-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲腈, 接着程序 F1a。	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.61 (1H, d), 8.01 (1H, s), 7.85-7.75 (5H, m), 7.59 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.25 (2H, t), 3.28 (2H, q), 1.20 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 400
216		1-乙基-3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-5-甲氧基-苯基}-脲	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 B2, 程序 B3b 使用硼酸酯 I8, 接着程序 H2 和 F1a	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.68-8.58 (2H, m), 7.98 (1H, d), 7.92 (2H, dd), 7.80 (1H, s), 7.39-7.31 (3H, m), 7.28 (1H, s), 7.16 (1H, t), 6.77 (1H, dd), 6.18 (1H, t), 3.81 (3H, s), 3.19-3.06 (2H, m), 1.07 (3H, t)。	[Mol ecul ar ion] ⁺ 405

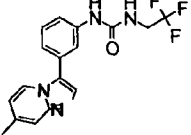
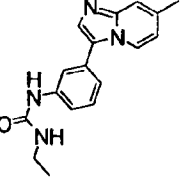
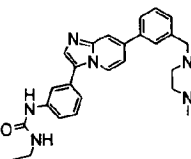
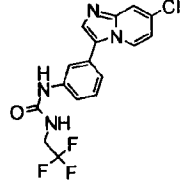
[1774]

217		1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-5-甲氧基-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸，程序 B2，程序 B3b 使用硼酸酯 I8，接着程序 H2 和 O5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97 (1H, s), 8.64(1H,d), 7.99 (1H, s), 7.92 (2H, dd), 7.81 (1H, s), 7.42-7.31 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.18 (1H, s), 6.90-6.79 (2H, m), 4.02-3.88 (2H, m), 3.82 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 459
218		1-{5-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 B，程序 B1a 使用 4-氟苯基-硼酸，程序 B2，程序 B3b 使用 1-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-吡啶-3-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I28)。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.18 (1H, s), 8.68-8.59 (2H, m), 8.51 (1H, d), 8.24 (1H, t), 8.03 (1H, s), 7.97-7.91 (3H, m), 7.40 (1H, dd), 7.35 (2H, t), 7.08 (1H, t), 4.02-3.91 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 430
219		1-{3-[7-(3-羟基甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A，程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲，程序 A4b 使用(3-羟基甲基苯基)硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.63 (1H, d), 7.84 (2H, d), 7.78 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.61-7.27 (6H, m), 4.73 (2H, s), 3.96 (2H, q)。	[M+H] ⁺ 441
220		1-(3-{7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A，程序 A3b 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6)，程序 A4b 使用 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲酸，4-甲基哌嗪	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.67 (1H, d), 7.92 (2H, d), 7.85 (2H, d), 7.76 (1H, s), 7.64(1H,t), 7.50 (2H, t), 7.45-7.36 (2H, m), 7.34 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.83 (2H, s), 3.57 (2H, s), 2.53 (4H, d), 2.36 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 537

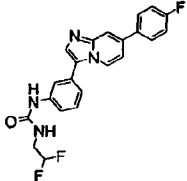
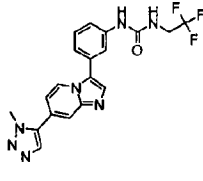
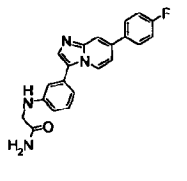
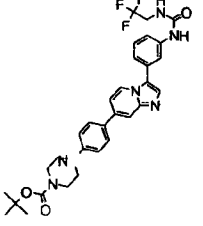
[1775]

221		1-(3-氨基-2,2-二氟-丙基)-3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 1-(3-氨基-2,2-二氟-丙基)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-脲 (I20), 程序 A4b 使用 4-氟苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.88 (1H, s), 8.62(1H,d), 7.99 (1H, s), 7.95-7.90 (2H, m), 7.79 (2H, d), 7.48-7.42 (2H, m), 7.39-7.32 (3H, m), 7.30-7.21 (1H, m), 6.67-6.59 (1H, m), 3.71-3.57 (2H, m), 2.87 (2H, t)。	[M+H] ⁺ 440
222		1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-异丙基-脲	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 B2, 程序 B3b 使用 3-氨基苯基硼酸, 接着程序 F1a 使用 2-异氰酸根基-丙烷	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.61 (1H, d), 8.49(1H,s), 7.99 (1H, d), 7.93 (2H, dd), 7.79 (2H, s), 7.46-7.29 (5H, m), 7.21 (1H, dt), 6.09 (1H, d), 3.84-3.73 (1H, m), 1.12 (6H, d)。	[M+H] ⁺ 389
223		1-(2,2,2-三氟-乙基)-3-[3-(7-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-脲盐	一般路径 A。程序 A1 使用 2-氨基-4-(三氟甲基)-吡啶, 程序 A2, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.24 (1H, s), 8.83 (1H,d), 8.32 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.54-7.50 (2H, m), 7.47 (1H, d), 7.35-7.25 (1H, m), 7.01 (1H, t), 4.02-3.87 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 403
224		1-叔丁基-3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 B2, 程序 B3b 使用 3-氨基苯基硼酸, 接着程序 F1 使用 2-异氰酸根基-2-甲基-丙烷	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.60 (1H, d), 8.44 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.92 (2H, dd), 7.78 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.45-7.29 (5H, m), 7.19 (1H, dt), 6.07 (1H,s), 1.31 (9H,s)。	[M+H] ⁺ 403.15

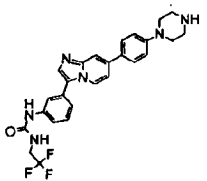
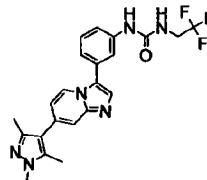
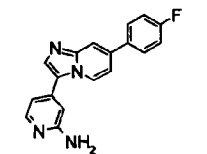
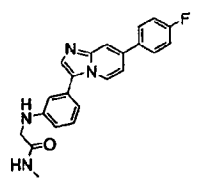
[1776]

225		1-[3-(7-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 A。程序 A1 使用 2-氨基-4-甲基吡啶，程序 A2，程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.38 (1H, d), 7.73 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.41 (1H, d), 7.35 (2H, d), 7.21 (1H, d), 6.78 (1H, dd), 3.94 (2H, q), 2.41 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 349
226		1-乙基-3-[3-(7-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-脲盐酸盐	一般路径 A。程序 A1 使用 2-氨基-4-甲基吡啶，程序 A2，程序 A3b 使用 1-乙基-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]脲。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.46 (1H, d), 7.80-7.72 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.49-7.41 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.23 (1H, d), 6.87(1H,d), 3.26 (2H, q), 2.46 (3H,s), 1.18 (3H,t)。	[M+H] ⁺ 295
227		1-乙基-3-(3-{7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-脲	一般路径 B，程序 B1d, B2, B3a 使用 3-氨基苯硼酸，F1a 使用异氰酸乙酯	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.63 (1H, d), 7.84 (2H, s), 7.77 (1H, s), 7.74-7.64 (2H, m), 7.54-7.38 (3H, m), 7.38-7.31 (2H, m), 7.27 (1H, d), 3.66 (2H, s), 3.27 (2H, q), 2.63 (8H, br s), 2.39 (3H, s), 1.19 (3H,t)。	[M+H] ⁺ 469
228		1-[3-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A，程序 A1, A2，程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.95 (1H, s), 8.55 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.77 (1H, s), 7.73-7.71 (1H, m), 7.52-7.40 (2H, m), 7.24 (1H, dt), 7.05 (1H, dd), 6.85 (1H, t), 4.00-3.88 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 369

[1777]

229		1-(2,2-二氟-乙基)-3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲盐	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸，程序 B2，程序 B3b 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2-二氟-乙基)-脲[硼酸酯 124]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.28 (1H, s), 8.80(1H,d), 8.38 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.08-7.98 (2H, m), 7.91 (1H, s), 7.84 (1H, dd), 7.56-7.50 (2H, m), 7.45 (2H, t), 7.35-7.26 (1H, m), 6.78 (1H, t), 6.06 (1H, tt), 3.62-3.47 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 411
230		1-{3-[7-(3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 AH	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.99 (1H, s), 8.74(1H, s), 8.65(1H,d), 8.09 (1H, s), 7.81 (1H,s), 7.76(1H, s), 7.51(1H,d), 7.48-7.42 (2H, m), 7.27 (1H, d), 6.89 (1H, t), 4.14 (3H, s), 4.00-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 416
231		2-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基氨基}-乙酰胺	一般路径 B，程序 B1d 使用 4-氟苯基硼酸，B2，B3a 使用 3-氨基苯硼酸，改质 F7 使用 2-氯-乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.60 (1H, d), 7.97 (1H, s), 7.95-7.84 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.45-7.23 (5H, m), 7.12 (1H, s), 6.88 (1H, d), 6.83 (1H, s), 6.64 (1H, dd), 6.13 (1H, t), 3.68 (2H, d)。	[M+H] ⁺ 361
232		4-[4-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯	一般路径 A，程序 A3b 使用 16 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲，程序 A4b 使用 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基]四氢-1(2H)-吡嗪甲酸叔丁酯	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.60 (1H, d), 7.83(1H, s), 7.78 (1H, s), 7.75-7.66 (3H, m), 7.49 (1H, t), 7.40(1H,d), 7.37-7.30 (2H, m), 7.13 (2H, d), 3.96 (2H, q), 3.62 (4H, s), 3.26 (4H, t), 1.51 (9H, s)。	[M+H] ⁺ 595

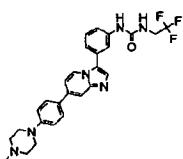
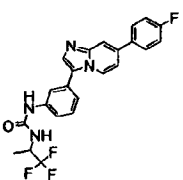
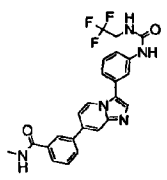
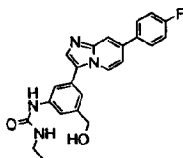
[1778]

233		1-{3-[7-(4-哌嗪-1-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基]四氢-1(2H)-吡嗪甲酸叔丁酯, 程序 D3a	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.81 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.07 (1H, t), 7.91 (2H, d), 7.87 (1H, dd), 7.58 (1H, t), 7.45-7.37 (2H, m), 7.25 (2H, d), 3.96 (2H, q), 3.64-3.60 (4H, m), 3.43 (4H, t)。	[M+H] ⁺ 495
234		1-(2,2,2-三氟-乙基)-3-{3-[7-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4a 使用 1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.59 (1H, d), 7.84 (1H, t), 7.70 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.44 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.31 (1H, d), 6.98 (1H, dd), 3.95 (2H, q), 3.81 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.29 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 443
235		4-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-吡啶-2-基胺	一般路径 B, 程序 B1 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 W 使用(4-碘-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.70 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.02 (1H, s), 7.94 (3H, dd), 7.41 (1H, dd), 7.36 (2H, t), 6.83 (1H, d), 6.77 (1H, s), 6.08 (2H, s)。	[M+H] ⁺ 305
236		2-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基氨基}-N-甲基-乙酰胺	一般路径 B 程序 B1d 使用 4-氟苯基硼酸, B2, B3 使用 3-氨基苯硼酸, 改质 F7 使用 2-溴-N-甲基-乙酰胺	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.57 (1H, d), 7.87-7.77 (3H, m), 7.66 (1H, s), 7.36(1H, t), 7.33-7.21 (3H, m), 6.99 (1H,d), 6.84(1H, s), 6.71 (1H, dd), 3.83 (2H, s), 2.79 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 375

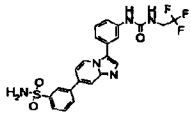
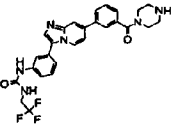
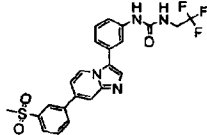
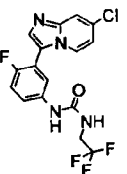
[1779]

237		1-乙基-3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-5-异丙氧基-苯基}-脲	一般路径 H; 程序 H1 使用 3-异丙氧基-5-硝基-苯基硼酸频那醇酯 (I36), H2, 接着一般改质 F1 使用异氰酸乙酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.66-8.57 (2H, m), 8.00 (1H, s), 7.97-7.88 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.41 (1H, dd), 7.39-7.30 (2H, m), 7.24 (1H, t), 7.15 (1H, t), 6.73 (1H, s), 6.19 (1H, t), 4.69-4.59 (1H, m), 3.19-3.06 (2H, m), 1.31 (6H, d), 1.07 (3H, t).	[M+H] ⁺ 433.13
238		1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-5-异丙氧基-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 H; 程序 H1 使用 3-异丙氧基-5-硝基-苯基硼酸频那醇酯 (I36), H2, 接着一般改质 F1b 使用异氰酸乙酯, 使用 2 步骤程序	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.93 (1H, s), 8.61 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.96-7.86 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.42-7.28 (3H, m), 7.24 (1H, t), 7.17 (1H, t), 6.84 (1H, t), 6.81-6.75 (1H, m), 4.72-4.60 (1H, m), 4.02-3.87 (2H, m), 1.32 (6H, d).	[M+H] ⁺ 487.15
239		N-[3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基]-苄基-甲烷磺酰胺	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用(3-甲烷磺酰基氨基甲基)苯硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.67 (1H, d), 8.16 (2H, s), 7.97-7.63 (5H, m), 7.60-7.36 (5H, m), 7.32 (1H, d), 4.37 (2H, s), 3.96 (2H, q), 2.94 (3H, s).	[M+H] ⁺ 552
240		1-[3-(7-噁唑-5-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 AB	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.61 (1H, d), 8.35 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.74 (2H, d), 7.48 (1H, t), 7.40 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.30 (1H, d), 3.95 (2H, q).	[M+H] ⁺ 402

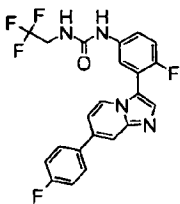
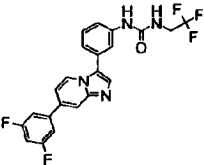
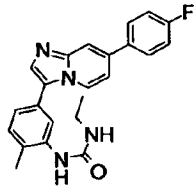
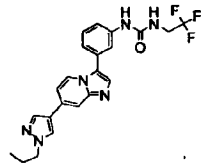
[1780]

			基氨基)-苯基硼酸频那醇酯	4.07-3.89 (4H, m), 3.69-3.48 (3H, m), 2.11-2.00 (2H, m), 1.62-1.47 (2H, m)。	
245		1-(3-{7-[4-(4-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲乙酸	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基]咪唑	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.24 (1H, s), 8.56(1H,d), 7.87 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.77-7.69 (3H, m), 7.49-7.39 (2H, m), 7.39-7.30 (1H, m), 7.29-7.21 (1H, m), 7.21-7.12 (1H, m), 7.06 (2H, d), 4.00-3.88 (2H, m), 3.27-3.19 (4H, m), 2.49-2.45 (4H, m), 2.24 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 509
246		1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-脲	一般路径 B, 程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 B2, 程序 B3b 使用 3-氨基苯硼酸, 且 K ₃ PO ₄ 代替 Na ₂ CO ₃ , 一般改质 F1b 使用 1,1,1-三氟-异丙胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.70 (1H, s), 8.62(1H,d), 7.99 (1H, s), 7.96-7.87 (2H, m), 7.83-7.74 (2H, m), 7.51-7.41 (2H, m), 7.41-7.31 (3H, m), 7.31-7.23 (1H, m), 6.86 (1H, d), 4.61-4.48 (1H, m), 1.30 (3H, d)。	[M+H] ⁺ 443. 14
247		N-甲基-3-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-苯甲酰胺甲酸盐	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 3-(N-甲基氨基-羰基)苯-硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.72-8.57 (1H, m), 8.19 (3H, s), 8.01-7.70 (5H, m), 7.61 (1H, t), 7.54-7.42 (2H, m), 7.39 (1H, d), 7 [^] 30 (1H, d), 3.96 (2H, q), 2.98 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 468
248		1-乙基-3-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-5-羟基甲基-苯基}-脲	一般路径 H; 程序 H1 使用 I37 (3-硝基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基)-甲醇), H2,	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.66-8.57 (2H, m), 8.00-7.89 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.69(1H,s), 7.40-7.31 (4H, m), 7.14 (1H, s), 6.17 (1H, t), 5.25	[M+H] ⁺ 405. 16

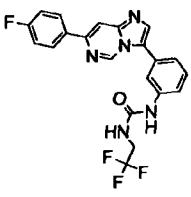
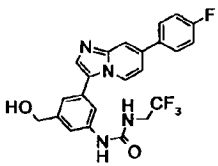
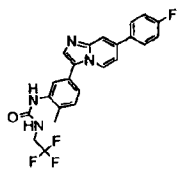
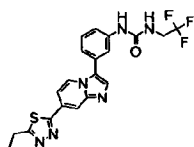
[1782]

			接着一般改质 F1 使用异氰酸乙酯	(1H, t), 4.55 (2H, d), 3.17-3.09 (2H, m), 1.07 (3H, t)。	
249		3-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-苯磺酰胺甲酸盐	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用(3-甲基磺酰基氨基苯基)硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.99 (1H, s), 8.70(1H,d), 8.30 (1H, s), 8.18-8.05 (3H, m), 7.90-7.77 (3H, m), 7.72 (1H, t), 7.51-7.43 (4H, m), 7.41 (1H, dd), 7.34-7.25 (1H, m), 6.88 (1H, t), 4.02-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 490
250		1-(3-{7-[3-(咪唑-1-羰基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 4-[3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧硼己环-2-基)苯甲酰基]咪唑-1-甲酸叔丁酯, 程序 D3a	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.68 (1H, d), 7.98-7.89 (2H, m), 7.86 (2H, d), 7.76(1H, s), 7.65 (1H, t), 7.55-7.45 (2H, m), 7.45-7.37 (2H, m), 7.34 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.90-3.49 (4H, m), 2.94 (4H, s)。	[M+H] ⁺ 523
251		1-{3-[7-(3-甲烷磺酰基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 3-(甲烷磺酰基)苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.67 (1H,d), 8.33(1H,s), 8.26-7.92 (5H, m), 7.92-7.71 (3H, m), 7.54-7.41 (2H, m), 7.38 (1H, d), 7.31 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.23 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 489
252		1-[3-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-4-氟-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I38 - 1-[4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.98 (1H, s), 8.26 (1H, dd), 7.87 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.66 (1H, dd), 7.55 (1H, ddd), 7.35 (1H, t), 7.06 (1H, dd), 6.87	[M+H] ⁺ 387

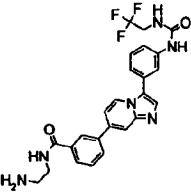
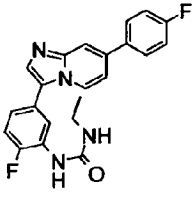
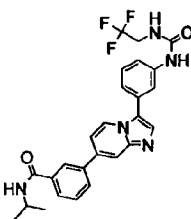
[1783]

			氟-乙基)-脲且以 Pd(PPh ₃) ₄ 替代 PdCl ₂ dppf	(1H, t), 4.00-3.86 (2H, m)。	
253		1-{4-氟-3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 B2, 程序 B3b 使用 I38 - 1-[4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲且 K ₃ PO ₄ 代替 Na ₂ CO ₃ 。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97 (1H, s), 8.31 (1H, dd), 8.01 (1H, s), 7.97-7.88 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.71 (1H, dd), 7.54 (1H, ddd), 7.42-7.30 (4H, m), 6.85 (1H, t), 4.00-3.87 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 447.1
254		1-{3-[7-(3,5-二氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 3,5-二氟苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97 (1H, s), 8.62(1H,d), 8.18 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.74-7.64 (2H, m), 7.51-7.41 (3H, m), 7.35-7.24 (2H, m), 6.85 (1H, t), 4.02-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 447
255		1-乙基-3-{5-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-甲基-苯基}-脲	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 B2, 程序 A3b(以四替代 PdCl ₂ dppf) 使用 3-氨基-4-甲基苯硼酸, 改质 F1 使用异氰酸乙酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.60 (1H, d), 8.23(1H,s), 7.98 (1H, s), 7.93 (2H, dd), 7.79 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.43-7.27 (4H, m), 7.18 (1H, dd), 6.63 (1H, t), 3.21-3.08 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.09 (3H,t)。	[M+H] ⁺ 389.16
256		1-{3-[7-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	一般路径 B, 程序 B1 使用 1-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑(可购得), 程序 B3 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.98 (1H, s), 8.53(1H,d), 8.40 (1H, s), 8.18 (0.5H, s), 8.09 (1H, s), 7.87(1H, s), 7.77 (1H, s), 7.70(1H, s), 7.48-7.39 (2H, m), 7.30-7.20 (2H, m), 6.89 (1H, t), 4.10 (2H, t), 4.02-3.88 (2H, m), 1.91-1.79	[M+H] ⁺ 443

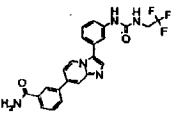
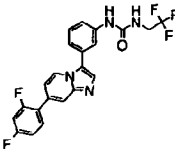
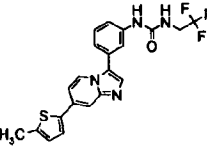
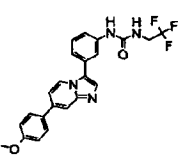
[1784]

			基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	(2H, m), 0.88 (3H, t)。	
257		1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 X, 程序 X1 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 X4 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲作为偶合搭配物。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9.48 (1H, d), 8.28-8.18 (2H, m), 8.02 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.52 (1H, t), 7.47-7.36 (2H, m), 7.26 (2H, t), 3.96 (2H, q)。	[M+H] ⁺ 430
258		1-{3-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-5-羟基甲基-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 H; 程序 H1 使用 I37 (3-硝基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-甲醇), H2, 接着一般改质 F1b 使用 1,1,1-三氟-异丙胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.96 (1H, s), 8.62 (1H, d), 7.99 (1H, s), 7.97-7.87 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.40-7.32 (3H, m), 7.21 (1H, s), 6.82 (1H, t), 5.28 (1H, t), 4.56 (2H, d), 4.03-3.88 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 459.16
259		1-{5-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-2-甲基-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 B。程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 B2, 程序 A3b (以四替代 PdCl ₂ dppf) 使用 3-氨基-4-甲基苯硼酸, 一般改质在两步骤程序 F1b 中使用 1,1,1-三氟-乙胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.59 (1H, d), 8.19-8.08 (2H, m), 7.98 (1H, s), 7.97-7.88 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.43-7.30 (4H, m), 7.30-7.20 (2H, m), 4.04-3.93 (2H, m), 2.29 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 443.13
260		1-{3-[7-(5-乙基-1,3,4-噻唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3d 使用 2-溴-5-乙基-1,3,4-噻二	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.71 (1H, d), 8.19 (1H, s), 7.86 (2H, d), 7.67 (1H, dd), 7.51 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.35 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.25 (2H, q), 1.50 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 447

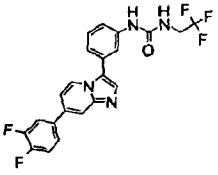
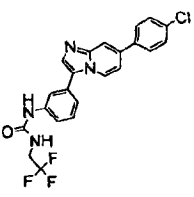
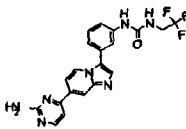
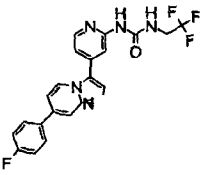
[1785]

			-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲酰胺	d), 4.47 (2H, t), 4.27 (2H, t), 3.96 (2H, q), 2.48-2.38 (2H, m)。	
265		N-(2-氨基-乙基)-3-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-苯甲酰胺盐酸盐	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 I32 {2-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯, 程序 D3a	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.93 (1H, d), 8.48(1H, s), 8.33 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.09 (2H, d), 7.95 (1H, d), 7.76 (1H, t), 7.60 (1H, t), 7.49-7.38 (2H, m), 3.96 (2H, q), 3.80-3.71 (2H, m), 3.25 (2H, t)。	[M+H] ⁺ 497
266		1-乙基-3-{2-氟-5-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 B. 程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 B2, 程序 B3b 使用 I39 - 2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基胺且使用 K ₃ PO ₄ 代替 Na ₂ CO ₃ , 改质 F1 使用异氰酸乙酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.55 (1H, d), 8.51-8.42 (2H, m), 7.99 (1H, s), 7.93 (2H, dd), 7.76 (1H, s), 7.44-7.29 (4H, m), 7.27-7.19 (1H, m), 6.67 (1H, t), 3.20-3.09 (2H, m), 1.08 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 393.13
267		N-异丙基-3-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-苯甲酰胺	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 I33 N-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.68 (1H, d), 8.24(1H, s), 7.96 (2H, d), 7.89 (1H, d), 7.86(1H, s), 7.76 (1H, s), 7.63 (1H, t), 7.56-7.47 (1H, m), 7.47-7.38 (2H, m), 7.34 (1H, d), 4.32-4.23 (1H, m), 3.96 (2H, q), 1.31 (6H, d)。	[M+H] ⁺ 496

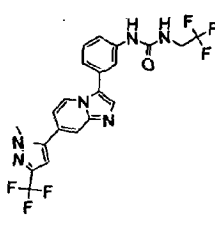
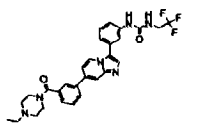
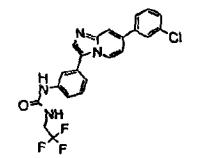
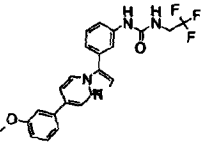
[1787]

268		3-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-苯甲酰胺	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 3-氨基羰基苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.69 (1H, d), 8.32 (1H, s), 8.04-7.92 (3H, m), 7.86 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.65(1H,t), 7.50 (1H, t), 7.46-7.38 (2H, m), 7.35 (1H,d),3.96(2H,q)。	[M+H] ⁺ 454
269		1-{3-[7-(2,4-二氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 2,4-二氟苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97 (1H, s), 8.64(1H,d), 7.88-7.73 (4H, m), 7.51-7.38 (3H, m), 7.33-7.23 (2H, m), 7.20 (1H, d), 6.86 (1H, t), 3.95 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 447
270		1-{3-[7-(5-甲基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	一般路径 A: 程序 A1, 程序 A2, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4e 使用 5-(2-甲基噻吩)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.11 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.22 (1H, s), 7.78 (2H, s), 7.75 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.49-7.40 (2H, m), 7.31-7.21 (2H, m), 7.02 (1H, t), 6.93-6.86 (1H, m), 4.01-3.87 (2H, m)。	[Mol ecular ion] ⁺ 431
271		1-{3-[7-(4-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 2-(4-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.95 (1H, s), 8.59(1H,d), 7.92 (1H, s), 7.82 (2H, d), 7.78 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.45 (2H, d), 7.36 (1H, dd), 7.32-7.23 (1H, m), 7.08 (2H, d), 6.85 (1H, t), 3.95 (2H, m), 3.83 (3H, s)。	[Fragments] ⁺ 441

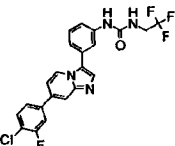
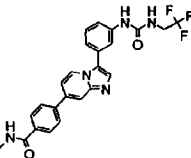
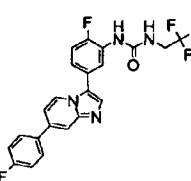
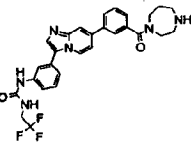
[1788]

272		1-{3-[7-(3,4-二氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 3,4-二氟苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97 (1H, s), 8.62(1H,d), 8.12-7.99 (2H, m), 7.85-7.71 (3H, m), 7.62-7.53 (1H, m), 7.49-7.37 (3H, m), 7.32-7.24 (1H, m), 6.86 (1H, t), 4.01-3.90 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 447
273		1-{3-[7-(4-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 4-氯苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.96 (1H, s), 8.63(1H,d), 8.04 (1H, s), 7.91 (2H, d), 7.80 (2H, d), 7.57 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.39 (1H, dd), 7.31-7.24 (1H, m), 6.85(1H, t), 3.95 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 445
274		1-{3-[7-(2-氨基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3d 使用 2-氨基-4-氯嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.66 (1H, d), 8.41 (1H, s), 8.37 (1H, d), 7.85 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.74 (1H, dd), 7.50 (1H, t), 7.46-7.38 (1H, m), 7.38-7.31 (1H, m), 7.28 (1H, d), 3.96 (2H, q)。	[M+H] ⁺ 428
275		1-{4-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-吡啶-2-基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 B1 使用 4-氟苯基-硼酸, 程序 W 使用(4-碘-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯, 改质 F1 使用 1,1,1-三氟-2-异氰酸根基-乙烷(制备 Z) 在微波中、在 120℃下加热 30 分钟	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.57 (1H, s), 8.76(1H, d), 8.63-8.57 (1H, m), 8.35 (1H, d), 8.07 (2H, s), 7.97 (2H, dd), 7.80 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.42-7.31 (3H, m), 4.14-4.03 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 430.06

[1789]

276		1-{3-[7-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A: 程序 A1, 程序 A2, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4e 使用 1-甲基-3-三氟甲基吡唑-5-硼酸和程序 E3c 中描述的条件。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.70 (1H, d), 8.41 (2H, s), 7.92-7.86 (1H, m), 7.86-7.79 (2H, m), 7.51 (1H, t), 7.47-7.37 (1H, m), 7.34 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 6.91 (1H, s), 4.08 (3H, s), 4.02-3.88 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 483
277		1-(3-{7-[3-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 I34 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲酸, 4-乙基哌嗪。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.91 (1H, d), 8.29(1H,s), 8.22 (1H, s), 8.13-8.04 (3H, m), 7.90 (1H, dd), 7.80-7.67 (2H, m), 7.64-7.54 (1H, m), 7.49-7.37 (2H, m), 4.01-3.91 (2H, m), 3.73-3.64 (8H, m), 1.42 (3H,t)。	[M+H] ⁺ 551
278		1-{3-[7-(3-氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 3-氯苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97(1H, s), 8.62(1H,d), 8.09 (1H, s), 7.95(1H,s), 7.89-7.75 (3H, m), 7.60-7.37 (5H, m), 7.28 (1H, m), 6.86 (1H, t), 4.02-3.88 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 445
279		1-{3-[7-(3-甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 3-甲氧基苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.96 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.03 (1H, s), 7.84-7.76 (2H, m), 7.50-7.35 (6H, m), 7.32-7.24 (1H, m), 7.05-6.96 (1H, m), 6.85(1H,t), 3.95 (2H, m), 3.87 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 441

[1790]

280		1-{3-[7-(4-氯-3-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 4-氯-3-氟苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97 (1H, s), 8.63 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 7.87-7.67 (4H, m), 7.50-7.39 (3H, m), 7.28 (1H, m), 6.85 (1H, t), 4.01-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 463
281		N-甲基-4-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-苯甲酰胺	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 4-N-甲基甲酰胺基苯基硼酸频那醇酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.12 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.55-8.50 (1H, m), 8.10 (1H, s), 7.98 (4H, s), 7.86-7.78 (2H, m), 7.50-7.41 (3H, m), 7.31-7.25 (1H, m), 7.05-6.99 (1H, m), 4.00-3.90 (1H, m), 2.82 (3H, d)。	[M+H] ⁺ 468
282		1-{2-氟-5-[7-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 B. 程序 B1a 使用 4-氟苯基硼酸, 程序 B2, 程序 B3b 使用 I39 - 2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯胺且 K ₃ PO ₄ 代替 Na ₂ CO ₃ , 一般改质 F1b 使用 2,2,2-三氟-乙胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.80 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.41 (1H, dd), 7.99 (1H, d), 7.97-7.88 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.46-7.24 (6H, m), 4.06-3.93 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 447.09
283		1-(3-{7-[3-([1,4]二氮杂环庚烷-1-羰基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 I35 4-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯甲酰基]-[1,4]二	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.69 (1H, d), 7.98-7.84 (4H, m), 7.77 (1H, s), 7.65 (1H, t), 7.58-7.45 (2H, m), 7.45-7.30 (3H, m), 4.02-3.82 (4H, m), 3.70-3.59 (2H, m), 3.28-2.98 (4H, m), 2.10-1.92 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 537

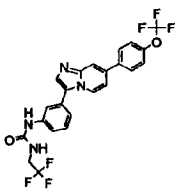
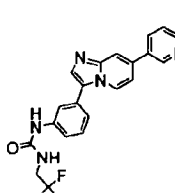
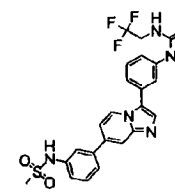
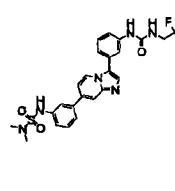
[1791]

			氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯。程序 D3a。		
284		1-{3-[7-(3-氯-4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 3-氯-4-氟苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.96 (1H, s), 8.62(1H,d), 8.13 (1H, dd), 8.09 (1H, s), 7.91 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.56 (1H, t), 7.51-7.37 (3H, m), 7.28 (1H, m), 6.85 (1H, t), 4.02-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 463
285		1-{3-[7-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 2-甲氧基-4-吡啶基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97 (1H, s), 8.64(1H,d), 8.28 (1H, d), 8.22 (1H, s), 7.86(1H, s), 7.80 (1H, s), 7.52 (1H, dd), 7.49-7.42 (3H, m), 7.35-7.24 (2H, m), 6.85(1H,t), 4.02-3.88 (5H, m)。	[M+H] ⁺ 442
286		1-(2,2,2-三氟-乙基)-3-{3-[7-(4-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 4-(三氟甲基)苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.98 (1H, s), 8.67 (1H,d), 8.18-8.06 (3H, m), 7.86 (3H, d), 7.81 (1H, s), 7.51-7.40 (3H, m), 7.33-7.25 (1H, m), 6.87(1H,t), 4.02-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 479
287		1-{3-[7-(4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 4-(吗啉基)苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.01 (1H, s), 8.57 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.82-7.71 (4H, m), 7.44 (2H, d), 7.35 (1H, dd), 7.31-7.22 (1H, m), 7.07 (2H, d), 6.91 (1H, t), 4.02-3.89 (2H, m), 3.82-3.72 (4H, m), 3.24-3.15 (4H,m)。	[M+H] ⁺ 496

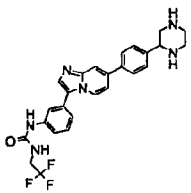
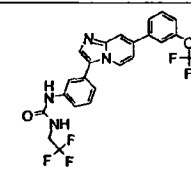
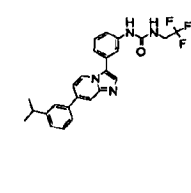
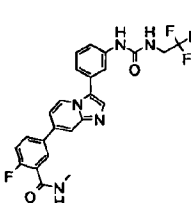
[1792]

288		1-{3-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 3,4-二甲氧基苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.02 (1H, s), 8.58(1H,d), 8.18 (0.5H, s, 甲酸盐), 8.00 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.50-7.35 (5H, m), 7.27 (1H, m), 7.08 (1H, d), 6.92 (1H, t), 4.03-3.86 (5H, m), 3.82 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 471
289		1-{3-[7-(4-甲烷磺酰基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 4-(甲烷磺酰基)苯硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97 (1H, s), 8.68(1H,d), 8.21-8.11 (3H, m), 8.04 (2H, d), 7.86 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.51-7.42 (3H, m), 7.34-7.25 (1H, m), 6.86 (1H, t), 4.02-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 489
290		1-{3-[7-噻唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3 使用 4-溴噻唑	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.28 (1H, d), 8.96(1H, s), 8.63 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.27(1H,s), 7.80 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.64 (1H, dd), 7.50-7.42 (2H, m), 7.32-7.24 (1H, m), 6.86 (1H, t), 4.01-3.90 (2H,m)。	[M+H] ⁺ 418
291		1-(2,2,2-三氟-乙基)-3-{3-[7-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 3-(三氟甲基)苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.98 (1H, s), 8.65 (1H,d), 8.24-8.13 (3H, m), 7.87-7.71 (4H, m), 7.52-7.42 (3H, m), 7.33-7.24 (1H, m), 6.86 (1H, t), 4.02-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 479

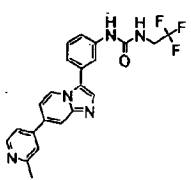
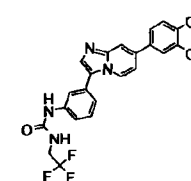
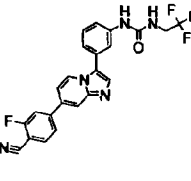
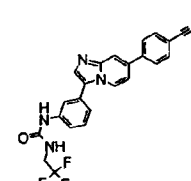
[1793]

292		1-(2,2,2-三氟-乙基)-3-{3-[7-(4-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 4-(三氟甲氧基)苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.05 (1H, s), 8.03-7.96 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.55-7.42 (4H, m), 7.40 (1H, dd), 7.33-7.24 (1H, m), 6.85 (1H, t), 4.02-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ +495
293		1-(2,2,2-三氟-乙基)-3-{3-[7-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4e 使用 I41 - 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-2-三氟甲基-吡啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.30 (1H, d), 8.98(1H,s), 8.70 (1H, d), 8.57 (1H, dd), 8.30 (1H, d), 8.03 (1H,d), 7.88 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.52 (1H, dd), 7.50-7.42 (2H, m), 7.34-7.25 (1H, m), 6.87 (1H, t), 4.03-3.88 (2H, m)。	[M+H] ⁺ +480.11
294		N-[3-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-苯基]-甲烷磺酰胺	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用(3-甲烷磺酰基氨基苯基)硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.89 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.66 (1H, d), 7.92 (1H,s), 7.81 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.65-7.55 (2H, m), 7.54-7.41 (3H, m), 7.34-7.23 (3H, m), 6.87 (1H, t), 4.02-3.89 (2H, m), 3.08 (3H, s)。	[M+H] ⁺ +504
295		1-{3-[7-(3-[N,N-二甲基氨磺酰基氨基]苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 [3-(N,N-二甲基氨磺酰基氨基)苯基]硼酸	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.65 (1H, d), 7.89-7.80 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.55-7.37 (4H, m), 7.37-7.27 (3H, m), 3.96 (2H, q), 2.85 (6H, s)。	[M+H] ⁺ +533

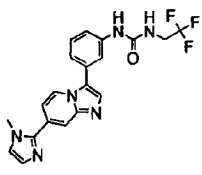
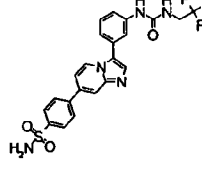
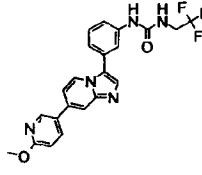
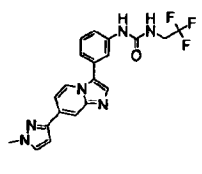
[1794]

296		1-{3-[7-(4-哌嗪-2-基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3 使用 3-(4-氯苯基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯, 程序 D3a	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.67 (1H, d), 8.50 (1H, s), 7.92-7.83 (4H, m), 7.79-7.72 (1H, m), 7.61 (2H, d), 7.50 (1H, t), 7.43-7.29 (3H, m), 4.12 (1H, dd), 3.96 (2H, q), 3.53-3.25 (3H, m), 3.25-2.98 (3H, m)。	[M+H] ⁺ 495
297		1-(2,2,2-三氟-乙基)-3-{3-[7-(3-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 3-(三氟甲氧基)苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.98 (1H, s), 8.64(1H,d), 8.12 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.88(1H,s), 7.83 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.65(1H,t), 7.51-7.39 (4H, m), 7.33-7.24 (1H, m), 6.87 (1H, t), 4.03-3.88 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 495
298		1-{3-[7-(3-异丙基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 3-异丙基苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.98 (1H, s), 8.62 (1H, d), 7.99 (1H, s), 7.84-7.76 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.66(1H,d), 7.50-7.36 (4H, m), 7.36-7.24 (2H, m), 6.86 (1H, t), 4.02-3.89 (2H, m), 3.06-2.96 (1H, m), 1.29 (6H, d)。	[M+H] ⁺ 453
299		2-氟-N-甲基-5-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-苯甲酰胺	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 4-氟-3-(甲基氨基甲酰基)苯硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.98 (1H, s), 8.63 (1H,d), 8.41 (1H, d), 8.08-7.97 (3H, m), 7.81 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.50-7.36 (4H, m), 7.32-7.24 (1H, m), 6.87 (1H, t), 4.01-3.89 (2H, m), 2.83 (3H, d)。	[M+H] ⁺ 486

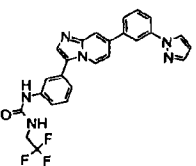
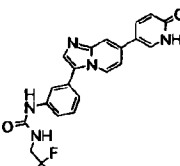
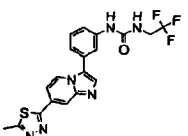
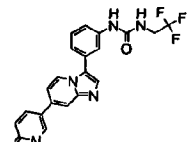
[1795]

300		1-{3-[7-(2-甲基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 2-甲基吡啶-4-硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.31 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.31 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.84 (2H, s), 7.77 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.52-7.40 (3H, m), 7.27 (2H, d), 3.82 (2H, m), 2.58 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 426
301		1-{3-[7-(3,4-二氯-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 3,4-二氯苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.98 (1H, s), 8.63 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.14 (1H, s), 7.89 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.50-7.39 (3H, m), 7.32-7.24 (1H, m), 6.86 (1H, t), 4.02-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 479
302		1-{3-[7-(4-氰基-3-氟-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 4-氰基-3-氟苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97 (1H, s), 8.66 (1H, d), 8.28 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.10-8.01 (1H, m), 7.98 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.55-7.41 (3H, m), 7.34-7.25 (1H, m), 6.86 (1H, t), 4.02-3.88 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 454
303		1-{3-[7-(4-氰基-苯基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 4-氰基苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97 (1H, s), 8.66 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.10 (2H, d), 8.02-7.93 (3H, m), 7.86 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.46 (3H, d), 7.33-7.25 (1H, m), 6.86 (1H, t), 4.01-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 436

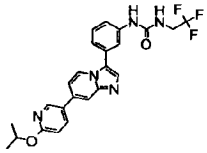
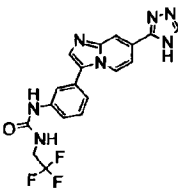
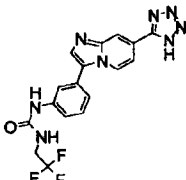
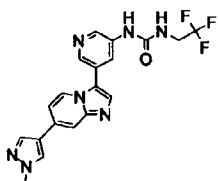
[1796]

304		1-{3-[7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3 使用 2-溴-1-甲基-1H-咪唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.68 (1H, d), 8.39(1H,s), 7.91 (1H, s), 7.84 (1H,s), 7.81 (1H,s), 7.51 (1H, t), 7.43 (1H, d), 7.35 (2H, t), 7.30 (1H, s), 7.15 (1H, s), 4.02-3.89 (5H, m).	[M+H] ⁺ 415
305		4-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-苯磺酰胺	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 4-氨基磺酰基苯基硼酸频那醇酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97 (1H, s), 8.67(1H,d), 8.13 (1H, s), 8.08 (2H, d), 7.94 (2H, d), 7.85 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.51-7.40 (5H, m), 7.33-7.25 (1H, m), 6.85(1H,t), 4.02-3.89 (2H, m).	[M+H] ⁺ 490
306		1-{3-[7-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 2-甲氧基-5-吡啶硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97 (1H, s), 8.70(1H,d), 8.62 (1H, d), 8.23 (1H, dd), 8.03 (1H, s), 7.79 (2H, s), 7.49-7.42 (2H, m), 7.40 (1H, dd), 7.32-7.23 (1H, m), 6.96 (1H, d), 6.86(1H,t), 4.02-3.88 (5H, m).	[M+H] ⁺ 442
307		1-{3-[7-(1-甲基-1H-咪唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3 使用 3-碘-1-甲基-1H-吡唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.60 (1H, d), 7.98 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.69(1H,d), 7.57-7.46 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.32 (1H, d), 6.82 (1H, d), 4.03-3.89 (5H, m).	[M+H] ⁺ 415

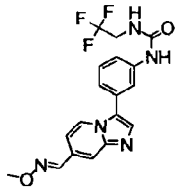
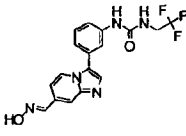
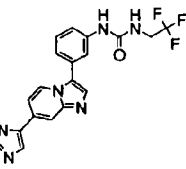
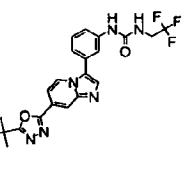
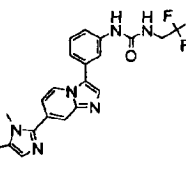
[1797]

308		1-{3-[7-(3-(2,2,2-三氟-乙基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-1H-吡唑	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.19 (1H, s), 8.75(1H,d), 8.66 (1H, d), 8.29 (2H, s), 8.18 (1H, s), 7.97-7.88 (1H, m), 7.87-7.76 (4H, m), 7.64 (1H, t), 7.49 (1H, dd), 7.48-7.42 (2H, m), 7.33-7.24 (1H, m), 7.10 (1H, t), 6.60 (1H, t), 4.02-3.87 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 477
309		1-{3-[7-(6-氧代-1,6-二氢-吡唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 11.97 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 7.90(1H,s), 7.78 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.49-7.39 (2H, m), 7.31 (1H, dd), 7.28-7.21 (1H, m), 6.84 (1H, t), 6.47 (1H, d), 4.02-3.88 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 428
310		1-{3-[7-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.98 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.23 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.77(1H,s), 7.60 (1H, dd), 7.56-7.42 (2H, m), 7.30 (1H, d), 6.86(1H,t), 4.02-3.88 (2H, m), 2.82 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 433
311		1-{3-[7-(1-异丙基-6-氧代-1,6-二氢-吡唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.98 (1H, s), 8.57(1H, d), 8.22 (1H, d), 8.04-7.94 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.77(1H,s), 7.50-7.35 (3H, m), 7.26 (1H, d), 6.88 (1H, t), 6.52 (1H, d), 5.18-5.08	[M+H] ⁺ 470

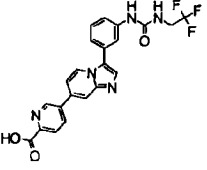
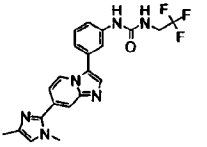
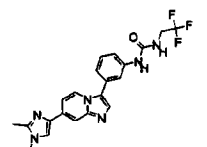
[1798]

			硼酸, 程序 S 在步骤 2 中使用 2-溴丙烷	(1H, m), 4.02-3.89 (2H, m), 1.42 (6H,d)。	
312		1-{3-[7-(6-异丙氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 2-甲氧基-5-吡啶硼酸, 程序 S 在步骤 2 中使用 2-溴丙烷	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97 (1H, s), 8.68(1H,d), 8.61 (1H, d), 8.20 (1H, dd), 8.01 (1H, s), 7.79 (2H, s), 7.45 (2H, d), 7.39 (1H, dd), 7.31-7.23 (1H, m), 6.92-6.81 (2H, m), 5.38-5.28 (1H, m), 4.01-3.89 (2H, m), 1.34 (6H,d)。	[M+H] ⁺ 470
313		1-{3-[7-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 AA	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.67 (1H, d), 8.54(1H,s), 8.32 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.79(1H, s), 7.70 (1H, d), 7.53-7.48 (1H, m), 7.44 (1H,d), 7.34(1H,d), 3.96 (2H, q)。	[M+H] ⁺ 402
314		1-{3-[7-(1H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 AC	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.96 (1H, s), 8.69 (1H,d), 8.22 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.74(1H,s), 7.63 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.47 (1H, t), 7.29 (1H, d), 6.85 (1H, t), 4.01-3.90 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 403
315		1-{5-[7-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-吡啶-3-基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 B, 程序 B1c 使用 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡啶, B2, B3a 使用 I28 1-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-吡啶-3-基]-3-(2,2,2-三	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.60-8.50 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.30-8.20 (1H, m), 8.20-8.14 (1H, m), 8.04-7.96 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.32 (1H, d), 4.04-3.90 (5H, m)。	[M+H] ⁺ 416

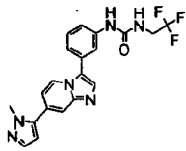
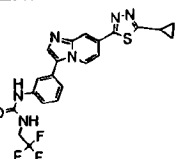
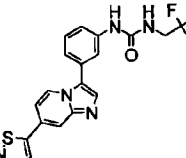
[1799]

			氟-乙基)-脲		
316		1-{3-[7-(甲氧基亚氨基-甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 SGI 使用甲氧基胺盐酸盐	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.54 (1H, d), 8.21 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.49 (1H, t), 7.42 (2H, d), 7.31(1H,d), 4.00 (3H, s), 3.95 (2H, q)。	[M+H] ⁺ 392
317		1-{3-[7-(羟基亚氨基-甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 SGI 使用羟胺盐酸盐	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.55 (1H, d), 8.20(1H, s), 7.84-7.79 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.55-7.45 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.32(1H, d), 3.95 (2H, q)。	[M+H] ⁺ 378
318		1-{3-[7-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3 , 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3 使用 5-溴-1-甲基-1H-咪唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.65 (1H, d), 7.91-7.85 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.40 (1H, d), 7.37-7.29 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 4.02-3.86 (5H, m)。	[M+H] ⁺ 415
319		1-{3-[7-(5-叔丁基-1,3,4-噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	除了使用吡啶和甲苯磺酰氯来闭合噁二唑环以外, 以与实例 329 中描述相似的方式来合成(程序 AN)。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.74 (1H, d), 8.28(1H,s), 7.93-7.88 (1H, m), 7.88-7.82 (1H, m), 7.63 (1H, d), 7.52 (1H, t), 7.44(1H,d), 7.35 (1H, d), 3.96 (2H, q), 1.55 (9H,s)。	[M+H] ⁺ 459
320		1-{3-[7-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3 , 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.68 (1H, d), 7.85 (2H, d), 7.80 (1H, s), 7.51 (1H, t), 7.43(1H,d), 7.38-7.28 (2H, m), 6.92 (1H, s), 3.95 (2H, q), 3.79 (3H, s), 2.36 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 429

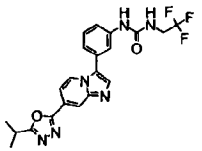
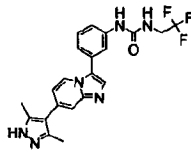
[1800]

			序 E2 和程序 E3 使用 2-溴-1,5-二 甲基-1H-咪唑		
321		5-(3-{3-[3-(2,2,2-三 氟-乙基)-脲基]-苯 基}-咪唑并[1,2-a]吡 啶-7-基)-吡啶-2-甲 酸	一般路径 A, 程 序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四 甲基-[1,3,2]二氧 硼戊环-2-基)-苯 基]-3-(2,2,2-三 氟-乙基)-脲, 程 序 A4e 使用 I42 5-(4,4,5,5-四甲 基-[1,3,2]二氧硼 戊环-2-基)-吡啶 -2-甲酸甲酯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.23 (1H, d), 9.07(1H,s), 8.70 (1H, d), 8.46 (1H, dd), 8.26 (1H, s), 8.15 (1H,d), 7.88 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.52 (1H, dd), 7.50-7.42 (2H, m), 7.34-7.25 (1H, m), 6.95 (1H, s), 4.02-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 456.1
322		1-{3-[7-(1,4-二甲 基-1H-咪唑-2-基)- 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]- 苯基}-3-(2,2,2-三氟- 乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四 甲基-[1,3,2]二氧 硼戊环-2-基)-苯 基]-3-(2,2,2-三 氟-乙基)-脲, 程 序 E2 和程序 E3 使用 2-溴-1,4-二 甲基-1H-咪唑, 以 PdCl ₂ (dppf)代 替 Pd(OAc) ₂ 和 SPHOS	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.66 (1H, d), 7.90-7.76 (3H, m), 7.50(1H,t), 7.43 (1H, d), 7.33 (2H, d), 7.02-6.95 (1H, m), 3.95 (2H, q), 3.86 (3H, s), 2.26 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 429
323		1-{3-[7-(1,2-二甲 基-1H-咪唑-4-基)- 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]- 苯基}-3-(2,2,2-三氟- 乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四 甲基-[1,3,2]二氧 硼戊环-2-基)-苯 基]-3-(2,2,2-三 氟-乙基)-脲, 程 序 E2 和程序 E3 使用 4-溴-1,2-二 甲基-1H-咪唑, 以 PdCl ₂ (dppf)代 替 Pd(OAc) ₂ 和 SPHOS	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.54 (1H,d), 7.93 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.60(1H,s), 7.48 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.36(1H,d), 7.31 (1H, d), 3.95 (2H, q), 3.71 (3H, s), 2.46 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 429

[1801]

324		1-{3-[7-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 7.87 (1H, d), 7.06(1H,s), 7.03-7.02 (1H, m), 6.98 (2H, d), 6.77 (1H, d), 6.69(1H,t), 6.64-6.49 (2H, m), 6.37 (1H, dd), 5.78 (1H, d), 3.22 (3H, s), 3.15 (2H,q)。	[M+H] ⁺ 415
325		1-{3-[7-(5-环丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3 使用 2-溴-5-环丙基-[1,3,4]-噻二唑, 以 PdCl ₂ (dppf)代替 Pd(OAc) ₂ 和 SPHOS	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.69 (1H, d), 8.13 (1H, s), 7.85 (2H, s), 7.64 (1H, dd), 7.51 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.34 (1H, d), 3.96 (2H,q), 2.62-2.53 (1H, m), 1.42-1.31 (2H, m), 1.26-1.17 (2H,m)。	[M+H] ⁺ 459
326		1-{3-[7-(3-甲基-异噻唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3 使用 5-溴-3-甲基-异噻唑, 以 PdCl ₂ (dppf)代替 Pd(OAc) ₂ 和 SPHOS	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.66 (1H, d), 7.95(1H, s), 7.85 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.62(1H,s), 7.50 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.37-7.27 (2H, m), 3.96 (2H, q), 2.55 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 432

[1802]

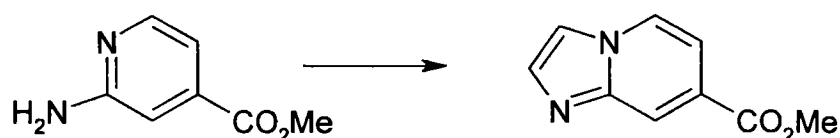
327		1-{3-[7-(5-异丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	以与实例 329 相似的方式在步骤 D 中使用原丙酸三乙酯来合成	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.73 (1H, d), 8.26(1H,s), 7.89 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.64-7.54 (2H, m), 7.51 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.33 (1H, d), 3.96 (2H, q), 3.44-3.35 (1H, m), 1.50 (6H,d)。	[M+H] ⁺ 445
328		1-{3-[7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4d 使用 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑, 使用 Fu 氏催化剂	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.64 (1H, d), 8.21 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.56(1H,s), 7.49 (1H, t), 7.40 (1H,d), 7.32(1H,d), 7.15 (1H, d), 3.95 (2H, q), 2.39 (6H, s)。	[M+H] ⁺ 429

[1803] 实例 329

[1804] 1-{3-[7-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1805] 步骤 (a): 咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯

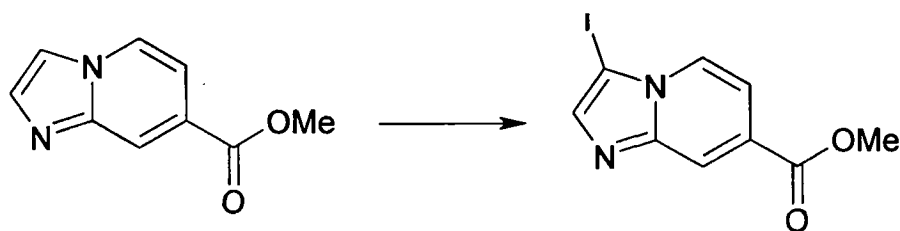
[1806]



[1807] 向 2-氨基吡啶-4-甲酸甲酯 (10.0g, 66mmol, 1.0 当量) 于 EtOH (150ml) 中的溶液中添加 NaHCO₃ (11.1g, 132mmol, 2.0 当量), 接着添加氯乙醛 (13.0ml, 99mmol, 1.5 当量)。将混合物回流 2 小时。在减压下移除溶剂且将粗混合物在水与 EtOAc 之间分溶。将所得沉淀物以 Et₂O 洗涤且自 MeOH/Et₂O 中再结晶以提供 8.4g 产物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 8.66 (1H, d), 8.16 (2H, s), 7.80 (1H, s), 7.33 (1H, d), 3.90 (3H, s)。MS: [M+H]⁺ 177。

[1808] 步骤 (b) 3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯

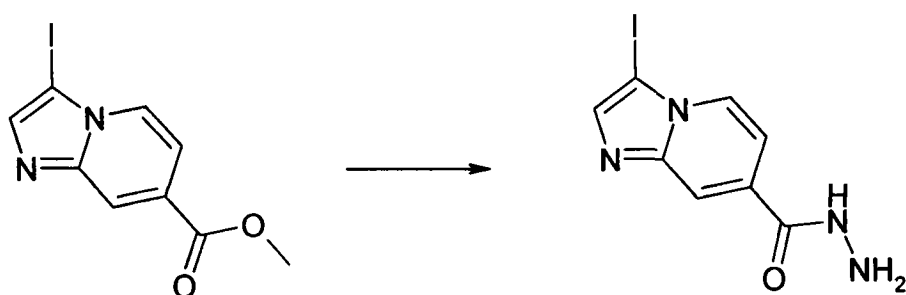
[1809]



[1810] 向咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯(3.8g, 21.6mmol, 1.0当量)于DMF(20ml)中的溶液中添加N-碘琥珀酰亚胺(5.8g, 26mmol, 1.2当量)且在室温下搅拌所得混合物2小时。将棕色浆液以水、10% w/v 硫代硫酸钠和碳酸钠(1M)稀释且通过过滤移除所得白色固体、以乙醚洗涤且干燥以提供4.7g产物。MS:[M+H]⁺ 303; ¹H NMR(400MHz, Me-d³-OD): 8.44(1H, d), 8.25(1H, s), 7.88(1H, s), 7.61(1H, dd), 3.95(3H, s)。

[1811] 步骤(c) 3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酰肼

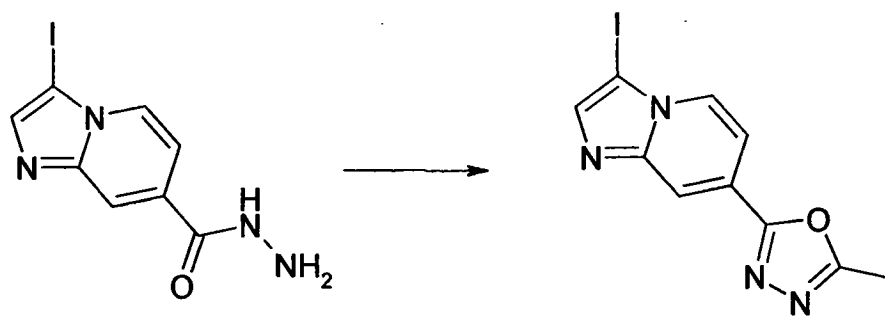
[1812]



[1813] 向3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸甲酯(0.4g, 1.32mmol)于MeOH(6ml)中的悬浮液中添加水合肼(0.25ml, 5.28mmol)。将混合物回流4小时, 随后再添加水合肼(0.25ml, 5.28mmol), 加热混合物过夜, 使其冷却, 滤出固体且以MeOH洗涤且干燥以提供0.36g产物。MS:[M+H]⁺303。

[1814] 步骤(d) 3-碘-7-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶

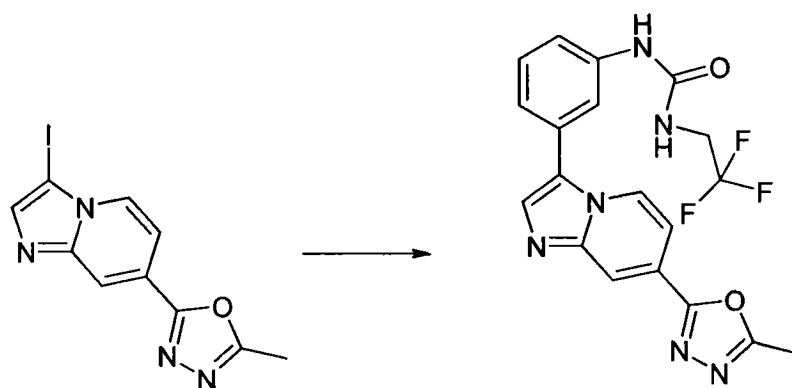
[1815]



[1816] 将3-碘-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酰肼(0.18g, 0.59mmol)以原乙酸三乙酯(3ml)和浓H₂SO₄(1滴)处理。在80℃下加热混合物过夜, 使其冷却, 滤出固体且以EtOH洗涤且干燥以提供0.165g产物。MS:[M+H]⁺327。

[1817] 步骤(e) 1-[3-[7-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1818]



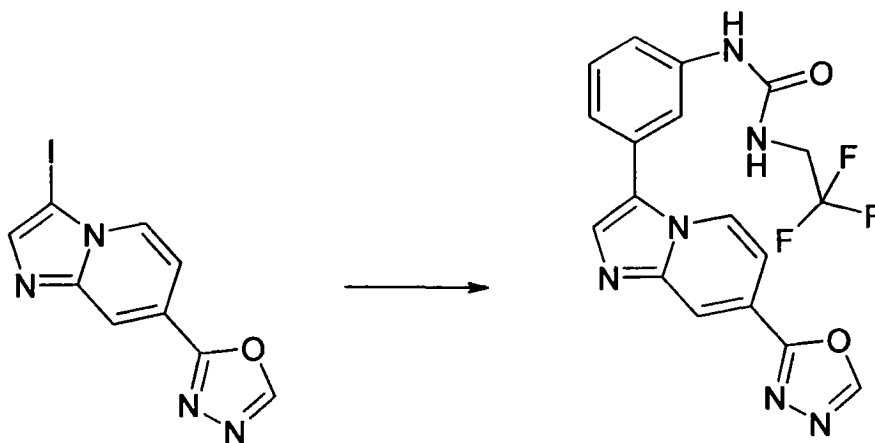
[1819] 向 3-碘-7-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶 (0.165g, 0.5mmol) 于 DME(10ml) 中的溶液中添加 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6) (0.226g, 0.65mmol) 和 2M Na_2CO_3 (3.4ml) [反应通过使 N_2 鼓泡穿过来脱气], 接着添加四(三苯膦)钯 (0) (45mg, 0.039mmol)。在 80°C 下加热混合物过夜, 接着以水稀释且以 EtOAc 萃取。将有机层以盐水洗涤, 干燥且在减压下浓缩。将残余物以 MeOH 湿磨, 过滤, 相继以 MeOH、EtOAc 和乙醚洗涤固体且干燥以提供 24mg 产物。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 417$

[1820] ^1H NMR(400MHz, $\text{Me}-d^3\text{-OD}$): 8.74(1H, d), 8.27(1H, s), 7.87(2H, d), 7.62(1H, d), 7.52(1H, t), 7.48-7.39(1H, m), 7.39-7.31(1H, m), 3.96(2H, q), 2.69(3H, s)。

[1821] 实例 330

[1822] 1-[3-(7-[1,3,4]噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1823]



[1824] 如以上在实例 329 中所述在步骤 d 中使用原甲酸三乙酯来制备 1-[3-(7-[1,3,4]噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲。

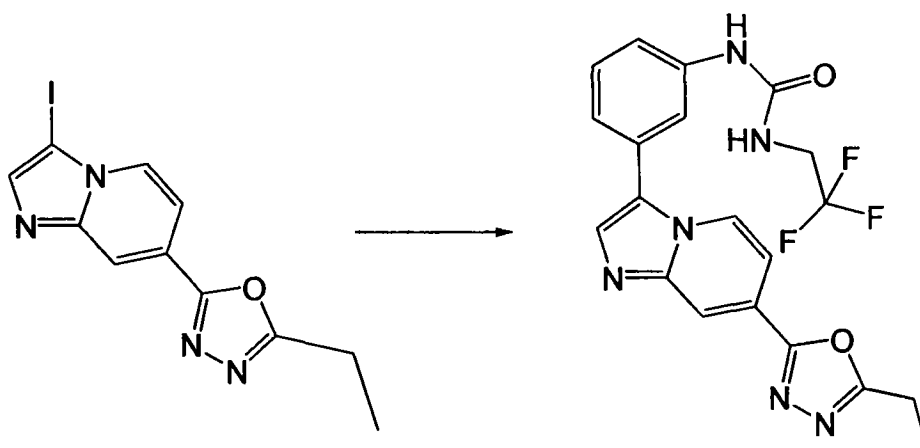
[1825] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ 403$

[1826] ^1H NMR(400MHz, $\text{Me}-d^3\text{-OD}$): 9.11(1H, s), 8.76(1H, d), 8.34(1H, s), 7.89(2H, d), 7.67(1H, dd), 7.52(1H, t), 7.45(1H, d), 7.36(1H, d), 3.96(2H, q)。

[1827] 实例 331

[1828] 1-[3-(7-(5-乙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1829]



[1830] 如以上在实例 329 中所述在步骤 d 中使用原丙酸三乙酯来制备 1-{3-[7-(5-乙基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲。

[1831] MS : $[M+H]^+ 431$

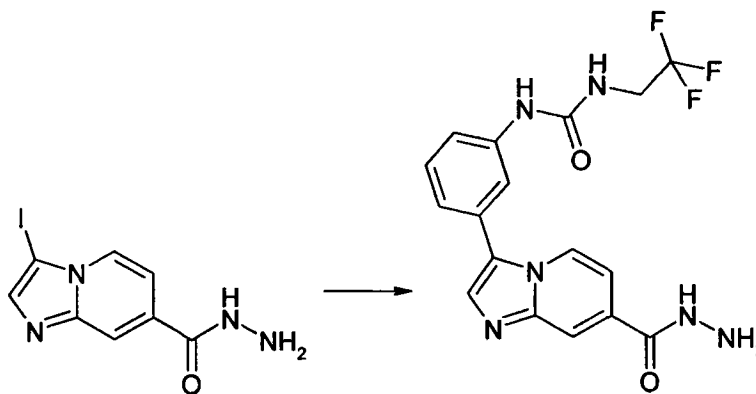
[1832] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : 8.98 (1H, s), 8.72 (1H, d), 8.21 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.57-7.43 (3H, m), 7.30 (1H, d), 6.86 (1H, t), 4.03-3.88 (2H, m), 2.99 (2H, q), 1.37 (3H, t)。

[1833] 实例 332

[1834] 1-{3-[7-(4-甲基-5-硫代-4,5-二氢-1H-[1,2,4] 三唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1835] 步骤 (a) 1-[3-(7-胍基羰基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

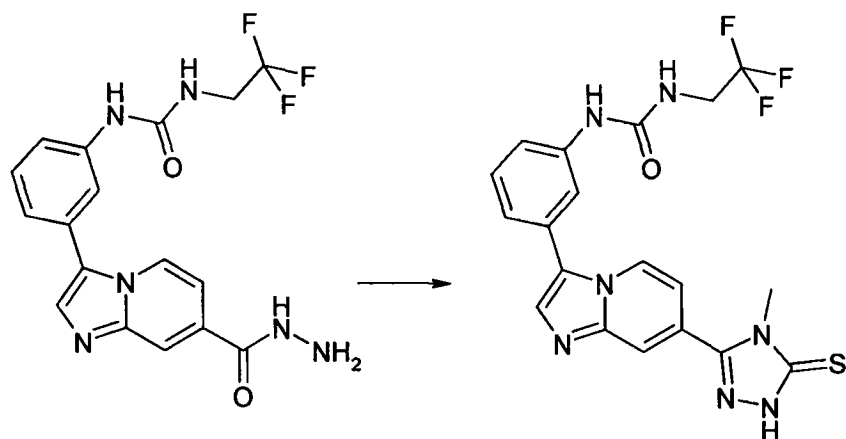
[1836]



[1837] 程序如 B3a 中描述。

[1838] 步骤 (b) 1-{3-[7-(4-甲基-5-硫代-4,5-二氢-1H-[1,2,4] 三唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1839]



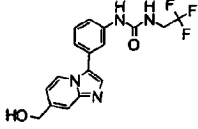
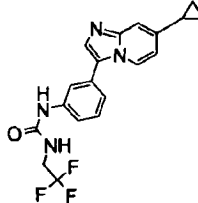
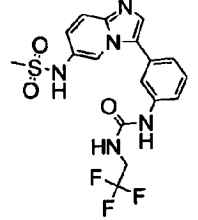
[1840] 在 70℃下,将 1-[3-(7-肼基羰基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (90mg, 0.23mmol) 和异硫氰酸甲酯 (17mg, 0.23mmol) 在 EtOH(3ml) 中加热 18 小时。使反应混合物冷却且将形成的沉淀物滤出以得到产物 (34mg)。MS: [M+H]⁺447

[1841] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d⁶): 14.04 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.14 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.56-7.40 (2H, m), 7.36-7.24 (2H, m), 6.88 (1H, t), 4.02-3.88 (2H, m), 3.70 (3H, s)。

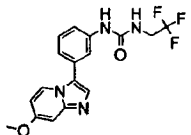
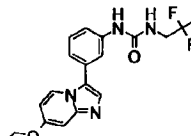
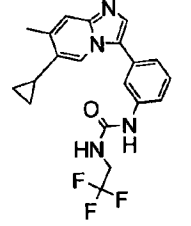
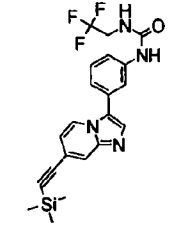
[1842] 实例 333 至 384

[1843] 通过遵循如上所述的方法,制备在下表中阐明的实例 333 至 384 的化合物。

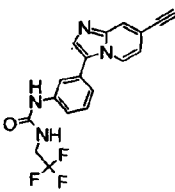
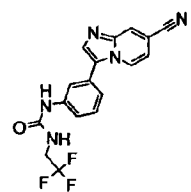
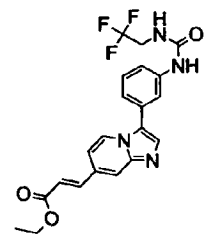
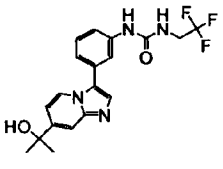
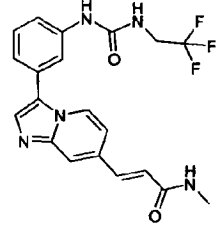
[1844]

实例编号	结构	化学名称	方法	NMR 数据	MS 数据
333		1-[3-(7-羟基甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	程序 SGA, 程序 SGA3a 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6)。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.74 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.56 (1H, t), 7.49-7.40 (2H, m), 7.36 (1H, d), 3.95 (2H, q), 3.68 (2H, s)。	[M+H] ⁺ 365
334		1-[3-(7-环丙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	程序 SGH	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.50 (1H, d), 8.28 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.54-7.32 (3H, m), 7.28 (1H, d), 6.88 (1H, d), 3.94 (2H, q), 3.38-3.26 (6H, m), 2.18-2.06 (1H, m), 1.25-1.11 (2H, m), 0.98-0.86 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 375
335		N-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-甲烷磺酰胺	程序 SGB	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.57 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.86 (1H, t), 7.74 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.45-7.34 (2H, m), 7.30 (1H, d), 3.95 (2H, q), 3.03 (3H, s), 2.67 (1H, s)。	[M+H] ⁺ 428

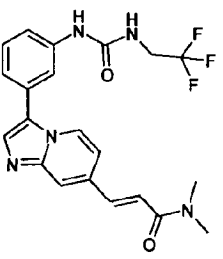
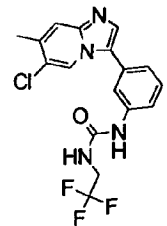
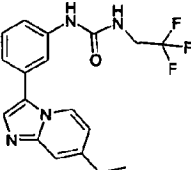
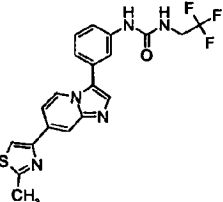
[1845]

336		1-[3-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	程序 SGA, 程序 SGA3a 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6)	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.43 (1H, d), 8.39 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.45 (1H, t), 7.38 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.03 (1H, d), 6.83 (1H, dd), 4.03-3.87 (5H, m)。	[M+H] ⁺ 365
337		1-[3-(7-乙氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	程序 SGA, 程序 SGA3a 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.92 (1H, s), 8.39 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.45-7.37 (2H, m), 7.22-7.15 (1H, m), 6.99 (1H, d), 6.83 (1H, t), 6.68 (1H, dd), 4.13 (2H, q), 3.98-3.88 (2H, m), 1.38 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 379
338		1-[3-(6-环丙基-7-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 SGC	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.24 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.47 (2H, d), 7.35 (1H, d), 7.33-7.22 (2H, m), 4.02-3.87 (2H, m), 1.99-1.90 (1H, m), 1.05-0.96 (2H, m), 0.75-0.66 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 389
339		1-(2,2,2-三氟-乙基)-3-[3-(7-三甲基硅烷基乙炔基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-脲	一般程序 SGD, 程序 SGD4a 使用三甲基硅烷基乙炔	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.52 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.29 (1H, d), 6.98 (1H, d), 3.95 (2H, q), 0.28 (9H, s)。	[M+H] ⁺ 431

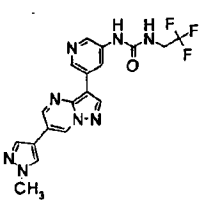
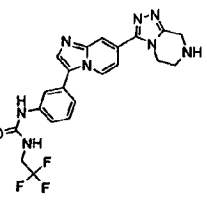
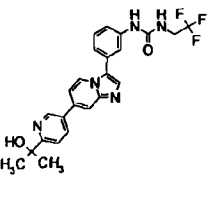
[1846]

340		1-[3-(7-乙炔基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般程序 SGD; 程序 SGD4a 使用三甲基硅烷基乙炔	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.53 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.01 (1H, dd), 3.95 (2H, q), 3.83 (1H, s).	[M+H] ⁺ 359
341		1-[3-(7-氰基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 SGE	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.70 (1H, d), 8.18 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.84 (1H, t), 7.51 (1H, t), 7.47-7.38 (1H, m), 7.37-7.28 (1H, m), 7.19 (1H, dd), 3.95 (2H, q).	[M+H] ⁺ 360
342		(E)-3-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-丙烯酸乙酯	程序 SGG, 步骤 G1 和 G2	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.57 (1H, d), 7.86-7.71 (4H, m), 7.49 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.37-7.27 (2H, m), 6.67 (1H, d), 4.29 (2H, q), 3.95 (2H, q), 1.36 (3H, t).	[M+H] ⁺ 433
343		1-{3-[7-(1-羟基-1-甲基-乙基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	程序 SGF	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.57 (1H, d), 8.22 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.77 (2H, d), 7.49 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.25 (1H, dd), 3.95 (2H, q), 1.61 (6H, s).	[M+H] ⁺ 393
344		(E)-N-甲基-3-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲基]-苯基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-丙烯酰胺	程序 SGG, 步骤 SGG4 使用甲胺	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.55 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.79-7.75 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.40 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.24 (1H, d), 6.71 (1H, d), 3.95	[M+H] ⁺ 418

[1847]

				(2H, q), 2.89 (3H, s)。	
345		(E)-N,N-二甲基-3-(3-{3-[3-(2,2,2-三氟-乙基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-丙烯酰胺	程序 SGG, 步骤 SGG4 使用二甲胺	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.55 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.81-7.76 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.45-7.35 (2H, m), 7.32-7.21 (2H, m), 3.95 (2H, q), 3.28 (3H, s), 3.09 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 432
346		1-[3-(6-氯-7-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 SGA, 程序 SGA3a 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6)	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.59 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.52-7.43 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.28 (1H, d), 4.02-3.87 (2H, m), 2.50 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 383
347		1-[3-(7-乙基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	程序 SGA, 程序 SGA3a 使用 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (I6)。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.43 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.33 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.59-7.47 (2H, m), 7.43 (1H, dd), 7.33-7.24 (1H, m), 7.12 (1H, t), 4.02-3.87 (2H, m), 2.88 (2H, q), 1.29 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 363
348		1-{3-[7-(2-甲基-噻唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3d 使用 4-溴-2-甲基噻唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.60 (1H, d), 8.20 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.60-7.45 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.32 (1H, d), 3.95 (2H, q), 2.80 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 432

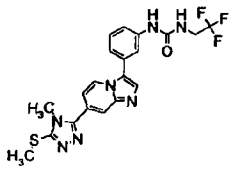
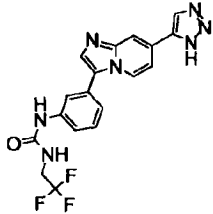
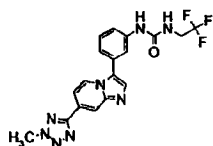
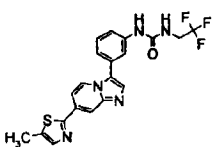
[1848]

349		1-({5-[6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-吡啶并[1,5-a]咪唑-3-基]-吡啶-3-基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	制备 K, 制备 L 使用 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-1H-吡啶和 A3b 中描述的条件, 分别以 PdCl ₂ dppf、K ₃ PO ₄ 、二噁烷:H ₂ O (4:1 v/v) 替代四(三苯膦)钯(0)、2M Na ₂ CO ₃ 和 DME, 制备 M, 制备 N 使用 I28 和 A3b 中描述的条件。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.48 (1H, s), 9.10 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.12 (1H, s), 6.94 (1H, s), 3.93 (5H, s)。	[M+H] ⁺ 417
350		1-({3-[7-(5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲)盐酸盐	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3d 使用 3-溴-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7(8H)-甲酸叔丁酯, 程序 D3a	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9.02 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.64-7.56 (1H, m), 7.48-7.38 (2H, m), 4.85-4.83 (2H, m), 4.76-4.71 (2H, m), 3.96 (2H, m), 3.87 (2H, t)。	[M+H] ⁺ 457
351		1-({3-[7-[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 AQ	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.03-8.94 (2H, m), 8.65 (1H, d), 8.25 (1H, dd), 8.10 (1H, s), 7.86-7.74 (3H, m), 7.50-7.39 (3H, m), 7.33-7.24 (1H, m), 6.86 (1H, t), 5.29 (1H, s), 4.03-3.89 (2H, m), 1.50 (6H, s)。	[M+H] ⁺ 470

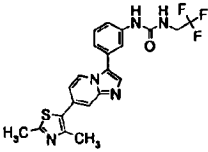
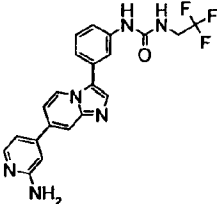
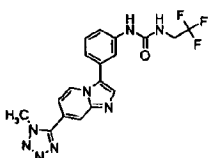
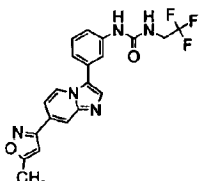
[1849]

352		1-{3-[7-(3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3b 使用 3-氨基-4-溴-1-甲基吡唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.53 (1H, d), 7.81 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.38 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.24-7.16 (1H, m), 3.95 (2H, q), 3.77 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 430
353		1-{3-[7-(5-硫代-4,5-二氢-[1,3,4]噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	实例 332 步骤 A, 程序 AL。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.04 (1H, s), 8.62 (1H, d), 7.82 (2H, s), 7.70 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.52-7.42 (1H, m), 7.42-7.34 (1H, m), 7.27 (1H, d), 6.93 (1H, t), 4.02-3.88 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 435
354		1-{3-[7-(5-甲基硫烷基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	实例 332 步骤 A, 程序 AM	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.98 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.24 (1H, s), 7.99-7.93 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.56-7.43 (3H, m), 7.30 (1H, d), 6.86 (1H, t), 4.01-3.89 (2H, m), 2.82 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 449
355		1-{3-[7-(5-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3c 使用 3-氨基-4-溴-2-甲基吡唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.53 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.38 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 3.95 (2H, q), 3.71 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 430
356		1-{3-[7-(3,5-二甲基-3H-咪唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.99 (1H, s), 8.60 (1H, d), 7.81 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.65 (2H, s), 7.50-7.41 (2H, m), 7.31-7.23	[M+H] ⁺ 429

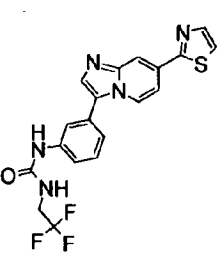
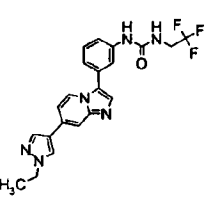
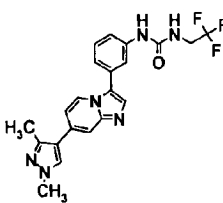
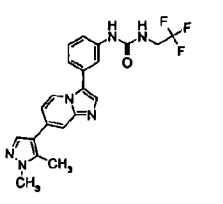
[1850]

			乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3a 使用 5-碘-1,4-二甲基-1H-咪唑 且 以 PdCl ₂ dppf 替代和 Pd(OAc) ₂ 和 S-PHOS。	(1H, m), 7.04(1H, dd), 6.86 (1H,t), 4.01-3.89 (2H, m), 3.64 (3H, s), 2.20 (3H, s)。	
357		1-{3-[7-(4-甲基-5-甲基硫烷基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	程序 AE	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.06 (1H,s), 8.69 (1H,d),8.19(1H,s),8.05(1H, s), 7.89 (1H,s), 7.78 (1H,s), 7.54-7.42 (2H, m), 7.37(1H, dd), 7.29(1H,d), 6.95 (1H, t), 4.02-3.88 (2H, m), 3.74 (3H, s), 2.69 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 462
358		1-{3-[7-(3H-[1,2,3]三唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 AF	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.66 (1H,d), 8.43-8.32 (1H, m), 8.12 (1H, s), 7.83 (1H,s), 7.76 (1H,s),7.57(1H,d),7.50(1H,t), 7.43 (1H, d), 7.33 (1H,d),3.96(2H, q)-	[M+H] ⁺ 402
359		1-{3-[7-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 AI	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.98 (1H, s), 8.73 (1H,d),8.27(1H, s), 7.89(1H, s), 7.76 (1H, s), 7.58 (1H, dd), 7.55-7.42 (2H, m), 7.30 (1H,d),6.86(1H, t), 4.48 (3H, s), 4.02-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 417
360		1-{3-[7-(5-甲基-噻唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3d 使用 2-	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.63 (1H, d), 8.09 (1H,s), 7.88-7.80 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.67-7.59 (1H, m), 7.55(1H, dd), 7.49 (1H, t), 7.45-7.38 (1H,m),	[M+H] ⁺ 432

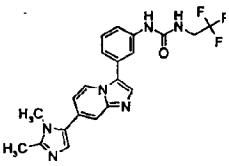
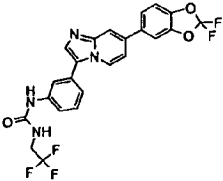
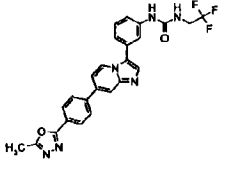
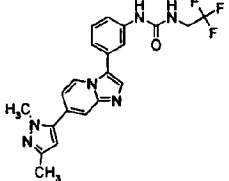
[1851]

			氯-5-甲基-噻唑	7.37-7.28 (1H, m), 3.96 (2H, q), 2.58 (3H, s)。	
361		1-{3-[7-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3d 使用 5-溴-2,4-二甲基-1,3-噻唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.63 (1H,d), 8.21 (2H,s), 7.85(1H, s), 7.78(1H,s), 7.69 (1H,s), 7.49 (1H,t), 7.40(1H, d), 7.32(1H,d), 7.14 (1H, d), 3.95 (2H, q), 2.72 (3H, s), 2.55 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 446
362		1-{3-[7-(2-氨基-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3d 使用 (4-碘-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯, 程序 D3a。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.70 (1H, d), 8.23 (1H,s), 8.05-7.96 (2H, m), 7.92-7.86 (1H, m), 7.82 (1H,s), 7.51(1H, t), 7.43-7.30 (3H, m), 7.11(1H,dd), 7.08 (1H, s), 3.96 (2H, q)。	[M+H] ⁺ 427
363		1-{3-[7-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	如程序 AI 步骤 4 和 5 中所描述来制备, 但以 7-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (程序 AI, 步骤 3) 替代 7-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.79 (1H, d), 8.19 (1H,s), 7.95-7.85 (2H, m), 7.58-7.46 (2H, m), 7.43 (1H,d), 7.40-7.32 (1H, m), 4.35 (3H, s), 4.00-3.90 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 417
364		1-{3-[7-(5-甲基-异噁唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 AG	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.68 (1H, d), 8.08 (1H,s), 7.84(2H, d), 7.54-7.46 (1H, m), 7.42 (2H, d), 7.34 (1H, d), 6.88 (1H,s), 3.96(2H, q), 2.39 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 416

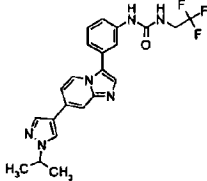
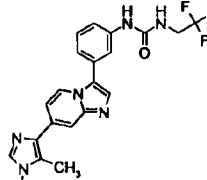
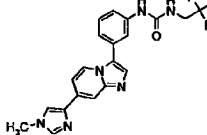
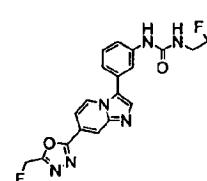
[1852]

365		1-[3-(7-噻唑-2-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3d 使用 2-溴噻唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.68 (1H, d), 8.22 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.87-7.83 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.51 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.35 (1H, d), 3.96 (2H, q)。	[M+H] ⁺ 418
366		1-{3-[7-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.55 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.35-7.23 (2H, m), 4.27 (2H, q), 3.95 (2H, q), 1.53 (3H, t)。	[M+H] ⁺ 429
367		1-{3-[7-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 1,3,5-三甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.57 (1H, d), 7.96 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.16 (1H, dd), 4.02-3.86 (5H, m), 2.49 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 429
368		1-{3-[7-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 1,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.59 (1H, d), 7.86-7.79 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.15 (1H, dd), 4.02-3.86 (5H, m), 2.54 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 429

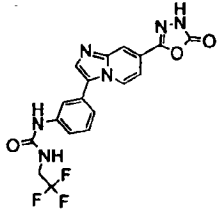
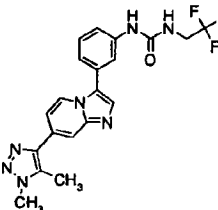
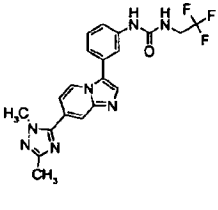
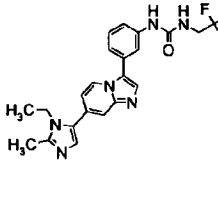
[1853]

369		1-{3-[7-(2,3-二甲基-3H-咪唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A·步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3d 使用 5-溴-1,2-二甲基-1H-咪唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.64 (1H,d), 7.85 (1H,s), 7.75(1H,s), 7.67(1H,s), 7.50 (1H, t), 7.40 (1H,d), 7.33(1H, d), 7.18-7.10 (2H, m), 3.95 (2H, q), 3.74 (3H, s), 2.49 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 429
370		1-{3-[7-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.08 (1H,s), 8.62 (1H, d), 8.05(1H,s), 7.99(1H,d), 7.86-7.78 (2H,m), 7.73(1H,dd), 7.54 (1H, d), 7.45 (2H,d), 7.39(1H, dd), 7.31-7.23 (1H,m), 6.98 (1H, s), 4.01-3.88 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 491
371		1-(3-{7-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4b 使用 4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基硼酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.12 (1H,s), 8.67 (1H,d), 8.18-8.05 (5H, m), 7.84(1H,s), 7.81(1H,s), 7.51-7.42 (3H, m), 7.32-7.25 (1H, m), 7.02 (1H, s), 4.01-3.90 (2H, m), 2.62 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 493
372		1-{3-[7-(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	一般路径 A: 程序 A1, 程序 A2, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2, 程序 E3c 使用 5-氯-1,3-二甲基吡唑。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-cfe): 9.01 (1H, s), 8.61 (1H,d), 8.16(2H,s), 7.83(1H,s), 7.81 (1H, s), 7.78 (1H,s), 7.50-7.42 (2H, m), 7.31-7.23 (1H, m), 7.14 (1H, dd), 6.90 (1H,t), 6.38(1H, s), 4.02-3.92 (2H, m), 3.90 (3H, s), 2.20 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 429

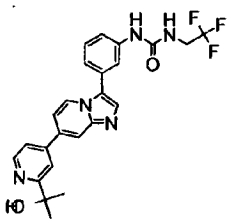
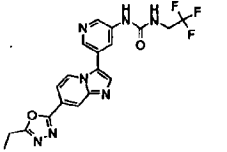
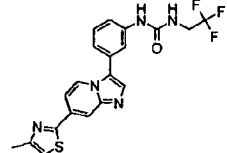
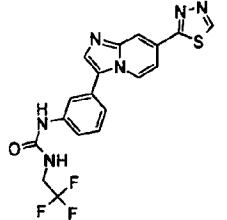
[1854]

373		1-{3-[7-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	一般路径 A: 程序 A1, 程序 A2, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 A4 使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑和程序 E3c 中描述的条件, 程序 S 步骤 2 (不添加 NaI) 使用 2-碘丙烷。	¹ H NMR (400 MHz, Me-cf ₃ -OD): 8.57 (1H,d), 8.30 (1H, s), 8.26(1H,s),8.03(1H,s), 7.84 (1H,s), 7.81 (1H,s),7.72(1H,s),7.49(1H,t), 7.44-7.33 (2H,m),7.31(1H,d), 4.61 (1H, septet), 3.95 (2H, dd), 1.57 (6H, d)。	[M+H] ⁺ 443
374		1-{3-[7-(1,5-二甲基-1H-咪唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 AK	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97 (1H, s), 8.57 (1H,d), 7.77-7.71 (4H, m), 7.47-7.42 (3H, m), 7.26 (1H, dt), 6.85(1H, t), 4.01-3.89 (2H, m), 3.63 (3H, s), 2.48 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 429
375		1-{3-[7-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3c 使用 4-碘-1-甲基-1H-咪唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.56 (1H, d), 7.96 (1H, s), 7.80 (1H, s),7.75(1H,s), 7.70 (1H, s), 7.68 (1H,s),7.49(1H, t), 7.45-7.36 (2H,m),7.31(1H,d), 3.95 (2H, q), 3.83 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 415
376		1-{3-[7-(5-氟甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 AO	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.77 (1H, d), 8.36 (1H,s),7.92(1H,s),7.87(1H,s), 7.67 (1H,d), 7.52 (1H,t), 7.49-7.47 (1H, m), 7.45 (1H,d),7.37(1H,t), 4.00-3.89 (4H, m)。	[M+H] ⁺ 435

[1855]

377		1-{3-[7-(5-氧代-4,5-二氢-[1,3,4]噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 AP	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.80-12.73 (1H, m), 8.97(1H,s), 8.66 (1H, d), 7.98 (1H,s), 7.92(1H, s), 7.75(1H,s), 7.54-7.44 (2H, m), 7.32(1H.dd), 7.28 (1H,d), 6.85 (1H,t), 4.01-3.89 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 419
378		1-{3-[7-(1,5-二甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	一般路径 A: 程序 A1, 程序 A2, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2, 程序 E3c 使用 4-溴-1,5-二甲基-1H-[1,2,3]三唑。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.03 (1H, s), 8.64 (1H,d), 8.17(1H, s), 7.84(1H,s), 7.78 (1H, s), 7.76 (1H,s), 7.53-7.40 (3H, m), 7.31-7.23 (1H, m), 6.93 (1H,t), 4.03(3H, s), 4.00-3.90 (2H, m), 2.57 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 430
379		1-{3-[7-(2,5-二甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 AJ	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.73 (1H, d), 8.03 (1H,s), 7.90-7.82 (2H, m), 7.51 (1H, t), 7.46-7.39 (1H, m), 7.39-7.30 (2H, m), 4.06 (3H, s), 3.95 (2H, q), 2.41 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 430
380		1-{3-[7-(3-乙基-2-甲基-3H-咪唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3c 使用 5-氯-1-乙基-2-甲基咪唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.65 (1H, d), 7.86 (1H,s), 7.77(1H, s), 7.66(1H,s), 7.50 (1H, t), 7.40 (1H,d), 7.36-7.29 (1H,m), 7.17-7.08 (2H, m), 4.19 (2H, q), 3.95 (2H, q), 2.52 (3H, s), 1.33 (3H,t)。	[M+H] ⁺ 443

[1856]

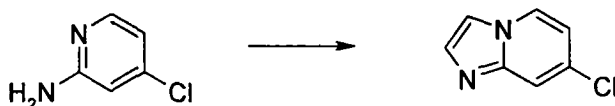
381		1-(3-{7-[2-(1-羟基-1-甲基-乙基)-吡啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3d, 使用 2-(4-溴-吡啶-2-基)-丙-2-醇 (U6)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.02 (1H, s), 8.69 (1H,d),8.60(1H,d),8.18(1H,d), 8.08 (1H, d), 7.87 (1H,s),7.81(1H,s),7.74(1H,dd), 7.51-7.40 (3H, m), 7.34-7.25 (1H, m), 6.90(1H, t), 5.33(1H,s), 4.02-3.89 (2H, m), 1.51 (6H, s)。	[M+H] ⁺ 470
382		1-{5-[7-(5-乙基-1,3,4-噻二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-吡啶-3-基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序如实例 329 步骤 a-d, 在步骤 d 中使用原丙酸三乙酯。步骤 e 使用 I28 1-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-吡啶-3-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.75 (1H, d), 8.62 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.41 (1H, t), 8.31 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.67 (1H, dd), 3.97 (2H, q), 3.06 (2H, q), 1.48 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 432
383		1-{3-[7-(4-甲基-噻唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3d 使用 2-溴-4-甲基-噻唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.66 (1H, d), 8.18 (1H, s), 7.83 (1H, t), 7.81 (1H, s), 7.60 (1H, dd), 7.51 (1H, t), 7.47-7.41 (1H, m), 7.34 (1H, d), 7.27 (1H, s), 3.96 (2H, q), 2.53 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 432
384		1-[3-(7-[1,3,4]噻二唑-2-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3e 使用 U7 2-溴-[1,3,4]噻二唑	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.70 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.66 (1H, dd), 7.54-7.45 (2H, m), 7.33-7.28 (1H, m), 6.86 (1H, t), 4.00-3.91 (2H, m)。	MS: [M+H] ⁺ 419

[1857] 实例 384A

[1858] 1-[3-(7-[1,3,4]-噻二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐

[1859] 步骤 (a): 7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶

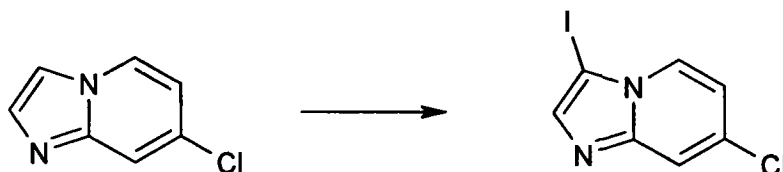
[1860]



[1861] 向 4-氯-吡啶-2-基胺 (25.0g, 0.194mol) 于 EtOH(250mL) 中的溶液中添加 NaHCO_3 (32.7g, 0.389mol), 接着添加氯乙醛于水中的 50% 溶液 (37mL, 0.292mol)。将混合物回流 6 小时。在减压下移除溶剂且将粗混合物以水 (250mL) 稀释且以 EtOAc 萃取 ($2 \times 125\text{mL}$)。将经合并的有机层以盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤且在减压下浓缩以得到 7-氯-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (32.7g)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.06 (1H, d), 7.64 (2H, d), 7.56 (1H, s), 6.79 (1H, dd)。

[1862] 步骤 (b): 7-氯-3-碘-咪唑并 [1,2-a] 吡啶

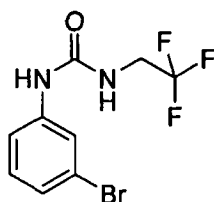
[1863]



[1864] 向 7-氯-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (30.9g, 186mmol, 1.0 当量) 于 DMF (280mL) 中的溶液中添加 N-碘琥珀酰亚胺 (43.6g, 194mmol, 1.05 当量) 且在室温下搅拌所得混合物过夜。将稀棕色浆液以水 (840mL)、EtOAc (280mL) 稀释且以 EtOAc (560mL) 萃取。进一步以 EtOAc 萃取水溶液 ($3 \times 280\text{mL}$)。将经合并的有机相以水 ($2 \times 280\text{mL}$)、10% w/v 硫代硫酸钠 (280mL)、盐水 (280mL) 洗涤、干燥 (MgSO_4)、过滤且在真空中浓缩以得到棕色残余物。将残余物以乙醚 (200mL) 湿磨, 过滤且以乙醚洗涤固体 ($2 \times 50\text{mL}$) 且在过滤器上干燥以得到 39g 产物。MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279。

[1865] 步骤 (c): 1-(3-溴-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

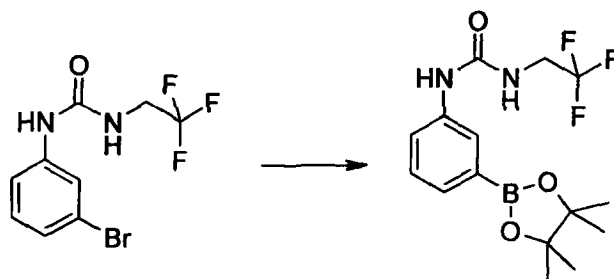
[1866]



[1867] 在 N_2 下、在 0°C 下将异氰酸 3-溴苯基酯 (21.12g, 107mmol) 缓慢添加至 2,2,2-三氟乙基胺 (40mL, 0.5mol) 于 THF (100mL) 中的搅拌溶液中, 以 THF (25mL) 冲洗。使反应缓慢升温至室温且在此温度下保持 16 小时。在减压下移除挥发物以得到呈固体状的标题化合物 (31.6g)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.94 (1H, s), 7.80 (1H, t), 7.31-7.24 (1H, m), 7.20 (1H, t), 7.16-7.08 (1H, m), 6.83 (1H, bt), 3.98-3.85 (2H, m)。

[1868] 步骤 (d): 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

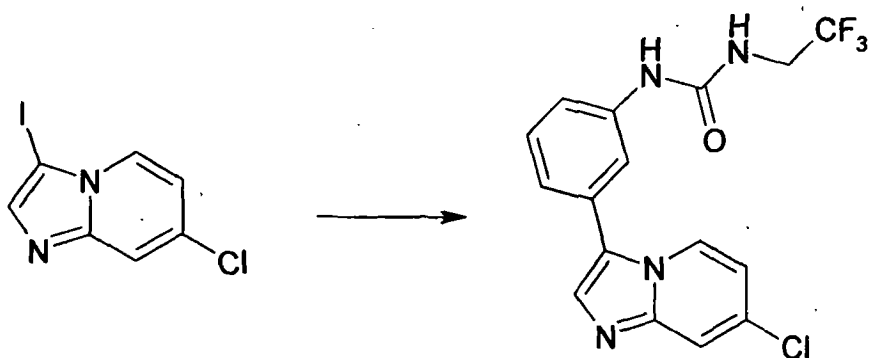
[1869]



[1870] 将 1-(3-溴-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (31.6g, 106mmol)、双(频那醇根基)二硼 (54g, 212mmol) 和 KOAc (31.3g, 319mmol) 于无水 DMSO (110mL) 中的混合物通过排空 / 以 N_2 再填充来去氧 ($\times 3$)。添加 $PdCl_2 ddpf$ (7.78g, 10.6mmol) 且将混合物再次去氧 ($\times 3$)，随后搅拌且在 N_2 下、在 $100^\circ C$ 下加热 100 分钟。使反应冷却至室温，以水 (320mL) 稀释且以 EtOAc 萃取 ($2 \times 320mL$)。将经合并的有机萃取物以水 (320mL)、盐水 (320mL) 洗涤，随后干燥 ($MgSO_4$)，过滤且蒸发。将残余物以汽油湿磨以得到呈固体状的标题化合物 (37.4g)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.34 (1H, t), 6.65 (1H, brs), 5.21 (1H, brs), 3.99-3.86 (2H, m), 1.33 (12H, s)。

[1871] 步骤 (e) : 1-[3-(7-氯-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

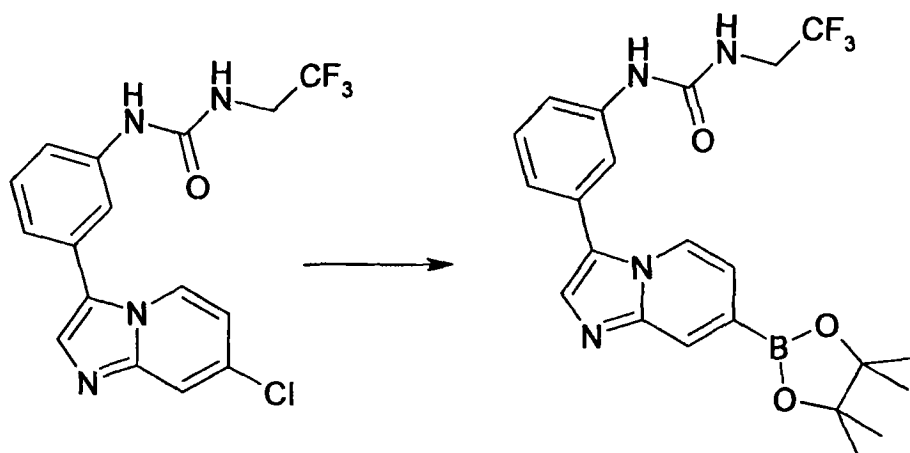
[1872]



[1873] 向 7-氯-3-碘-咪唑并 [1,2-a] 吡啶 (5.0g, 17.8mmol) 于 DME (350mL) 中的溶液中添加 1-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (7.36g, 21.4mmol)、2M Na_2CO_3 (71.6mL, 35.8mmol) [反应通过使 N_2 鼓泡穿过来脱气]，接着添加四(三苯膦)钯 (0) (1.03g, 0.89mmol)。在 $80^\circ C$ 下加热混合物过夜，接着以水稀释且以 EtOAc 萃取。将有机层以盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)、过滤且在减压下浓缩。将粗物质以 CH_2Cl_2 湿磨提供呈米色固体状的所需产物。MS : $[M+H]^+ 389$

[1874] 步骤 (f) : 1-{3-[7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼戊环-2-基)-咪唑并 [1,2-a] 吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

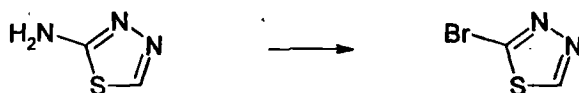
[1875]



[1876] 向 1-[3-(7-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲 (10.0g, 27.1mmol) 于二噁烷 (160ml) 中的溶液中添加三环己基膦 (3.73g, 13.3mmol)、K₂CO₃ (12g, 123mmol)、双(频那醇根)硼 (22.7g, 89.5mmol) [反应通过使 N₂ 鼓泡穿过来脱气], 接着添加 Pd₂(dba)₃ (3.72g, 4mmol)。在回流下加热混合物 2 小时, 接着冷却, 过滤且在减压下浓缩。将残余物在乙酸乙酯与水之间分溶且将有机部分干燥 (MgSO₄) 且在真空中浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯 (150ml) 中且添加汽油 (500ml)。过滤所得悬浮液且将固体以汽油洗涤且干燥以得到呈米色固体状的标题化合物 (8.9g), 其在未经进一步纯化的情况下使用。

[1877] 步骤 (g): 2-溴-[1,3,4]噻二唑

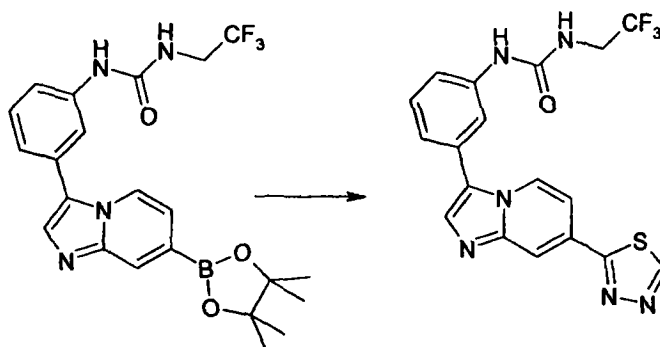
[1878]



[1879] 向 [1,3,4] 噻二唑-2-基胺 (1g, 9.89mmol) 中添加 48% HBr 水溶液 (10ml) 和 H₂O (10ml)。使用冰浴将反应混合物冷却至 0°C, 添加 CuBr (142mg, 0.99mmol) 且接着逐滴添加亚硝酸钠 (0.682mg, 9.89mmol) 于 H₂O (10ml) 中的溶液且将混合物搅拌 10 分钟。经 30 分钟使反应混合物逐渐升温至室温, 接着添加碳酸氢盐的饱和溶液直至混合物的 pH 值达到 8.0。将水层以 EtOAc 萃取 (×3), 合并有机物, 干燥 (MgSO₄), 过滤且在真空中移除溶剂以得到浅黄色固体 (1g), 其直接用于下一反应中。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): 9.63 (1H, s)。

[1880] 步骤 (h): 1-[3-(7-[1,3,4]-噻二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐

[1881]



[1882] 将碳酸铯 (10.27g, 31.66mmol) 添加至 1-[3-(7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二

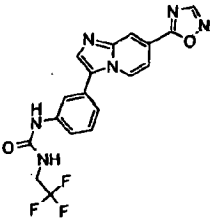
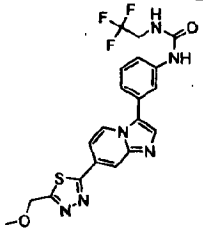
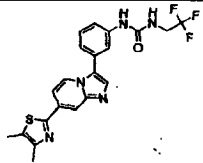
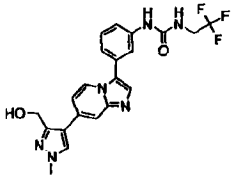
氧硼戊环-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲(4.84mg, 10.52mmol) 和 2-溴-[1,3,4]噻二唑(4.43g, 26.3mmol) 于甲苯(87ml)、正丁醇(87ml) 和水(22ml) 中的溶液中[反应通过使 N₂ 鼓泡穿过来脱气],接着添加四(三苯膦)钯(3.5g, 3mmol)。将反应加热至 80℃ 过夜。以乙酸乙酯和水稀释溶液且分离各层。将有机部分以水洗涤,干燥(MgSO₄) 且在真空中浓缩。将残余物以乙酸乙酯湿磨且再通过制备型 HPLC 纯化。

[1883] 将产物溶解于饱和 HCl/EtOAc 中,接着在减压下浓缩以得到呈白色固体状的标题化合物(0.39g)。MS:[M+H]⁺= 419。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆):9.70(1H, s),8.98(1H, s),8.70(1H, d),8.35(1H, s),7.93(1H, s),7.78(1H, s),7.66(1H, dd),7.54-7.45(2H, m),7.33-7.28(1H, m),6.86(1H, t),4.00-3.91(2H, m)。

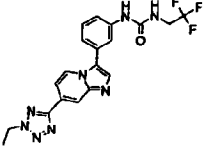
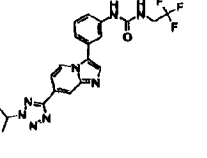
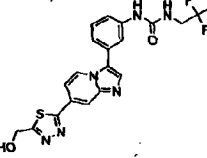
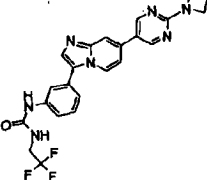
[1884] 实例 385 至 400

[1885] 通过遵循如上所述的方法,制备在下表中阐明的实例 385 至 400 的化合物。

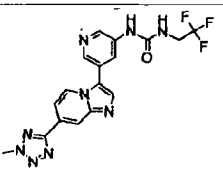
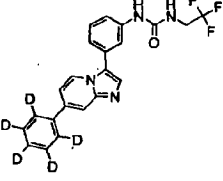
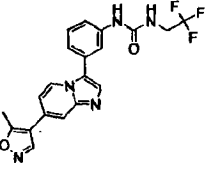
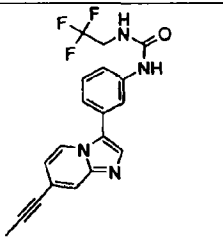
[1886]

实例编号	结构	化学名称	方法	NMR 数据	MS 数据
385		1-[3-(7-[1,2,4] 噁二唑-5-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 AA 步骤 a-b。 程序 AR。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.19 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.76 (1H, dd), 8.46 (1H, dd), 8.03 (1H, s), 7.79 (1H, t), 7.58 (1H, dd), 7.55-7.46 (2H, m), 7.31 (1H, dt), 6.87 (1H, t), 4.02-3.89 (2H, m)。	MS: [M+H] ⁺ 403
386		1-{3-[7-(5-甲氧基甲基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3e 使用 U8 2-溴-5-甲氧基甲基-[1,3,4]噁二唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.72 (1H, d), 8.24 (1H, s), 7.87 (2H, d), 7.73-7.64 (1H, m), 7.57-7.41 (2H, m), 7.36(1H, d), 4.95 (2H, s), 3.96 (2H, q), 3.55 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 463
387		1-{3-[7-(4,5-二甲基-噁唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3e 使用 U9 2-溴-4,5-二甲基-噁唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.63 (1H, d), 8.08 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.58-7.51 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.33 (1H, d), 3.95 (2H, q), 2.48 (3H, s), 2.42 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 446
388		1-{3-[7-(3-羟基甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3e 使用 U9 2-溴-4,5-二甲基-噁唑	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.57 (1H, d), 8.04 (1H, s), 7.93(1H, s), 7.82 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.43-7.35	MS: [M+H] ⁺ 445

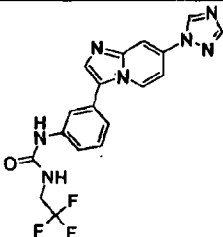
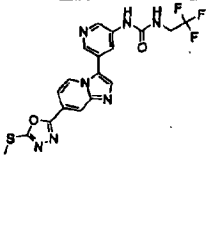
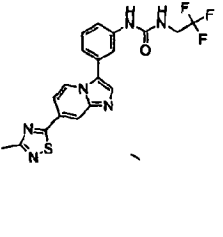
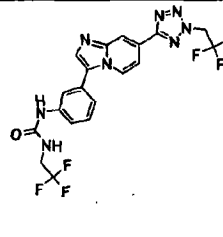
[1887]

		氟-乙基)-脲	基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3b 使用 (4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-甲醇	(1H, m), 7.35-7.26 (2H, m), 4.75 (2H, s), 4.02-3.89 (5H, m)。	
389		1-{3-[7-(2-乙基-2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 AI 步骤 1-2。以碘代乙烷替代碘代甲烷且以 DMSO 替代 DMF 来执行步骤 3。步骤 4-5。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.35 (1H, s), 8.90 (1H, d), 8.53 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.95 (1H, dd), 7.88 (1H, s), 7.61-7.52 (2H, m), 7.33 (1H, dt), 7.07 (1H, t), 4.86 (2H, q), 4.00-3.90 (2H, m), 1.63 (3H, t)。	MS: [M+H] ⁺ 431
390		1-{3-[7-(2-异丙基-2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 AI 步骤 1-2。以 2-碘丙烷替代碘代甲烷且以 DMSO 替代 DMF 来执行步骤 3。步骤 4-5。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.37 (1H, s), 8.96 (1H, br s), 8.47 (1H, br s), 7.94 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.62-7.51 (2H, m), 7.34 (1H, d), 7.07 (1H, t), 5.33-5.22 (1H, m), 4.00-3.90 (2H, m), 1.67 (6H, d)。	MS: [M+H] ⁺ 445
391		1-{3-[7-(5-羟基甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2, 程序 E3e 使用 U8 2-溴-5-甲氧基甲基-[1,3,4]噻二唑, 程序 D8, 程序 J1	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.95(1H, d), 8.61 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.21-8.11 (1H, m), 8.02 (1H, s), 7.60 (1H, t), 7.54 (1H, d), 7.42(1H, d), 5.09 (2H, s), 3.96(2H, q)。	MS: [M+H] ⁺ 449
392		1-{3-[7-(2-氮杂环丁烷-1-基-嘧啶-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲甲酸盐	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3d 使用 2-氮杂环丁烷-1-基	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.06 (1H, s), 8.88 (2H, s), 8.60 (1H, d), 8.17 (2H, s), 8.00 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.43 (2H, d), 7.37 (1H, dd), 7.26 (1H, d), 6.96 (1H, t), 4.12 (4H, t),	MS: [M+H] ⁺ 468

[1888]

			-5-溴-嘧啶	4.02-3.88 (2H, m), 2.42-2.30 (2H, m)。	
393		1-{5-[7-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-吡啶-3-基}-3-(2,2,2-三氟乙基)-脲	程序 AI 步骤 1-4。步骤 5 使用 I28 1-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-吡啶-3-基]-3-(2,2,2-三氟乙基)-脲	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.19 (1H, s), 8.76 (1H, d), 8.69 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.09 (1H, s), 4.48 (3H, s), 4.05-3.89 (2H, m)。	MS: [M+H] ⁺ 418
394		1-[3-(7-苯基-d ₅ -咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟乙基)-脲, 程序 A4b 使用苯基-d ₅ -硼酸, 以 2-(二甲基氨基)二茂铁-1-基-钯(II)氯化物二降冰片基膦络合物替代四(三苯膦)钯(0)	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.66 (1H, d), 7.90-7.81 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.50 (1H, t), 7.46-7.36 (2H, m), 7.34 (1H, d), 3.96 (2H, q)。	MS: [M+H] ⁺ 416
395		1-{3-[7-(5-甲基-异噁唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3b 使用 4-碘-5-甲基-异噁唑, 以双(三苯膦)氯化钯(II)替代四(三苯膦)钯(0)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.99 (1H, s), 8.35 (1H, d), 7.94 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.59-7.42 (3H, m), 7.24 (1H, d), 6.87 (1H, t), 4.01-3.89 (2H, m), 2.15 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 416
396		1-[3-(7-丙-1-炔基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟乙基)-脲	一般程序 SGD, 步骤 SGD1-SGD3。SGD4a 使用 1-丙基溴化镁 (仅第 1 阶段)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.94 (1H, s), 8.49 (1H, d), 7.80 (1H, s), 7.70 (2H, d), 7.52-7.39 (2H, m), 7.24 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 6.84 (1H, t), 4.01-3.88 (2H, m), 2.11 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 373

[1889]

397		1-[3-(7-[1,2,4] 三唑-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序 AS	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.51 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.21 (1H, d), 7.84 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.60 (1H, dd), 7.53-7.42 (2H, m), 7.32-7.24 (1H, m), 6.86 (1H, t), 4.02-3.88 (2H, m)。	MS: [M+H] ⁺ 402
398		1-{5-[7-(5-甲基硫烷基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	实例 332 步骤 A 使用 I28 1-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-吡啶-3-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲。程序 AM	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.25 (1H, s), 8.74 (1H, dd), 8.69 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.30-8.24 (1H, m), 8.22 (1H, t), 8.06 (1H, s), 7.51 (1H, dd), 7.14 (1H, t), 4.03-3.90 (2H, m), 2.82 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 450
399		1-{3-[7-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3c 使用 5-氯-3-甲基-[1,2,4]噻二唑	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.06 (1H, s), 8.69 (1H, dd), 8.40 (1H, dd), 7.96 (1H, s), 7.80-7.78 (1H, m), 7.58-7.43 (3H, m), 7.30 (1H, dt), 6.95 (1H, t), 4.02-3.88 (2H, m), 2.69 (3H, s)。	MS: [M+H] ⁺ 433
400		1-(2,2,2-三氟-乙基)-3-(3-{7-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-2H-四唑-5-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-脲盐酸盐	程序 AI 步骤 1-2。步骤 3b。步骤 4-5。程序 J1	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 9.00 (1H, d), 8.74 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.22 (1H, dd), 8.06 (1H, t), 7.60 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.42 (1H, d), 5.86 (2H, q), 3.96 (2H, q)	MS: [M+H] ⁺ 485

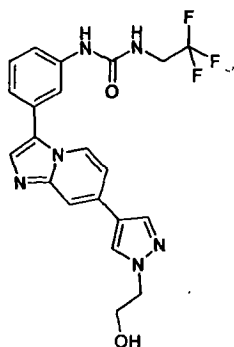
[1890] 实例 401-418

[1891] 实例 401-418 可根据以下程序制备：

[1892] 实例 401A

[1893] 1-(3-{7-[1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1894]



[1895] 标题化合物可通过一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3 使用 2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)乙醇来制备。

[1896] 实例 401B

[1897] 实例 401B 根据下表中阐明的程序来制备。

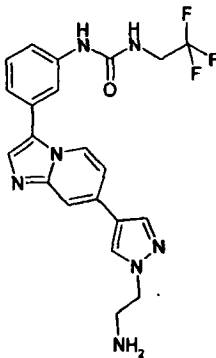
[1898]

实例编号	结构	化学名称	方法	NMR 数据	MS 数据
401B		1-(3-{7-[1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苄基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3c 使用 2-(4-溴吡唑-1-基)-乙醇	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.55 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.39 (1H, d), 7.34-7.23 (2H, m), 4.31 (2H, t), 4.02-3.89 (4H, m)。	[M+H] ⁺ 445

[1899] 实例 402A

[1900] 1-(3-{7-[1-(2-氨基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苄基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1901]

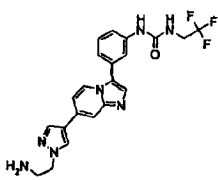


[1902] 标题化合物可通过一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3 使用 2-(4-溴-吡唑-1-基)-乙基胺来制备。

[1903] 实例 402B

[1904] 实例 402B 根据下表中阐明的程序来制备。

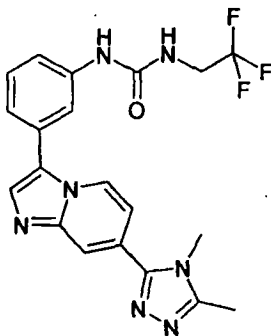
[1905]

实例编号	结构	化学名称	方法	NMR 数据	MS 数据
402 B		1-(3-{7-[1-(2-氨基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3c 使用 2-(4-溴吡唑-1-基)-乙基胺盐酸盐。	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.61-8.52 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.88-7.80 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.48 (1H, t), 7.36 (1H, d), 7.33-7.22 (2H, m), 4.40 (2H, t), 3.96 (2H, q), 3.35-3.30 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 444

[1906] 实例 403

[1907] 1-{3-[7-(4,5-二甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1908]



[1909] 标题化合物可通过一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3 使用 3-卤基-4,5-二甲基-4H-[1,2,4]三唑来制备。

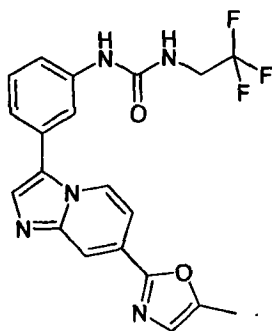
[1910] 3-卤基-4,5-二甲基-4H-[1,2,4]三唑可自市售 3-氯-5-甲基-4H-[1,2,4]三唑制备。

[1911] 或者, 标题化合物可通过 1-{3-[7-(5-甲基-噁唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲与甲胺的反应来制备。

[1912] 实例 404

[1913] 1-{3-[7-(5-甲基-噁唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1914]

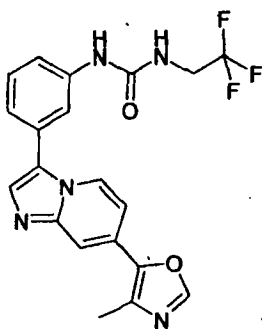


[1915] 标题化合物可通过一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 16[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3 使用 2-氯-5-甲基-噁唑来制备。

[1916] 实例 405

[1917] 1-{3-[7-(4-甲基-噁唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1918]

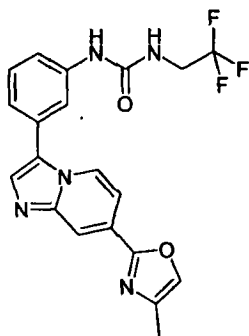


[1919] 标题化合物可如 Bioorg. Med. Chem. Lett. 12 2002 1323 中描述通过路径 AB 以 Me-TosMIC 替换 TosMIC 来制备。

[1920] 实例 406

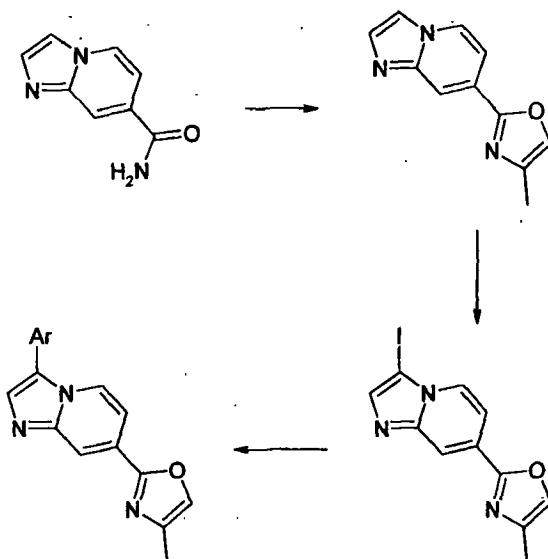
[1921] 1-{3-[7-(4-甲基-噁唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1922]



[1923] 如 J. Med. Chem. 1990, 33, 492 中概述, 标题化合物可通过使如程序 ACa 中描述制备的咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酰胺与氯丙酮反应来制备。按照一般路径 B, 步骤 B2 和 B3 将提供如以下流程中所说明的所需化合物。

[1924]

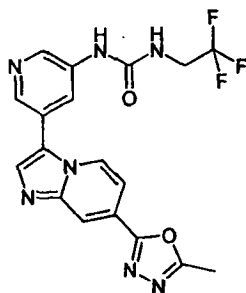


[1925] 或者,标题化合物可通过如 Synthesis 1987,8,693 中描述的 Stille 型偶合来制备。

[1926] 实例 407A

[1927] 1-{5-[7-(5-甲基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-吡啶-3-基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1928]



[1929] 标题化合物可如实例 329 中描述,在步骤 e 中替代 I28 1-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼戊环-2-基)-吡啶-3-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲来制备。

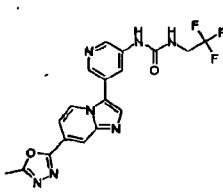
[1930] 实例 407B

[1931] 实例 407B 根据下表中阐明的程序来制备。

[1932]

实例编号	结构	化学名称	方法	NMR 数据	MS 数据
------	----	------	----	--------	-------

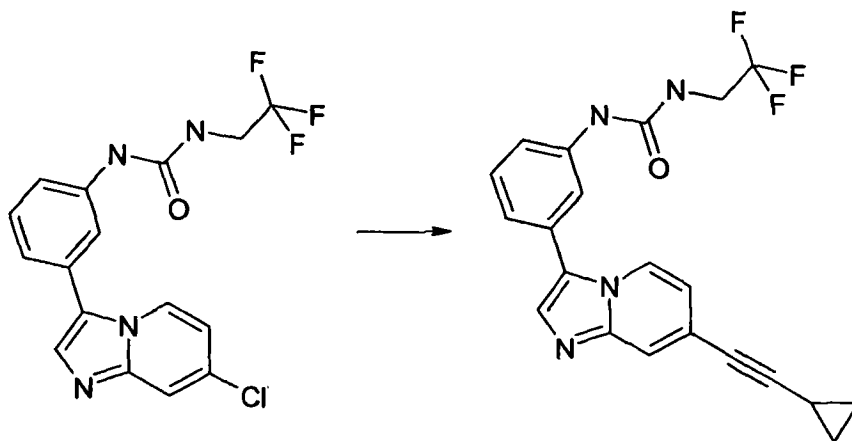
[1933]

407B		1-{5-[7-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-吡啶-3-基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	程序如实例 329 步骤 a-d。步骤 e 使用 I28 1-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-吡啶-3-基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.21 (1H, s), 8.76 (1H, d), 8.69 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.26-8.18 (2H, m), 8.06 (1H, s), 7.52 (1H, dd), 7.09 (1H, t), 4.03-3.91 (2H, m), 2.64 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 418
------	---	--	--	--	------------------------

[1934] 实例 408A

[1935] 1-[3-(7-环丙基乙炔基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1936]

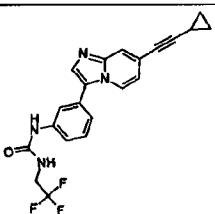


[1937] 标题化合物可通过一般路径 SGD、在步骤 SGD4a 中使用市售乙炔基环丙烷来制备。

[1938] 实例 408B

[1939] 实例 408B 根据下表中阐明的程序来制备。

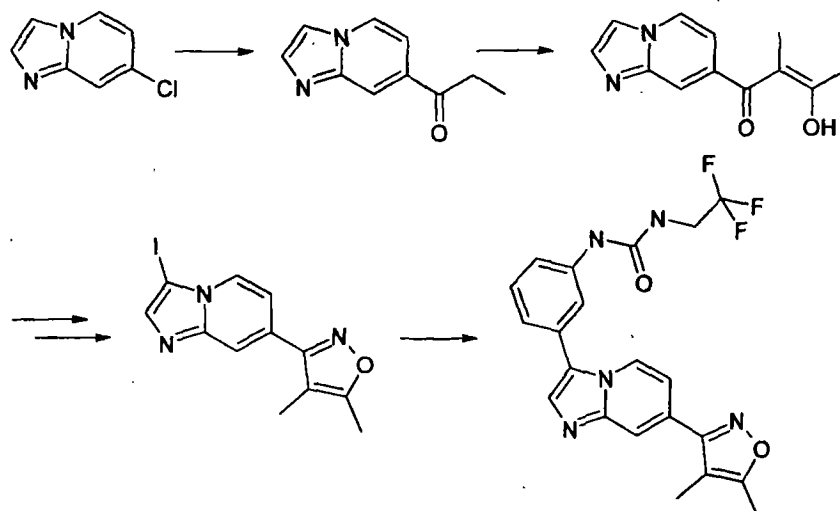
[1940]

实例编号	结构	化学名称	方法	NMR 数据	MS 数据
408B		1-{3-[7-(2-环丙基-乙-1-炔基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般程序 SGD, 步骤 SGD1-SGD3。SGD4a 使用乙炔基-环丙烷 (仅第 1 阶段)	¹ H NMR (400 MHz, Me-d ₃ -OD): 8.48 (1H, d), 7.82-7.75 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.53-7.44 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.29 (1H, d), 6.91 (1H, dd), 3.95 (2H, q), 1.61-1.50 (1H, m), 1.02-0.89 (2H, m), 0.89-0.77 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 399

[1941] 实例 409

[1942] 1-{3-[7-(4,5-二甲基-异噁唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1943]

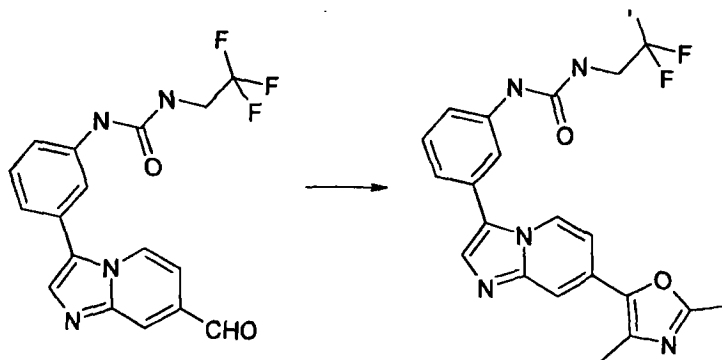


[1944] 如 J. Med. Chem., 2007, 50 (4), 794 中描述, 乙基酮可通过与三丁基 (1-乙氧基-1-丙烯基) 锡烷的 Stille 偶合 (Synthesis, 2001, (10), 1551) 来制备。如 J. Med. Chem., 2004, 47 (4), 792 中描述, 可使其进一步与碱和 2-氧代-丙腈反应以制备相应 1,3-二羰基化合物。如在 Tetrahedron, 2006, 62 (18), 4430 中, 与羟胺反应生成噁唑, 可如一般路径 B 步骤 2 和 3 中描述使其碘化且在铃木偶合条件下反应。

[1945] 实例 410

[1946] 1-{3-[7-(2,4-二甲基-异噁唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1947]

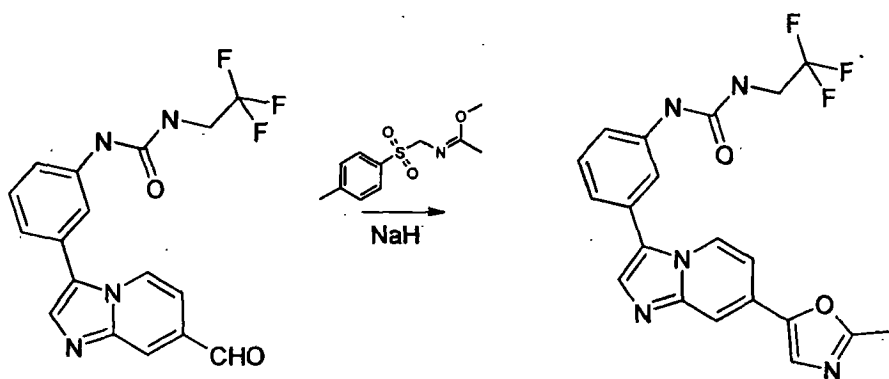


[1948] 如 Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, 13, 2059 中描述, 可将通过程序 AB 制备的醛以 2-乙酰胺基丙烯酸处理, 接着氢化铝锂还原以生成二甲基噁二唑。

[1949] 实例 411

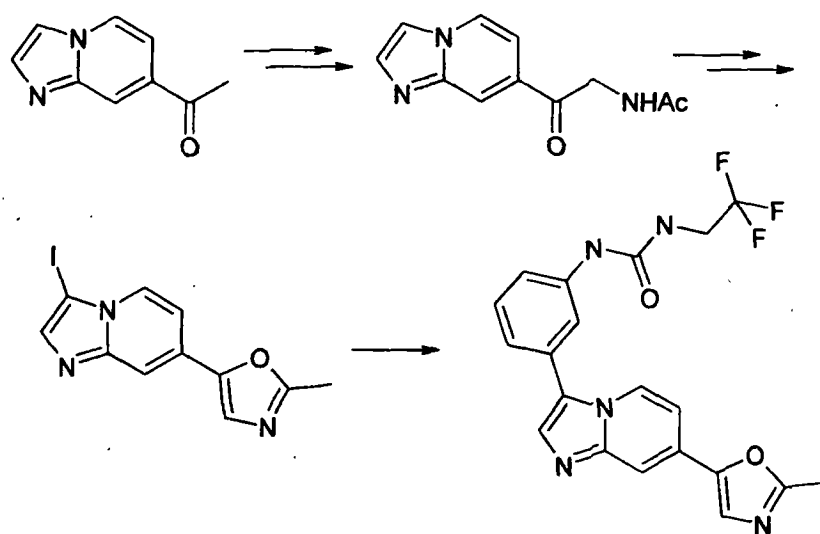
[1950] 1-{3-[7-(2-甲基-异噁唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1951]



[1952] 如 J. Het. Chem., 1981, 18 (6), 1133 中描述, 可将通过程序 AB 制备的醛在碱性条件下以 N-(甲苯-4-磺酰基甲基)-乙酰亚胺酸甲酯 (J. Het. Chem., 1981, 18 (6), 1127) 处理以生成相应噁唑。

[1953]

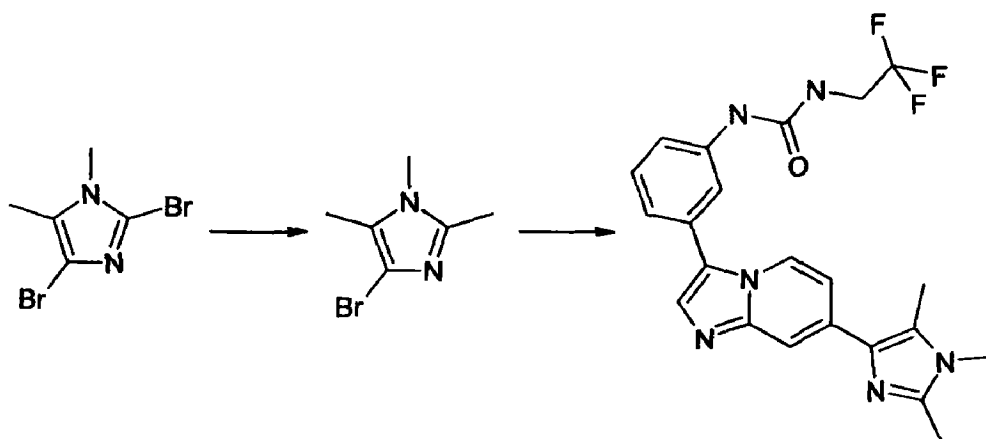


[1954] 或者, 如 J. Org. Chem., 2005, 70 (7), 2720 中描述, 可使如上所述的甲基酮在光化学条件下溴化。溴化物可随后在碱性条件下经置换以生成相应乙酰胺。如 Synlett, 1999, 1642 中例示, 可使其在微波条件下与 Burgess 试剂反应以形成噁唑。随后可如一般路径 B 步骤 2 和 3 中描述使所述化合物碘化且在铃木条件下偶合。

[1955] 实例 412A

[1956] 1-(2,2,2-三氟-乙基)-3-{3-[7-(1,2,5-三甲基-1H-咪唑-4-基)-咪唑并[1,2,a]吡啶-3-基]-苯基}-脒

[1957]



[1958] 如 J. Org. Chem., 1994, 59, 5524 中描述, 4-溴-1,2,5-三甲基-1H-咪唑可自 2,4-二溴-1,5-二甲基-1H-咪唑通过以正丁基锂和碘代甲烷处理来制备。可根据程序 E3 使其与 1-[3-(7-硼酸-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲或 1-{3-[7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲偶合。

[1959] 实例 412B

[1960] 实例 412B 根据下表中阐明的程序来制备。

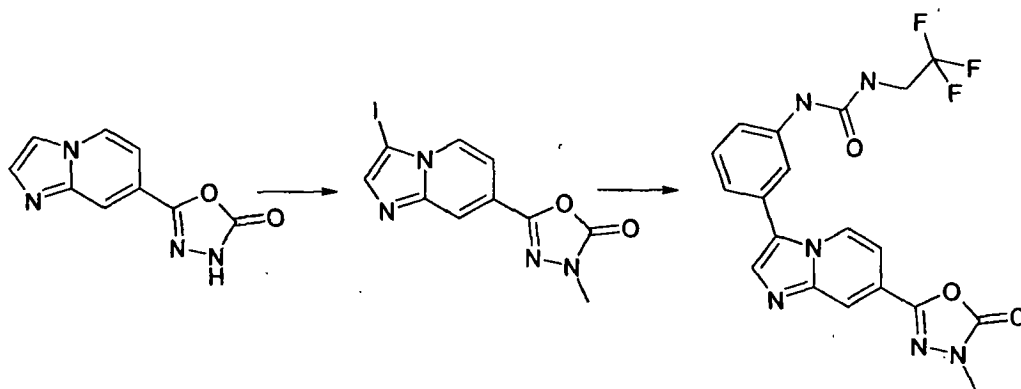
[1961]

实例编号	结构	化学名称	方法	NMR 数据	MS 数据
412 B		1-(2,2,2-三氟-乙基)-3-{3-[7-(1,2,5-三甲基-1H-咪唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲盐酸盐	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3c 使用 U10 4-溴-1,2,5-三甲基-1H-咪唑。程序 J1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.50 (1H, s), 8.84 (1H, d), 8.38 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.58-7.49 (2H, m), 7.32-7.29 (1H, m), 7.15 (1H, t), 4.00-3.90 (2H, m), 3.71 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.55 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 443

[1962] 实例 413

[1963] 1-{3-[7-(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-[1,3,4]噁二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1964]

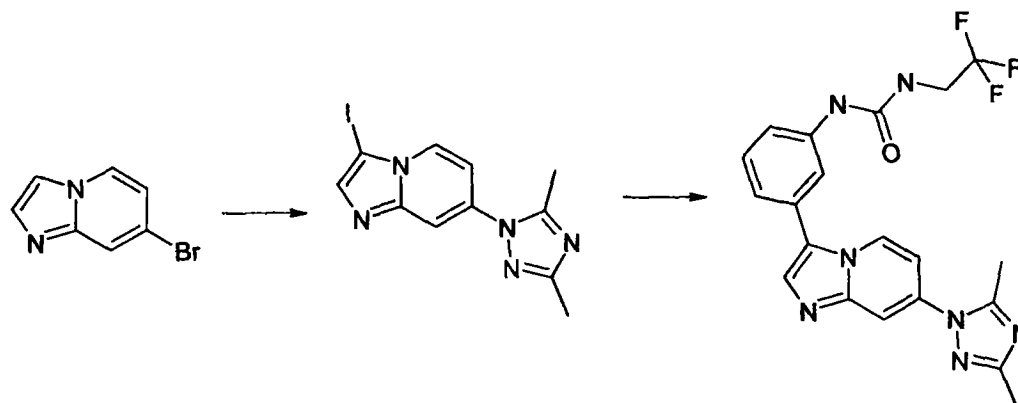


[1965] 噁二唑酮可如程序AP(实例377)中描述来制备且可在三信条件(Mitsunobucondition)下甲基化。使用一般路径B步骤2和3中描述的程序进行碘化和铃木偶合应生成所需产物。

[1966] 实例414A

[1967] 1-{3-[7-(3,5-二甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1968]



[1969] 可使用催化铜使7-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶与3,5-二甲基-[1,2,4]-三唑偶合(W002085838)。随后可如一般路径B步骤2和3中描述使产物碘化且在铃木条件下偶合。

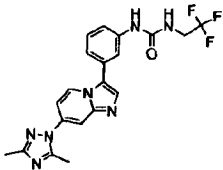
[1970] 实例414B

[1971] 实例414B根据下表中阐明的程序来制备。

[1972]

实例编号	结构	化学名称	方法	NMR 数据	MS 数据
------	----	------	----	--------	-------

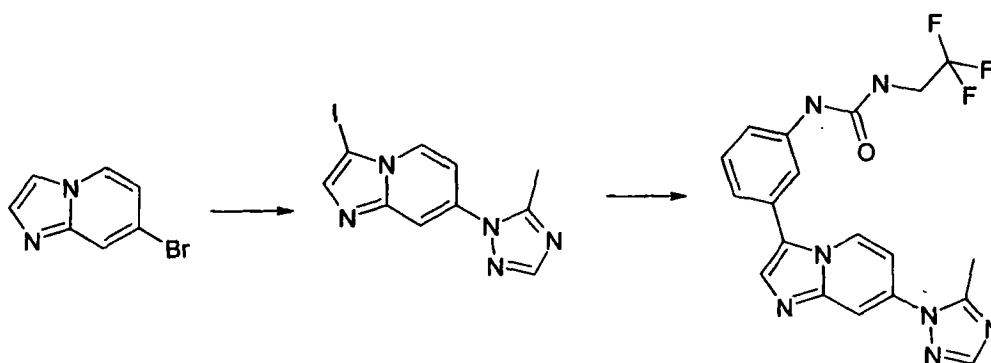
[1973]

414B		1-{3-[7-(3,5-二甲基-1H-[1,2,4]三唑-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 AS。步骤 1 使用 3,5-二甲基-1H-[1,2,4]三唑。步骤 2。步骤 3 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环基)-2-基]-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.97 (1H, s), 8.66 (1H, d), 7.91 (1H, d), 7.85 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.53-7.43 (2H, m), 7.32-7.26 (1H, m), 7.24 (1H, dd), 6.86 (1H, t), 4.01-3.89 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.31 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 430
------	---	--	---	---	------------------------

[1974] 实例 415

[1975] 1-{3-[7-(3-甲基-1H-[1,2,4]三唑-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1976]

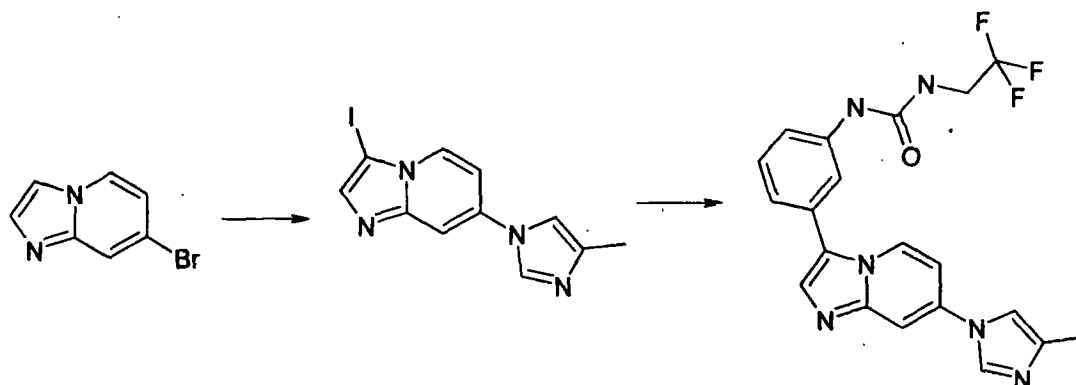


[1977] 可使用催化铜使 7-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶与 3-甲基-1H-[1,2,4]-三唑偶合 (W0 02085838)。随后可如一般路径 B 步骤 2 和 3 中描述使产物碘化且在铃木条件下偶合。几何异构体可通过管柱色谱来分离。

[1978] 实例 416A

[1979] 1-{3-[7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1980]

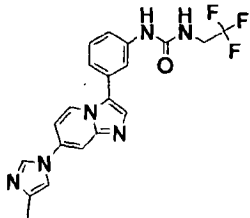


[1981] 可使用催化铜使 7-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶与 4-甲基-1H-咪唑偶合 (W0 02085848)。随后可如一般路径 B 步骤 2 和 3 中描述使产物碘化且在铃木条件下偶合。几何异构体可通过管柱色谱来分离。

[1982] 实例 416B

[1983] 实例 416B 根据下表中阐明的程序来制备。

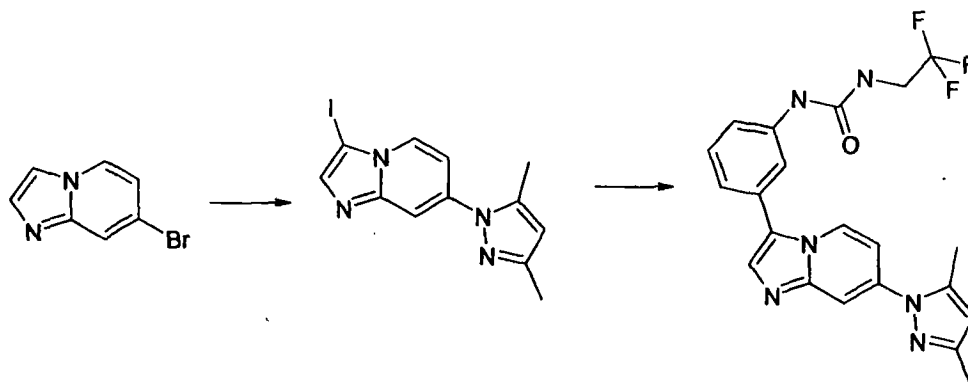
[1984]

实例编号	结构	化学名称	方法	NMR 数据	MS 数据
416B		1-{3-[7-(4-甲基-咪唑-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲	一般路径 AS。步骤 1 使用 4-甲基咪唑。步骤 2。步骤 3 使用 16 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 8.95 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.38 (1H, d), 7.97 (1H, d), 7.78 (2H, s), 7.68 (1H, s), 7.49-7.37 (3H, m), 7.30-7.22 (1H, m), 6.85 (1H, t), 4.01-3.89 (2H, m), 2.19 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 415

[1985] 实例 417

[1986] 1-{3-[7-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1987]

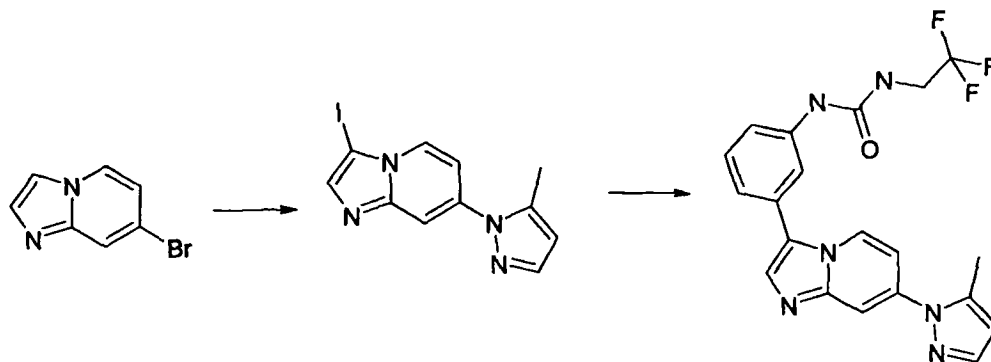


[1988] 可使用催化铜使 7-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶与 3,5-二甲基-[1,2,4]-三唑偶合 (W002085838)。随后可如一般路径 B 步骤 2 和 3 中描述使产物碘化且在铃木条件下偶合。

[1989] 实例 418

[1990] 1-{3-[7-(5-甲基-吡唑-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[1991]



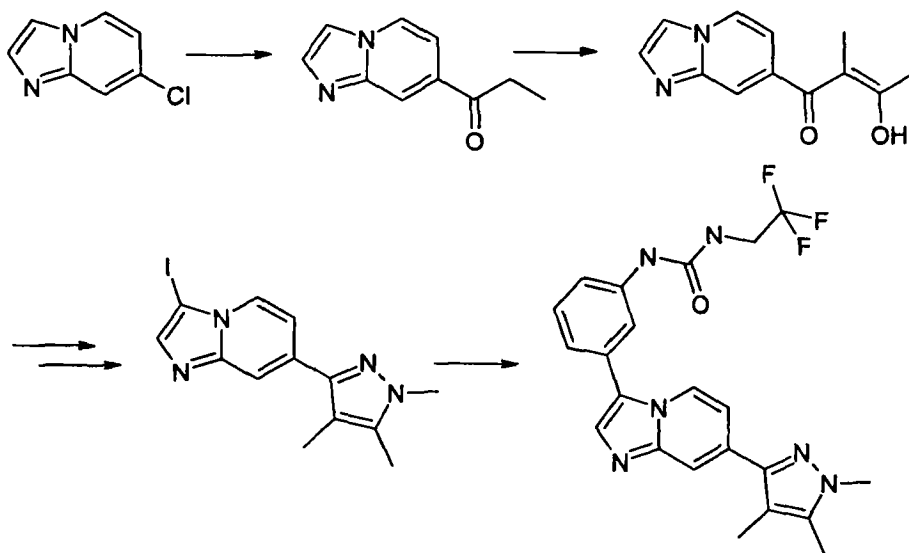
[1992] 可使用催化铜使 7-溴-咪唑并[1,2-a]吡啶与 3-甲基-[1,2,4]-三唑偶合 (W0

02085838)。随后可如一般路径 B 步骤 2 和 3 中描述使产物碘化且在铃木条件下偶合。几何异构体可通过管柱色谱来分离。

[1993] 实例 419

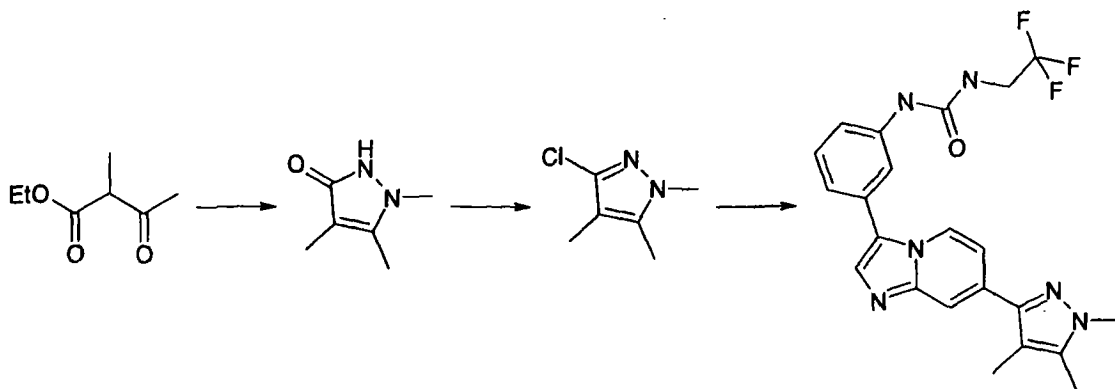
[1994] 1-(2,2,2-三氟-乙基)-3-{3-[7-(1,4,5-三甲基-1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-脲

[1995]



[1996] 如 J. Med. Chem., 2007, 50(4), 794 中描述, 乙基酮可通过与三丁基 (1-乙氧基-1-丙烯基) 锡烷进行 Stille 偶合 (Synthesis, 2001, (10), 1551) 来制备。如 J. Med. Chem., 2004, 47(4), 792 中描述, 可使其进一步与碱和 2-氧代-丙腈反应以制备相应 1,3-二羰基化合物。如在 Org. Proc. Res. Dev., 2004, 28 中, 与肼反应生成吡唑, 可如 Tetrahedron, 1982, 38(19), 2933 中描述将其甲基化。随后可如一般路径 B 步骤 2 和 3 中描述使化合物碘化且在铃木偶合条件下反应。

[1997]

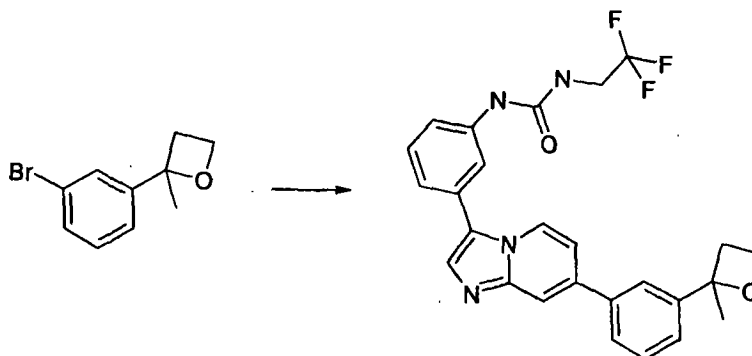


[1998] 或者, 可如 Organometallics, 2004, 6084 中描述合成 1,4,5-三甲基-1,2-二氢-吡唑-3-酮。随后可使用氧氯化磷使其转化为相应氯化物且最后可根据程序 E3 与 1-[-{3-(-[7-硼酸-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基])-苯基]-}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲偶合。几何异构体可通过管柱色谱来分离。

[1999] 实例 420

[2000] 1-(3-{7-[3-(2-甲基-氧杂环丁烷-2-基)-苯基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-苯基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲

[2001]



[2002] 可根据程序 E3 使 2-(3-溴苯基)-2-甲基氧杂环丁烷与 1-{3-[7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲偶合。

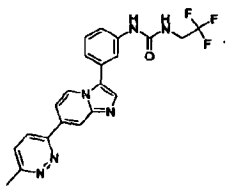
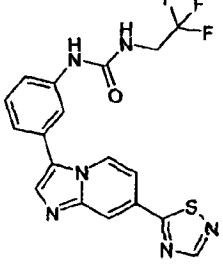
[2003] 实例 421 至 422

[2004] 通过遵循如上所述的方法,制备在下表中阐明的实例 421 至 422 的化合物。

[2005]

实例编号	结构	化学名称	方法	NMR 数据	MS 数据

[2006]

421		1-{3-[7-(6-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-吡啶-3-基]-苯基}-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3b 使用 3-氯-6-甲基咪嗪。程序 J1。	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.34 (1H, s), 8.93 (1H, d), 8.72 (1H, s), 8.51 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.26 (1H, dd), 7.93 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.61-7.51 (2H, m), 7.39-7.31 (1H, m), 7.11-7.02 (1H, m), 4.02-3.90 (2H, m), 2.75 (3H, s)。	[M+H] ⁺ 427
422		1-[3-(7-[1,2,4]噻二唑-5-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲盐酸盐	一般路径 A 步骤 A1-A3, 程序 A3b 使用 I6 [3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼戊环-2-基)-苯基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-脲, 程序 E2 和程序 E3c 使用 U11 3-溴-[1,2,4]-噻二唑。程序 J1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 9.26 (1H, s), 9.13 (1H, s), 8.85 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.87 (2H, d), 7.59-7.48 (2H, m), 7.37-7.28 (1H, m), 7.01 (1H, t), 4.01-3.90 (2H, m)。	[M+H] ⁺ 419

[2007] 生物检定

[2008] FGFR3 和 PDGFR 活体外激酶抑制活性检定

[2009] 在 1× 激酶检定缓冲液 (如下所述) 中制备 2× 最终浓度的酶 (来自 Upstate)。随后将酶与测试化合物、经生物素标记的 Flt3 底物 (生物素-DNEYFYV) (Cell Signalling Technology Inc.) 和 ATP 一起培育。在室温下, 使反应在板振荡器上以 900rpm 进行 3 小时 (FGFR3) 或 2.5 小时 (PDGFR-β), 随后以 20 μl 35mM EDTA (pH8) 停止 (FGFR3) 或以 55mM EDTA (pH8) 停止 (PDGFR-β)。随后将 20 μl 的 5× 检测混合物 (50mM HEPES (pH7.5)、0.1 % BSA、2nM Eu- 抗 pY (PY20) (PerkinElmer)、15nM SA-XL665 (Cisbio) 用于 FGFR3 且 50mM HEPES (pH7.5)、0.5M KF、0.1 % BSA、11.34nM Eu- 抗 pY (PT66) (PerkinElmer)、94nM SA-XL665 (Cisbio) 用于 PDGFR-β) 添加至每一孔中且将板密封且在室温下在板振荡器上以 900rpm 培育一小时。随后在 Packard Fusion 板读取器上以 TRF 模式读取板。

[2010]

酶	1× 检定缓冲液	Flt3 底物浓度	ATP 浓度
FGFR3	A	0.125 μM	8 μM
PDGFR-β	B	0.15 μM	30 μM

[2011] 激酶检定缓冲液为:

[2012] A: 50mM HEPES pH7.5, 6mM MnCl₂, 1mM DTT, 0.1% Triton X-100

[2013] B: 20mM MOPS pH7.0, 10mM MnCl₂, 0.01% Triton X-100, 1mM DTT, 0.1mM 原钒酸钠

[2014] 实例 1-74、76-191、193-401、407、412、414 和 416 具有小于 $10\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值或在 $10\ \mu\text{M}$ 的浓度下提供对 FGFR3 活性的至少 50% 抑制。本发明的优选化合物 (例如实例 1-25、27-29、31-67、70、72-74、77-97、100、101、103-105、107-109、111-115、117-131、133-156、158-166、168-172、174-191、193-254、256-342、344-402、407、412、414、416 和 421-422) 在 FGFR3 检定中具有小于 $1\ \mu\text{M}$ 的 IC_{50} 值或在 $1\ \mu\text{M}$ 的浓度下提供对 FGFR3 活性的至少 50% 抑制。

[2015] VEGFR2 活体外激酶抑制活性检定

[2016] 在化合物的存在下, 建立含有于 50mM HEPES (pH7.5)、6mM MnCl_2 、1mM DTT、0.01% TritonX-100、 $5\ \mu\text{M}$ ATP (2.8Ci/mmol) 中的 VEGFR2 酶 (自 Upstate 购得) 和 $250\ \mu\text{M}$ 聚 (Glu, Tyr)4 : 1 底物 (CisBio) 的检定反应。15 分钟之后通过添加过量磷酸停止反应。随后将反应混合物转移至 Millipore MAPH 过滤板, 在此处进行肽结合, 且将未使用的 ATP 冲洗掉。洗涤之后添加闪烁体且通过在 Packard Topcount 上进行闪烁计数来测量所结合的活性。

[2017] FGFR1、FGFR2、FGFR4、VEGFR1 和 VEGFR3 活体外激酶抑制活性检定

[2018] 可在 Upstate Discovery Ltd. 处测定针对 FGFR1、FGFR2、FGFR4、VEGFR1 和 VEGFR3 的抑制活性。在酶缓冲液 (20mM MOPS (pH7.0)、1mM EDTA、0.1% B-巯基乙醇、0.01% Brij-35、5% 甘油、1mg/ml BSA) 中以 $10\times$ 最终浓度制备酶。随后将酶在检定缓冲液中与如表中描述的各种底物和 ^{33}P -ATP (约 500cpm/pmol) 一起培育。

[2019] 通过添加 Mg/ATP 来起始反应。使反应在室温下进行 40 分钟, 随后以 $5\ \mu\text{l}$ 3% 磷酸溶液停止。将 $10\ \mu\text{l}$ 反应混合物转移至滤垫 A 或 P30 滤垫且在 75mM 磷酸中洗涤三次且在甲醇中洗涤一次, 随后干燥用于闪烁计数。

[2020] 将化合物以如下详述的浓度针对所有激酶重复两次进行测试且计算与对照相比较的活性百分比。在抑制较高的情况下, 测定 IC_{50} 。

[2021]

酶	检定缓冲液	底物	ATP 浓度 (μM)
FGFR1	A	$250\ \mu\text{M}$ KKKSPGEYVNIEFG	$200\ \mu\text{M}$
FGFR2	B	0.1mg/ml 聚 (Glu, Tyr)4 : 1	$90\ \mu\text{M}$
FGFR4	C	0.1mg/ml 聚 (Glu, Tyr)4 : 1	$155\ \mu\text{M}$

[2022]

VEGFR1	A	$250\ \mu\text{M}$ KKKSPGEYVNIEFG	$200\ \mu\text{M}$
VEGFR3	A	$500\ \mu\text{M}$ GGEEYEFELVKKKK	$200\ \mu\text{M}$

[2023] 酶缓冲液 A : 8mM MOPS (pH7.0)、0.2mM EDTA、10mM 乙酸镁

[2024] 酶缓冲液 B : 8mM MOPS (pH7.0)、0.2mM EDTA、2.5mM MnCl_2 、10mM 乙酸镁

[2025] 酶缓冲液 C : 8mM Mops (pH7.0)、0.2mM EDTA、10mM MnCl_2 、10mM 乙酸镁。

[2026] 基于细胞的 pERK ELISA 方法

[2027] 在 96 孔板中, 将 LP-1 或 JIM-1 多发性骨髓瘤细胞以 1×10^6 个细胞 / 毫升接种于

每孔中的 200 μ l 无血清培养基中。将 HUVEC 细胞以 2.5×10^5 个细胞 / 毫升接种且恢复 24 小时,随后转移至无血清培养基中。在 37 $^{\circ}$ C 下培育细胞 16 小时,随后添加测试化合物历时 30 分钟。以 0.1% 最终 DMSO 浓度授予测试化合物。在此 30 分钟培育之后,将 FGF-1/ 肝素 (FGF-1 最终为 100ng/ml 且肝素为 100 μ g/ml) 混合物或 VEGF¹⁶⁵ (100 μ g/ml) 添加至每一孔中再历时 5 分钟。移除培养基且添加 50 μ l ERK ELISA 溶解缓冲液 (R 和 D 系统 DuoSet ELISA 用于 pERK 和总 ERK#DYC-1940E, DYC-1018E)。根据标准 DuoSet 方案制备 ELISA 板和标准物且根据标准曲线计算每一试样中的 pERK 对于总 ERK 的相对量。

[2028] 具体地说,以来源于人类多发性骨髓瘤的 LP-1 细胞系 (DSMZ 编号:ACC 41) 测试本发明化合物。在此检定中发现许多本发明化合物具有小于 20 μ M 的 IC₅₀ 值且一些化合物 (例如实例 2、5、6、7、8、9、10、11、15、16、28、29、35、36、39、43、45、49、51、56、57、58、59、62、64、65、66、67、78、79、80、81、82、83、94、95、103、104、107、108、109、111、113、114、115、123、127、128、134、135、137、140、141、142、143、144、149、150、151、155、158、159、164、165、169、174、175、177、179、180、183、184、189、193、197、200、201、202、203、204、206、208、211、212、214、216、217、218、219、220、221、225、227、228、229、230、233、234、238、239、240、243、244、245、246、247、249、250、251、252、253、254、256、257、258、260、261、262、263、264、266、267、268、269、270、271、273、274、276、278、279、280、281、283、284、285-294、296、298-305、307、309-312、315-320、322-327、329、330、331、332、334、336、337、340、341、344、345、346、348、349、351、352、354-375、378-381、383-394、396-402、412、414、416 和 421) 具有小于 1 μ M 的 IC₅₀ 值或在 1 μ M 的浓度下提供至少 50% 抑制。

[2029] 基于 HUVEC 细胞的选择性检定

[2030] 将 HUVEC 细胞以 1×10^6 个细胞 / 孔接种于 6 孔板中且使其恢复 24 小时。将其转移至无血清培养基历时 16 小时,随后以 0.1% DMSO 最终浓度的测试化合物处理 30 分钟。在化合物培育之后,添加 FGF-1 (100ng/ml) 和肝素 (100 μ g/ml) 或 VEGF¹⁶⁵ (100ng/ml) 历时 5 分钟。移除培养基,将细胞以冰冷 PBS 洗涤且溶解于 100 μ l TG 溶解缓冲液 (20mM Tris、130nM NaCl、1% Triton-X-100、10% 甘油、蛋白酶和磷酸酶抑制剂 (pH7.5)) 中。将含有等量蛋白的试样以 LDS 试样缓冲液补足且在 SDS PAGE 上电泳,接着针对包括磷酸 -FGFR3、磷酸 -VEGFR2 和磷酸 -ERK1/2 的许多下游 VEGFR 和 FGFR 路径目标执行西方印迹法。

[2031] 高血压的活体内模型

[2032] 存在测量小分子抑制剂的潜在高血压效应的许多动物模型。其可归类为两个主要类型;间接和直接测量。最普遍的间接方法为袖套技术。所述方法具有非侵袭性的优势且因而可应用于较大群组的实验动物,然而此方法仅允许血压的间歇取样且需要以某种方式限制动物。施加限制会使动物紧张且意味会难以获得可归因于特定药效的血压变化。

[2033] 直接方法包括利用无线电遥测技术或通过与外部安装的传感器连接的留置导管的方法。所述方法需要高水平的与植入有关的初始手术的技术专长且所涉及的成本较高。然而,关键优势为其允许连续监测血压,而无需在实验时限内进行限制。这些方法评述于 Kurz 等人 (2005)Hypertension. 45:299-310 中。

[2034] 结果

[2035] 来自以上对于所确定实例描述的 FGFR3 活体外激酶抑制活性检定和基于细胞的 pERK ELISA 方法的生物数据展示如下。

[2036]

实例编号	FGFR3 IC ₅₀ 或%抑制 (μ M)	LP-1 pERK ELISA (μ M)
59	0.0033	0.0021
329	0.0158	0.143
310	0.000780	0.00420
354	0.0222	0.0157
359	0.0164	0.0330
374	64%, 在 0.001 μ M 下	0.00840
375	0.000490	0.0220
378	0.000790	0.0160
384	0.00190	0.0190
396	0.0183	0.0650
399	0.00474	0.0220
416	0.00218	0.0720
401	0.000704	0.100
412	0.00124	0.0780
402	0.00160	0.940
421	0.00260	0.0450

[2037]

422	0.00330	
407	0.0310	