(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114174293 B
(45)授权公告日 2024.08.06

(21)申请号 202080052946.6
(22)申请日 2020.07.22
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114174293 A
(43)申请公布日 2022.03.11
(30)优先权数据
19188031.9 2019.07.24 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.01.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/070616 2020.07.22
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/013864 EN 2021.01.28
(73)专利权人 默克专利股份公司
地址 德国达姆施塔特
(72)发明人 D·多奇 A·布卢姆
H-P·布赫斯塔勒
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 张宇腾 梅黎
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 239/30(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/5383(2006.01)
A61K 31/551(2006.01)
(56)对比文件
CN 105683166 A,2016.06.15
WO 2010009155 A2,2010.01.21
审查员 安欣

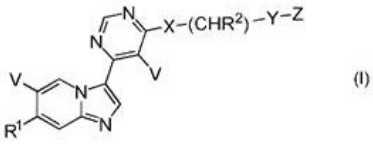
权利要求书16页 说明书173页

(54)发明名称

4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶衍生物

(57)摘要

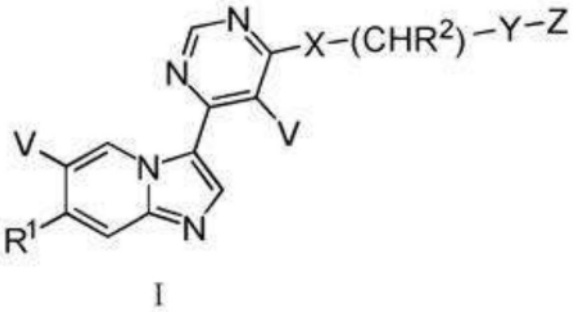
式(I)的化合物(其中R^1、R^2、V、X、Y和Z具有在权利要求1中指出的含义)是c-Kit激酶的抑制剂,并且可以用于治疗癌症。



(I)

CN 114174293 B

1.式I的化合物和/或其药学上可接受的盐和/或立体异构体



I

其中

R^1表示H、F、$OCH_2CH_2OCH_3$、OCH_3、CF_3、$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$O[C(R^3)_2]_nHet^1$、$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)Het^1$、$OCH(CH_2OCH_3)_2$、$O[C(R^3)_2]_nCyc$、$OCH_2C(CH_3)_2OH$、CH_3、$O[C(R^3)_2]_nPh$、NO_2、Cl、OH、$OCH_2C(CH_3)_2NH_2$、$NHCH_2C(CH_3)_2OH$、$[C(R^3)_2]_nHet^1$、OCH_2CH_2OH、$OCH_2CH_2CH_2OH$、$O[C(R^3)_2]_nS(O)_mR^3$或$OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$,R^2表示H或CH_3,

R^3表示H或A,

V表示H或Hal,

X表示O或$N(R^3)$,

Y表示亚苯基、吡啶-二基、噻吩-二基、1,3-噻唑-二基或吡唑-二基,其中每个是未被取代的或被Hal和/或A单取代、二取代或三取代,

Z表示$CON(R^3)_2$、苯基、Het^4或-O-A,

Het^1表示吗啉基、四氢-吡喃-4-基、四氢-呋喃-3-基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基、吡啶基、哒嗪基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基、咪唑基、氮杂环丁基、3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-基、1λ6-硫代吗啉基、114-硫代吗啉基、1,3-二氢-吡咯并[3,4-c]吡啶基、3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-基、214-硫杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚烷-5-基、[1,4]氧氮杂环庚烷基、六氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基、5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基、5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-基、6-氧杂-1-氮杂-螺[3.3]庚烷-1-基、六氢-呋喃并[3,2-b]吡啶-4-基、六氢-吡喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-基、吡唑基、1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-4-基、1,2,4-噁二唑基、6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、6,7-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、3,4-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基、1,4-二氮杂环庚烷基、三唑基或氧杂环丁基,

其中每个可以是未被取代的或被A、Hal、CN、OR^3、$[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$[C(R^3)_2]_nSO_2R^3$、Het^2、氧杂环丁基、$=NR^3$和/或=O单取代、二取代或三取代,

且其中N原子可以被氧化,

Het^2表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、哒嗪基、吡嗪基、1,3-苯并二唑基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、吲哚基、异吲哚基或吲唑基,

其中每个可以是未被取代的或被A和/或Hal单取代或二取代,

Het^3表示吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、氧杂环丁基或氮杂环丁基,

其中每个可以是未被取代的或被A、Hal、OR^3和/或=O单取代或二取代,

Het^4表示吡咯烷基、3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-基、吡唑基、吡啶基、咪唑基、4,5-二

氢-1H-咪唑基、三唑基、4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基、噁二唑基、1,3-苯并二唑基、嘧啶基、四唑基、8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基，

其中每个可以是未被取代的或被A、Hal、OR^3、$[C(R^3)_2]_nHet^3$、$-N(R^3)_2$和/或=O单取代、二取代或三取代，

A表示具有1-10个C-原子的非支链或支链烷基，其中1-3个不相邻的CH-和/或CH_2-基团可以被O-原子或NH替换且其中1-7个H-原子可以被R^5替换，

或者表示$(CH_2)_nCyc$，

Cyc表示具有3-7个C原子的环烷基，

R^5表示F、Cl、CN或OH，

Ph表示苯基，其可以是未被取代的或被A、OR^3和/或Hal单取代、二取代或三取代

Hal表示F、Cl、Br或I，

m表示0、1或2，

n表示0、1、2、3或4。

2.根据权利要求1所述的化合物和/或其药学上可接受的盐和/或立体异构体，其中

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

R^2表示H，

R^3表示H或A，

V表示H，

X表示NH，

Y表示亚苯基，其是未被取代的或被Hal和/或A单取代、二取代或三取代，

Z表示Het^4或-O-A，

Het^1表示四氢-呋喃-3-基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、氮杂环丁基、咪唑基、6,7-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、1,4-二氮杂环庚烷基、三唑基或氧杂环丁基，

其中每个可以是未被取代的或被A、Hal、氧杂环丁基和/或=O单取代、二取代或三取代，且其中N原子可以被氧化，

Het^4表示吡唑基、三唑基或噁唑基，

其中每个可以是未被取代的或被A单取代、二取代或三取代，

A表示具有1-10个C-原子的非支链或支链烷基，其中1-3个不相邻的CH-和/或CH_2-基团可以被O-原子或NH替换且其中1-7个H-原子可以被R^5替换，

或者表示$(CH_2)_nCyc$，

Cyc表示具有3-7个C原子的环烷基，

R^5表示F、Cl或OH，

Hal表示F或Cl，

n表示0、1、2、3或4。

3.选自下组的化合物：

编号	名称
“H1”	6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“H2”	6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“H4”	6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“H6”	6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A1”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A2”	N-({[1,1'-联苯]-4-基}甲基)-6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺
“A3”	N-({[1,1'-联苯]-4-基}甲基)-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A4”	6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A5”	6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(吡啶-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A6”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(吡啶-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A7”	6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A8”	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-咪唑-1-基-苄基)-胺
“A9”	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-胺
“A10”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺
“A11”	6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-4-胺

“A12”	1-(4-{[(6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)氨基]甲基}苯基)哌啶-2-酮
“A13”	4-{[(6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)氨基]甲基}-N,N-二甲基苯甲酰胺
“A14”	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苄基]-胺
“A15”	[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-苄基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
“A16”	6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A17”	6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-[(4-{4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基}苯基)甲基]嘧啶-4-胺
“A18”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A19”	{4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A20”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-苄基]-胺
“A21”	[4-(1-环丙基甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A22”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-{4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-胺
“A23”	[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A24”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-{4-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-胺
“A25”	[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A26”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A27”	N-{[4-(1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A28”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A29”	N-{[3-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A30”	2-[4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基)-吡唑-1-基]-乙醇
“A31”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A32”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A33”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-({4-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}甲基)嘧啶-4-胺
“A34”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A35”	[4-(3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A36”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-基]甲基}嘧啶-4-胺
“A37”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A38”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(8-氧杂-3-氮杂-二环

	[3.2.1]辛-3-基)-苄基]-胺
“A39”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A40”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(6-甲基哒嗪-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A41”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A42”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A43”	5-(4-{[(6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)氨基]甲基}苯基)-2-甲基嘧啶-4-胺
“A44”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[5-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶-2-基甲基]-胺
“A45”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[6-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶-3-基甲基]-胺
“A46”	N-({4-[2-(2-甲氧基乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]苯基}甲基)-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A47”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A48”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苄基]-胺
“A49”	[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A50”	N-{[4-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A51”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-(4-噁唑-4-基-苄基)-胺
“A52”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(3-甲基-异噁唑-5-基)-苄基]-胺
“A53”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(5-甲基-噁唑-2-基)-苄基]-胺
“A54”	{6-[7-(2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A55”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(四氢-吡喃-4-基氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A56”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A57”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(四氢-呋喃-3-基氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A58”	6-[7-(环丙基甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A59”	6-{7-[2-(二甲基氨基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A60”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A61”	(6-{7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A62”	{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A63”	{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A64”	2-甲基-1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并

	[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙烷-2-醇
“A65”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A66”	[6-(7-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A67”	(6-{7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
“A68”	{6-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
“A69”	[6-(6-氟-7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A70”	{6-[7-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
“A71”	{6-[7-(2-甲氧基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A72”	6-[7-(苄氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A73”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A74”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A75”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A76”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(1-氧杂环丁烷-3-基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A77”	6-{7-[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A78”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(1-氧杂环丁烷-3-基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A79”	{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A80”	{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
“A81”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-硝基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A82”	6-{7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A83”	{6-[7-(1-氧杂环丁烷-3-基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
“A84”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A85”	2-甲基-1-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙烷-2-醇
“A86”	7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶
“A87”	3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-7-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶
“A88”	4-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基]吗啉-3-酮
“A89”	6-{7-[2-(3-氟吡咯烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺

“A90”	7-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶
“A91”	{6-[7-(2,2-二甲基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A92”	4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]吗啉-3-酮
“A93”	1-甲基-4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]哌嗪-2-酮
“A94”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A95”	1-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-2-酮
“A96”	N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A97”	5-氟-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A98”	(6-{7-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A99”	6-{7-[2-(氮杂环丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A100”	6-{7-[2-(氮杂环丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A101”	6-{7-[3-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A102”	6-{7-[3-(氮杂环丁烷-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺 l}嘧啶-4-胺
“A103”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(6-氧杂-3-氮杂-二环[3.1.1]庚-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A104”	{6-[7-(2-氨基-2-甲基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A105”	(6-{7-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A106”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(吡啶-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A107”	{6-[7-(2-甲基-2-吗啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A108”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A109”	{6-[7-(2-甲基-2-吗啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A110”	{6-[7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A111”	(6-{7-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A112”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(吡啶-3-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A113”	{6-[7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A114”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A115”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-甲基-吡咯烷-3-基)-乙氧基]-咪

	唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A116”	(6-{7-[2-(1-甲基-吡咯烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A117”	{6-[7-((R)-4-甲基-吗啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A118”	{6-[7-((S)-4-甲基-吗啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A119”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-氧杂环丁烷-3-基-吡咯烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A120”	{6-[7-(3-氮杂环丁烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A121”	{6-[7-((R)-4-甲基-吗啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A122”	{6-[7-((S)-4-甲基-吗啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A123”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-氧杂环丁烷-3-基-吡咯烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A124”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[(3R)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
“A125”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[(3S)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
“A126”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡啶-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A127”	(6-{7-[2-(3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A128”	(6-{7-[2-(3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A129”	(6-{7-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A130”	(6-{7-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A131”	3-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙烷-1-醇
“A132”	{6-[7-(3-二甲基氨基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A133”	(6-{7-[2-(1-甲基-吡咯烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A134”	3-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙烷-1-醇
“A135”	{6-[7-(3-二甲基氨基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A136”	6-{7-[2-(3,3-二氟哌啶-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A137”	6-{7-[3-(二乙基氨基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A138”	4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-1λ6-硫代吗啉-1,1-二酮
“A139”	6-{7-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A140”	6-{7-[2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺

“A141”	4-甲基-1-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]哌嗪-2-酮
“A142”	6-{7-[3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A143”	{6-[7-(3-甲磺酰基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A144”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A145”	1-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基]吡咯烷-2-酮
“A146”	6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-({6-[(3R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}甲基)嘧啶-4-胺
“A147”	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲基)-胺
“A148”	N-({6-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}甲基)-6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A149”	[6-(3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
“A150”	[6-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
“A151”	6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-({6-[(3S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}甲基)嘧啶-4-胺
“A152”	(4-氟-6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲基)-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
“A153”	N-({6-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}甲基)-6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A154”	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-甲基-6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲基)-胺
“A155”	[6-((S)-3-氟-吡咯烷-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
“A156”	[6-((R)-3-氟-吡咯烷-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
“A157”	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-[4-(1H-咪唑-2-基)-苄基]-胺
“A158”	7-甲氧基-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶
“A159”	N-[(4-{1-[(氮杂环丁烷-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯基)甲基]-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A160”	3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇
“A161”	[4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇
“A162”	6-{7-氨基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A163”	2-甲基-2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氨基)-丙烷-1-醇
“A164”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺
“A165”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A166”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A167”	6-{7-[(氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-

	1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A168”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A169”	(6-{7-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A170”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A171”	7-甲氧基-3-(6-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-乙氧基}-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶
“A172”	2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙烷-1-醇
“A173”	2-({3-[6-({[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙烷-1-醇
“A174”	[5-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-甲醇
“A175”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯烷-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A176”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯烷-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A177”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-吡咯烷-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A178”	2-[1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯烷-3-基]-乙醇
“A179”	2-[1-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯烷-3-基]-乙醇
“A180”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-吗啉-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A181”	{6-[7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A182”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
“A183”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
“A184”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A185”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A186”	{6-[7-(1-环丙基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A187”	{6-[7-(1-环丙基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A188”	[4-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基)-哌啶-1-基]-乙腈
“A189”	[4-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基)-哌啶-1-基]-乙腈
“A190”	[4-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基)-哌啶-1-基]-乙腈
“A191”	(6-{7-[1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A192”	(6-{7-[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺

“A193”	(6-{7-[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A194”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-氧代-1l4-硫代吗啉-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A195”	(6-{7-[2-(1,3-二氢-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A196”	(6-{7-[2-(4-氟-4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A197”	(6-{7-[2-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A198”	(6-{7-[2-(3-甲基-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A199”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-氧代-2l4-硫杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A200”	(6-{7-[2-(6,6-二氟-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A201”	(6-{7-[2-(六氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A202”	(6-{7-[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A203”	(6-{7-[2-(5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A204”	(6-{7-[2-(2-甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A205”	{甲基-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-氨基}-乙腈
“A206”	[3-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-氮杂环丁烷-3-甲腈
“A207”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(6-氧杂-1-氮杂-螺[3.3]庚-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A208”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-{2-[甲基-(2,2,2-三氟-乙基)-氨基]-乙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A209”	(6-{7-[2-((3S,4R)-3,4-二氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A210”	(6-{7-[(3aS,7aS)-2-(六氢-呋喃并[3,2-b]吡啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A211”	(6-{7-[(4aS,8aS)-2-(六氢-吡喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A212”	(6-{7-[2-(1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A213”	[6-(7-{2-[3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A214”	(6-{7-[2-(2,2-二氟-吗啉-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A215”	(6-{7-[2-(3-甲磺酰基-氮杂环丁烷-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A216”	(6-{7-[2-(6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A217”	(6-{7-[2-(6,7-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A218”	(6-{7-[2-(3,4-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-

	3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A219”	4-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮
“A220”	(6-{7-[2-(4-甲氧基-4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A221”	(6-{7-[2-(3-甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A222”	4-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-哌啶-4-甲腈
“A223”	{6-[7-(3-氨基-3-甲基-丁氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A224”	{6-[7-(2-甲磺酰基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A225”	{6-[7-(4-氮杂环丁烷-1-基-丁氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A226”	6-[7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A227”	{6-[7-(2-甲基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A228”	1-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基]吡咯烷-1-鎓-1-醇化物
“A229”	1-[3-氨基-4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙烷-2-醇
“A230”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A231”	{6-[7-(3-甲磺酰基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A232”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-[6-(7-吡咯烷-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A233”	(6-{7-[2-(3-氨基-氧杂环丁烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A234”	2-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙氧基]-乙醇
“A235”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-甲基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A236”	2-(3-{6-[4-(2-甲基-噁唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙醇
“A237”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A238”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A239”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A240”	(6-{7-[3-(3-氟-氮杂环丁烷-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A241”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(1-氧代-1l4-硫代吗啉-4-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A242”	[4-(2-甲基-噁唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A243”	(6-{7-[3-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺

“A244”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A245”	1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯烷-3-醇
“A246”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A247”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.4]辛-6-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A248”	7-甲基-2-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-5-氧杂-2,7-二氮杂-螺[3.4]辛烷-6-酮
“A249”	{6-[7-(3-氮杂环丁烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-乙基}-胺
“A250”	{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-乙基}-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A251”	2-{3-[6-(4-噁唑-4-基-苄基氨基)-嘧啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基}-乙醇
“A252”	(4-噁唑-4-基-苄基)-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A253”	(6-{7-[3-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A254”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
“A255”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A256”	6-{7-[(3-氟-1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A257”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(1H-吡唑-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A258”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A259”	N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{3-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
“A260”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-{3-[(R)-(四氢-呋喃-3-基)氨基]-丙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A261”	4-甲基-1-[2-({3-[6-({[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮
“A262”	(6-{7-[3-(4-氟-4-甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A263”	6-{7-[3-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A264”	N-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺
“A265”	6-[7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A266”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-[1,2,4]三唑-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A267”	{6-[7-(4-甲基-咪唑-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A268”	{6-[7-(3-甲基氨基-氮杂环丁烷-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺

和/或其药学上可接受的盐和/或立体异构体。

4.根据权利要求3所述的化合物,其中所述化合物是

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

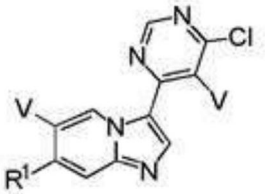
或其药学上可接受的盐或立体异构体。

5.用于制备根据权利要求1-4中的任一项所述的式I的化合物和/或其药学上可接受的盐和/或立体异构体的方法,其特征在于,

a)为了制备式I的化合物,其中

X表示$N(R^3)$,

使式II的化合物



II

其中R^1和V具有在权利要求1-2中的任一项中指出的含义,

与式III的化合物反应

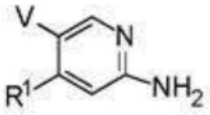
$H_2N-(CHR^2)-Y-Z$ III

其中R^2、Y和Z具有在权利要求1-2中的任一项中指出的含义,

或者

b)为了制备式I的化合物,

使式IV的化合物

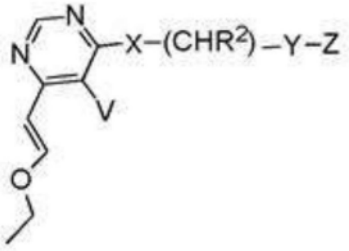


IV

其中

R^1和V具有在权利要求1-2中的任一项中指出的含义,

与式V的化合物反应



V

其中R^2、V、X、Y和Z具有在权利要求1-2中的任一项中指出的含义,

或者

c)为了制备式I的化合物,

将式I的化合物,其中R^1表示F,

转化成式I的另一种化合物,其中R^1表示$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$或$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)Het^1$或$O[C(R^3)_2]_nHet^1$,

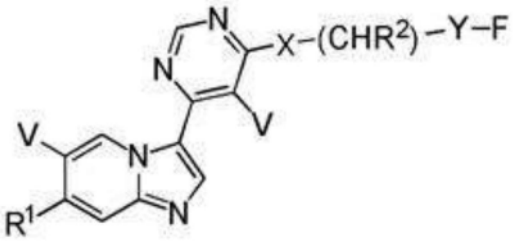
或者

d)为了制备式I的化合物，

其中

Z表示Het^4，

使式VI的化合物



VI

其中R^1、R^2、V、X和Y具有在权利要求1-2中的任一项中指出的含义，

与式VII的化合物反应

H-Z VII

其中Z表示Het^4，

和/或

将式I的碱或酸转化成其盐之一。

6.药物，其包含至少一种根据权利要求1-4中的任一项所述的式I的化合物和/或其药学上可接受的盐和/或立体异构体，和任选的药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物。

7.根据权利要求1-4中的任一项所述的式I的化合物和/或其药学上可接受的盐和/或立体异构体在制备用于治疗和/或预防癌症的药物中的用途。

8.根据权利要求7所述的用途，其中所述癌症是胃肠道间质瘤。

9.药物，其包含至少一种根据权利要求1-4中的任一项所述的式I的化合物和/或其药学上可接受的盐和/或立体异构体，和至少一种其它药学活性成分。

10.由如下的单独包组成的套盒：

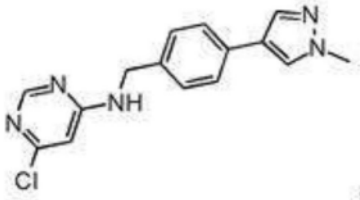
(a)有效量的根据权利要求1-4中的任一项所述的式I的化合物和/或其药学上可接受的盐和/或立体异构体，

和

(b)有效量的另一种药学活性成分。

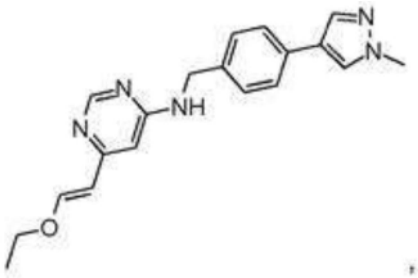
11.中间体，其选自

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

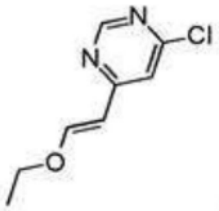


，

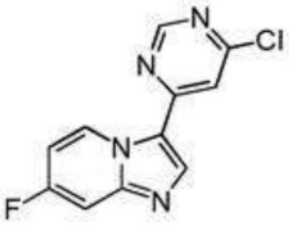
6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺



4-氯-6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]嘧啶



4-氯-6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶



4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶衍生物

[0001] 发明背景

[0002] 本发明的目的是发现新的具有有价值特性的化合物,特别是可以用于制备药物的那些。

[0003] 本发明涉及4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶衍生物,其在GIST (胃肠道间质瘤)患者中可能出现的c-KIT突变和次级突变(在外显子13中的V654A次级抗性突变)的宽广范围内抑制c-KIT激酶。因此,本发明的化合物可用于治疗疾病,诸如癌症。本发明还提供了制备这些化合物的方法、包含这些化合物的药物组合物、用于治疗疾病的化合物以及利用包含这些化合物的药物组合物治疗疾病的方法。胃肠道间质瘤(GIST)是胃肠(GI)道的最常见的间叶肿瘤。

[0004] C-KIT是一种III型受体酪氨酸激酶,并在癌症的发生中起重要作用。受体酪氨酸激酶c-KIT的突变形式是若干癌症(诸如GIST、SM (系统性肥大细胞增多)、某些类型的AML和黑素瘤)的驱动因素,且因此是有吸引力的治疗靶点。KIT功能突变的获得在胃肠道肿瘤(GIST)的发病机制中起重要作用。

[0005] GIST被定义为c-KIT (CD117,干细胞因子受体)-阳性的间质梭形细胞或上皮样赘生物。GIST具有KIT基因的普遍原发的激活突变(90%),其导致受体酪氨酸激酶c-KIT的配体非依赖性激活,使肿瘤依赖于致癌的KIT活性。

[0006] 虽然使用KIT激酶活性的抑制剂(诸如伊马替尼)已获得益处,尤其是在GIST中,但某些致癌突变会发生原发抗性。此外,由于次级突变,经常会产生抗性(L.K.Ashman和R.Griffith (2013) Expert Opinion on Investigational Drugs, 22:1, 103-115)。已经报道,具有原发突变的GIST的伊马替尼治疗的初始应答率为约70%,但平均两年在40-50%的病例中出现获得性抗性。在外显子13中的次级突变V654A是伊马替尼后最常见的抗性突变。

[0007] L.L. Chen等人在Cancer res. 2004;64:5913-5919中描述了“A Missense Mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors (KIT激酶结构域1中的错义突变与胃肠道间质瘤中的伊马替尼抗性有关)”。K.G. Roberts等人在Mol. Cancer Ther. 2007;6:1159-1166中描述了“Resistance to c-KIT kinase inhibitors conferred by V654A mutation (由V654A突变赋予的对c-KIT激酶抑制剂的抗性)”。

[0008] 针对KIT V654A抗性突变的安全且特异的抑制剂的开发存在高度未满足的医学需求。

[0009] 已经发现根据本发明的化合物及其盐具有非常有价值的药理学性质,同时具有良好的耐受性。

[0010] 本发明具体涉及抑制c-KIT激酶、优选c-KIT激酶的突变体V654A的式I的化合物。

[0011] 此外,式I的化合物抑制PDGFRα(V651D)。PDGFRα的功能获得突变似乎在没有KIT突变的GIST的发展中起重要作用(S.Hirota等人, Gastroenterology 2003;125:660-667)。

[0012] 宿主或患者可属于任何哺乳动物物种,例如灵长类动物物种,特别是人类;啮齿类

动物,包括小鼠、大鼠和仓鼠;兔;马、牛、狗、猫等。动物模型具有实验研究的益处,提供用于治疗人类疾病的模型。

[0013] 特定细胞对用根据本发明的化合物治疗的敏感性可以通过体外试验来确定。通常,将细胞培养物与不同浓度的根据本发明的化合物合并一段时间,该时间足以允许活性剂如抗IgM诱导细胞应答诸如表面标志物的表达,通常在约一小时至一周之间。体外试验可以使用来自血液或来自活组织检查样品的培养细胞进行。通过流式细胞计量术使用识别标志物的特异性抗体评估表达的表面标志物的量。

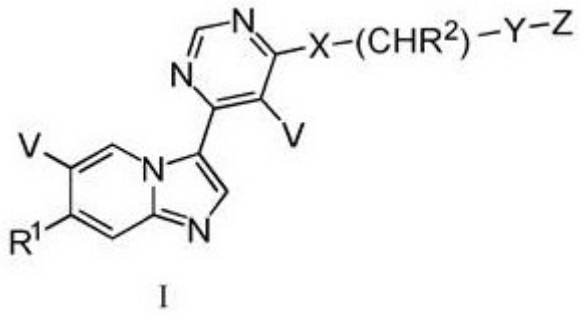
[0014] 此剂量随所用的具体化合物、具体的疾病、患者状况等而不同。治疗剂量通常足以显著减少靶组织中不希望的细胞群体而同时维持患者的生存力。治疗通常持续至已经出现显著的减少,例如细胞负荷减少至少约50%,并且可以持续至在体内基本上不再检测到不希望的细胞。

现有技术

[0015] WO 2010/009155公开了其它稠合的杂环化合物作为组蛋白脱酰酶和/或细胞周期蛋白依赖性激酶的抑制剂。WO 2011/076419公开了咪唑并吡啶类作为JAK激酶的抑制剂。

[0016] 发明概述

[0017] 本发明涉及式I的化合物和/或其药学上可接受的盐、互变异构体和/或立体异构体

[0018] 

I

[0019] 其中

[0020] R^1表示H、Hal、CF_3、NO_2、A、$[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$[C(R^3)_2]_nHet^1$、OR^3、$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$O[C(R^3)_2]_nS(O)_mR^3$、$O[C(R^3)_2]_nCOOR^3$、$O[C(R^3)_2]_nCOON(R^3)_2$、$O[C(R^3)_2]_nHet^1$、$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)Het^1$、$O[C(R^3)_2]_nPh$或$O[C(R^3)_2]_nCyc$,

[0021] R^2表示H或CH_3,

[0022] R^3表示H或A,

[0023] V表示H或Hal,

[0024] X表示O或$N(R^3)$,

[0025] Y表示亚苯基、吡啶-二基、噻吩-二基、1,3-噻唑-二基或吡唑-二基,其中每个是未被取代的或被Hal和/或A单取代、二取代或三取代,

[0026] Z表示$CON(R^3)_2$、苯基、Het^4或-O-A,

[0027] Het^1表示具有1、2、3或4个N、O和/或S原子的4-、5-、6-或7-元单环芳族的、不饱和的或饱和的杂环,其可以是未被取代的或被A、Hal、CN、OR^3、$[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$[C(R^3)_2]_nSO_2R^3$、Het^2、氧杂环丁基、$=NR^3$和/或=O单取代、二取代或三取代,

[0028] 且其中N原子可以被氧化，

[0029] 或者

[0030] 表示具有1、2、3或4个N、O和/或S原子的6-、7-、8-、9-或10-元二环或螺环芳族的、不饱和的或饱和的杂环，其可以是未被取代的或被A、Hal、CN、OR^3、$[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$[C(R^3)_2]_nSO_2R^3$、Het^2、氧杂环丁基、$=NR^3$和/或=O单取代、二取代或三取代，

[0031] 且其中N原子可以被氧化，

[0032] Het^2表示具有1、2、3或4个N、O和/或S原子的5至6元单环芳族或不饱和杂环，其可以是未被取代的或被A和/或Hal单取代或二取代，

[0033] 或者

[0034] 表示具有1、2、3或4个N、O和/或S原子的7-、8-、9-或10-元二环芳族或不饱和杂环，其可以是未被取代的或被A和/或Hal单取代或二取代，

[0035] Het^3表示具有1、2、3或4个N和/或O原子的4-、5-、6-或7-元单环饱和杂环，其可以是未被取代的或被A、Hal、OR^3和/或=O单取代或二取代，

[0036] Het^4表示具有1、2、3或4个N和/或O原子的4-、5-、6-或7-元单环芳族的、不饱和的或饱和的杂环，其可以是未被取代的或被A、Hal、OR^3、$[C(R^3)_2]_nHet^3$、$-N(R^3)_2$和/或=O单取代、二取代或三取代，

[0037] 或者

[0038] 表示具有1、2、3或4个N和/或O原子的6-、7-、8-、9-或10-元二环芳族的、不饱和的或饱和的杂环，其可以是未被取代的或被A、Hal、OR^3、$[C(R^3)_2]_nHet^3$和/或=O单取代、二取代或三取代，

[0039] A表示具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个C-原子的非支链或支链烷基，其中1、2或3个不相邻的CH-和/或CH_2-基团可以被O-原子或NH替换且其中1、2、3、4、5、6或7个H-原子可以被R^5替换，

[0040] 或者表示$(CH_2)_nCyc$，

[0041] Cyc表示具有3、4、5、6或7个C原子的环烷基，

[0042] R^5表示F、Cl、CN或OH，

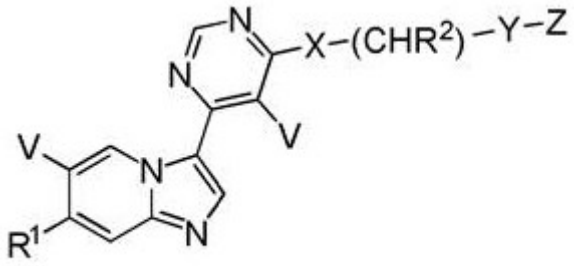
[0043] Ph表示苯基，其可以是未被取代的或被A、OR^3和/或Hal单取代、二取代或三取代

[0044] Hal表示F、Cl、Br或I，

[0045] m表示0、1或2，

[0046] n表示0、1、2、3或4。

[0047] 在一个实施方案中，本发明涉及式I的化合物及其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体，包括它们的所有比例的混合物

[0048] 

I

[0049] 其中

[0050] R^1表示H、Hal、CF_3、NO_2、A、$[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$[C(R^3)_2]_nHet^1$、OR^3、$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$O[C(R^3)_2]_nS(O)_mR^3$、$O[C(R^3)_2]_nCOOR^3$、$O[C(R^3)_2]_nCOON(R^3)_2$、$O[C(R^3)_2]_nHet^1$、$O[C(R^3)_2]_nPh$或$O[C(R^3)_2]_nCyc$，

[0051] R^2表示H或CH_3，

[0052] R^3表示H或A，

[0053] V表示H或Hal，

[0054] X表示O或$N(R^3)$，

[0055] Y表示亚苯基、吡啶-二基、噻吩-二基、1,3-噻唑-二基或吡唑-二基，其中每个是未被取代的或被Hal和/或A单取代、二取代或三取代，

[0056] Z表示$CON(R^3)_2$、苯基或Het^4，

[0057] Het^1表示具有1-4个N、O和/或S原子的4至7元单环芳族的、不饱和的或饱和的杂环，其可以是未被取代的或被A、Hal、CN、OR^3、$[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$[C(R^3)_2]_nSO_2R^3$、Het^2、氧杂环丁基、$=NR^3$和/或=O单取代、二取代或三取代，

[0058] 且其中N原子可以被氧化，

[0059] 或者

[0060] 表示具有1-4个N、O和/或S原子的7至10元二环或螺环芳族的、不饱和的或饱和的杂环，其可以是未被取代的或被A、Hal、CN、OR^3、$[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$[C(R^3)_2]_nSO_2R^3$、Het^2、氧杂环丁基、$=NR^3$和/或=O单取代、二取代或三取代，

[0061] 且其中N原子可以被氧化，

[0062] Het^2表示具有1-4个N、O和/或S原子的5至6元单环芳族或不饱和杂环，其可以是未被取代的或被A和/或Hal单取代或二取代，

[0063] 或者

[0064] 表示具有1-4个N、O和/或S原子的7至10元二环芳族或不饱和杂环，其可以是未被取代的或被A和/或Hal单取代或二取代，

[0065] Het^3表示具有1-4个N和/或O原子的4至7元单环饱和杂环，其可以是未被取代的或被A、Hal、OR^3和/或=O单取代或二取代，

[0066] Het^4表示具有1-4个和/或O原子的4至7元单环芳族的、不饱和的或饱和的杂环，其可以是未被取代的或被A、Hal、OR^3、$[C(R^3)_2]Het^3$和/或=O单取代、二取代或三取代，

[0067] 或者

[0068] 表示具有1-4个N和/或O原子的6至10元二环芳族的、不饱和的或饱和的杂环，其可以是未被取代的或被A、Hal、OR^3、$[C(R^3)_2]Het^3$和/或=O单取代、二取代或三取代，

[0069] A表示具有1-10个C-原子的非支链或支链烷基，其中1-3个不相邻的CH-和/或CH_2-基团可以被O-原子或NH替换且其中1-7个H-原子可以被R^5替换，

[0070] 或者表示$(CH_2)_nCyc$，

[0071] Cyc表示具有3-7个C原子的环烷基，

[0072] R^5表示F、Cl、CN或OH，

[0073] Ph表示苯基，其可以是未被取代的或被A、OR^3和/或Hal单取代、二取代或三取代

[0074] Hal表示F、Cl、Br或I，

[0075] m表示0、1或2，

[0076] n表示0、1、2、3或4。

[0077] 本发明还包括这些化合物的光学活性形式(立体异构体)、对映异构体、外消旋体(外消旋混合物)、非对映异构体、互变异构体和溶剂化物，以及制备它们的方法。对化合物或其盐的任何提及应理解为涵盖其溶剂化物。

[0078] 术语化合物的溶剂化物用于指惰性溶剂分子加合至化合物上，其因它们互相的吸引力而形成。溶剂化物是例如水合物，包括一水合物或二水合物，或烷醇盐。

[0079] 应当理解，本发明还应涵盖盐的溶剂化物。

[0080] 本发明还涉及式I的化合物的混合物，例如两种非对映异构体的混合物，例如以比例1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000。

[0081] 这些特别优选是立体异构体化合物的混合物。

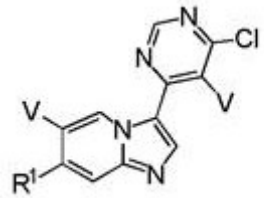
[0082] “互变异构体”是指彼此处于平衡的化合物异构形式。异构形式的浓度取决于化合物存在的环境，并且可以根据例如化合物是固体还是在有机或水溶液中而不同。

[0083] 本发明涉及式I的化合物及其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体，并涉及式I的化合物及其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体的制备方法，其特征在于，

[0084] a) 为了制备式I的化合物，

[0085] 其中X表示$N(R^3)$，

[0086] 使式II的化合物

[0087] 

II

[0088] 其中R^1和V具有在上面和在下面分别在权利要求1-8中的任一项中指出的含义，

[0089] 与式III的化合物反应

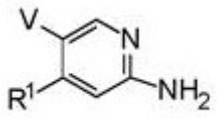
[0090] $H_2N\text{-}(CHR^2)\text{-}Y\text{-}Z$ III

[0091] 其中R^2、Y和Z具有在上面和在下面分别在权利要求1-8中的任一项中指出的含义，

[0092] 或者

[0093] b) 为了制备式I的化合物，

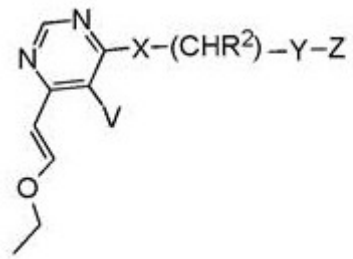
[0094] 使式IV的化合物

[0095] 

IV

[0096] 其中R^1和V具有在上面和在下面分别在权利要求1-8中的任一项中指出的含义，

[0097] 与式V的化合物反应

[0098] 

V

[0099] 其中R^2、V、X、Y和Z具有在上面和在下面分别在权利要求1-8中的任一项中指出的含义，

[0100] 或者

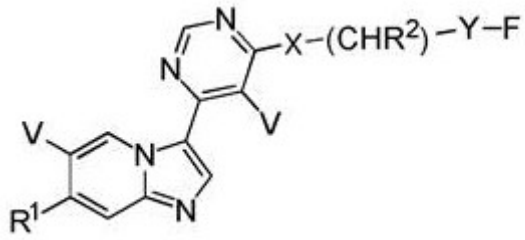
[0101] c) 为了制备式I的化合物，将式I的化合物(其中R^1表示F)转化成式的另一种化合物，其中R^1表示$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)Het^1$或$O[C(R^3)_2]_nHet^1$，其中R^3和Het^1具有在上面和在下面分别在权利要求1-8中的任一项中指出的含义，

[0102] 或者

[0103] d) 为了制备式I的化合物，

[0104] 其中Z表示Het^4，

[0105] 使式VI的化合物

[0106] 

VI

[0107] 其中R^1、R^2、V、X和Y具有在上面和在下面分别在权利要求1-8中的任一项中指出的含义，

[0108] 与式VII的化合物反应

[0109] H-Z VII

[0110] 其中Z表示Het^4，

[0111] 和/或

[0112] 将式I的碱或酸，即式I的化合物(其可以作为碱或酸反应)转化成其盐之一。

[0113] 对于出现超过一次的所有基团，例如，R^3，它们的含义彼此独立。在上面和在下面，基团R^1、R^2、V、X、Y和Z具有关于式I所指出的含义，除非另有明确说明。相同内容适用于变量n和m，以及可以由上述那些指定的基团。

[0114] 与本发明的化合物相关的本文公开的基团和变量的示例性实施方案同样适用于制备它们的上述方法。

[0115] “A”表示烷基，其为非支链的(直链的)或支链的，且具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个C原子。如上所述，1-3个不相邻的CH-和/或CH_2-基团可以被O-原子或NH替换且1-7个H-原子可以被R^5替换，或“A”表示$(CH_2)_nCyc$。“A”可以例如表示甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，此外也表示戊基、1-、2-或3-甲基丁基、1,1-、1,2-或2,2-二甲基丙

基、1-乙基丙基、己基、1-、2-、3-或4-甲基戊基、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或3,3-二甲基丁基、1-或2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-或1,2,2-三甲基丙基,进一步更优选三氟甲基。

[0116] 在一个优选的实施方案中,“A”表示具有1、2、3、4、5或6个C原子的烷基,其可以是未被取代的或被取代的,优选地表示甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、三氟甲基、五氟乙基或1,1,1-三氟乙基。Cyc优选地表示环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在其它优选的实施方案中,“A”表示CH_2OCH_3、CH_2CH_2OH、OCH_2CH_2OH、$OCH_2CH_2OCH_3$、$CH_2CH_2OCH_3$、$OCH(CH_2OCH_3)_2$或$OCH_2C(CH_3)_2OH$。

[0117] 在示例性实施方案中:

[0118] R^1优选地表示H、F、$OCH_2CH_2OCH_3$、OCH_3、CF_3、$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$O[C(R^3)_2]_nHet^1$、$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)Het^1$、$OCH(CH_2OCH_3)_2$、$O[C(R^3)_2]_nCyc$、$OCH_2C(CH_3)_2OH$、CH_3、$O[C(R^3)_2]_nPh$、NO_2、Cl、OH、$OCH_2C(CH_3)_2NH_2$、$NHCH_2C(CH_3)_2OH$、$[C(R^3)_2]_nHet^1$、OCH_2CH_2OH、$OCH_2CH_2CH_2OH$、$O[C(R^3)_2]_nS(O)_mR^3$或$OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$。

[0119] R^3优选地表示H或A,最优选H或CH_3。

[0120] V优选地表示H或F,最优选H。

[0121] X优选地表示O或NH,最优选NH。

[0122] Y优选地表示1,4-亚苯基、1,3-亚苯基、吡啶-3,6-二基、4-甲基-吡啶-3,6-二基、4-氟-吡啶-3,6-二基、3-氟-1,4-亚苯基、噻吩-2,5-二基或吡啶-2,5-二基。

[0123] 二环化合物也包括螺环化合物。

[0124] 不考虑进一步取代,Het^1表示,例如,2-或3-呋喃基、2-或3-噻吩基、1-、2-或3-吡咯基、1-、2、4-或5-咪唑基、1-、3-、4-或5-吡唑基、2-、4-或5-噁唑基、3-、4-或5-异噁唑基、2-、4-或5-噻唑基、3-、4-或5-异噻唑基、2-、3-或4-吡啶基、2-、4-、5-或6-嘧啶基,进一步更优选1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基、1,2,4-三唑-1-、-3-或5-基、1-或5-四唑基、1,2,3-噁二唑-4-或-5-基、1,2,4-噁二唑-3-或-5-基、1,3,4-噻二唑-2-或-5-基、1,2,4-噻二唑-3-或-5-基、1,2,3-噻二唑-4-或-5-基、3-或4-哒嗪基、吡嗪基、1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基、4-或5-异吲哚基、吲唑基、1-、2-、4-或5-苯并咪唑基、1-、3-、4-、5-、6-或7-苯并吡唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基、3-、4-、5-、6-或7- 苯并异噁唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并异噻唑基、4-、5-、6-或7-苯并-2,1,3-噁二唑基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基、3-、4-、5-、6-、7-或8-噌啉基、2-、4-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基、5-或6-喹喔啉基、2-、3-、5-、6-、7-或8-2H-苯并-1,4-噁嗪基、吡咯并吡啶基、嘌呤基,进一步优选1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,4-苯并二噁烷-6-基、2,1,3-苯并噻二唑-4-或-5-基、2,1,3-苯并噁二唑-5-基、氮杂双环[3.2.1]-辛基或二苯并呋喃基。所述杂环基团也可部分或全部氢化。不考虑进一步取代,Het^1因此也可以表示,例如,2,3-二氢-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基、2,5-二氢-2-、-3-、-4-或5-呋喃基、四氢-2-或-3-呋喃基、1,3-二氧杂环戊烷-4-基、四氢-2-或-3-噻吩基、2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基、2,5-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基、1-、2-或3-吡咯烷基、四氢-1-、-2-或-4-咪唑基、2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡唑基、四氢-1-、-3-或-4-吡唑基、1,4-二氢-1-、-2-、-3-或-4-吡啶基、1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-或-6-吡啶基、1-、2-、3-或4-哌啶基、2-、3-或4-吗啉基、四氢-2-、-3-或-4-吡喃基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷-2-、-4-或-5-

基、六氢-1-、-3-或-4-哒嗪基、六氢-1-、-2-、-4-或-5-嘧啶基、1-、2-或3-哌嗪基、1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-喹啉基、1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-异喹啉基、2-、3-、5-、6-、7-或8- 3,4-二氢-2H-苯并-1,4-噁嗪基,此外2,3-亚甲基二氧基苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、2,3-亚乙基二氧基苯基、3,4-亚乙基二氧基苯基、3,4-(二氟亚甲基二氧基)苯基、2,3-二氢苯并呋喃-5-或6-基、2,3-(2-氧代亚甲基二氧基)苯基或以及3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂环庚三烯-6-或-7-基,此外2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢-2-氧代呋喃基、3,4-二氢-2-氧代-1*H*-喹唑啉基、2,3-二氢苯并噁唑基、2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑基、2,3-二氢苯并咪唑基、1,3-二氢吲哚、2-氧代-1,3-二氢吲哚或2-氧代-2,3-二氢苯并咪唑基。

[0125] Het^1优选地表示吗啉基、四氢-吡喃-4-基、四氢-呋喃-3-基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基、吡啶基、哒嗪基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基、咪唑基、氮杂环丁基、3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-基、1λ6-硫代吗啉基、1l4-硫代吗啉基、1,3-二氢-吡咯并[3,4-c]吡啶基、3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-基、2l4-硫杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚烷-5-基、[1,4]氧氮杂环庚烷基、六氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基、5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基、5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-基、6-氧杂-1-氮杂-螺[3.3]庚烷-1-基、六氢-呋喃并[3,2-b]吡啶-4-基、六氢-吡喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-基、吡唑基、1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-4-基、1,2,4-噁二唑基、6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、6,7-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、3,4-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基、1,4-二氮杂环庚烷基、三唑基、或氧杂环丁基,

[0126] 其中每个可以是未被取代的或被A、Hal、CN、OR^3、$[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$[C(R^3)_2]_nSO_2R^3$、Het^2、氧杂环丁基、$=NR^3$和/或=O单取代、二取代或三取代,

[0127] 且其中N原子可以被氧化。

[0128] 不考虑进一步取代,Het^2可以表示,例如,2-或3-呋喃基、2-或3-噻吩基、1-、2-或3-吡咯基、1-、2、4-或5-咪唑基、1-、3-、4-或5-吡唑基、2-、4-或5-噁唑基、3-、4-或5-异噁唑基、2-、4-或5-噻唑基、3-、4-或5-异噻唑基、2-、3-或4-吡啶基、2-、4-、5-或6-嘧啶基,进一步更优选1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基、1,2,4-三唑-1-、-3-或5-基、1-或5-四唑基、1,2,3-噁二唑-4-或-5-基、1,2,4-噁二唑-3-或-5-基、1,3,4-噻二唑-2-或-5-基、1,2,4-噻二唑-3-或-5-基、1,2,3-噻二唑-4-或-5-基、3-或4-哒嗪基、吡嗪基、1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基、4-或5-异吲哚基、吲唑基、1-、2-、4-或5-苯并咪唑基、1-、3-、4-、5-、6-或7-苯并吡唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基、3-、4-、5-、6-或7- 苯并异噁唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并异噻唑基、4-、5-、6-或7-苯并-2,1,3-噁二唑基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基、3-、4-、5-、6-、7-或8-噌啉基、2-、4-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基、5-或6-喹喔啉基、2-、3-、5-、6-、7-或8-2H-苯并-1,4-噁嗪基、吡咯并吡啶基、嘌呤基,进一步优选1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,4-苯并二噁烷-6-基、2,1,3-苯并噻二唑-4-或-5-基、2,1,3-苯并噁二唑-5-基、氮杂双环[3.2.1]-辛基或二苯并呋喃基。

[0129] Het^2优选地表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、哒嗪基、吡嗪基、1,3-苯并二唑

基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、吲哚基、异吲哚基或吲唑基,其中每个可以是未被取代的或被A和/或Hal单取代或二取代。

[0130] Het^3优选地表示吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、氧杂环丁基或氮杂环丁基,其中每个可以是未被取代的或被A、Hal、OR^3和/或=O单取代或二取代。

[0131] 不考虑进一步取代,Het^4可以表示,例如,2-或3-呋喃基、2-或3-噻吩基、1-、2-或3-吡咯基、1-、2、4-或5-咪唑基、1-、3-、4-或5-吡唑基、2-、4-或5-噁唑基、3-、4-或5-异噁唑基、2-、4-或5-噻唑基、3-、4-或5-异噻唑基、2-、3-或4-吡啶基、2-、4-、5-或6-嘧啶基,进一步更优选1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基、1,2,4-三唑-1-、-3-或5-基、1-或5-四唑基、1,2,3-噁二唑-4-或-5-基、1,2,4-噁二唑-3-或-5-基、1,3,4-噻二唑-2-或-5-基、1,2,4-噻二唑-3-或-5-基、1,2,3-噻二唑-4-或-5-基、3-或4-哒嗪基、吡嗪基、1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基、4-或5-异吲哚基、吲唑基、1-、2-、4-或5-苯并咪唑基、1-、3-、4-、5-、6-或7-苯并吡唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噁唑基、3-、4-、5-、6-或7- 苯并异噁唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并异噻唑基、4-、5-、6-或7-苯并-2,1,3-噁二唑基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基、3-、4-、5-、6-、7-或8-噌啉基、2-、4-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基、5-或6-喹喔啉基、2-、3-、5-、6-、7-或8-2H-苯并-1,4-噁嗪基、吡咯并吡啶基、嘌呤基,进一步优选1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,4-苯并二噁烷-6-基、2,1,3-苯并噻二唑-4-或-5-基、2,1,3-苯并噁二唑-5-基、氮杂双环[3.2.1]-辛基或二苯并呋喃基。所述杂环基团也可部分或全部氢化。不考虑进一步取代,Het^4因此也可以表示,例如,2,3-二氢-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基、2,5-二氢-2-、-3-、-4-或5-呋喃基、四氢-2-或-3-呋喃基、1,3-二氧杂环戊烷-4-基、四氢-2-或-3-噻吩基、2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基、2,5-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基、1-、2-或3-吡咯烷基、四氢-1-、-2-或-4-咪唑基、2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡唑基、四氢-1-、-3-或-4-吡唑基、1,4-二氢-1-、-2-、-3-或-4-吡啶基、1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-或-6-吡啶基、1-、2-、3-或4-哌啶基、2-、3-或4-吗啉基、四氢-2-、-3-或-4-吡喃基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷-2-、-4-或-5-基、六氢-1-、-3-或-4-哒嗪基、六氢-1-、-2-、-4-或-5-嘧啶基、1-、2-或3-哌嗪基、1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-喹啉基、1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-异喹啉基、2-、3-、5-、6-、7-或8- 3,4-二氢-2H-苯并-1,4-噁嗪基,此外2,3-亚甲基二氧基苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、2,3-亚乙基二氧基苯基、3,4-亚乙基二氧基苯基、3,4-(二氟亚甲基二氧基)苯基、2,3-二氢苯并呋喃-5-或6-基、2,3-(2-氧代亚甲基二氧基)苯基或以及3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂环庚三烯-6-或-7-基,此外2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢-2-氧代呋喃基、3,4-二氢-2-氧代-1*H*-喹唑啉基、2,3-二氢苯并噁唑基、2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑基、2,3-二氢苯并咪唑基、1,3-二氢吲哚、2-氧代-1,3-二氢吲哚或2-氧代-2,3-二氢苯并咪唑基。

[0132] Het^4优选地表示吡咯烷基、3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-基、吡唑基、吡啶基、咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基、三唑基、4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基、噁二唑基、1,3-苯并二唑基、嘧啶基、四唑基、8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基,其中每个可以是未被取代的或被A、Hal、OR^3、$[C(R^3)_2]_nHet^3$、$-N(R^3)_2$和/或=O单取代、二取代或三取代。

[0133] 如上面已经提及的,贯穿本发明,出现超过1次的所有基团可以是相同或不同的,

即彼此独立。

[0134] 式I的化合物可具有1个或多个手性中心,并且因此可以多种立体异构形式存在。式I包括所有这些形式。

[0135] 因此,本发明具体地涉及这样的式I的化合物,其中所述基团中的至少一个具有上面指出的优选含义之一。一些优选的化合物组可以由以下子式Ia至Iw表示,其符合式I且其中未更详细指定的基团具有关于式I所指出的含义,但其中

[0136] 在Ia中,R^1表示H、F、$OCH_2CH_2OCH_3$、OCH_3、CF_3、$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$O[C(R^3)_2]_nHet^1$、$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)Het^1$、$OCH(CH_2OCH_3)_2$、$O[C(R^3)_2]_nCyc$、$OCH_2C(CH_3)_2OH$、CH_3、$O[C(R^3)_2]_nPh$、NO_2、Cl、OH、$OCH_2C(CH_3)_2NH_2$、$NHCH_2C(CH_3)_2OH$、$[C(R^3)_2]_nHet^1$、OCH_2CH_2OH、$OCH_2CH_2CH_2OH$、$O[C(R^3)_2]_nS(O)_mR^3$或$OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$,

[0137] 在Ib中,R^3表示H或A;

[0138] 在Ic中,R^3表示H或CH_3;

[0139] 在Id中,X表示O或NH;

[0140] 在Ie中,Y表示1,4-亚苯基、1,3-亚苯基、吡啶-3,6-二基、4-甲基-吡啶-3,6-二基、4-氟-吡啶-3,6-二基、3-氟-1,4-亚苯基、噻吩-2,5-二基或吡啶-2,5-二基;

[0141] 在If中,Het^1表示吗啉基、四氢-吡喃-4-基、四氢-呋喃-3-基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基、吡啶基、哒嗪基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基、咪唑基、氮杂环丁基、3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-基、1λ6-硫代吗啉基、1l4-硫代吗啉基、1,3-二氢-吡咯并[3,4-c]吡啶基、3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-基、2l4-硫杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚烷-5-基、[1,4]氧氮杂环庚烷基、六氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基、5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基、5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-基、6-氧杂-1-氮杂-螺[3.3]庚烷-1-基、六氢-呋喃并[3,2-b]吡啶-4-基、六氢-吡喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-基、吡唑基、1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-4-基、1,2,4-噁二唑基、6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、6,7-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、3,4-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基、1,4-二氮杂环庚烷基、三唑基或氧杂环丁基,

[0142] 其中每个可以是未被取代的或被A、Hal、CN、OR^3、$[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$[C(R^3)_2]_nSO_2R^3$、Het^2、氧杂环丁基、$=NR^3$和/或=O单取代、二取代或三取代,

[0143] 且其中N原子可以被氧化;

[0144] 在Ig中,Het^2表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、哒嗪基、吡嗪基、1,3-苯并二唑基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、吲哚基、异吲哚基或吲唑基,

[0145] 其中每个可以是未被取代的或被A和/或Hal单取代或二取代;

[0146] 在Ih中,Het^3表示吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、氧杂环丁基或氮杂环丁基,

[0147] 其中每个可以是未被取代的或被A、Hal、OR^3和/或=O单取代或二取代;

[0148] 在Ii中,Het^4表示吡咯烷基、3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-基、吡唑基、吡啶基、咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基、三唑基、4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基、噁二唑基、1,3-苯并二唑基、嘧啶基、四唑基、8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基,

[0149] 其中每个可以是未被取代的或被A、Hal、OR^3、$[C(R^3)_2]_nHet^3$和/或=O单取代、二取代或三取代；

[0150] 在Ij中，R^1表示H、Hal、CF_3、NO_2、A、$[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$[C(R^3)_2]_nHet^1$、OR^3、$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$O[C(R^3)_2]_nS(O)_mR^3$、$O[C(R^3)_2]_nCOOR^3$、$O[C(R^3)_2]_nCOON(R^3)_2$、$O[C(R^3)_2]_nHet^1$、$O[C(R^3)_2]_nPh$或$O[C(R^3)_2]_nCyc$，

[0151] R^2表示H或CH_3，

[0152] R^3表示H或A，

[0153] V表示H或Hal，

[0154] X表示O或$N(R^3)$，

[0155] Y表示亚苯基、吡啶-二基、噻吩-二基、1,3-噻唑-二基或吡唑-二基，其中每个是未被取代的或被Hal和/或A单取代、二取代或三取代，

[0156] Z表示$CON(R^3)_2$、苯基、Het^4或-OA，

[0157] Het^1表示吗啉基、四氢-吡喃-4-基、四氢-呋喃-3-基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基、吡啶基、哒嗪基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基、咪唑基、氮杂环丁基、3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-基、1λ6-硫代吗啉基、1l4-硫代吗啉基、1,3-二氢-吡咯并[3,4-c]吡啶基、3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-8-基、2l4-硫杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚烷-5-基、[1,4]氧氮杂环庚烷基、六氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基、5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基、5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-基、6-氧杂-1-氮杂-螺[3.3]庚烷-1-基、六氢-呋喃并[3,2-b]吡啶-4-基、六氢-吡喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-基、吡唑基、1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷-4-基、1,2,4-噁二唑基、6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、6,7-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、3,4-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基、1,4-二氮杂环庚烷基、三唑基或氧杂环丁基，

[0158] 其中每个可以是未被取代的或被A、Hal、CN、OR^3、$[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$[C(R^3)_2]_nSO_2R^3$、Het^2、氧杂环丁基、$=NR^3$和/或=O单取代、二取代或三取代，

[0159] 且其中N原子可以被氧化，

[0160] Het^2表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、哒嗪基、吡嗪基、1,3-苯并二唑基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、吲哚基、异吲哚基或吲唑基，

[0161] 其中每个可以是未被取代的或被A和/或Hal单取代或二取代，

[0162] Het^3表示吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、氧杂环丁基或氮杂环丁基，

[0163] 其中每个可以是未被取代的或被A、Hal、OR^3和/或=O单取代或二取代，

[0164] Het^4表示吡咯烷基、3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-基、吡唑基、吡啶基、咪唑基、4,5-二氢-1H-咪唑基、三唑基、4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基、噁二唑基、1,3-苯并二唑基、嘧啶基、四唑基、8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛烷-3-基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基，

[0165] 其中每个可以是未被取代的或被A、Hal、OR^3、$[C(R^3)_2]_nHet^3$和/或=O单取代、二取代或三取代，

[0166] A表示具有1-10个C-原子的非支链或支链烷基，其中1-3个不相邻的CH-和/或CH_2-基团可以被O-原子或NH替换且其中1-7个H-原子可以被R^5替换，

[0167] 或者表示$(CH_2)_nCyc$，

[0168] Cyc表示具有3-7个C原子的环烷基，

[0169] R^5表示F、Cl、CN或OH，

[0170] Ph表示苯基，其可以是未被取代的或被A、OR^3和/或Hal单取代、二取代或三取代

[0171] Hal表示F、Cl、Br或I，

[0172] m表示0、1或2，

[0173] n表示0、1、2、3或4；

[0174] 在Ik中，R^1表示H、F、$OCH_2CH_2OCH_3$、OCH_3、CF_3、$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$、$O[C(R^3)_2]_nHet^1$、$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)Het^1$、$OCH(CH_2OCH_3)_2$、$O[C(R^3)_2]_nCyc$、$OCH_2C(CH_3)_2OH$、CH_3、$O[C(R^3)_2]_nPh$、NO_2、Cl、OH、$OCH_2C(CH_3)_2NH_2$、$NHCH_2C(CH_3)_2OH$、$[C(R^3)_2]_nHet^1$、OCH_2CH_2OH、$OCH_2CH_2CH_2OH$、$O[C(R^3)_2]_nS(O)_mR^3$或$OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$，且

[0175] R^2、R^3、V、X、Y、Z、Het^1、Het^2、Het^3、Het^4、A、Cyc、R^5、Ph、Hal、m和n具有在子式Ij中的含义，

[0176] 在Im中：R^1表示$O[C(R^3)_2]_nHet^1$、$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)Het^1$或$[C(R^3)_2]_nHet^1$，

[0177] 在In中：R^2表示H，

[0178] 在Io中：R^3表示H或A，

[0179] 在Ip中：V表示H，

[0180] 在Iq中：X表示NH，

[0181] 在Ir中：Y表示亚苯基，其是未被取代的或被Hal和/或A单取代、二取代或三取代，

[0182] 在Is中：Z表示Het^4或-OA，

[0183] 在It中：Het^1表示四氢-呋喃-3-基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、氮杂环丁基、咪唑基、6,7-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、1,4-二氮杂环庚烷基、三唑基或氧杂环丁基，

[0184] 其中每个可以是未被取代的或被A、Hal、氧杂环丁基和/或=O单取代、二取代或三取代，

[0185] 且其中N原子可以被氧化，

[0186] 在Iu中：Het^4表示吡唑基、三唑基或噁唑基，其中每个可以是未被取代的或被A单取代、二取代或三取代，和/或

[0187] 在Iv中：R^5表示F、Cl或OH，

[0188] 在Iw中：Hal表示F或Cl，

[0189] 对于每个子式，也包括其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体，包括它们的所有比例的混合物。

[0190] 因而，在某些优选的实施方案中，

[0191] R^1表示$O[C(R^3)_2]_nHet^1$、$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)Het^1$或$[C(R^3)_2]_nHet^1$，和/或

[0192] R^2表示H，和/或

[0193] R^3表示H或A，和/或

[0194] V表示H，和/或

[0195] X表示NH，和/或

[0196] Y表示亚苯基，其是未被取代的或被Hal和/或A单取代、二取代或三取代，和/或

[0197] Z表示Het^4或-OA，和/或

[0198] Het^1表示四氢-呋喃-3-基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、氮杂环丁基、咪唑基、6,7-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、1,4-二氮杂环庚烷基、三唑基或氧杂环丁基,

[0199] 其中每个可以是未被取代的或被A、Hal、氧杂环丁基和/或=O单取代、二取代或三取代,

[0200] 且其中N原子可以被氧化,和/或

[0201] Het^4表示吡唑基、三唑基或噁唑基,其中每个可以是未被取代的或被A单取代、二取代或三取代,和/或

[0202] A表示具有1-10个C-原子的非支链或支链烷基,其中1-3个不相邻的CH-和/或CH_2-基团可以被O-原子或NH替换且其中1-7个H-原子可以被R^5替换,

[0203] 或者表示$(CH_2)_nCyc$,和/或

[0204] Cyc表示具有3-7个C原子的环烷基,和/或

[0205] R^5表示F、Cl或OH,和/或

[0206] Hal表示F或Cl,和/或

[0207] n表示0、1、2、3或4,

[0208] 任何其它基团和变量如在式I或任何上述子式中所定义。

[0209] 在根据本发明的式I的化合物的某些优选的实施方案中,

[0210] R^1表示$O[C(R^3)_2]_nHet^1$、$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)Het^1$、$[C(R^3)_2]_nHet^1$,

[0211] R^2表示H,

[0212] R^3表示H或A,

[0213] V表示H,

[0214] X表示NH,

[0215] Y表示亚苯基,其是未被取代的或被Hal和/或A单取代、二取代或三取代,

[0216] Z表示Het^4或-OA,

[0217] Het^1表示四氢-呋喃-3-基、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、氮杂环丁基、咪唑基、6,7-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基、1,4-二氮杂环庚烷基、三唑基或氧杂环丁基,

[0218] 其中每个可以是未被取代的或被A、Hal、氧杂环丁基和/或=O单取代、二取代或三取代,

[0219] 且其中N原子可以被氧化,

[0220] Het^4表示吡唑基、三唑基或噁唑基,其中每个可以是未被取代的或被A单取代、二取代或三取代,

[0221] A表示具有1-10个C-原子的非支链或支链烷基,其中1-3个不相邻的CH-和/或CH_2-基团可以被O-原子或NH替换且其中1-7个H-原子可以被R^5替换,

[0222] 或者表示$(CH_2)_nCyc$,

[0223] Cyc表示具有3-7个C原子的环烷基,

[0224] R^5表示F、Cl或OH,

[0225] Hal表示F或Cl,

[0226] n表示0、1、2、3或4,

[0227] 这同样表示其药学上可接受的盐、互变异构体和/或立体异构体。

[0228] 根据本发明的化合物的示例性实施方案列于下表1中,并且还应包括其药学上可

接受的盐、互变异构体、立体异构体和外消旋混合物、以及溶剂化物。

[0229] 表1

[0230]

编号	名称
“H1”	6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“H2”	6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“H4”	6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“H6”	6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A1”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A2”	N-({[1,1’-联苯]-4-基}甲基)-6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺
“A3”	N-({[1,1’-联苯]-4-基}甲基)-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A4”	6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A5”	6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(吡啶-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A6”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(吡啶-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A7”	6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A8”	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-咪唑-1-基-苄基)-胺
“A9”	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-胺
“A10”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺
“A11”	6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-4-胺
“A12”	1-(4-{[(6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)氨基]甲基}苯基)哌啶-2-酮
“A13”	4-{[(6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)氨基]甲基}-N,N-二甲基苯甲酰胺
“A14”	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苄基]-胺
“A15”	[4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-苄基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
“A16”	6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A17”	6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-[(4-{4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基}苯基)甲基]嘧啶-4-胺
“A18”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A19”	{4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A20”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-苄基]-胺
“A21”	[4-(1-环丙基甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A22”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-{4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-胺
“A23”	[4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A24”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-{4-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-胺
“A25”	[4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A26”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A27”	N-{[4-(1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺

“A28”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A29”	N-{[3-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A30”	2-[4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基)-吡唑-1-基]-乙醇
“A31”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A32”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A33”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-({4-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}甲基)嘧啶-4-胺
“A34”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A35”	[4-(3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A36”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-基]甲基}嘧啶-4-胺
“A37”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A38”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-苄基]-胺
“A39”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A40”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(6-甲基哒嗪-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A41”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A42”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A43”	5-(4-{[(6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)氨基]甲基}苯基)-2-甲基嘧啶-4-胺
“A44”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[5-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶-2-基甲基]-胺
“A45”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[6-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶-3-基甲基]-胺
“A46”	N-({4-[2-(2-甲氧基乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]苯基}甲基)-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A47”	6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A48”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苄基]-胺
“A49”	[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A50”	N-{[4-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A51”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-(4-噁唑-4-基-苄基)-胺
“A52”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(3-甲基-异噁唑-5-基)-苄基]-胺
“A53”	[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(5-甲基-噁唑-2-基)-苄基]-胺
“A54”	{6-[7-(2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺

“A55”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(四氢-吡喃-4-基氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A56”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A57”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(四氢-呋喃-3-基氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A58”	6-[7-(环丙基甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A59”	6-{7-[2-(二甲基氨基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A60”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A61”	(6-{7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A62”	{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A63”	{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A64”	2-甲基-1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙烷-2-醇(3: 请注意:当选择母链时,忽略前缀的字母顺序)
“A65”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A66”	[6-(7-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A67”	(6-{7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
“A68”	{6-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
“A69”	[6-(6-氟-7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A70”	{6-[7-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
“A71”	{6-[7-(2-甲氧基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A72”	6-[7-(苄氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A73”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A74”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A75”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A76”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(1-氧杂环丁烷-3-基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A77”	6-{7-[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A78”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(1-氧杂环丁烷-3-基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A79”	{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A80”	{6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
“A81”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-硝基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺

“A82”	6-{7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A83”	{6-[7-(1-氧杂环丁烷-3-基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺
“A84”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A85”	2-甲基-1-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙烷-2-醇(3: 请注意:当选择母链时,忽略前缀的字母顺序)
“A86”	7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶
“A87”	3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-7-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶
“A88”	4-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基]吗啉-3-酮
“A89”	6-{7-[2-(3-氟吡咯烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A90”	7-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶
“A91”	{6-[7-(2,2-二甲基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A92”	4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]吗啉-3-酮
“A93”	1-甲基-4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]哌嗪-2-酮
“A94”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A95”	1-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-2-酮
“A96”	N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A97”	5-氟-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A98”	(6-{7-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A99”	6-{7-[2-(氮杂环丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A100”	6-{7-[2-(氮杂环丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A101”	6-{7-[3-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
A102	{6-[7-(3-氮杂环丁烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A103”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(6-氧杂-3-氮杂-二环[3.1.1]庚-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A104”	{6-[7-(2-氨基-2-甲基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A105”	(6-{7-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A106”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(吡啶-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A107”	{6-[7-(2-甲基-2-吗啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A108”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A109”	{6-[7-(2-甲基-2-吗啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺

“A110”	{6-[7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A111”	(6-{7-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A112”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(吡啶-3-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A113”	{6-[7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A114”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A115”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-甲基-吡咯烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A116”	(6-{7-[2-(1-甲基-吡咯烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A117”	{6-[7-(®-4-甲基-吗啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A118”	{6-[7-((S)-4-甲基-吗啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A119”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-氧杂环丁烷-3-基-吡咯烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A120”	{6-[7-(3-氮杂环丁烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A121”	{6-[7-(®-4-甲基-吗啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A122”	{6-[7-((S)-4-甲基-吗啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A123”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-氧杂环丁烷-3-基-吡咯烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A124”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[(3R)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
“A125”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[(3S)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
“A126”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡啶-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A127”	(6-{7-[2-(3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A128”	(6-{7-[2-(3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A129”	(6-{7-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A130”	(6-{7-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A131”	3-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙烷-1-醇
“A132”	{6-[7-(3-二甲基氨基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A133”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A134”	3-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙烷-1-醇
“A135”	{6-[7-(3-二甲基氨基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A136”	6-{7-[2-(3,3-二氟哌啶-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺

“A137”	6-{7-[3-(二乙基氨基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A138”	4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-1λ6-硫代吗啉-1,1-二酮
“A139”	6-{7-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A140”	6-{7-[2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A141”	4-甲基-1-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]哌嗪-2-酮
“A142”	6-{7-[3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A143”	{6-[7-(3-甲磺酰基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A144”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A145”	1-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基]吡咯烷-2-酮
“A146”	6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-({6-[(3R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}甲基)嘧啶-4-胺
“A147”	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲基)-胺
“A148”	N-({6-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}甲基)-6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A149”	[6-(3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
“A150”	[6-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
“A151”	6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-({6-[(3S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}甲基)嘧啶-4-胺
“A152”	(4-氟-6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲基)-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
“A153”	N-({6-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}甲基)-6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A154”	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-甲基-6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲基)-胺
“A155”	[6-((S)-3-氟-吡咯烷-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
“A156”	[6-(®-3-氟-吡咯烷-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺
“A157”	(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-[4-(1H-咪唑-2-基)-苄基]-胺
“A158”	7-甲氧基-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶
“A159”	N-[(4-{1-[(氮杂环丁烷-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯基)甲基]-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A160”	3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇
“A161”	[4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇
“A162”	6-{7-氨基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A163”	2-甲基-2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氨基)-丙烷-1-醇

“A164”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺
“A165”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A166”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A167”	6-{7-[(氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A168”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A169”	(6-{7-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A170”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A171”	7-甲氧基-3-(6-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-乙氧基}-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶
“A172”	2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙烷-1-醇
“A173”	2-({3-[6-({[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙烷-1-醇
“A174”	[5-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-甲醇
“A175”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯烷-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A176”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯烷-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A177”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-吡咯烷-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A178”	2-[1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯烷-3-基]-乙醇
“A179”	2-[1-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯烷-3-基]-乙醇
“A180”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-吗啉-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A181”	{6-[7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A182”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
“A183”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
“A184”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A185”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A186”	{6-[7-(1-环丙基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A187”	{6-[7-(1-环丙基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A188”	[4-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基)-哌啶-1-基]-乙腈
“A189”	[4-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基)-哌啶-1-基]-乙腈
“A190”	(6-{7-[1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺

“A191”	(6-{7-[1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A192”	(6-{7-[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A193”	(6-{7-[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A194”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-氧代-1l4-硫代吗啉-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A195”	(6-{7-[2-(1,3-二氢-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A196”	(6-{7-[2-(4-氟-4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A197”	(6-{7-[2-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A198”	(6-{7-[2-(3-甲基-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A199”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-氧代-2l4-硫杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A200”	(6-{7-[2-(6,6-二氟-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A201”	(6-{7-[2-(六氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A202”	(6-{7-[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A203”	(6-{7-[2-(5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A204”	(6-{7-[2-(2-甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A205”	{甲基-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-氨基}-乙腈
“A206”	3-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-氮杂环丁烷-3-甲腈
“A207”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(6-氧杂-1-氮杂-螺[3.3]庚-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A208”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-{2-[甲基-(2,2,2-三氟-乙基)-氨基]-乙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A209”	(6-{7-[2-((3S,4R)-3,4-二氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A210”	(6-{7-[(3aS,7aS)-2-(六氢-呋喃并[3,2-b]吡啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A211”	(6-{7-[(4aS,8aS)-2-(六氢-吡喃并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A212”	(6-{7-[2-(1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A213”	[6-(7-{2-[3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A214”	(6-{7-[2-(2,2-二氟-吗啉-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A215”	(6-{7-[2-(3-甲磺酰基-氮杂环丁烷-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A216”	(6-{7-[2-(6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A217”	(6-{7-[2-(6,7-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺

“A218”	(6-{7-[2-(3,4-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A219”	4-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮
“A220”	(6-{7-[2-(4-甲氧基-4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A221”	(6-{7-[2-(3-甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A222”	4-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-哌啶-4-甲腈
“A223”	{6-[7-(3-氨基-3-甲基-丁氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A224”	{6-[7-(2-甲磺酰基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A225”	{6-[7-(4-氮杂环丁烷-1-基-丁氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A226”	6-[7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A227”	{6-[7-(2-甲基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A228”	1-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基]吡咯烷-1-鎓-1-醇化物
“A229”	1-[3-氨基-4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙烷-2-醇(3:请注意:当选择母链时,忽略前缀的字母顺序)
“A230”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A231”	{6-[7-(3-甲磺酰基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A232”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-[6-(7-吡咯烷-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A233”	(6-{7-[2-(3-氨基-氧杂环丁烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A234”	2-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙氧基]-乙醇
“A235”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-甲基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A236”	2-(3-{6-[4-(2-甲基-噁唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙醇
“A237”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A238”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A239”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A240”	(6-{7-[3-(3-氟-氮杂环丁烷-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A241”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(1-氧代-114-硫代吗啉-4-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A242”	[4-(2-甲基-噁唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A243”	(6-{7-[3-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A244”	[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺

“A245”	1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯烷-3-醇
“A246”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A247”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.4]辛-6-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A248”	7-甲基-2-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-5-氧杂-2,7-二氮杂-螺[3.4]辛烷-6-酮
“A249”	{6-[7-(3-氮杂环丁烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-乙基}-胺
“A250”	{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-乙基}-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A251”	2-{3-[6-(4-噁唑-4-基-苄基氨基)-嘧啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基}-乙醇
“A252”	(4-噁唑-4-基-苄基)-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺
“A253”	(6-{7-[3-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺
“A254”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
“A255”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A256”	6-{7-[(3-氟-1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A257”	N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(1H-吡唑-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺
“A258”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺
“A259”	N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{3-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺
“A260”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-{3-[⊗-(四氢-呋喃-3-基)氨基]-丙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A261”	4-甲基-1-[2-({3-[6-({[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮
“A262”	(6-{7-[3-(4-氟-4-甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A263”	6-{7-[3-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A264”	N-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺
“A265”	6-[7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺
“A266”	[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-[1,2,4]三唑-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺
“A267”	{6-[7-(4-甲基-咪唑-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺
“A268”	{6-[7-(3-甲基氨基-氮杂环丁烷-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺

[0231] 实施例A75、A185、A217和A258-268是特别优选的。还优选的是如下文进一步描述的被发现具有良好溶解性的那些化合物和在表3中所列的那些。

[0232] 下面将进一步讨论那些示例性实施方案的制备和性能。

[0233] 此外,式I的化合物及其制备的起始原料通过本身已知的方法制备,如在文献(例如在标准著作中,诸如Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [有机化学的方

法], Georg-Thieme-Verlag, 斯图加特)中所述,精确而言在已知且适合所述反应的反应条件下。也可以使用在此未更详细提及的本身已知的变体。

[0234] 其中X表示N(R^3)的式I化合物可以优选地通过使式II的化合物与式III的化合物反应而得到。

[0235] 式II和III的起始化合物通常是已知的。但是,如果它们是新的,它们可以通过本身已知的方法制备。通常在有碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或者碱金属或碱土金属(优选钾、钠、钙或铯)的另一种弱酸盐存在下,或在有有机碱诸如二异丙胺(DIPEA)存在下进行反应。优选地,在有化合物诸如K_2CO_3和/或KI存在下进行反应。

[0236] 取决于所使用的条件,反应时间是在几分钟至14天之间,反应温度是在约-30°至140°之间,通常在60°至130°之间,特别是在约80°至约110°之间。合适的惰性溶剂的例子为烃,诸如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯代烃,诸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷;醇,诸如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚,诸如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷;二醇醚,诸如乙二醇单甲醚或乙二醇单乙醚、乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚);酮,诸如丙酮或丁酮;酰胺,诸如乙酰胺、二甲基乙酰胺、1-甲基吡咯烷-2-酮或二甲基甲酰胺(DMF);腈,诸如乙腈;亚砜,诸如二甲亚砜(DMSO);二硫化碳;羧酸,诸如甲酸或乙酸;硝基化合物,诸如硝基甲烷或硝基苯;酯,诸如乙酸乙酯,或所述溶剂的混合物。特别优选的是DMSO。

[0237] 式的化合物优选地可以通过使式IV的化合物与式V的化合物反应获得。式IV和V的起始化合物通常是已知的。但是,如果它们是新的,它们可以通过本身已知的方法制备。优选地在有化合物诸如N-溴琥珀酰亚胺(NBS)存在下进行反应。取决于所使用的条件,反应时间是在几分钟至14天之间,反应温度是在约-30°至120°之间,通常在-10°至80°之间,尤其是在约-5°至约70°之间。合适的惰性溶剂的例子为烃,诸如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯代烃,诸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷;醇,诸如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚,诸如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷;二醇醚,诸如乙二醇单甲醚或乙二醇单乙醚、乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚);酮,诸如丙酮或丁酮;酰胺,诸如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺(DMF);腈,诸如乙腈;亚砜,诸如二甲亚砜(DMSO);二硫化碳;羧酸,诸如甲酸或乙酸;硝基化合物,诸如硝基甲烷或硝基苯;酯,诸如乙酸乙酯,或所述溶剂的混合物。特别优选的是1,4-二噁烷和/或水。

[0238] 式I的化合物可以优选地如下得到:将式I的化合物(其中R^1表示F)转化成式的另一种化合物,其中R^1表示$O[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$或$O[C(R^3)_2]_nHet^1$。

[0239] 使式I的化合物(其中R^1表示F)与醇$HO[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$反应,其中R^3和n具有在上面或在权利要求1-8中的任一项中给出的含义,或与醇$HO[C(R^3)_2]_nHet^1$反应,其中R^3、Het^1和n具有在上面或在权利要求1-8中的任一项中给出的含义。

[0240] 优选地在有化合物诸如叔丁醇化钾(KO^tBu)存在下进行反应。取决于所使用的条件,反应时间是在几分钟至14天之间,反应温度是在约-10°至140°之间,通常在0°至120°之间,尤其是在约20°至约110°之间。合适的惰性溶剂的例子为烃,诸如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯代烃,诸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷;醇,诸如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚,诸如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷;二醇醚,诸如乙二醇单甲醚或乙二醇单乙醚、乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚);酮,诸如丙

酮或丁酮;酰胺,诸如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺(DMF);腈,诸如乙腈;亚砜,诸如二甲亚砜(DMSO);二硫化碳;羧酸,诸如甲酸或乙酸;硝基化合物,诸如硝基甲烷或硝基苯;酯,诸如乙酸乙酯,或所述溶剂的混合物。特别优选的是1,4-二噁烷。

[0241] 式I的化合物(其中Z表示Het^4)可以优选地通过使式VI的化合物与式VII的化合物反应得到。

[0242] 式VI和VII的起始化合物通常是已知的。但是,如果它们是新的,它们可以通过本身已知的方法制备。通常在有碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或者碱金属或碱土金属(优选钾、钠、钙或铯)的另一种弱酸盐存在下进行反应。优选地,在有化合物诸如K_2CO_3存在下进行反应。取决于所使用的条件,反应时间是在几分钟至14天之间,反应温度是在约-30°至140°之间,通常在60°至130°之间,尤其是在约80°至约110°之间。合适的惰性溶剂的例子为烃,诸如已烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯代烃,诸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷;醇,诸如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚,诸如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷;二醇醚,诸如乙二醇单甲醚或乙二醇单乙醚、乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚);酮,诸如丙酮或丁酮;酰胺,诸如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺(DMF);腈,诸如乙腈;亚砜,诸如二甲亚砜(DMSO);二硫化碳;羧酸,诸如甲酸或乙酸;硝基化合物,诸如硝基甲烷或硝基苯;酯,诸如乙酸乙酯,或所述溶剂的混合物。

[0243] 特别优选的是乙腈。

[0244] 药用盐和其它形式

[0245] 根据本发明的化合物可以以其最终的非盐形式(即游离形式)使用。另一方面,本发明还包括这些化合物的药学上可接受的盐形式的使用,所述盐可以通过本领域已知的程序由各种有机和无机酸和碱衍生得到。式I的化合物的药学上可接受的盐形式大部分通过常规方法制备。如果式I的化合物含有羧基,则其合适的盐之一可通过使该化合物与合适的碱反应从而产生相应的碱加成盐来形成。这样的碱是例如碱金属氢氧化物,包括氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂;碱土金属氢氧化物,诸如氢氧化钡和氢氧化钙;碱金属烷醇盐,例如乙醇钾和丙醇钠;和各种有机碱,如哌啶、二乙醇胺和N-甲基-谷氨酰胺。也包括式I的化合物的铝盐。就某些式I的化合物而言,可以通过用药学上可接受的有机和无机酸处理这些化合物来形成酸加成盐,所述酸例如卤化氢,如氯化氢、溴化氢或碘化氢;其它无机酸及其相应的盐,如硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐等;和烷基-和单芳基-磺酸盐,如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐;和其它有机酸及其相应的盐,如乙酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐等。因此,式I的化合物的药学上可接受的酸加成盐包括以下盐:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐(苯基磺酸盐)、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、甲酸盐、半乳糖二酸盐(得自粘酸)、半乳糖醛酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、棕榈酸盐(palmoate)、果胶酸盐、过硫酸盐,苯基乙酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐、邻苯二甲酸

盐,但这不代表限制。

[0246] 此外,根据本发明的化合物的碱盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁(III)盐、铁(II)盐、锂盐、镁盐、锰(III)盐、锰(II)盐、钾盐、钠盐和锌盐,但这无意代表限制。在上述盐中,优选铵盐,碱金属盐钠盐和钾盐,以及碱土金属盐钙盐和镁盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的式I的化合物的盐包括以下物质的盐:伯、仲和叔胺、被取代的胺,还包括天然存在的被取代的胺、环状胺和碱性离子交换树脂,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、氯普鲁卡因、胆碱、N,N′-二苄基乙二胺(benzathine)、二环己基胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡糖、组氨酸、哈胺(hydrabamine)、异丙胺、利多卡因、赖氨酸、葡甲胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤类、可可碱、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺和三(羟基甲基)甲基胺(氨基丁三醇),但这无意代表限制。

[0247] 可以用诸如以下试剂将含有碱性含氮基团的本发明的化合物季化:(C_1-C_4)烷基卤化物,例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基的氯化物、溴化物和碘化物;硫酸二(C_1-C_4)烷基酯,例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯和硫酸二戊酯;(C_{10}-C_{18})烷基卤化物,例如癸基、十二烷基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物;以及芳基(C_1-C_4)烷基卤化物,例如苄基氯和苯乙基溴。可以用这样的盐来制备水溶性和油溶性的根据本发明的化合物。

[0248] 优选的上述药用盐包括乙酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、半琥珀酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、羟乙基磺酸盐、扁桃酸盐、葡甲胺、硝酸盐、油酸盐、膦酸盐、新戊酸盐、磷酸钠、硬脂酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、硫代苹果酸盐、甲苯磺酸盐和氨基丁三醇,但这无意代表限制。

[0249] 特别优选的是盐酸盐、二盐酸盐、氢溴酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、磷酸盐、硫酸盐和琥珀酸盐。

[0250] 如下制备碱性式I的化合物的酸加成盐:将游离碱形式与足够量所需的酸接触,从而以常规方式形成盐。通过将盐形式与碱接触,并以常规方式分离出游离碱,可以再生游离碱。就某些物理性质而言,例如在极性溶剂中的溶解度方面,游离碱形式在某些方面与其相应的盐形式不同;然而,对于本发明的目的而言,盐在其它方面与其各自的游离碱形式相当。

[0251] 如提及的,用金属或胺(诸如碱金属和碱土金属或有机胺)形成式I的化合物的药学上可接受的碱加成盐。优选的金属是钠、钾、镁和钙。优选的有机胺是N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-葡萄糖胺和普鲁卡因。

[0252] 如下制备根据本发明的酸性化合物的碱加成盐:将游离酸形式与足够量的所需碱进行接触,从而以常规方式形成盐。通过将盐形式与酸接触,并以常规方式分离出游离酸,可以再生游离酸。就某些物理性质而言,例如在极性溶剂中的溶解度方面,游离酸形式在某些方面与其相应的盐形式不同;然而,对于本发明的目的而言,盐在其它方面与其各自的游离酸形式相当。

[0253] 如果根据本发明的化合物含有多于一个能形成这类可药用盐的基团,则本发明还包括复合盐。典型的复合盐形式包括例如酒石酸氢盐、二乙酸盐、富马酸氢盐、二葡甲胺、二磷酸盐、二钠盐和三盐酸盐,但这无意代表限制。

[0254] 就上述内容而言,可以看出,在本文前后关系中的表述"药学上可接受的盐"用于

指包含呈其盐之一形式的式I的化合物的活性成分，特别是如果与活性成分的游离形式或以前使用的活性成分的任何其它盐形式相比，该盐形式给活性成分赋予改进的药代动力学性质的话。活性成分的药学上可接受的盐形式还可以首次为该活性成分提供期望的药代动力学性质(其在以前并没有该性质)，并且关于其在体内的治疗效果甚至可以对该活性成分的药效动力学具有积极影响。

[0255] 同位素

[0256] 此外，式I的化合物意图包括其同位素标记的形式。除了以下事实以外，式I的化合物的同位素标记的形式与该化合物相同：所述化合物的一个或多个原子被原子质量或质量数与自然界中常见的所述原子的原子质量或质量数不同的一个或多个原子替换。容易商购得到且可以通过众所周知的方法掺入式I的化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，分别例如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}CI。含有一个或多个上述同位素和/或其它原子的其它同位素的式I的化合物、其前药、或其任一种的药学上可接受的盐意图成为本发明的一部分。同位素标记的式I的化合物可以以许多有益的方式使用。例如，同位素标记的式I的化合物(其中例如已经掺入放射性同位素，诸如^{3}H或^{14}C)适合用于药物和/或底物组织分布测定。由于易于制备和优良的可检测性，特别优选这些放射性同位素，即氚(^{3}H)和碳-14 (^{14}C)。较重的同位素例如氘(^{2}H)在式I的化合物中的掺入具有治疗优点，这归因于该同位素标记的化合物的较高代谢稳定性。较高代谢稳定性直接导致增加的体内半衰期或更低的剂量，其在大多数情况下代表本发明的优选实施方案。通常，通过进行在合成方案及有关描述中、在实施例部分中和在本说明书的制备部分中公开的程序，用易得的同位素标记的反应物替换非同位素标记的反应物，可以制备同位素标记的式I的化合物。

[0257] 为了通过初级动力学同位素效应控制所述化合物的氧化代谢的目的，还可以将氘(^{2}H)掺入式I的化合物中。所述初级动力学同位素效应是由同位素核的交换而引起的化学反应速率的变化，所述变化又由在该同位素交换后共价键形成所需的基态能的变化引起。较重同位素的交换经常导致化学键的基态能的降低，并因此使限速键断裂的速率降低。如果键断裂发生在沿多产物反应的坐标的鞍点区或其附近，则可以明显改变产物分布比率。例如：如果氘与不可交换位置的碳原子键合，则k_M/k_D = 2-7的速率差异是典型的。如果将该速率差异成功地应用于易于氧化的式I的化合物，则可显著地改变该化合物在体内的特性，并导致改善的药代动力学性质。

[0258] 在发现和开发治疗剂时，本领域技术人员试图优化药代动力学参数，并同时保持合乎需要的体外性质。有理由推测，许多具有差药代动力学性质的化合物易于氧化代谢。目前可得到的体外肝微粒体测定会提供关于这类氧化代谢的过程的有价值的信息，所述信息又允许合理地设计通过对抗这类氧化代谢而具有提高的稳定性的氘代的式I的化合物。由此得到式I的化合物的药代动力学性质的显著改善，并且可以以下述方式定量地表示：体内半衰期(t/2)、最大治疗效果时的浓度(C_{max})、剂量响应曲线下面积(AUC)以及F的增加；以及降低的清除率、剂量及材料成本。

[0259] 以下内容意图解释上述内容：将具有氧化代谢的多个潜在攻击位点(例如苄基上的氢原子和与氮原子键合的氢原子)的式I的化合物制备为一系列类似物，其中氢原子的不同组合被氘原子替代，以致于这些氢原子中的一些、大部分或全部被氘原子替代。半衰期确

定能够有利地并精确地确定已经改善的氧化代谢抗性的改善的程度。以此方式可以确定，作为这类氘-氢交换的结果，母体化合物的半衰期可以延长最多达100%。

[0260] 式I的化合物中的氘-氢交换也可以用于实现起始化合物的代谢物谱的有利改变，以便减少或消除不希望的有毒代谢物。例如，如果有毒代谢物通过氧化性的碳-氢(C-H)键断裂而产生，那么可以合理地假定，氘代的类似物将极大地减少或消除不希望的代谢物的产生，即使特定的氧化不是定速步骤。关于氘-氢交换的现有技术的其它信息，可以参见例如，Hanzlik等人，J.Org.Chem.55，3992-3997，1990，Reider等人，J.Org.Chem.52，3326-3334，1987，Foster，Adv.Drug Res.14，1-40，1985，Gillette等人，Biochemistry 33(10) 2927-2937，1994，和Jarman等人.Carcinogenesis 16(4)，683-688，1993。

[0261] 此外，本发明涉及药物，其包含至少一种式I的化合物和/或其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体(包括它们的所有比例的混合物)以及任选的赋形剂和/或助剂。当然，这应理解为包括化合物和盐的溶剂化物。

[0262] 可以以每剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式施用药物制剂。这样的单位可以包含例如0.5 mg至1 g、优选1 mg至700 mg、尤其优选5 mg至100 mg的根据本发明的化合物，取决于所治疗的病症、施用方法以及患者的年龄、体重和状况，或者可以以每剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式施用药物制剂。优选的剂量单位制剂是包含如上面指出的每日剂量或部分剂量或其相应部分的活性成分的那些。此外，这类药物制剂可以用药学领域通常已知的方法来制备。

[0263] 药物制剂可适用于经由任何所需的适宜方法施用，例如口服(包括含服或舌下)、直肠、鼻、局部(包括含服、舌下或透皮)、阴道或胃肠外(包括皮下、肌肉内、静脉内或真皮内)方法。这样的制剂可以使用药学领域已知的所有方法制备，例如通过将活性成分与赋形剂或助剂混合。

[0264] 适于口服施用的药物制剂可以以独立单位的形式施用，所述的独立单位例如胶囊剂或片剂；散剂或颗粒；在水性或非水性液体中的溶液或混悬液；可食用的泡沫或泡沫食物；或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。

[0265] 因此，例如，就以片剂或胶囊剂形式的口服施用而言，可以将活性成分组分与口服无毒的且药学上可接受的惰性赋形剂如乙醇、甘油、水等混合。如下制备粉剂：将化合物粉碎至合适的细小尺寸并将它与以类似方式粉碎的药物赋形剂混合，所述药物赋形剂是例如可食用的碳水化合物，例如，淀粉或甘露醇。同样可以存在矫味剂、防腐剂、分散剂和染料。

[0266] 通过如上所述制备粉末混合物，并将其填充到成型的明胶壳中，制备胶囊剂。在填充操作前，可以向粉末混合物中加入助流剂和润滑剂，如高度分散的硅酸、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体形式的聚乙二醇。同样可以加入崩解剂或增溶剂，例如，琼脂、碳酸钙或碳酸钠，以便在服用胶囊后提高药物的利用率。

[0267] 此外，如果需要或必要，同样可以向混合物中掺入合适的粘合剂、润滑剂和崩解剂以及染料。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(例如，葡萄糖或β-乳糖)、由玉米制成的甜味剂、天然的和合成的橡胶(例如，阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠)、羧甲纤维素、聚乙二醇、蜡类等。在这些剂型中所用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括，且不限于，淀粉、甲基纤维素、琼脂、皂粘土、黄原胶等。如下配制片

剂:例如,制备粉末混合物,将该混合物制粒或干压,加入润滑剂和崩解剂,并将整个混合物压成片剂。如下制备粉末混合物:将以适当方式粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或碱混合,并任选地与以下试剂混合:粘合剂,例如,羧甲纤维素、海藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮,溶出延缓剂,例如,石蜡,吸收促进剂,诸如,例如,季盐,和/或吸收剂,例如,皂粘土、高岭土或磷酸二钙。可以如下将粉末混合物制粒:用粘合剂如糖浆、淀粉糊、acadia胶浆或者纤维素或聚合物材料的溶液润湿它,并压迫它穿过筛。作为制粒的替代方案,可以使粉末混合物通过压片机,得到不均匀形状的块状物,将其破碎从而形成颗粒。通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油,可以润滑颗粒,以防止粘附在片剂铸模上。然后,将被润滑的混合物压成片剂。还可以将根据本发明的化合物与自由流动的惰性赋形剂混合,并然后在不进行制粒或干压步骤的情况下直接压成片剂。可以存在透明的或不透明的保护层,其由紫胶密封层、糖或聚合物材料层和蜡的光泽层组成。可以向这些包衣中加入染料,以便能区分不同的剂量单位。

[0268] 口服液如溶液剂、糖浆剂和酏剂可以制成剂量单位形式,使得给定的量包含预定量的化合物。糖浆剂可以通过将化合物溶解于具有适宜矫味剂的水溶液中来制备,而酏剂用无毒的醇性媒介物制备。混悬液可以通过将化合物分散于无毒的媒介物中来配制。同样可以添加增溶剂和乳化剂,例如,乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚,防腐剂,调味添加剂,例如,薄荷油或天然的甜味剂或糖精或其它人工甜味剂等。

[0269] 如果需要,可以将用于口服施用的剂量单位制剂包封于微胶囊中。还可以以延长或延迟释放的方式来制备制剂,例如,通过将微粒材料用聚合物、蜡等进行包衣,或者将其包埋于聚合物、蜡等中。

[0270] 式I的化合物及其药学盐、互变异构体和立体异构体也可以以脂质体递送系统,例如,小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡的形式施用。可以从各种磷脂如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱类形成脂质体。

[0271] 使用单克隆抗体作为所述化合物分子偶联的单独载体,也可以递送式I的化合物及其盐、互变异构体和立体异构体。还可以将化合物与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。这样的聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰氨基苯酚、聚羟乙基天冬氨酰氨基苯酚或聚氧化乙烯聚赖氨酸,其被棕榈酰基取代。还可以将化合物偶联到一类适于实现药物控释的可生物降解的聚合物,例如聚乳酸、聚-ε-己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯类、聚缩醛类、聚二羟基吡喃类、聚氰基丙烯酸酯类和交联的或两亲的水凝胶嵌段共聚物。

[0272] 适于透皮施用的药物制剂可以作为与受体的表皮长期亲密接触的独立硬膏剂施用。因此,例如,可以通过离子透入法从硬膏剂递送活性成分,如Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)中以一般方式描述的。

[0273] 适于局部施用的药物化合物可以配制成软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、散剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油。

[0274] 对于眼或其它外部组织例如口和皮肤的治疗而言,制剂优选地作为局部软膏剂或乳膏剂施用。在配制软膏剂的情况下,可以将活性成分与石蜡族的或水可混溶的乳膏基质一起应用。可替换地,可以用水包油型乳膏基质或油包水型基质将活性成分配制成乳膏剂。

[0275] 适合局部应用于眼的药物制剂包括滴眼剂,其中将活性成分溶解或悬浮于合适的

载体、特别是水性溶剂中。适合在口中局部应用的药物制剂包括锭剂、软锭剂和漱口剂。

[0276] 适合直肠施用的药物制剂可以以栓剂或灌肠剂的形式施用。其中载体物质是固体的适合鼻施用的药物制剂包含具有例如在20-500微米范围内的粒度的粗粉末,其以嗅的方式施用,即经由鼻道从靠近鼻的含粉末容器迅速吸入。以液体作为载体物质、作为鼻喷雾剂或滴鼻剂施用的适宜制剂包括活性成分在水或油中的溶液。适合通过吸入施用的药物制剂包括细颗粒粉或雾,所述细颗粒粉或雾可通过各种类型的含气雾剂的加压分配器、喷雾器或吹入器来产生。适合阴道施用的药物制剂可以作为子宫托、卫生栓、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾制剂来施用。

[0277] 适合胃肠外施用的药物制剂包括:水性的和非水性的无菌注射溶液,其包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,借助于所述溶质,使得制剂与要治疗的受体的血液等张;以及水性的和非水性的无菌混悬液,其可以包含混悬介质和增稠剂。制剂可以在单剂量或多剂量容器、例如密封的安瓿和小瓶中施用,并以冷冻干燥(冻干)状态储存,使得仅需在临用前加入无菌载体液体例如注射用水。按照处方制备的注射溶液和混悬液可以从无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0278] 不言而喻,除了上面特别提及的组分外,制剂还可以包含就该特定类型的制剂而言在本领域中常用的其它试剂;因此,例如,适合口服施用的制剂可以包含矫味剂。

[0279] 式I的化合物的治疗有效量取决于许多因素,包括例如动物的年龄和体重、需要治疗的准确病症及其严重程度、制剂的性质和施用方法,并最终由主治医生或兽医来决定。但是,根据本发明的化合物的有效量通常是在每天0.1-100 mg/kg接受者(哺乳动物)体重的范围内,且特别通常在1-10 mg/kg体重/天的范围内。因此,对于体重为70kg的成年哺乳动物而言,每天的实际量通常在70-700mg之间,其中该量可以作为每天的单次剂量施用,或者通常在每天的一系列部分剂量(例如,2、3、4、5或6份)中施用,使得总日剂量相同。可以用根据本发明的化合物本身的有效量的分数来确定其盐或溶剂化物或生理学功能衍生物的有效量。可以假定,相似剂量适用于治疗上述的其它病症。

[0280] 借助于治疗的各组分的同时、连续或分开分配,可以实现该类型的组合治疗。该类型的组合产品使用根据本发明的化合物。

[0281] 此外,本发明涉及药物,其包含至少一种式I的化合物和/或其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体,包括它们的所有比例的混合物,和至少一种其它药学活性成分(与药物活性成分同义)。

[0282] 本发明还涉及由如下的单独包组成的套盒(试剂盒):

[0283] (a) 有效量的式I的化合物和/或其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体,包括它们的所有比例的混合物,和

[0284] (b)有效量的另一种药学活性成分。

[0285] 所述试剂盒包含合适的容器,诸如盒、单个瓶、袋或安瓿。所述试剂盒可以例如包含分开的安瓿,每个含有有效量的式I的化合物和/或其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体,包括它们的所有比例的混合物,以及有效量的呈溶解或冻干形式的另一种药物活性成分。

[0286] 本文使用的“治疗”意指完全地或部分地减轻与障碍或疾病相关的症状,或者减慢或停止那些症状的进一步进展或恶化,或者防止或预防具有发生疾病或障碍的风险的对象

中的疾病或障碍。

[0287] 与式I的化合物有关的术语“有效量”可意指这样的量:其能够完全地或部分地减轻与障碍或疾病相关的症状,或者减慢或停止那些症状的进一步进展或恶化,或者防止或预防具有本文中公开的疾病(诸如炎性病症、免疫学病症、癌症或代谢病症)或处于发生所述疾病的风险中的对象中的疾病或障碍。

[0288] 表述“有效量”表示药物或药学上的活性成分的量,其在组织、系统、动物或人中造成例如研究人员或医师所寻求或期望的生物学或医学应答。此外,表述“治疗有效量”表示与未接受该量的相应对象相比具有如下结果的量:改善治疗,治愈、预防或消除疾病、综合征、病症、不适、障碍或副作用,以及减轻疾病、不适或障碍的进展。

[0289] 表述“治疗有效量”还包括有效增加正常生理功能的量。

[0290] 在一个实施方案中,式I的化合物的有效量是抑制细胞(例如,在体外或体内)中的c-KIT激酶的量。在某些实施方案中,与未处理细胞中的c-KIT激酶的活性相比,有效量的式I的化合物使细胞中的c-Kit抑制10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%。式I的化合物的有效量(例如在药物组合物中)可以是在产生期望效果的水平;例如,对于口服和胃肠外施用而言,在单位剂量中约0.005 mg/kg对象体重至约10 mg/kg对象体重。

[0291] 用途

[0292] 本发明化合物适合作为哺乳动物、尤其是人类的药物活性成分用于治疗癌症,诸如胃肠道间质瘤。

[0293] 本发明涵盖式I的化合物和/或其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防癌症,优选地用于治疗胃肠道间质瘤。

[0294] 优选地,本发明涉及一种治疗疾病的方法,其中所述疾病是癌症,优选胃肠道间质瘤。

[0295] 特别优选地,本发明涉及其中疾病是癌症的方法,其中施用是与至少一种其它活性药剂的施用同时的、相继的或交替的。

[0296] 所公开的式I的化合物可以与其它已知的治疗剂(包括抗癌剂)联合施用。本文中使用的术语“抗癌剂”涉及为了治疗癌症的目的而施用给癌症患者的任何药剂。

[0297] 上面定义的抗癌治疗可以作为单一疗法应用,或者除了本文公开的式I的化合物以外还可以包括常规外科手术或放射疗法或药物疗法。这样的药物疗法(例如化学疗法或靶向疗法)可以包括下述抗肿瘤剂中的一种或多种,但优选一种:

[0298] 烷化剂

[0299] 诸如六甲蜜胺、苯达莫司汀、白消安、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氮芥、环磷酰胺、达卡巴嗪、异环磷酰胺、英丙舒凡、托西酸盐、洛莫司汀、美法仑、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、尼莫司汀、雷莫司汀、替莫唑胺、塞替派、曲奥舒凡、二氯甲基二乙胺、卡波醌;

[0300] 阿帕齐醌、福莫司汀、葡膦酰胺、帕磷酰胺、哌泊溴烷、曲磷胺、尿嘧啶氮芥、TH-302[4]、VAL-083[4];

[0301] 铂化合物

[0302] 诸如卡铂、顺铂、依他铂、米立铂水合物、奥沙利铂、洛铂、奈达铂、吡铂、沙铂;

[0303] 洛铂、奈达铂、吡铂、沙铂;

[0304] DNA改变剂

[0305] 诸如氨柔比星、比生群、地西他滨、米托蒽醌、丙卡巴肼、曲贝替定、氯法拉滨；

[0306] 安吖啶、溴他利星、匹克生琼、拉罗莫司汀[1,3]；

[0307] 拓扑异构酶抑制剂

[0308] 诸如依托泊苷、伊立替康、雷佐生、索布佐生、替尼泊苷、托泊替康；

[0309] 氨荼非特、贝洛替康、依利醋铵、伏利拉辛；

[0310] 微管修饰剂

[0311] 诸如卡巴他赛、多西他赛、艾立布林、伊沙匹隆、紫杉醇、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、长春地辛、长春氟宁；

[0312] 福他布林、替司他赛；

[0313] 抗代谢药

[0314] 诸如天门冬酰胺酶[3]、阿扎胞苷、左亚叶酸钙、卡培他滨，

[0315] 克拉屈滨、阿糖胞苷、依诺他滨、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、吉西他滨、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、奈拉滨、培美曲塞、普拉曲沙、硫唑嘌呤、硫鸟嘌呤、卡莫氟；

[0316] 去氧氟尿苷、艾西拉滨、雷替曲塞、沙帕他滨、替加氟[2,3]、三甲曲沙；

[0317] 抗癌抗生素

[0318] 诸如博来霉素、更生霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、左旋咪唑、米替福新、丝裂霉素C、罗米地辛、链佐星、戊柔比星、净司他丁、佐柔比星、柔红霉素(daunurobicin)、普卡霉素；

[0319] 阿柔比星、培洛霉素、吡柔比星；

[0320] 激素/拮抗剂

[0321] 诸如阿巴瑞克、阿比特龙、比卡鲁胺、布舍瑞林、卡普睾酮、氯烯雌醚、地加瑞克、地塞米松、雌二醇、氟可龙

[0322] 氟甲睾酮、氟他胺、氟维司群、戈舍瑞林、组氨瑞林、亮丙瑞林、甲地孕酮、米托坦、那法瑞林、诺龙、尼鲁米特、奥曲肽、泼尼松龙、雷洛昔芬、他莫昔芬、促甲状腺素α、托瑞米芬、曲洛司坦、曲普瑞林、己烯雌酚；

[0323] 阿考比芬、达那唑、地洛瑞林、环硫雄醇、orteronel、恩杂鲁胺[1,3]；

[0324] 芳香酶抑制剂

[0325] 诸如氨鲁米特、阿那曲唑、依西美坦、法倔唑、来曲唑、睾内酪；

[0326] 福美坦；

[0327] 小分子激酶抑制剂

[0328] 诸如克唑替尼、达沙替尼、厄洛替尼、伊马替尼、拉帕替尼、尼洛替尼、帕唑帕尼、瑞戈非尼、鲁索替尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡他尼布、威罗菲尼、波舒替尼、吉非替尼、阿昔替尼；

[0329] 阿法替尼、alisertib、达拉菲尼、达可替尼、dinaciclib、度维替尼、恩扎妥林、尼达尼布、乐伐替尼、利尼伐尼、林西替尼、马赛替尼、米哚妥林、莫替沙尼、奈拉替尼、奥安替尼、哌立福新、普纳替尼、雷多替尼、rigosertib、替匹法尼、tivantinib、替沃扎尼、曲美替尼、pimasertib、丙氨酸布立尼布、西地尼布、阿帕替尼[4]、S-苹果酸卡博替尼[1,3]、依鲁替尼[1,3]、埃克替尼[4]、buparlisib[2]、西帕替尼[4]、考比替尼[1,3]、艾代拉里斯[1,3]、菲卓替尼[1]、XL-647[4]；

[0330] 光敏剂

[0331] 诸如甲氧沙林[3]；

[0332] 卟吩姆钠、他拉泊芬、替莫泊芬；

[0333] 抗体

[0334] 诸如阿仑珠单抗、贝索单抗、本妥昔单抗、西妥昔单抗、地舒单抗、伊匹木单抗、奥法木单抗、帕木单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗，

[0335] 曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、培妥珠单抗[2,3]；

[0336] 卡妥索单抗、依洛珠单抗、依帕珠单抗、法利珠单抗、莫加珠单抗、奈昔木单抗、尼妥珠单抗、阿托珠单抗、奥卡妥珠单抗、奥戈伏单抗、雷莫芦单抗、利妥木单抗、司妥昔单抗、托珠单抗、扎芦木单抗、扎木单抗、马妥珠单抗、dalotuzumab[1,2,3]、奥那妥组单抗[1,3]、雷妥莫单抗[1]，

[0337] tabalumab[1,3]、EMD-525797[4]、纳武单抗[1,3]；

[0338] 细胞因子

[0339] 诸如阿地白介素、干扰素α[2]、干扰素α2a[3]、干扰素α2b[2,3]；

[0340] 西莫白介素、他索那敏、替西白介素、奥普瑞白介素[1,3]、重组干扰素β-1a[4]；

[0341] 药物缀合物

[0342] 诸如地尼白介素2、替伊莫单抗、碘苄胍I123、泼尼莫司汀、恩美曲妥珠单抗、雌莫司汀、吉妥珠单抗、奥加米星、阿柏西普；

[0343] 贝辛白介素、依度曲肽、伊珠单抗奥加米星、他那莫单抗、莫奥珠单抗、锝(99mTc)阿西莫单抗[1,3]，

[0344] vintafolide[1,3]；

[0345] 疫苗

[0346] 诸如sipuleucel[3]；vitespen[3]、emepepimut-S[3]、oncoVAX[4]、rindopepimut[3]、troVax[4]、MGN-1601[4]、MGN-1703[4]；

[0347] 其它

[0348] 阿利维A酸、贝沙罗汀、硼替佐米、依维莫司、伊班膦酸、咪喹莫特、来那度胺、香菇多糖、甲酪氨酸、米法莫肽、帕米磷酸、培门冬酶、喷司他丁、sipuleucel[3]、西佐喃、他米巴罗汀、坦罗莫司、沙利度胺、维A酸、维莫德吉、唑来膦酸、伏林司他；

[0349] 塞来考昔、西仑吉肽、恩替司他、依他硝唑、ganetespib、伊屈诺昔、依尼帕利布、伊沙佐米、氯尼达明、尼莫唑、帕比司他、培维A酸、普利肽新、泊马度胺、丙考达唑、地磷莫司、他喹莫德、特罗司他、胸腺法新、替拉扎明、托多司他、曲贝德生、乌苯美司、伐司朴达、今又生[4]、毕西巴尼[4]、reolysin[4]、盐酸瑞螺旋霉素[1,3]、trebananib[2,3]、维鲁利秦[4]、卡非佐米[1,3]、内皮他丁[4]、immucothel[4]、贝利司他[3]、MGN-1703[4]；

[0350] [1] Prop. INN (提议的国际非专有名称)

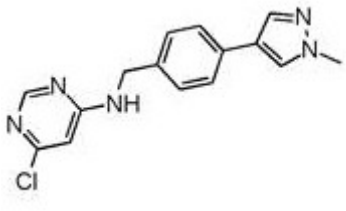
[0351] [2] Rec. INN (推荐的国际非专有名称)

[0352] [3] USAN (美国采用的名称)

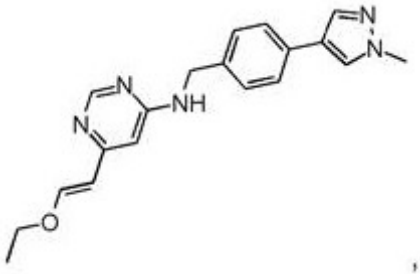
[0353] [4]无INN。

[0354] 此外,本发明涉及选自以下的中间体：

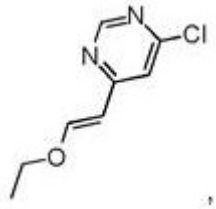
[0355] 6-氯-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-甲基}-嘧啶-4-胺

[0356] 

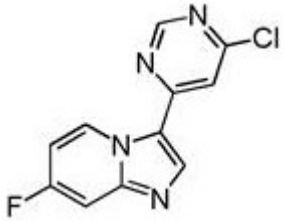
[0357] 6-[I-2-乙氧基乙烯基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺

[0358] 

[0359] 4-氯-6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]嘧啶

[0360] 

[0361] 4-氯-6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶(pyridinedin)-3-基}嘧啶

[0362]  。

[0363] 贯穿本文使用以下缩写：

[0364] aq(水性的)、h (小时)、g(克)、l (升)、mg (毫克)、MHz(兆赫)、min.(分钟)、mm(毫米)、mmol (毫摩尔)、mM(毫摩尔的)、m.p.(熔点)、eq (当量)、ml (毫升)、μl (微升)、ACN (乙腈)、AcOH (乙酸)、$CDCl_3$ (氘代氯仿)、CD_3OD (氘代甲醇)、CH_3CN (乙腈)、c-hex(环己烷)、DCC (二环己基碳二亚胺)、DCM (二氯甲烷)、DIC (二异丙基碳二亚胺)、DIPEA(二异丙基乙胺)、DMF (二甲基甲酰胺)、DMSO (二甲亚砜)、DMSO-d_6 (氘代二甲亚砜)、EDC(1-(3-二甲基-氨基-丙基)-3-乙基碳二亚胺)、ESI (电喷射离子化)、EtOAc (乙酸乙酯)、Et_2O (乙醚)、EtOH (乙醇)、HATU (二甲基氨基-([1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)-亚甲基]-二甲基-铵六氟磷酸盐)、HPLC (高效液相色谱法)、i-PrOH (2-丙醇)、K_2CO_3 (碳酸钾)、LC(液相色谱法)、MeOH (甲醇)、$MgSO_4$ (硫酸镁)、MS (质谱法)、MTBE (甲基叔丁醚)、$NaHCO_3$ (碳酸氢钠)、$NaBH_4$ (硼氢化钠)、NMM (N-甲基吗啉)、NMR (核磁共振)、PyBOP (苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷子基-鏻六氟磷酸盐)、RT (室温)、Rt(保留时间)、SPE (固相萃取)、TBTU (2-(1-H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐)、TEA (三乙胺)、TFA (三氟乙酸)、THF (四氢呋喃)、TLC (薄层色谱法)、UPLC (超高效液相色谱法)、UV (紫

外线)。

[0365] 在上面和在下面,所有温度以℃表示。

[0366] 使用氘代溶剂的残余信号作为内参,在Bruker DPX-300、DRX-400、AVII-400或500 MHz谱仪上记录^{1}H NMR。以相对于残余溶剂信号的ppm报告化学位移(δ) (对于在DMSO-d_6中的^{1}H NMR,δ= 2.49 ppm)。如下报告^{1}H NMR数据:化学位移(多重态、偶合常数和氢的数目)。多重态缩写如下:s (单峰),d (双峰),t (三重峰),q (四重峰),m (多重峰),br (宽峰),bs (宽单峰),p (五重峰)。

[0367] HPLC/MS条件A:

[0368] HPLC/MS: Agilent 1200/6100

[0369] 洗脱液A: 水+ 0.05%甲酸

[0370] 洗脱液B: 乙腈+ 0.04%甲酸

[0371] 柱:Chromolith HR RP-18e;50-4.6 mm

[0372] 流速: 3.3 ml/min

[0373] 梯度: 0%-> 100%B: 0.0 -> 2.0 min | 100%B: 2.0 -> 2.5 min

[0374] 紫外检测: 220 nm

[0375] MS检测: 65-800 amu阳性

[0376] HPLC/MS条件B:

[0377] HPLC/MS: Agilent 1200/6100

[0378] 洗脱液A: 水+ 0.05%甲酸

[0379] 洗脱液B: 乙腈+ 0.04%甲酸+ 1%H_2O

[0380] 柱:Kinetex XB-C18;2.6 μm;50-4.6 mm

[0381] 流速: 3.3 ml/min

[0382] 柱温度: 40℃

[0383] 梯度: 1%-> 99%B: 0.0 -> 0.8 min | 99%B: 0.8 -> 1.1 min

[0384] 紫外检测: 220 nm

[0385] MS检测: 65-800 amu阳性

[0386] UPLC/MS条件:

[0387] UPLC/MS: Waters Acquity/SQD

[0388] 洗脱液A: 水+ 0.05%甲酸

[0389] 洗脱液B: 乙腈+ 0.04%甲酸+ 1%H_2O

[0390] 柱:Kinetex XB-C18;1.7 μm;50-2.1 mm

[0391] 流速: 0.9 ml/min

[0392] 梯度: 1%-> 99%B: 0.0 -> 1.0 min | 99%B: 1.0 -> 1.3 min

[0393] 柱温度: 40℃

[0394] 紫外检测: 220 nm

[0395] MS检测: 61-800 amu阳性+ 46-1000 amu阴性。

[0396] 测定和测量

[0397] c-Kit(V654A)测定:

[0398] 将c-Kit(V654A) (N-端GST-标记的重组人c-Kit,氨基酸544-末端含有V654A突

变)与8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、250μM GGMEDIYEFMGGKKK、10 mM乙酸镁和[γ-33P-ATP] (比活性约500 cpm/pmol,浓度200μM)一起温育。通过加入MgATP混合物开始反应。在室温温育40分钟后,通过加入3%磷酸溶液停止反应。然后将10μL反应物点在P30过滤垫上,并在75 mM磷酸中洗涤3次各5分钟和在甲醇中洗涤1次,然后干燥和闪烁计数。

[0399] cKIT突变体抑制剂的细胞试验的测定原理

[0400] 将表达组成活性cKIT受体酪氨酸激酶(Δ560-576缺失)的GIST430细胞系和表达突变的组成活性cKIT受体酪氨酸激酶(Δ560-576缺失和V654A点突变)的伊马替尼抗性GIST430/654细胞系用于评估化合物的细胞效能。使用基于Luminex的珠子测定法,通过在酪氨酸307处的cKIT自磷酸化程度确定突变体cKIT的细胞活性。将GIST430细胞在100μl培养基(85%IMDM/15%FCS)中以22,000个细胞/孔铺板在96-孔板中,并将GIST430/654细胞在100μl培养基(85%IMDM/15%FCS,补充了100 nM伊马替尼)中以25,000个细胞/孔铺板在96-孔板中。在次日,以系列稀释物的形式加入化合物保持45分钟。然后,用90μl裂解缓冲液(20 mM Hepes pH 7.5、200 mM NaCl、1.5 mM MgCl2x6H2O、0.4 mM EDTA、1%Triton-X-100、1%磷酸酶-抑制剂II、20mMβ-Glycerolphosphat、0.1%蛋白酶-抑制剂混合液III、0.01% Benzonase)裂解细胞,并将裂解物通过96-孔滤板(0.65μm)离心进行澄清。将样品与Luminex-珠子(其与抗-总cKIT抗体偶联)一起在温和搅拌下在4℃温育过夜。为了检测磷酸-Y307-cKIT,添加了磷酸特异性抗体和物种特异性的PE-标记的第二抗体。在Luminex 200仪器中确定磷酸-Y307-cKIT的量,所述Luminex 200仪器在60秒内测量100个事件/孔。

[0401] 将用化合物处理的样品的计数计算为来自溶剂处理的(0.3%DMSO)样品的对照百分比。拟合剂量-响应曲线并使用Genedata Screener软件确定IC_{50}值。

[0402] 在Caco-2细胞中的外流比(ER)的确定

[0403] 使用表观渗透性(P_{app})的计算在Caco-2人上皮结肠直肠腺癌细胞系(TC7克隆)中确定试验化合物的外流比。在实验前使细胞单层在体外分化14天。随后,将试验化合物(在HBSS pH7.4中,1μM终浓度)施加在供体侧,同时将HBSS缓冲液(pH7.4)添加到接收孔中。在温育时的最终DMSO浓度不超过1%。然后将平板在5%CO_2培养箱(37℃, 100%湿度)中温育。在2小时温育时段结束时,从供体孔和接收孔中取出50μL样品并用等体积的乙腈1:1稀释用于LC-MS/MS分析。LC-MS/MS分析使用单点校准方法,其来自用等体积的乙腈(与试验样品一致)1:1稀释的1μM标准溶液。

[0404] 将数据用于计算一式两份在1μM浓度的化合物在顶端到底外侧($P_{app,AB}$)和底外侧到顶端($P_{app,BA}$)方向的表观渗透性。使用下式从供体和接收隔室中的浓度计算P_{app}值:

[0405] $$P_{app} = \frac{\Delta C_{rec}}{\Delta t} \cdot \frac{V_{rec}}{A \cdot C_0} \cdot 10^6$$

[0406] 根据下式计算外流比:

[0407] $$ER = \frac{P_{app,BA}}{P_{app,AB}}$$

[0408] P_{app} = 穿过细胞单层的表观渗透性(10^{-6} cm/s)

[0409] $\Delta c_{rec}/\Delta t$ =接收孔中随时间的浓度变化(nM/s)

[0410] V_{don}, V_{rec} =供体/接收孔的容积= 0.25mL (顶端)或0.75mL (底外侧)

[0411] c_{don}, c_{acc} =在实验结束时在供体/接收孔中的浓度(nM)

[0412] $c_{t0,don}$ = 在实验开始时在供体孔中的浓度(nM)

[0413] A =孔膜的表面积= 0.33cm²。

[0414] 溶解度的确定

[0415] 在96孔过滤板中,将2μL的10 mM试验化合物在DMSO中的溶液添加到98μL的20 mM Sorensen磷酸盐缓冲液(pH 7.4)中。将混合物在室温温育120分钟,同时以250 rpm搅拌,然后以2500 rpm离心3分钟。稀释2倍后,使用在合适波长检测的HPLC/UPLC确定试验化合物的浓度,并与相应的化合物标准进行对比。

实施例

[0416] 如在以下实施例中所描绘和描述的,在某些示例性实施方案中,根据以下一般程序制备化合物。应当理解,虽然一般方法描述了本发明的某些化合物的合成,但是以下一般方法和本领域普通技术人员已知的其它方法可以应用于如本文中所述的所有化合物以及这些化合物中的每一种的亚类和种类。

[0417] 通过上述测定确定并在下面表2和3中列出的以下数据说明了本发明的实施方案分别在cKit (V654A)和GIST 430/654抑制方面的效能。从表中明显看出,所述化合物具有优异的IC50值,许多是在低纳摩尔范围内。此外,所述化合物具有选择性,特别是与密切相关的激酶FLT3 ("fms样酪氨酸激酶3")相比而言。已经发现针对更宽范围的激酶(包括JAK)试验的实施方案也表现出胜过那些激酶的非常好的选择性。

[0418] 除了优异的抑制效力之外,已经发现本发明的某些优选实施方案具有有前途的药代动力学性质(包括生物利用度,如通过溶解度和外流的实验所确定的)和可接受的关于不希望的hERG钾通道阻断的优异值之间的平衡。实验外流测量的结果给出在下表4中。

[0419] 示例性实施方案A8、A12、A15、A60、A73、A75、A83、A84、A99、A100、A102、A120、A149、A153、A154、A156、A168、A170、A212、A242和A252被确定为具有至少25μM的有利溶解度。

[0420] 药理学数据

[0421] 表2 式I的化合物的c-KIT (V654A)和GIST 430/654的抑制(IC_{50})

[0422]

化合物编号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物编号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
“H1”	1,2E-08	2,4E-07	“A135”	2,0E-09	2,1E-07
“A1”	8,6E-09	5,5E-08	“A136”	1,0E-08	1,5E-07
“A2”	4,6E-09	1,6E-07	“A137”	5,6E-09	4,5E-08
“A3”	5,5E-09	2,6E-06	“A138”	6,9E-09	6,4E-08
“A4”	7,3E-09	4,8E-08	“A139”	9,6E-09	1,6E-07
“A5”	8,2E-09	1,7E-07	“A140”	1,1E-08	2,6E-08
“A6”	6,4E-09	3,5E-07	“A141”	1,5E-08	8,5E-08
“A7”	4,7E-09	3,0E-07	“A142”	7,3E-09	6,5E-08
“A8”	2,3E-08	5,0E-07	“A143”	2,1E-08	3,8E-07
“A9”	2,2E-09	1,9E-07	“A144”	5,1E-09	6,1E-08
“A10”	1,3E-08	1,0E-06	“A145”	4,1E-08	2,5E-07
“A11”	1,5E-08	1,7E-07	“A146”	7,0E-09	3,4E-07
“A12”	8,7E-08	1,1E-06	“A147”	5,4E-09	4,3E-07
“A13”	1,0E-07	2,3E-06	“A148”	4,9E-09	2,2E-07
“A14”	5,5E-09	2,0E-07	“A149”	6,2E-09	2,7E-07
“A15”	3,2E-07		“A150”	8,9E-09	1,4E-07
“A16”	6,3E-09	1,3E-07	“A151”	1,5E-08	3,0E-07

[0423]

化合物编号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物编号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
“A17”	9,7E-09	1,1E-07	“A152”	3,8E-09	3,7E-07
“A18”	1,3E-08	2,0E-07	“A153”	6,4E-09	1,2E-07
“A19”	9,4E-09	7,1E-08	“A154”	1,8E-07	
“A20”	5,5E-08	6,5E-07	“A155”	9,2E-08	3,0E-05
“A21”	4,8E-09	5,8E-08	“A156”	1,8E-07	
“A22”	1,1E-07		“A157”	3,3E-08	1,5E-06
“A23”	6,2E-09	6,6E-08	“A158”	1,3E-08	1,4E-07
“A24”	1,6E-07		“A159”	8,8E-08	
“A25”	2,6E-08	2,1E-07	“A160”	3,8E-08	1,0E-06
“A26”	8,6E-09	1,3E-07	“A161”	2,2E-08	1,8E-07
“A27”	6,3E-08		“A162”	7,4E-09	1,8E-07
“A28”	3,5E-08	1,4E-06	“A163”	8,5E-08	1,9E-06
“A29”	1,5E-08	1,2E-07	“A164”	9,0E-09	2,6E-07
“A30”	2,7E-08	1,8E-07	“A165”	2,0E-09	5,7E-08
“A31”	4,9E-08	8,1E-07	“A166”	4,0E-09	1,2E-07
“A32”	4,4E-09	7,8E-08	“A167”	7,5E-09	5,0E-07
“A33”	1,6E-08	1,2E-07	“A168”	2,7E-08	6,3E-07
“A34”	5,2E-08	7,4E-07	“A169”	3,2E-08	3,0E-07
“A35”	7,1E-08	8,9E-07	“A170”	3,3E-08	3,3E-07
“A36”	4,2E-09	1,4E-07	“A171”	5,8E-08	
“A37”	1,5E-08	2,2E-07	“A172”	6,3E-09	7,5E-08
“A38”	5,5E-08	7,1E-07	“A173”	3,7E-09	5,7E-08
“A39”	2,7E-08	6,4E-07	“A174”	2,6E-07	
“A40”	3,6E-08	1,1E-06	“A175”	9,8E-09	4,8E-07

[0424]

化合物编号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物编号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
“A41”	4,6E-08	1,6E-06	“A176”	3,2E-09	8,4E-08
“A42”	1,3E-09	5,9E-08	“A177”	1,7E-08	3,4E-08
“A43”	2,6E-07		“A178”	1,9E-08	4,7E-08
“A44”	2,7E-08	5,1E-07	“A179”	3,1E-09	2,4E-08
“A45”	1,3E-07		“A180”	7,8E-09	7,7E-08
“A46”	6,4E-09	9,5E-08	“A181”	1,5E-08	1,1E-07
“A47”	1,0E-08	1,9E-07	“A182”	1,1E-08	9,2E-08
“A48”	2,5E-08	4,7E-07	“A183”	7,7E-09	2,7E-08
“A49”	7,3E-09	8,9E-08	“A184”	2,0E-08	7,6E-08
“A50”	2,5E-08	4,9E-07	“A185”	6,7E-09	5,9E-08
“A51”	1,6E-09	5,3E-08	“A186”	7,0E-09	8,0E-08
“A52”	5,7E-09	1,5E-07	“A187”	7,5E-09	3,8E-07
“A53”	6,3E-09	3,4E-07	“A188”	9,5E-09	1,9E-07
“A54”	1,2E-07		“A189”	9,8E-09	1,6E-07
“A55”	2,2E-08	6,5E-07	“A190”	3,8E-09	1,7E-07
“A56”	7,3E-09	5,0E-08	“A191”	2,2E-09	3,9E-08
“A57”	1,1E-08	2,7E-07	“A192”	2,8E-08	6,7E-08
“A58”	1,9E-08	1,5E-07	“A193”	1,9E-08	2,6E-08
“A59”	1,1E-08	8,2E-08	“A194”	6,1E-09	9,2E-08
“A60”	8,0E-09	7,0E-08	“A195”	9,7E-09	7,2E-08
“A61”	6,5E-09	3,4E-08	“A196”	1,4E-08	1,4E-07
“A62”	4,1E-09	3,2E-08	“A197”	1,2E-08	1,5E-07
“A63”	1,2E-08	8,4E-08	“A198”	1,0E-08	1,2E-07
“A64”	6,7E-09	8,4E-08	“A199”	9,7E-09	1,0E-07
“A65”	1,1E-08	4,6E-08	“A200”	2,7E-08	1,9E-07

[0425]

化合物编号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物编号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
“A66”	7,8E-09	1,9E-07	“A201”	1,3E-08	9,9E-08
“A67”	4,8E-09	6,5E-08	“A202”	1,7E-08	2,0E-07
“A68”	5,7E-09	6,3E-08	“A203”	9,8E-09	4,2E-07
“A69”	1,3E-08	2,4E-07	“A204”	1,2E-08	1,7E-07
“A70”	2,1E-08	2,3E-07	“A205”	1,0E-08	1,1E-07
“A71”	4,6E-09	4,5E-08	“A206”	7,1E-09	1,0E-07
“A72”	7,2E-08	5,4E-07	“A207”	8,7E-09	
“A73”	4,0E-09	9,8E-08	“A208”	3,8E-08	2,3E-07
“A74”	4,8E-09	4,9E-08	“A209”	9,5E-09	7,8E-08
“A75”	8,5E-09	5,9E-08	“A210”	6,5E-09	1,0E-07
“A76”	7,8E-09	5,2E-08	“A211”	1,0E-08	8,5E-08
“A77”	1,4E-08	4,0E-08	“A212”	7,3E-09	2,1E-07
“A78”	9,1E-09	7,9E-08	“A213”	1,6E-08	1,8E-07
“A79”	1,5E-09	2,8E-08	“A214”	2,1E-08	1,8E-07
“A80”	3,4E-09	3,8E-08	“A215”	1,0E-08	1,2E-07
“A81”	2,7E-08	9,7E-07	“A216”	8,2E-09	1,3E-07
“A82”	9,2E-09	2,7E-07	“A217”	7,8E-09	7,6E-08
“A83”	2,5E-08	3,1E-07	“A218”	1,1E-08	2,0E-07
“A84”	2,8E-09	4,5E-08	“A219”	1,1E-08	1,0E-07
“A85”	6,5E-09	6,5E-08	“A220”	1,1E-08	1,4E-07
“A86”	5,0E-09	1,1E-07	“A221”	1,4E-08	4,0E-07
“A87”	1,1E-08	5,0E-07	“A222”	1,7E-08	9,3E-08
“A88”	1,2E-08	8,9E-08	“A223”	1,1E-08	1,9E-07
“A89”	8,6E-09	8,2E-08	“A224”	6,5E-09	9,9E-08
“A90”	1,0E-08	2,6E-07	“A225”	1,5E-08	5,7E-08
“A91”	8,6E-09	7,6E-08	“A226”	4,2E-09	5,1E-08

[0426]

化合物编号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物编号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
“A92”	8,2E-09	8,7E-08	“A227”	3,3E-09	4,8E-08
“A93”	1,3E-08	1,1E-07	“A228”	1,1E-08	4,4E-08
“A94”	6,8E-09	6,4E-08	“A229”	8,7E-08	6,6E-07
“A95”	9,8E-09	2,1E-07	“A230”	2,4E-08	6,3E-08
“A96”	2,9E-09	3,1E-08	“A231”	1,5E-08	2,5E-07
“A97”	6,6E-09	2,3E-07	“A232”	2,3E-08	1,7E-07
“A98”	8,3E-09	9,8E-08	“A233”	8,7E-09	1,3E-07
“A99”	8,2E-09	6,2E-08	“A234”	8,5E-09	7,0E-08
“A100”	9,2E-09	3,8E-08	“A235”	4,3E-09	8,7E-08
“A101”	2,2E-08	1,5E-07	“A236”	1,5E-09	7,4E-08
A102	9,8E-09	4,6E-08	“A237”	4,3E-09	3,5E-08
“A103”	9,5E-09	1,2E-07	“A238”	6,4E-09	6,2E-08
“A104”	7,0E-09	1,7E-07	“A239”	3,2E-09	9,4E-08
“A105”	9,5E-09	1,2E-07	“A240”	7,3E-09	
“A106”	9,5E-09	3,7E-07	“A241”	6,5E-09	
“A107”	1,3E-08	1,2E-07	“A242”	1,1E-09	1,0E-05
“A108”	3,3E-09	4,0E-08	“A243”	6,7E-09	4,0E-08
“A109”	7,5E-09	7,9E-08	“A244”	2,1E-08	
“A110”	1,1E-07		“A245”	1,3E-08	8,4E-08
“A111”	7,9E-09	6,3E-08	“A246”	8,0E-09	3,8E-08
“A112”	4,0E-08	2,6E-07	“A247”	7,8E-09	6,2E-08
“A113”	1,4E-08	6,2E-07	“A248”	2,1E-08	1,6E-07
“A114”	9,4E-09	8,6E-08	“A249”	8,7E-08	4,4E-07
“A115”	3,7E-09	4,9E-08	“A250”	1,1E-07	4,1E-07
“A116”	1,6E-09	4,8E-08	“A251”	2,0E-09	4,4E-08
“A117”	6,0E-09	3,0E-08	“A252”	2,2E-09	4,7E-08

[0427]

化合物编号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]	化合物编号	c-KIT (V654A) IC50 [M]	GIST 430/654 IC50 [M]
"A118"	4,7E-09	4,0E-08	"A253"	6,5E-09	
"A119"	3,4E-09	6,2E-08	"A254"	2,4E-08	
"A120"	2,9E-09	5,2E-08	"A255"	1,5E-08	1,0E-07
"A121"	3,6E-09	3,4E-08	"A256"	1,2E-08	
"A122"	2,6E-08	2,6E-07	"A257"	1,6E-08	1,3E-07
"A123"	5,8E-09	5,6E-08	„A258"	5,1E-09	5,6E-08
"A124"	7,4E-09	5,3E-08	„A259"	3,8E-09	3,3E-08
"A125"	2,3E-08	2,1E-07	„A260"	6,0E-09	4,3E-08
"A126"	1,6E-08	1,4E-07	„A261"	2,1E-09	5,4E-08
"A127"	6,7E-09	1,0E-07	„A262"	5,0E-09	7,3E-08
"A128"	9,9E-09	1,3E-07	„A263"	2,3E-09	6,6E-08
"A129"	6,1E-09	6,2E-08	„A264"	1,6E-09	3,6E-08
"A130"	3,5E-09	4,0E-08	„A265"	6,8E-09	7,8E-08
"A131"	7,5E-09	6,9E-08	„A266"	7,9E-09	1,3E-07
"A132"	5,0E-09	4,3E-08	„A267"	4,4E-09	6,3E-08
"A133"	2,6E-09	3,0E-08	„A268"	1,1E-08	1,4E-07
"A134"	4,6E-09	5,2E-08			

[0428] 表3 式I的化合物的GIST 430的抑制(IC_{50})

[0429]

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

[0430] 解释：1,4E-06是指1.4×10^{-6}。“E”因而代表“乘以10的(后数)次幂”。

[0431] 表4

[0432]

编号	外流比	编号	外流比	编号	外流比	编号	外流比
“A1”	A	“A85”	A	“A184”	A	“A225”	B
“A2”	A	“A91”	A	“A185”	A	“A226”	A
“A4”	A	“A99”	B	“A186”	A	“A230”	A
“A8”	A	“A100”	A	“A189”	A	“A231”	B
“A16”	A	A102	B	“A192”	A	“A233”	C
“A17”	A	“A104”	B	“A194”	C	“A234”	A
“A18”	A	“A108”	A	“A195”	A	“A236”	A
“A19”	A	“A114”	B	“A196”	A	“A242”	A

[0433]

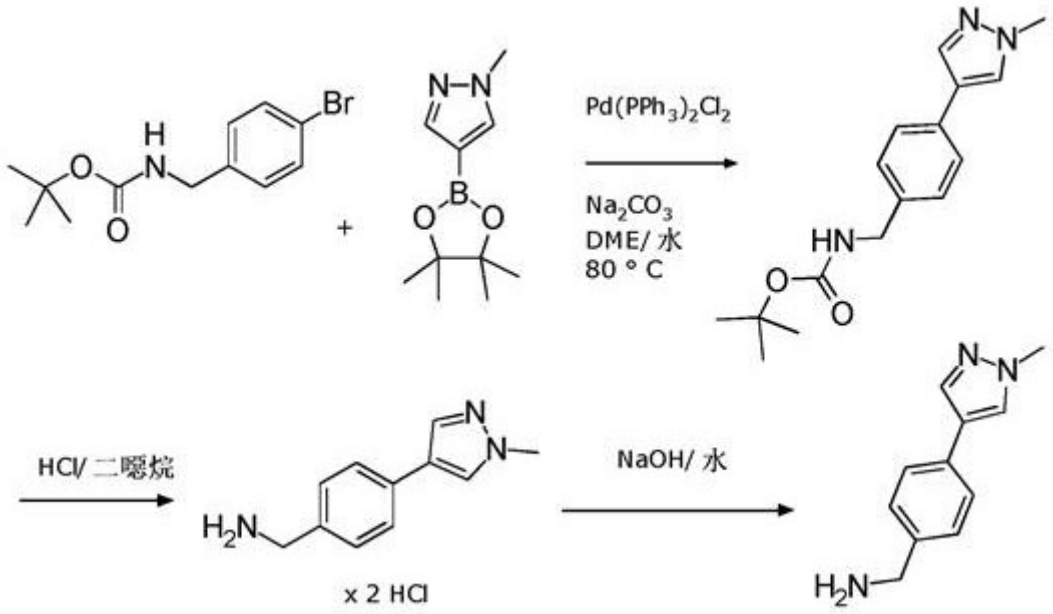
编号	外流比	编号	外流比	编号	外流比	编号	外流比
“A21”	A	“A120”	A	“A197”	A	“A243”	A
“A26”	A	“A131”	A	“A198”	B	“A245”	C
“A32”	A	“A133”	A	“A199”	C	“A246”	A
“A36”	A	“A140”	A	“A200”	A	“A247”	A
“A42”	A	“A141”	C	“A201”	A	“A248”	C
“A46”	A	“A144”	C	“A202”	A	“A249”	C
“A51”	A	“A146”	A	“A203”	C	“A250”	C
“A56”	A	“A147”	A	“A204”	B	“A251”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

[0434] A:≤15;B:>15 - 50;C > 50。

[0435] 中间体的合成

[0436] 芳基甲胺类

[0437] 1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-甲胺(D1)的合成

[0438] 

[0439] 向N-Boc-4-溴苄胺(29.4 g, 103 mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(275 ml)中的溶液中加入1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯(25.5 g, 122.6 mmol)、水(105 ml)和碳酸钠(16.3 g, 154 mmol),并将得到的悬浮液用氩气吹扫。在氩气下,加入双(三苯基膦)氯化钯(II) (2.9 g, 4.13 mmol)。将混合物加热至80℃并在该温度搅拌2天。使反应混合物达到室温并用水和乙酸乙酯处理。将有机相分离并将水相用乙酸乙酯萃取2次。将合并的有机相经硫酸钠干燥和蒸发。将残余物在硅胶柱上色谱分离,用环己烷/乙酸乙酯作为洗脱液,以得到作为淡黄色结晶固体的N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基甲酸叔丁酯;UPLC/MS 0.709 min, $[M+H]^+$ 288。

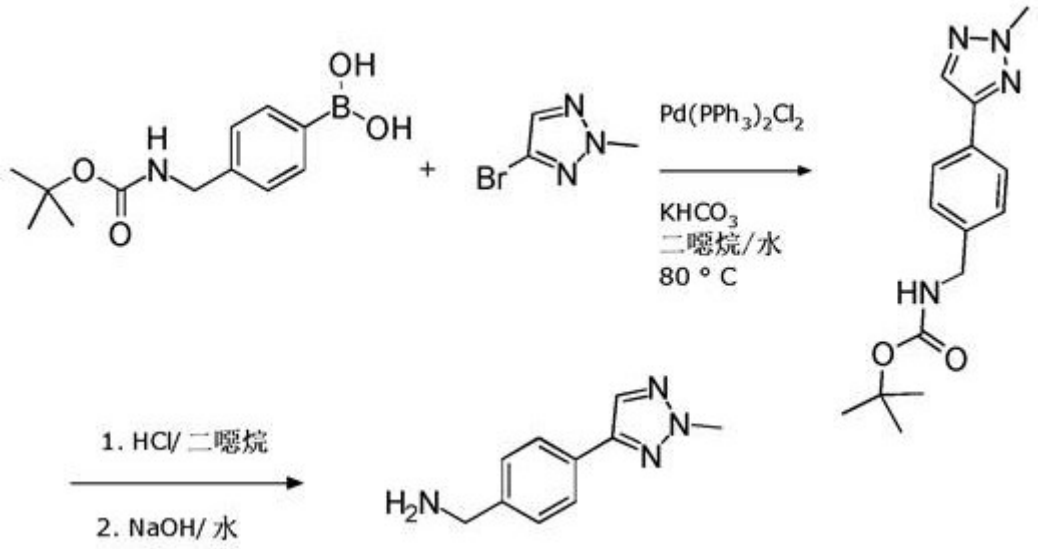
[0440] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

[0441] 向N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基甲酸叔丁酯(24.7 g, 85.6 mmol)在1,4-二噁烷(170 ml)中的溶液中加入4 N的氯化氢在二噁烷中的溶液,并将混合物在室温搅拌18小时。将得到的沉淀物滤出,用叔丁基-甲基醚洗涤并在真空下干燥,以得到作为淡黄色粉末的1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-甲胺二盐酸盐;UPLC/MS 0.286 min, $[M-NH_2]^+$ 171。

[0442] 在搅拌下向1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-甲胺二盐酸盐(22.4 g, 86.0 mmol)在水(500 ml)中的溶液中逐滴加入2 N氢氧化钠水溶液(129 ml)。将得到的沉淀物滤出,用水洗涤和在真空下在50℃干燥3天,以得到作为淡棕色粉末的1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲胺;UPLC/MS 0.286 min, $[M-NH_2]^+$ 171。

[0443] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.76 (s, 2H)。

[0444] 1-[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲胺(D2)的合成

[0445] 

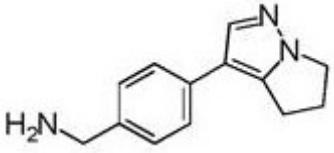
[0446] 向4-溴-2-甲基-2H-1,2,3-三唑(3.23 g, 19.9 mmol)在1,4-二噁烷(40 ml)中的溶液中加入4-N-(Boc)氨基甲基苯基硼酸(5.24 g, 20.9 mmol)、水(4.0 ml)和碳酸氢钾(4.0 g, 40.0 mmol),并将得到的悬浮液用氩气吹扫。在氩气下,加入双(三苯基膦)氯化钯(II) (710 mg, 1.01 mmol)。将混合物加热至80℃并在该温度搅拌18小时。使反应混合物达到室温并用水和二氯甲烷处理。将有机相分离并将水相用二氯甲烷萃取2次。将合并的有机相经硫酸钠干燥和蒸发。将残余物在硅胶柱上色谱分离,用环己烷/乙酸乙酯作为洗脱液,以得到作为白色结晶固体的N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}氨基甲酸叔丁酯;UPLC/MS 0.739 min, $[M-BocNH_2]^+$ 172。

[0447] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.15 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

[0448] 将N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}氨基甲酸叔丁酯(3.2 g, 11.1 mmol)溶解在4 N的氯化氢在二噁烷中的溶液(75 ml)中,并将混合物在室温搅拌18小时。将得到的沉淀物滤出,并用二氯甲烷洗涤。将残余物用1 N氢氧化钠水溶液处理直到达到14的碱性pH值。将固体滤出,并用水洗涤。将残余物溶解于乙腈中并过滤。将滤液蒸发并在真空下干燥,以得到作为白色结晶固体的1-[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲胺;UPLC/MS 0.302 min, $[M-NH_2]^+$ 172。

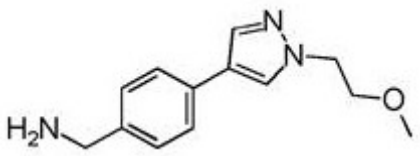
[0449] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 - 7.02 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), NH_2峰不可见。

[0450] 4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)-苄胺(D3)

[0451] 

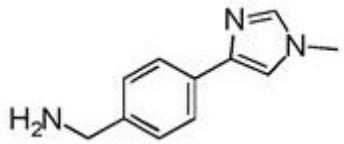
[0452] 类似于D1制备该化合物;灰白色固体;HPLC/MS (A) 0.93 min, $[M+H]^+$ 214。

[0453] 1-{4-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}甲胺(D4)

[0454] 

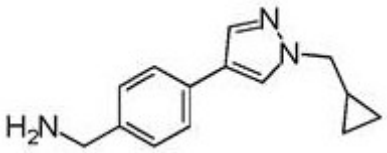
[0455] 类似于D2制备该化合物;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 215。

[0456] 1-[4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯基]甲胺(D5)

[0457] 

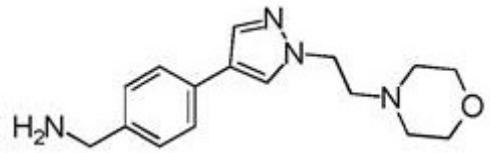
[0458] 类似于D2制备该化合物;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 188。

[0459] 1-{4-[1-(环丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}甲胺(D6)

[0460] 

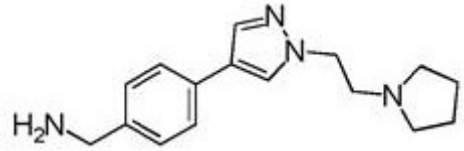
[0461] 类似于D2制备该化合物;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 228。

[0462] 1-(4-{1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}苯基)甲胺(D7)

[0463] 

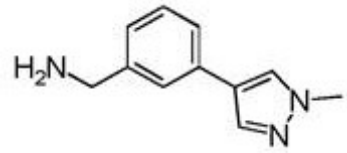
[0464] 类似于D2制备该化合物;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 287。

[0465] 1-(4-{1-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}苯基)甲胺(D8)

[0466] 

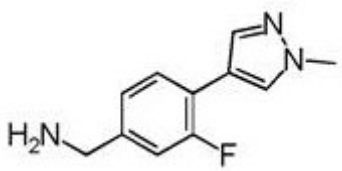
[0467] 类似于D2制备该化合物;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 271。

[0468] 1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲胺(D9)

[0469] 

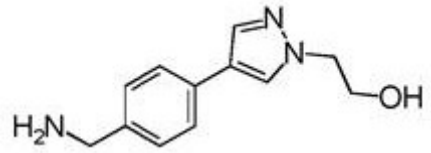
[0470] 类似于D2制备该化合物;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 188。

[0471] 1-[3-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲胺(D10)

[0472] 

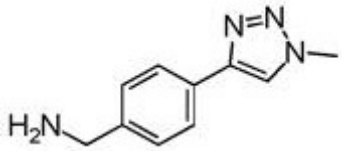
[0473] 类似于D1制备该化合物;灰白色固体;UPLC/MS 0.315 min, $[M-NH_2]^+$ 189。

[0474] 2-{4-[4-(氨基甲基)苯基]-1H-吡唑-1-基}乙烷-1-醇(D11)

[0475] 

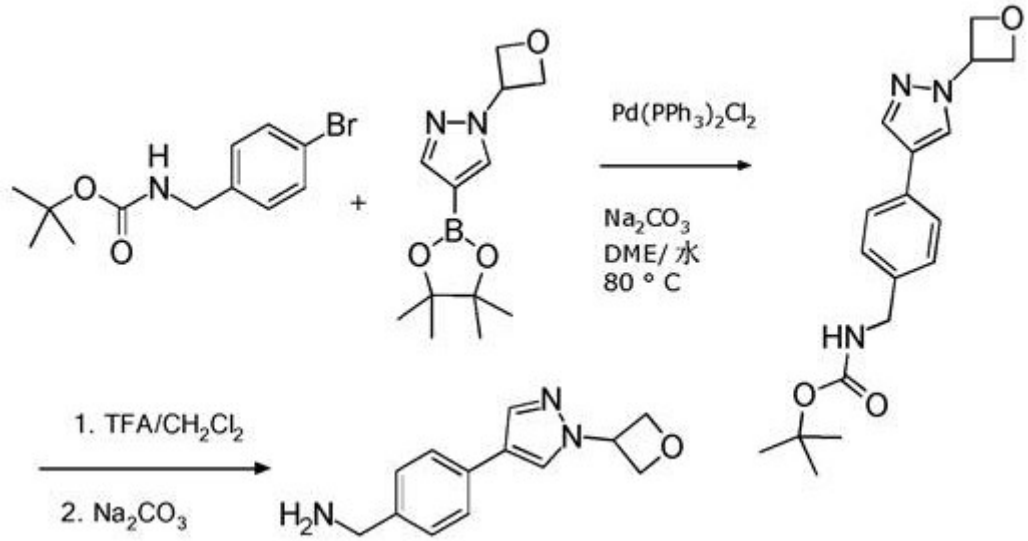
[0476] 类似于D2制备该化合物;黄色固体;HPLC/MS $[M-NH_2]^+$ 201。

[0477] 1-[4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲胺(D12)

[0478] 

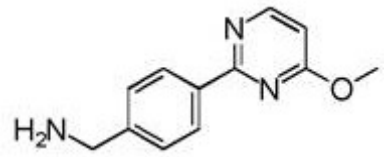
[0479] 类似于D2制备该化合物;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 189。

[0480] 1-{4-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}甲胺(D13)的合成

[0481] 

[0482] 向N-({4-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}甲基)氨基甲酸叔丁酯(168 mg, 0.51 mmol)(其制备类似于中间体D1的第一个反应步骤)在二氯甲烷(5 ml)中的溶液中加入三氟乙酸(393µl, 5.1 mmol),并将混合物在室温搅拌3小时。将反应混合物用饱和碳酸钠水溶液处理。将有机相分离并蒸发,以得到作为淡黄色固体的1-{4-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}甲胺;UPLC/MS 0.307 min, $[M-NH_2]^+$ 213。

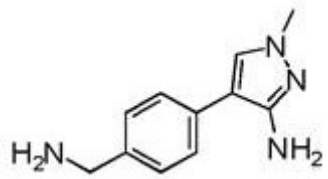
[0483] 1-[4-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基]甲胺(D14)

[0484] 

[0485] 类似于D2制备该化合物;灰白色结晶固体;HPLC/MS (A) 0.89 min, $[M+H]^+$ 216。

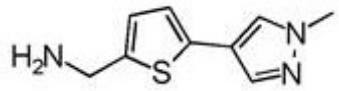
[0486] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.90 (bs, 2H)。

[0487] 4-[4-(氨基甲基)苯基]-1-甲基-1H-吡唑-3-胺(D15)

[0488] 

[0489] 类似于D2制备该化合物;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 203。

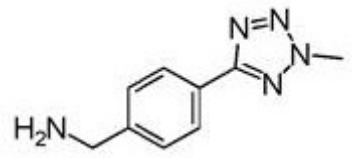
[0490] 6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-基]甲基}嘧啶-4-胺(D16)

[0491] 

[0492] 类似于D1制备该化合物;灰白色固体;HPLC/MS(A) 0.84 min, $[M-NH_2]^+$ 177。

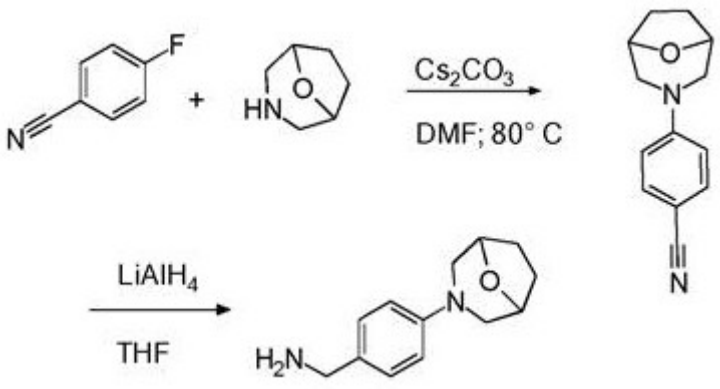
[0493] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.80 (dt, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.89 (bs, 2H)。

[0494] 1-[4-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]甲胺(D17)

[0495] 

[0496] 类似于D2制备该化合物;黄色固体;UPLC/MS 0.294 min, $[M-NH_2-N_2]^+$ 145。

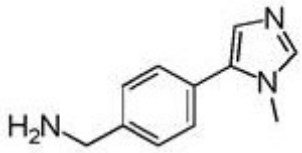
[0497] 1-(4-{8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基}苯基)甲胺(D18)的合成

[0498] 

[0499] 向4-氟苄腈(474 mg, 3.92 mmol)和8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷(443 mg, 3.92 mmol)在DMF (8 mL)中的搅拌溶液中加入碳酸铯(2.55 g, 7.84 mmol)。将得到的混合物在80℃搅拌16 h。将得到的混合物过滤,将滤饼用甲醇洗涤并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc (1:1)洗脱,以得到作为白色固体的4-[8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]苄腈;HPLC/MS $[M+H]^+$ 215。

[0500] 在0℃在氮气氛下向4-[8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]苄腈(165 mg, 0.77 mmol)在THF(8 mL)中的搅拌溶液中加入氢化铝锂(116 mg, 3.06 mmol)。将得到的混合物在25℃在氮气氛下搅拌3小时。通过在0℃加入水(10 mL),淬灭反应。将水层用乙酸乙酯(3x10 mL)萃取。将有机相在减压下蒸发,以得到作为白色固体的1-(4-[8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]苯基)甲胺;HPLC/MS $[M-NH_2]^+$ 202。

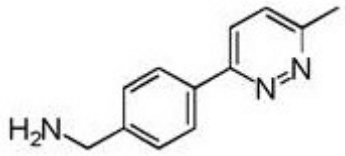
[0501] 1-[4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]甲胺(D19)

[0502] 

[0503] 类似于D1制备该化合物;橙红色树脂;UPLC/MS 0.113 min, $[M+H]^+$ 188。

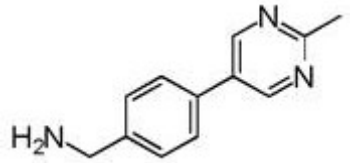
[0504] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 4H), 7.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), NH_2峰不可见。

[0505] 1-[4-(6-甲基哒嗪-3-基)苯基]甲胺(D20)

[0506] 

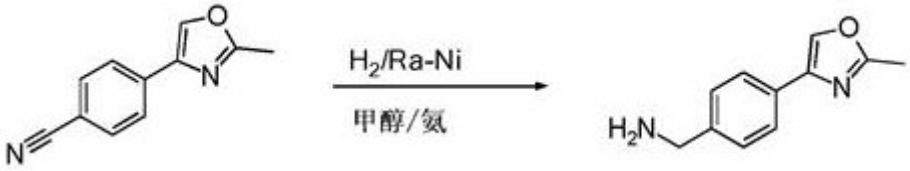
[0507] 类似于D2制备该化合物;灰白色固体;UPLC/MS 0.288 min, $[M+H]^+$ 200。

[0508] 1-[4-(6-甲基哒嗪-3-基)苯基]甲胺(D21)

[0509] 

[0510] 类似于D2制备该化合物;灰白色粉末;UPLC/MS 0.299 min, $[M-NH_2]^+$ 183。

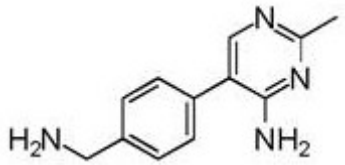
[0511] 1-[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲胺(D22)的合成

[0512] 

[0513] 向4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苄腈(369 mg, 2.00 mmol)在甲醇(15 ml)中的溶液中加入20%的氨在甲醇中的溶液(15 ml)和湿兰尼镍(300 mg)。将混合物在5巴的压强和60℃下氢化。将催化剂滤出并将滤液蒸发。将残余物与叔丁基甲基醚一起研磨,以得到作为灰白色粉末的1-[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲胺;UPLC/MS 0.319 min, $[M-NH_2]^+$

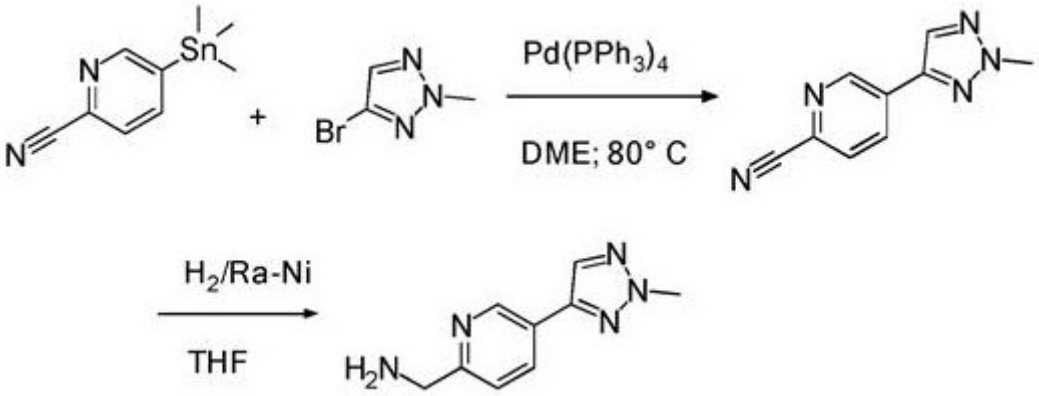
202。

[0514] 5-[4-(氨基甲基)苯基]-2-甲基嘧啶-4-胺(D23)

[0515] 

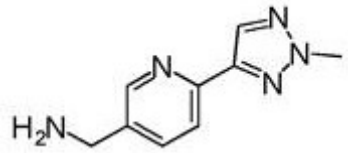
[0516] 类似于D2制备该化合物;灰白色固体;UPLC/MS 0.118 min, $[M+H]^+$ 215。

[0517] 1-[5-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基]甲胺(D24)的合成

[0518] 

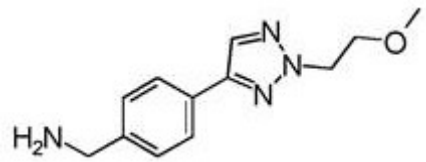
[0519] 黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 186。

[0520] 1-[6-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基]甲胺(D25)

[0521] 

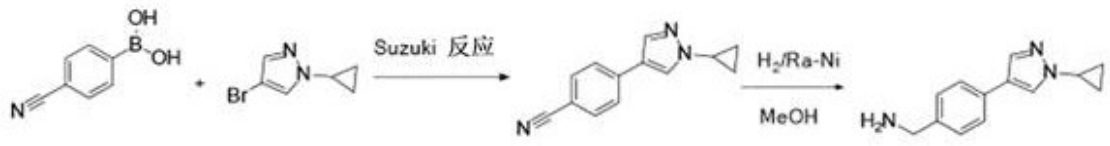
[0522] 类似于D24制备该化合物;白色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 190。

[0523] 1-{4-[2-(2-甲氧基乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]苯基}甲胺(D26)

[0524] 

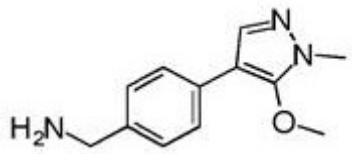
[0525] 类似于D2制备该化合物;白色固体;UPLC/MS 0.311 min, $[M+H]^+$ 233。

[0526] 1-[4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲胺(D27)的合成

[0527] 

[0528] 浅黄色油;HPLC/MS $[M+H]^+$ 214。

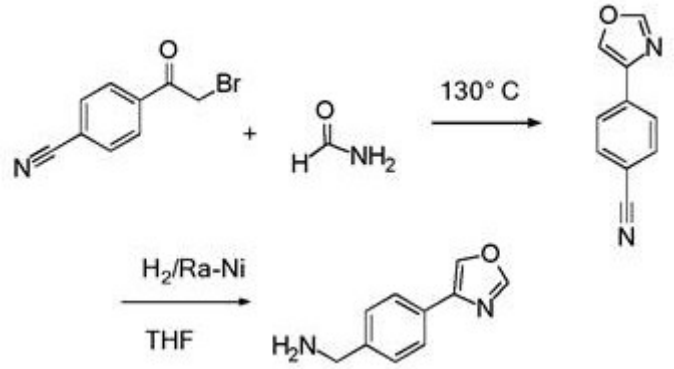
[0529] 1-[4-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲胺(D28)

[0530] 

[0531] 类似于D2制备该化合物;淡黄色油;HPLC/MS(B) 0.601 min, $[M+H]^+$ 218。

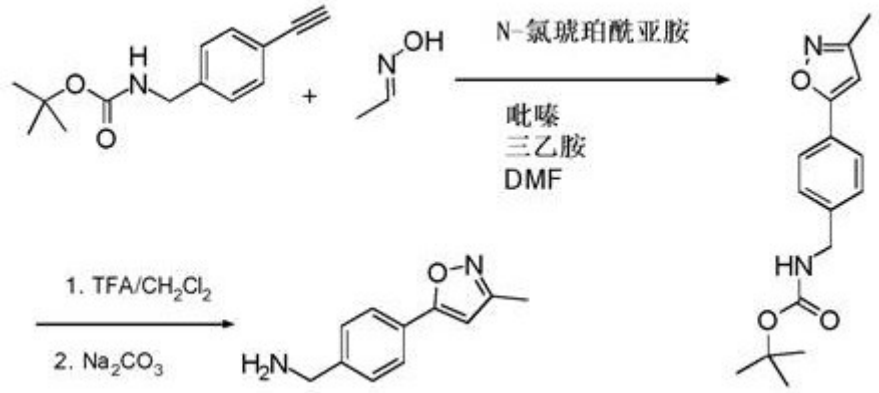
[0532] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 - 7.18 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.00 (bs, 2H)。

[0533] 1-[4-(1,3-噁唑-4-基)苯基]甲胺(D29)的合成

[0534] 

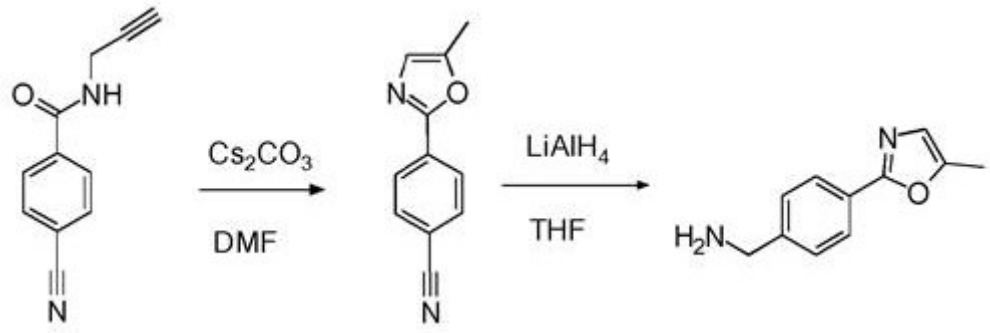
[0535] 黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 171。

[0536] 1-[4-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)苯基]甲胺(D30)的合成

[0537] 

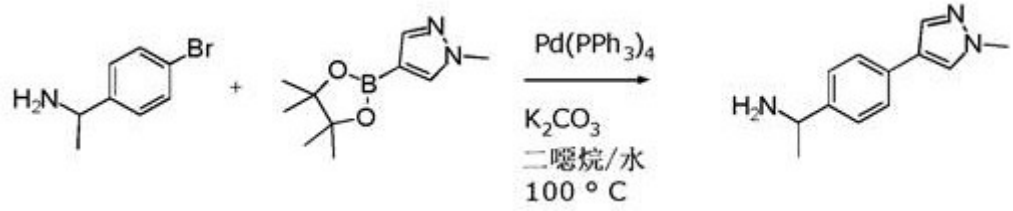
[0538] 黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 189。

[0539] 1-[4-(5-甲基-1,3-噁唑-2-基)苯基]甲胺(D31)的合成

[0540] 

[0541] 黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 189。

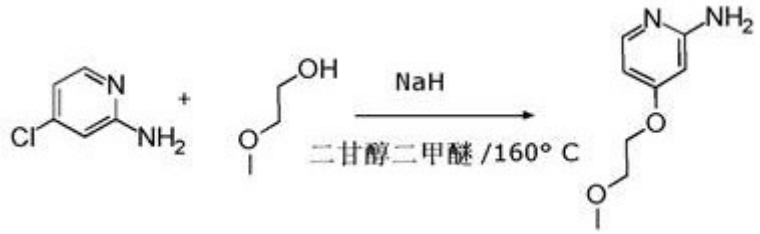
[0542] 1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]乙烷-1-胺(D32)的合成

[0543] 

[0544] 棕色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 185。

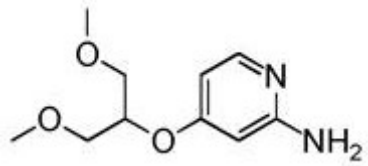
[0545] 烷氧基-吡啶基胺类

[0546] 4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基胺(E1)的合成

[0547] 

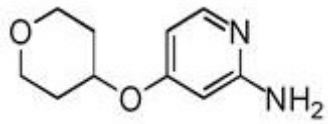
[0548] 在氮气下,给反应烧瓶装入二乙二醇二甲基醚(20 ml)和氢化钠(60%在石蜡油中的悬浮液, 915 mg, 23.0 mmol)。在室温缓慢地加入乙二醇单甲基醚(1.16 g, 15.3 mmol)在二乙二醇二甲基醚(10 ml)中的溶液。将混合物加热至40℃并在该温度搅拌1小时。加入2-氨基-4-氯吡啶(980 mg, 7.62 mmol)。将混合物加热至160℃并在该温度搅拌20小时。使反应混合物达到室温并在真空下减小体积。将残余物用水和二氯甲烷处理。将有机相分离并将水相用二氯甲烷萃取几次。将合并的有机相经硫酸钠干燥和蒸发。将残余物在硅胶柱上色谱分离,用乙酸乙酯/甲醇作为洗脱液,以得到作为棕色固体的4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基胺;HPLC/MS (A) 0.79 min, $[M+H]^+$ 261。

[0549] 4-[(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)氧基]吡啶-2-胺(E2)

[0550] 

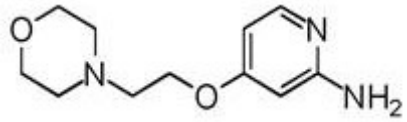
[0551] 类似于E1制备该化合物;棕色油;HPLC/MS $[M+H]^+$ 213

[0552] 4-(氧杂环己烷-4-基氧基)吡啶-2-胺(E3)

[0553] 

[0554] 类似于E1制备该化合物;棕色油;HPLC/MS $[M+H]^+$ 195

[0555] 4-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]吡啶-2-胺(E4)

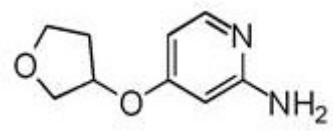
[0556] 

[0557] 类似于E1制备该化合物;灰白色晶体;HPLC/MS (A) 0.273 min, $[M+H]^+$ 224。

[0558] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.12 (dd, J =

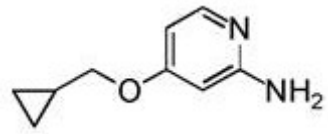
5.8, 2.3 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.03 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 4H), 2.66 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 4H)。

[0559] 4-(氧杂环戊烷-3-基氧基)吡啶-2-胺(E5)

[0560] 

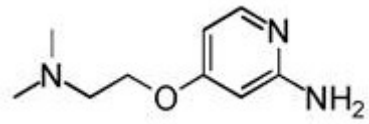
[0561] 类似于E1制备该化合物;棕色油;HPLC/MS $[M+H]^+$ 181

[0562] 4-(环丙基甲氧基)吡啶-2-胺(E6)

[0563] 

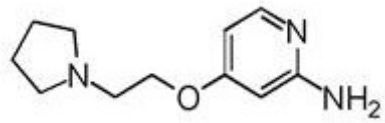
[0564] 类似于E1制备该化合物;白色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 165

[0565] 4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]吡啶-2-胺(E7)

[0566] 

[0567] 类似于E1制备该化合物;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 182

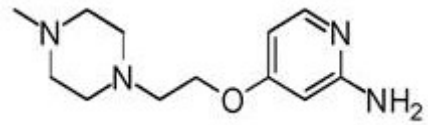
[0568] 4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]吡啶-2-胺(E8)

[0569] 

[0570] 类似于E1制备该化合物;淡橙色固体;UPLC/MS 0.113 min, $[M+H]^+$ 208。

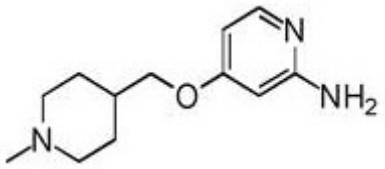
[0571] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.70 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.00 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.48 (m, 4H), 1.73 - 1.61 (m, 4H)。

[0572] 4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]吡啶-2-胺(E9)

[0573] 

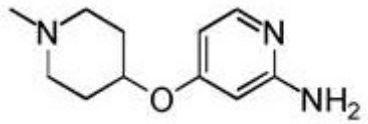
[0574] 类似于E1制备该化合物;淡棕色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 237。

[0575] 4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-2-胺(E10)

[0576] 

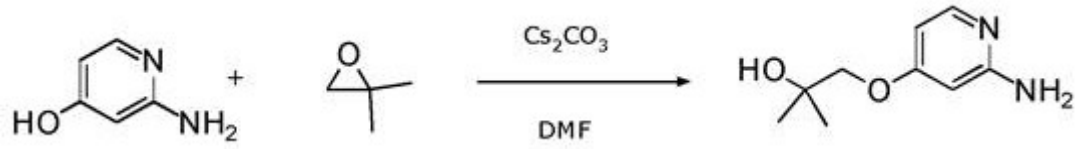
[0577] 类似于E1制备该化合物;白色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 222。

[0578] 4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]吡啶-2-胺(E11)

[0579] 

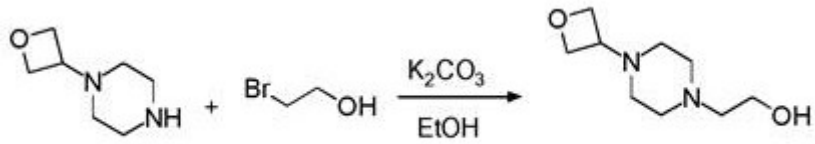
[0580] 类似于E1制备该化合物;白色固体;HPLC/MS [M+H]$^+$ 208。

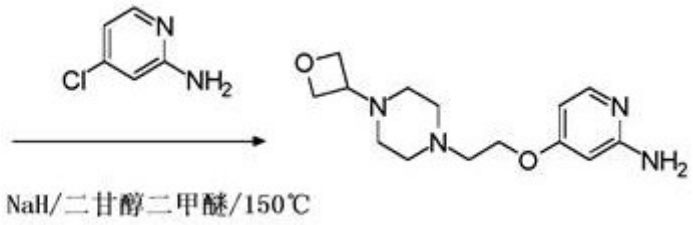
[0581] 1-[(2-氨基吡啶-4-基)氧基]-2-甲基丙烷-2-醇(E12)的合成

[0582] 

[0583] 向2-氨基吡啶-4-醇(200 mg, 1.73 mmol)在DMF (5 ml)中的溶液中加入2,2-二甲基氧杂环丙烷(393 mg, 5.18 mmol)和碳酸铯(1.13 g, 3.46 mmol)并将得到的浆在40℃搅拌18小时。将固体滤出,并用二氯甲烷洗涤。将滤液蒸发和在硅胶柱上色谱分离,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液,以得到作为白色固体的1-[(2-氨基吡啶-4-基)氧基]-2-甲基丙烷-2-醇;HPLC/MS [M+H]$^+$ 183。

[0584] 2-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]乙烷-1-醇(E13)的合成

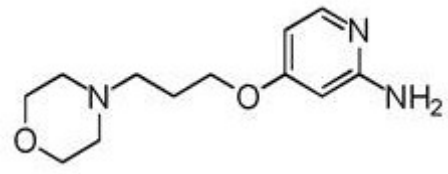


[0585] 

[0586] 向1-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪(284 mg, 1.73 mmol)在乙醇(5 ml)中的溶液中加入碳酸钾(554mg, 3.98 mmol)和2-溴乙烷-1-醇(524 mg, 3.98 mmol)并将得到的浆在40℃搅拌18小时。将固体滤出,并用二氯甲烷洗涤。将滤液蒸发,以得到作为白色固体的2-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]乙烷-1-醇;HPLC/MS [M+H]$^+$ 187。

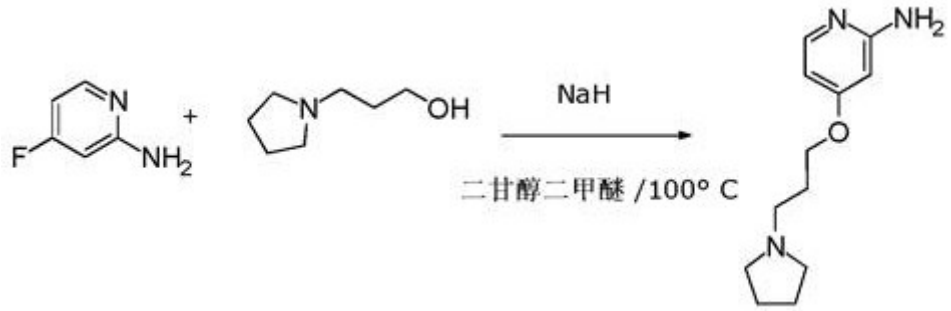
[0587] 类似于E1的合成进行后续合成步骤,以得到作为黄色油的4-{2-[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]乙氧基}吡啶-2-胺;HPLC/MS [M+H]$^+$ 279。

[0588] 4-[3-(吗啉-4-基)丙氧基]吡啶-2-胺(E14)

[0589] 

[0590] 类似于E1制备该化合物;黄色固体;HPLC/MS [M+H]$^+$ 238。

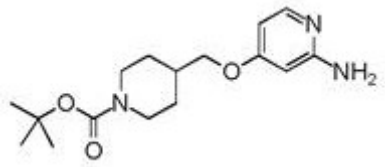
[0591] 4-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]吡啶-2-胺(E15)的合成

[0592] 

[0593] 在氮气下,给反应烧瓶装入二乙二醇二甲基醚(75 ml)和氢化钠(60%在石蜡油中的悬浮液, 6.15 g, 154 mmol)。缓慢地加入3-(吡咯烷-1-基)丙烷-1-醇(10.2 g, 79.1 mmol)并将混合物在室温搅拌1小时。逐滴加入2-氨基-4-氟吡啶(8.87 g, 79.1 mmol)在二乙二醇二甲基醚(60 ml)中的溶液。将混合物加热至100℃并在该温度搅拌18小时。将反应混合物冷却至室温并在真空下减小体积。将残余物溶解于乙腈中。将固体滤出并将滤液蒸发。将残余物溶解于乙酸乙酯中并经硫酸钠干燥。将硫酸钠滤出并将滤液冷却至0℃。将随后形成的结晶固体滤出,用冷乙酸乙酯洗涤并在真空下干燥,以得到作为米色固体的4-[3-(吡咯烷-1-基)丙氧基]吡啶-2-胺;UPLC/MS 0.116 min, $[M+H]^+$ 222。

[0594] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.96 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 4H), 1.85 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 4H)。

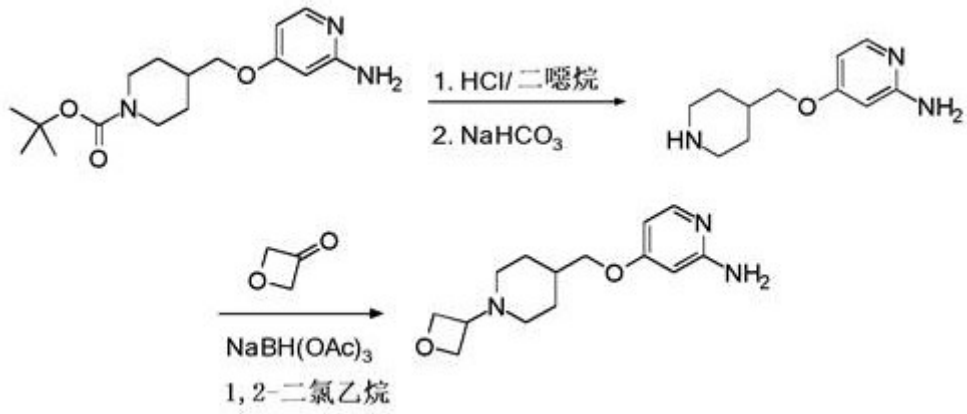
[0595] 4-{[(2-氨基吡啶-4-基)氧基]甲基}哌啶-1-甲酸叔丁酯(E16)

[0596] 

[0597] 类似于E15制备该化合物;淡黄色固体;HPLC/MS(A) 1.24 min, $[M+H]^+$ 308。

[0598] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.10 - 3.92 (m, 4H), 3.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.72 (bs, 4H), 2.00 - 1.81 (m, 1H), 1.71 (dd, J = 13.4, 3.4 Hz, 4H), 1.12 (qd, J = 12.5, 4.3 Hz, 4H)。

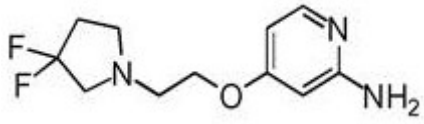
[0599] 4-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-2-胺(E17)的合成

[0600] 

[0601] 将4-{[(2-氨基吡啶-4-基)氧基]甲基}哌啶-1-甲酸叔丁酯(E16) (1.80 g, 4.98 mmol)溶解在4 N的氯化氢在二噁烷中的溶液(15 ml)中并在室温搅拌2小时。加入水和饱和碳酸氢钠溶液以达到中性pH值。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相蒸发,以得到作为黄色固体的4-[(哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-2-胺;HPLC/MS $[M+H]^+$ 208。

[0602] 将4-[(哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-2-胺(1.00 g, 4.68 mmol)和氧杂环丁烷-3-酮(355 mg, 4.68 mmol)在1,2-二氯乙烷(5 ml)中的溶液在室温搅拌2小时。加入3.96 g (18.7 mmol)三乙酰氧基硼氢化钠并将得到的混合物在室温搅拌16小时。将反应混合物用水和二氯甲烷处理。将有机相分离并蒸发。将残余物在硅胶柱上色谱分离,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液,以得到作为黄色固体的4-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-2-胺;HPLC/MS $[M+H]^+$ 264。

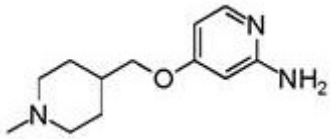
[0603] 4-[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙氧基]吡啶-2-胺(E18)

[0604] 

[0605] 类似于E1制备该化合物;橙色树脂;UPLC/MS 0.164 min, $[M+H]^+$ 244。

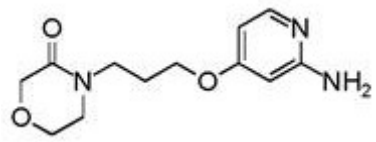
[0606] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 4H), 2.22 (tt, J = 15.3, 7.0 Hz, 2H)。

[0607] 4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-2-胺(E19)

[0608] 

[0609] 类似于E15制备该化合物;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 222。

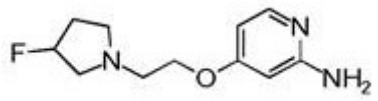
[0610] 4-{3-[(2-氨基吡啶-4-基)氧基]丙基}吗啉-3-酮(E20)

[0611] 

[0612] 类似于E15制备该化合物;无色树脂;UPLC/MS 0.288 min, $[M+H]^+$ 252。

[0613] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.93 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.82 (dd, J = 5.9, 4.3 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 1.93 (p, J = 6.6 Hz, 2H)。

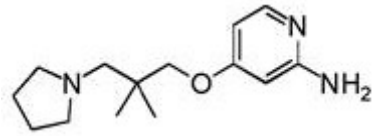
[0614] 4-[2-(3-氟吡咯烷-1-基)乙氧基]吡啶-2-胺(E21)

[0615] 

[0616] 类似于E15制备该化合物;无色树脂;UPLC/MS 0.112 min, $[M+H]^+$ 226。

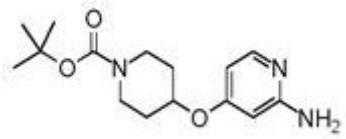
[0617] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 5.9, 2.2 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.18 (dt, J = 56.1, 6.3 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.80 (m, 2H), 2.78 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.65 (ddd, J = 31.7, 11.6, 5.1 Hz, 1H), 2.37 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 2.11 (ddq, J = 27.8, 14.0, 7.0 Hz, 1H), 1.85 (ddt, J = 29.4, 14.3, 7.2 Hz, 1H)。

[0618] 4-[2-(3-氟吡咯烷-1-基)乙氧基]吡啶-2-胺(E22)

[0619] 

[0620] 类似于E15制备该化合物;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 250。

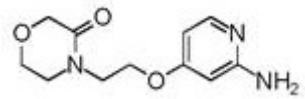
[0621] 4-[(2-氨基吡啶-4-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(E23)

[0622] 

[0623] 类似于E15制备该化合物;灰白色固体;HPLC/MS(A) 1.17 min, $[M+H]^+$ 294。

[0624] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.51 (tt, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 3.64 (ddd, J = 13.4, 6.6, 4.3 Hz, 2H), 3.23 - 3.01 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.50 (ddt, J = 17.1, 8.6, 3.9 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

[0625] 4-{2-[(2-氨基吡啶-4-基)氧基]乙基}吗啉-3-酮(E24)

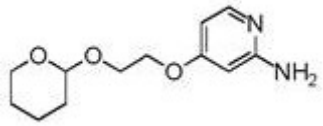
[0626] 

[0627] 类似于E15制备该化合物;灰白色固体;HPLC/MS(A) 0.76 min, $[M+H]^+$ 238。

[0628] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.87 - 3.74 (m, 2H), 3.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.50 -

3.41 (m, 2H)。

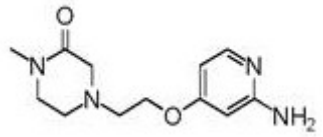
[0629] 4-[2-(氧杂环己烷-2-基氧基)乙氧基]吡啶-2-胺(E25)

[0630] 

[0631] 类似于E1制备该化合物;棕色油;HPLC/MS(A) 1.82 min, $[M+H]^+$ 239。

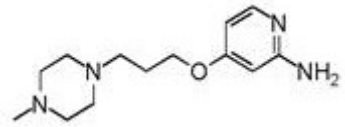
[0632] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.63 (dd, J = 4.4, 3.1 Hz, 1H), 4.07 (td, J = 4.1, 1.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.62 (tdd, J = 9.9, 4.8, 2.7 Hz, 1H), 1.53 - 1.38 (m, 5H)。

[0633] 4-{2-[(2-氨基吡啶-4-基)氧基]乙基}-1-甲基哌嗪-2-酮(E26)

[0634] 

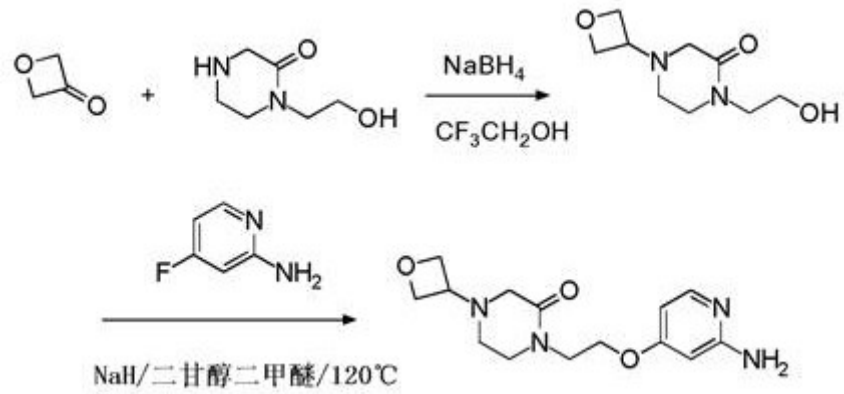
[0635] 类似于E15制备该化合物;棕色树脂;UPLC/MS 0.196 min, $[M+H]^+$ 251。

[0636] 4-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]吡啶-2-胺(E27)

[0637] 

[0638] 类似于E15制备该化合物;白色固体;UPLC/MS 0.115 min, $[M+H]^+$ 251。

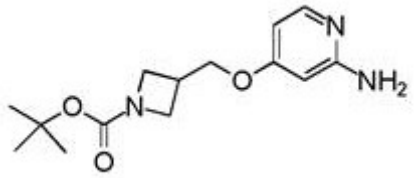
[0639] 1-{2-[(2-氨基吡啶-4-基)氧基]乙基}-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-2-酮(E28)的合成

[0640] 

[0641] 淡橙色蜡;HPLC/MS(A) 0.772 min, $[M+H]^+$ 293。

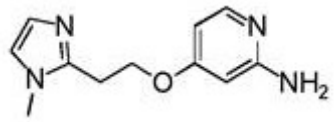
[0642] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.72 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.53 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H)。

[0643] 3-{[(2-氨基吡啶-4-基)氧基]甲基}氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(E29)

[0644] 

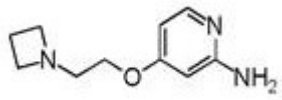
[0645] 类似于E15制备该化合物;灰白色粉末;UPLC/MS 0.407 min, $[M+H]^+$ 280。

[0646] 4-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基]吡啶-2-胺(E30)

[0647] 

[0648] 类似于E15制备该化合物;黄色油;HPLC/MS $[M+H]^+$ 219。

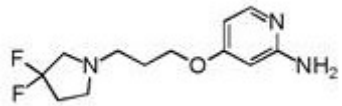
[0649] 4-[2-(氮杂环丁烷-1-基)乙氧基]吡啶-2-胺(E31)

[0650] 

[0651] 类似于E15制备该化合物;黄色粉末;UPLC/S 0.109 min, $[M+2H]^{++}/2$ 97.5。

[0652] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 5.9, 2.3 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.85 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.66 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.96 (p, J = 6.9 Hz, 2H)。

[0653] 4-[3-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)丙氧基]吡啶-2-胺(E32)

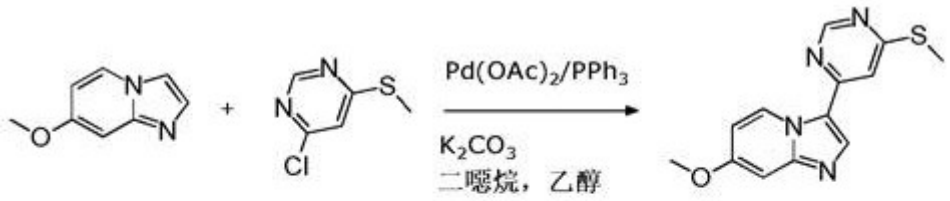
[0654] 

[0655] 类似于E15制备该化合物;米色固体;HPLC/MS(B) 0.165 min, $[M+H]^+$ 258。

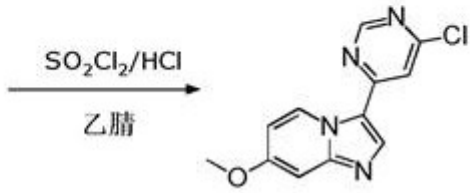
[0656] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 5.9, 2.2 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.22 (tt, J = 15.4, 7.0 Hz, 2H), 1.84 (p, J = 6.7 Hz, 2H)。

[0657] 氯-咪唑并吡啶基-嘧啶类

[0658] 3-(6-氯-嘧啶-4-基)-7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶(F1)的合成



[0659]

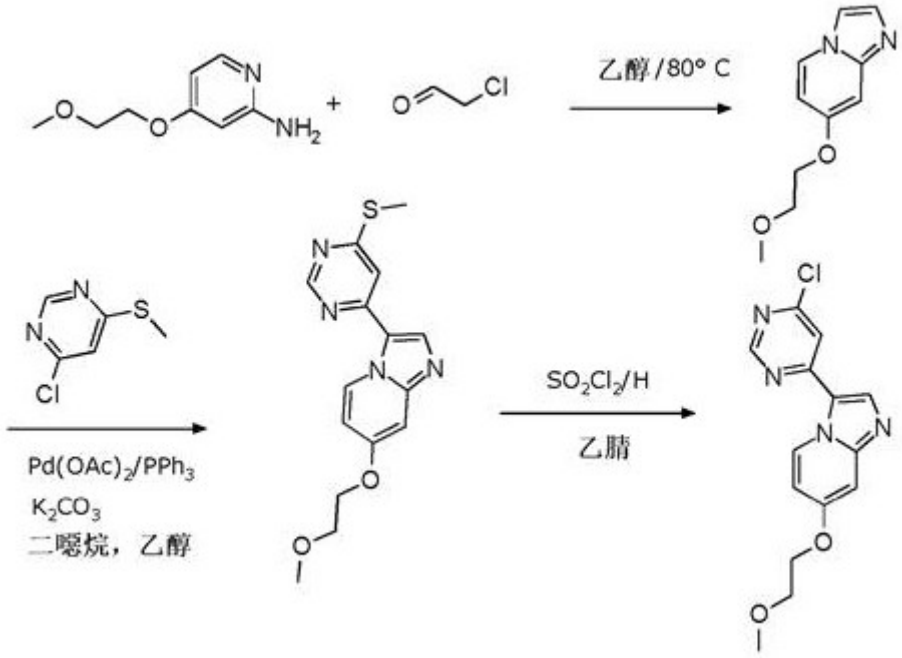


[0660] 向7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶(3.70 g, 25 mmol)和4-氯-6-甲硫基嘧啶(6.02 g, 37.5 mmol)在1,4-二噁烷(34 ml)和乙醇(17 ml)的混合物中的溶液中加入碳酸钾(6.91 g, 50.0 mmol)和三苯基膦(2.1 g, 8.0 mmol)。将悬浮液用氩气吹扫并加入乙酸钯(II) (898 mg, 4.00 mmol)。将混合物在密闭烧瓶中在100℃搅拌18小时。使反应混合物达到室温并加入150 ml水。将得到的沉淀物滤出,用水洗涤并干燥。将残余物在硅胶柱上色谱分离,用甲醇/二氯甲烷作为洗脱液,以得到作为淡棕色固体的7-甲氧基-3-(6-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶;HPLC/MS (A) 1.17 min, $[M+H]^+$ 273。

[0661] 向7-甲氧基-3-(6-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(3.23 g, 11.9 mmol)在乙腈(31 ml)中的悬浮液中加入37%盐酸,随后立即加入硫酰氯(4.33 ml, 53.4 mmol)。将反应混合物在室温搅拌20分钟,并然后倒入冰水(150 ml)中。将混合物在室温搅拌45分钟。加入饱和碳酸氢钠溶液直到达到10-11的pH值。将得到的沉淀物滤出,并用水洗涤。将残余物从甲醇中结晶,以得到作为灰白色固体的3-(6-氯-嘧啶-4-基)-7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶;HPLC/MS (A) 1.13 min, $[M+H]^+$ 261。

[0662] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 2.7, 0.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H)。

[0663] 3-(6-氯-嘧啶-4-基)-7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶(F2)的合成

[0664] 

[0665] 向4-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基胺(879 mg, 5.23 mmol)在乙醇(20 ml)中的溶液中加入氯乙醛(约50%在水中的溶液, 903 mg, 5.75 mmol)。将混合物加热至80℃并在该温度搅拌18小时。使反应混合物在真空下减小体积并将残余物用水和碳酸氢钠溶液处理。将有机相分离并将水相用二氯甲烷萃取2次。将有机相经硫酸钠干燥和蒸发。将残余物在硅胶柱上色谱分离,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液,以得到作为棕色固体的7-(2-甲氧基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶;

[0666] UPLC-MS系统:

[0667] Waters Acquity H Class -SQD

[0668] 方法:极性MS阳性;极性MS阴性。

[0669] 柱:柱: BEH C-18 2,1-50 1,7µm;柱温度: 40℃

[0670] 洗脱液A: 水+ 0,1%HCOOH

[0671] 洗脱液B: 乙腈+ 0,08%HCOOH

[0672] 流速:0,9 ml/min

[0673] 梯度: 0 min 4%B,在1min内达到100%B

[0674] 直到1.3 min 100%B

[0675] 直到1.4 min达到4%B

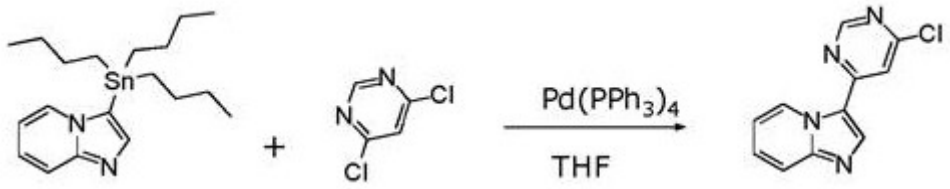
[0676] 直到2 min 4%B

[0677] Rt = 0.556 min, $[M+H]^+$ 193。

[0678] 与3-(6-氯-嘧啶-4-基)-7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶(F1)的合成类似地进行剩余步骤;淡棕色固体;HPLC/MS (A) 1.14 min, $[M+H]^+$ 305。

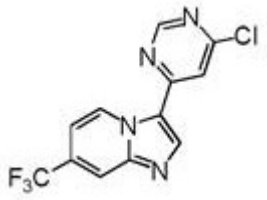
[0679] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 4.36 - 4.16 (m, 2H), 3.83 - 3.55 (m, 2H), 3.33 (s, 3H)。

[0680] 4-氯-6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶(F3)的合成

[0681] 

[0682] 在氮气下,向3-(三丁基甲锡烷基)咪唑并[1,2-a]吡啶(11.0 g, 20.3 mmol)和4,6-二氯嘧啶(4.80 g, 30.6 mmol)在DMF (25 ml)中的溶液中加入四(三苯基磷烷)钯(1.64 g, 1.42 mmol)。将反应混合物在110℃搅拌16小时。使反应混合物达到室温并在真空下浓缩。将残余物在硅胶柱上色谱分离,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液,以得到作为灰白色固体的4-氯-6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶;HPLC/MS $[M+H]^+$ 231。

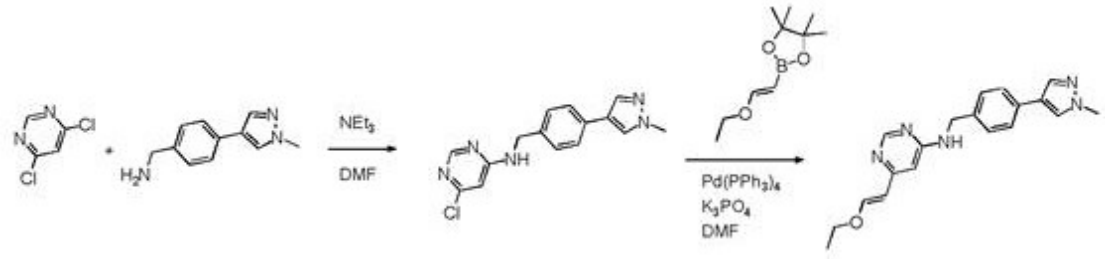
[0683] 3-(6-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-7-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶(F4)

[0684] 

[0685] 类似于F1制备该化合物;灰白色固体;HPLC/MS (A) 1.66 min, $[M+H]^+$ 299。

[0686] 乙氧基-乙烯基-嘧啶类

[0687] 6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(G1)

[0688] 

[0689] 向1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲胺(10.8 g, 54.6 mmol) (D1)和4,6-二氯嘧啶(8.95 g, 60.1 mmol)在DMF (80 ml)中的悬浮液中加入三甲胺(9.09 ml, 65.6 mmol),并将反应混合物在30℃搅拌2小时。将固体滤出,并用DMF洗涤。将滤液在真空下蒸发并将残余物用水处理和在室温搅拌15分钟。将沉淀物滤出,用水洗涤和在真空下干燥。将残余物在叔丁基甲基醚中制浆并搅拌10分钟。将固体滤出,用叔丁基甲基醚洗涤并在真空下干燥,以得到作为米色固体的6-氯-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-甲基}-嘧啶-4-胺;HPLC/MS (B) 0.682 min, $[M+H]^+$ 300。

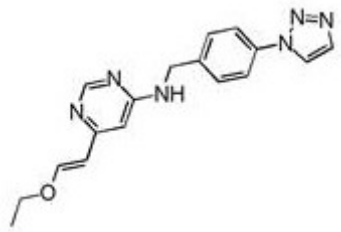
[0690] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

[0691] 将6-氯-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-甲基}-嘧啶-4-胺(5.15 g, 17.2 mmol)、(E)-1-乙氧基乙烯-2-硼酸频哪醇酯(5.11 g, 25.8 mmol)和三磷酸三钾(7.30 g, 34.4 mmol)在DMF中的悬浮液用氩气吹扫。加入四(三苯基膦)-钯(994 mg, 0.86 mmol)。将

反应混合物加热至100℃并在该温度搅拌16小时。使反应混合物达到室温并用水处理。将沉淀物滤出并干燥。将滤液用二氯甲烷萃取几次。将合并的有机相经硫酸钠干燥和蒸发。将残余物与早前得到的沉淀物合并和在硅胶柱上色谱分离,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液。将含有产物的级分合并和蒸发。将残余物与叔丁基甲基醚一起研磨,以得到作为米色结晶固体的6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺;HPLC/MS (B) 0.696 min, $[M+H]^+$ 336。

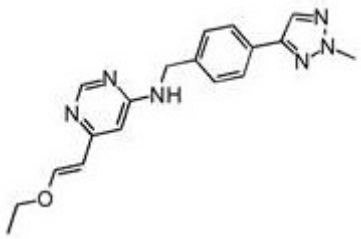
[0692] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

[0693] 6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-N-{[4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(G2)

[0694] 

[0695] 类似于G1制备该化合物;黄色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 323。

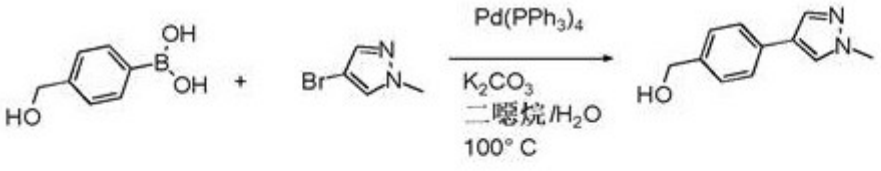
[0696] 6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(G3)

[0697] 

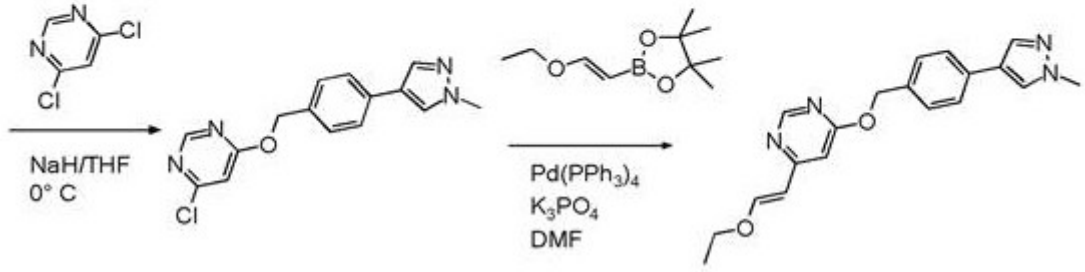
[0698] 类似于G1制备该化合物;灰白色结晶固体;HPLC/MS (B) 0.708 min, $[M+H]^+$ 337。

[0699] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.66 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.93 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

[0700] 4-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-6-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲氧基}嘧啶(G4)



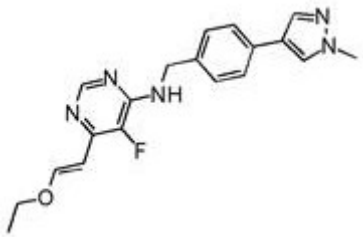
[0701]



[0702] 棕色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 337。

[0703] 6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-5-氟-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(G5)

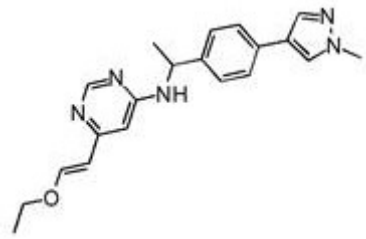
[0704]



[0705] 类似于G1制备该化合物;灰白色粉末;UPLC/MS 0.635 min, $[M+H]^+$ 354。

[0706] 6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-N-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]乙基}嘧啶-4-胺(G6)

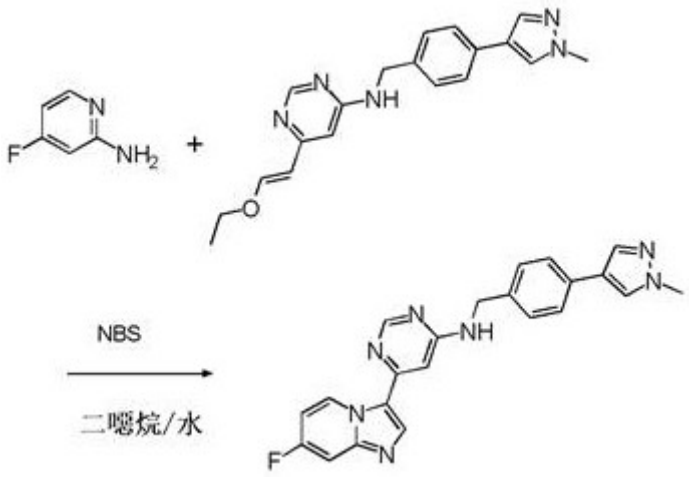
[0707]



[0708] 类似于G1从D32制备该化合物;棕色油;HPLC/MS $[M+H]^+$ 350。

[0709] 氟咪唑并吡啶类

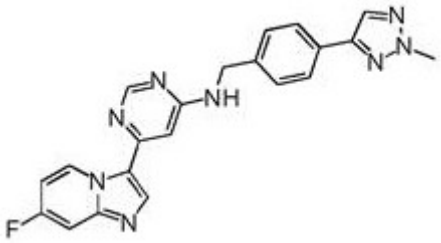
[0710] 6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(H1)

[0711] 

[0712] 将6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(G1) (335 mg, 1.00 mmol)在1,4-二噁烷(4.5 ml)和水(1.5 ml)的混合物中的悬浮液冷却至0℃并历时15分钟分份加入N-溴琥珀酰亚胺(196 mg, 1.10 mmol)。最后一次添加后,将反应混合物在0℃搅拌20分钟。加入2-氨基-4-氟吡啶(118 mg, 1.00 mmol)。将反应溶液加热至60℃并在该温度搅拌2小时。使反应混合物达到温度并倒入1 N NaOH水溶液(25 ml)中。将得到的混合物搅拌几小时。将得到的固体物质滤出,用水洗涤、干燥和在硅胶柱上色谱分离,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液,以得到作为淡黄色结晶固体的6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺;HPLC/MS(B) 0.794 min, $[M+H]^+$ 400。

[0713] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 - 9.85 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (td, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H)。

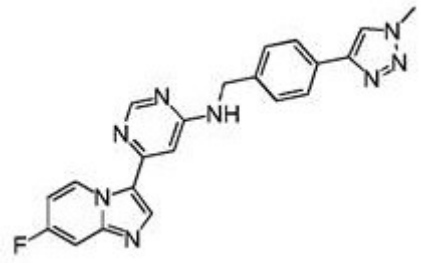
[0714] 6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(H2)

[0715] 

[0716] 类似于H1制备该化合物;灰白色粉末;UPLC/MS 0.574 min, $[M+H]^+$ 401。

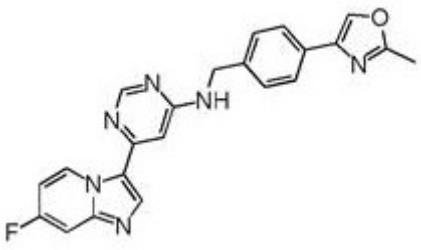
[0717] ^{1}H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (td, J = 7.6, 2.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 3H)。

[0718] 6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(H3)

[0719] 。

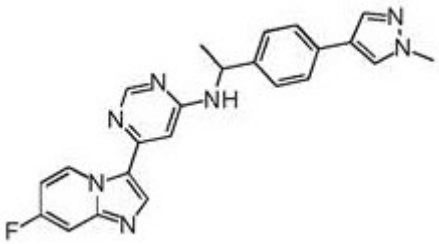
[0720] 与H1类似地制备该化合物;棕色固体;HPLC/MS [M+H]$^+$ 401。

[0721] 6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(H4)

[0722] 

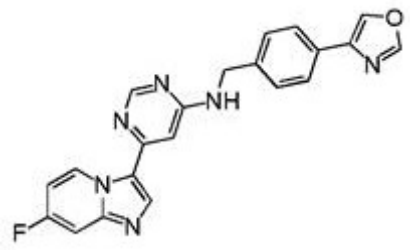
[0723] 与H1的替代合成类似地从中间体D22制备化合物;黄色固体;HPLC/MS [M+H]$^+$ 401。

[0724] 6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]乙基}嘧啶-4-胺(H5)

[0725] 

[0726] 与H1类似地从G6制备该化合物;棕色油;HPLC/MS [M+H]$^+$ 414。

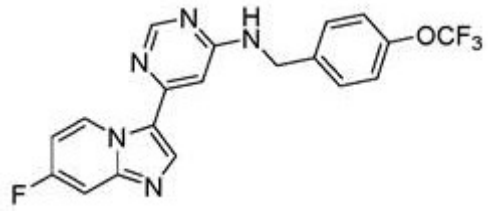
[0727] 6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(H6)

[0728] 

[0729] 与H1的替代合成类似地从中间体D29制备该化合物;棕色固体;HPLC/MS [M+H]$^+$ 387。

[0730] 6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺

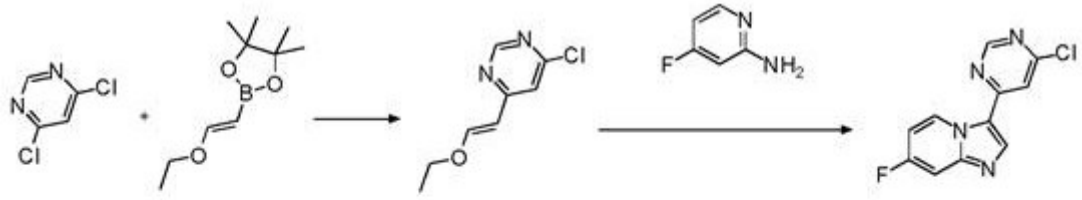
(H7)

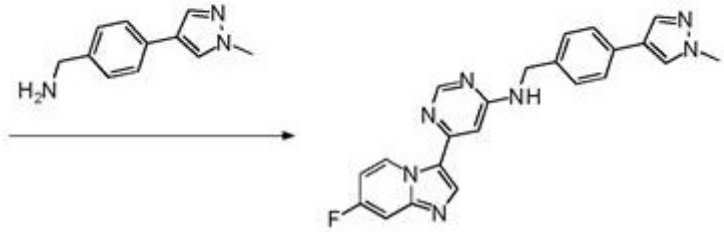
[0731] 

[0732] 与H1的替代合成类似地从[4-(三氟甲氧基)苯基]甲胺制备该化合物;棕色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 404。

[0733] 氟咪唑并吡啶类的替代合成

[0734] 6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“H1”)



[0735] 

[0736] 向4,6-二氯嘧啶(9.87 g, 66.3 mmol)和2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(12.5 g, 63.1 mmol)在二噁烷(90 ml)中的溶液中加入水(10 ml)和磷酸三钾(26.8 g, 126 mmol)。用氩气在混合物中鼓泡并加入四(三苯基膦)-钯(3.65 g, 3.16 mmol)。将混合物加热至80℃并在氩气氛下在该温度搅拌3小时。使反应混合物达到室温并在真空下浓缩。将残余物在水和二氯甲烷之间分配。将合并的有机相经硫酸钠干燥和蒸发。将残余物在硅胶柱上色谱分离,用环己烷/乙酸乙酯作为洗脱液,以得到作为灰白色结晶固体的4-氯-6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]嘧啶;UPLC/MS 0.645 min, $[M+H]^+$ 185。

[0737] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.05 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 4H)。

[0738] 向4-氯-6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]嘧啶(9.70 g, 52.5 mmol)在二噁烷(375 ml)中的溶液中加入水(125 ml)和N-溴琥珀酰亚胺(8.88 g, 49.9 mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。然后,加入4-氟吡啶-2-胺(7.07 g, 63.1 mmol)。将反应混合物加热至60℃并在该温度搅拌2小时。使反应混合物达到室温并加入饱和碳酸钠溶液以达到9的pH值。将混合物在真空下浓缩。将固体滤出,用水洗涤和在真空下干燥。将残余物与少量乙腈和少量叔丁基甲基醚一起研磨,以得到作为棕色粉末的4-氯-6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶;

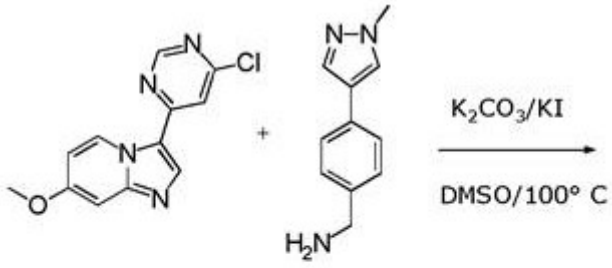
UPLC/MS 0.577 min, $[M+H]^+$ 249。

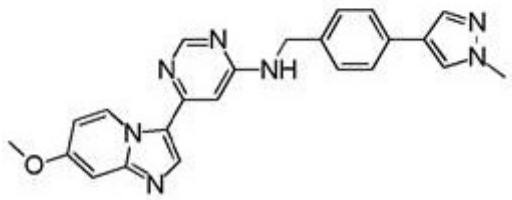
[0739] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (ddd, J = 7.8, 6.0, 0.8 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 9.7, 2.8, 0.7 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H)。

[0740] 向4-氯-6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶(497 mg, 2.00 mmol)和1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲胺(D1, 497 mg, 2.00 mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(4 ml)中的溶液中加入碳酸钾(553 mg, 4.00 mmol)并将得到的混合物在80℃加热16小时。使反应混合物达到室温并加入水。将得到的沉淀物滤出,用水洗涤和在真空下干燥。将残余物在硅胶柱上色谱分离,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液,以得到作为淡黄色结晶固体的6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺;HPLC/MS(B) 0.794 min, $[M+H]^+$ 400。

[0741] 实施例1

[0742] [6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A1”)的合成

[0743] 



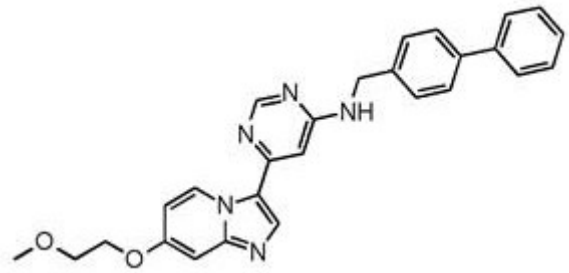
[0744] 向4-氯-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶(F1) (75.6 mg, 0.29 mmol)和1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲胺(D1) (56 mg, 0.30 mmol)在二甲基亚砜(1.3 ml)中的溶液中加入碳酸钾(81 mg, 0.59 mmol)和碘化钾(5.0 mg, 30μmol)。将混合物加热至100℃并在该温度搅拌18小时;使反应混合物达到室温并用过量水处理。将得到的沉淀物滤出,并用水洗涤。将残余物在硅胶柱上色谱分离,用甲醇/二氯甲烷作为洗脱液,以得到作为淡黄色粉末的[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺;HPLC/MS(A) 1.23 min, $[M+H]^+$ 412。

[0745] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

[0746] 类似地制备以下化合物:

[0747] N-({[1,1'-联苯]-4-基}甲基)-6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-

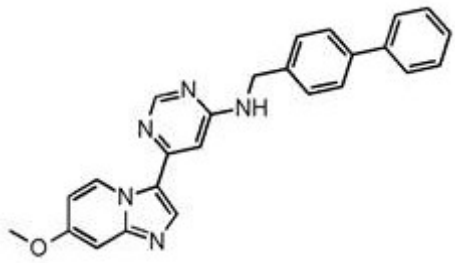
基]嘧啶-4-胺(“A2”)

[0748] 

[0749] 从F2;淡棕色粉末;HPLC/MS (A) 1.99 min, $[M+H]^+$ 452。

[0750] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 4H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 3.33 (s, 3H)。

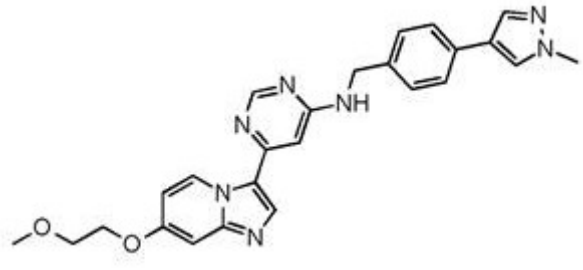
[0751] N-({[1,1’-联苯]-4-基}甲基)-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(“A3”)

[0752] 

[0753] 从F1;灰白色晶体;HPLC/MS (A) 1.55 min, $[M+H]^+$ 408。

[0754] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 5H), 7.52 - 7.40 (m, 7H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)。

[0755] 6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A4”)

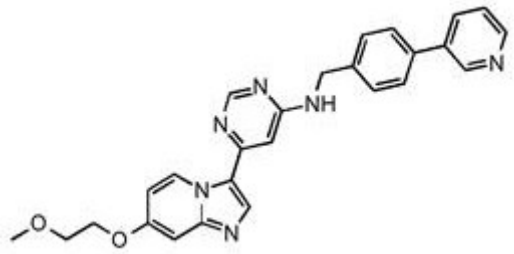
[0756] 

[0757] 从D1和F2;淡黄色固体;HPLC/MS (A) 1.30 min, $[M+H]^+$ 456。

[0758] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J

= 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.32 (s, 3H)。

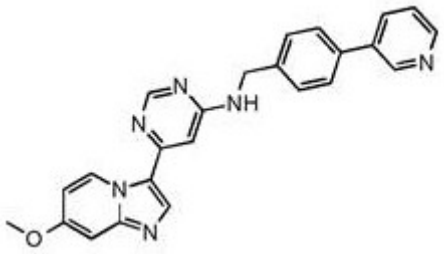
[0759] 6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(吡啶-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺("A5")

[0760] 

[0761] 从F2;淡黄色固体;HPLC/MS (A) 1.15 min, ($[M+2H]^{2+}$)/2 227。

[0762] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.93 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 2H), 3.33 (s, 3H)。

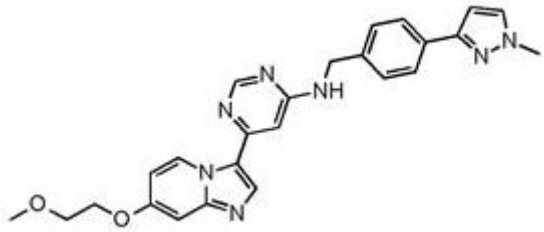
[0763] 6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(吡啶-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺("A6")

[0764] 

[0765] 从F1;灰白色固体;HPLC/MS (A) 1.06 min, $[M+H]^+$ 409。

[0766] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 2.5, 0.9 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (ddd, J = 7.9, 2.5, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 - 7.43 (m, 3H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)。

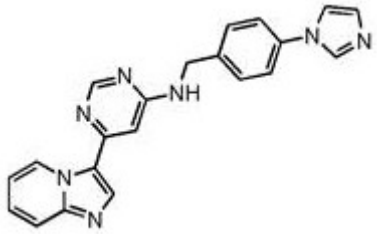
[0767] 6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺("A7")

[0768] 

[0769] (从F2);淡黄色固体;HPLC/MS (A) 1.06 min, $[M+H]^+$ 456。

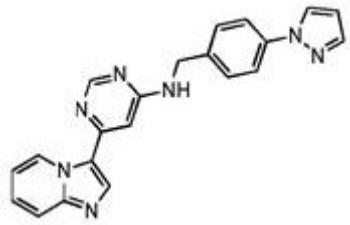
[0770] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 – 9.63 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 6.90 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.32 – 4.16 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 – 3.64 (m, 2H), 3.33 (s, 3H)。

[0771] (6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-咪唑-1-基-苄基)-胺(“A8”)

[0772] 

[0773] 从F3;灰白色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 368。

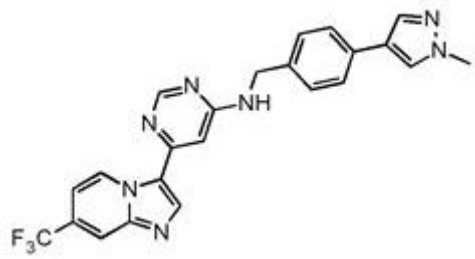
[0774] (6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-吡唑-1-基-苄基)-胺(“A9”)

[0775] 

[0776] 从F3;灰白色固体;熔点217-219℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 368。

[0777] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,): δ 9.86 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.62 (s, 2H)。

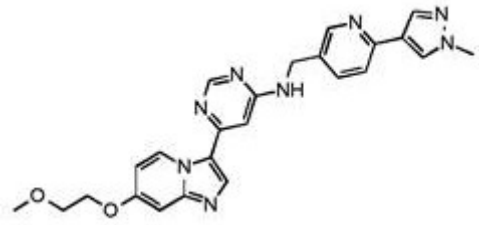
[0778] N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺(“A10”)

[0779] 

[0780] 从F4和D1;白色固体;HPLC/MS (A) 1.64 min, $[M+H]^+$ 450。

[0781] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 7.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 2H), 3.85 (s, 3H)。

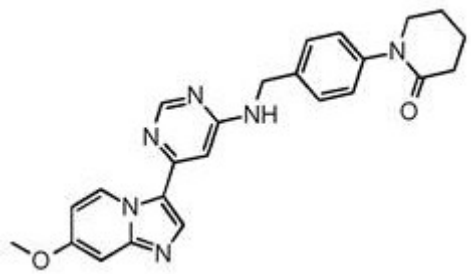
[0782] 6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基]甲基}嘧啶-4-胺(“A11”)

[0783] 

[0784] 从F2;灰白色粉末;HPLC/MS (A) 1.02 min, $[M+H]^+$ 457。

[0785] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.56 - 8.49 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 - 3.64 (m, 2H)。

[0786] 1-(4-{[(6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)氨基]甲基}苯基)哌啶-2-酮(“A12”)

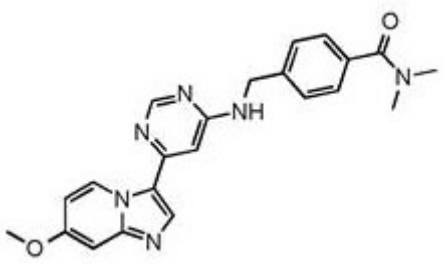
[0787] 

[0788] 从F1;淡棕色粉末;HPLC/MS (A) 1.18 min, $[M+H]^+$ 429。

[0789] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.63 - 3.49 (m, 2H),

2.36 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 4H)。

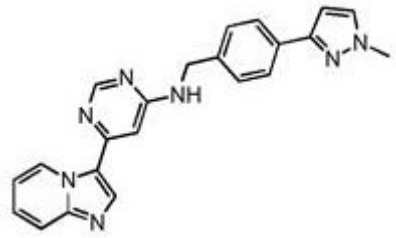
[0790] 4-{[(6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)氨基]甲基}-N,N-二甲基苯甲酰胺("A13")

[0791] 

[0792] 从F1;灰白色固体;HPLC/MS (A) 1.19 min, $[M+H]^+$ 403。

[0793] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.20 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 4H), 7.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.90 (s, 3H)。

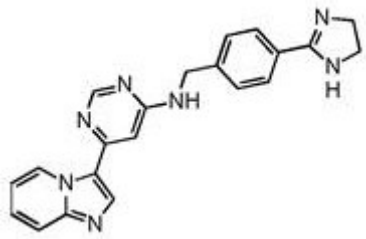
[0794] (6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苄基]-胺("A14")

[0795] 

[0796] 从F3;白色固体;熔点165-166℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 382。

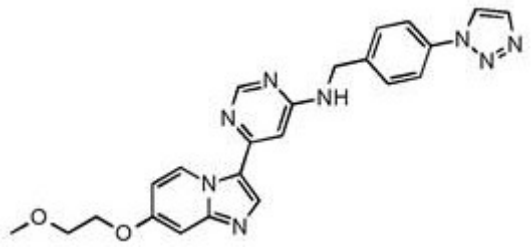
[0797] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.86 - 7.66 (m, 5H), 7.37 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

[0798] [4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-苄基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺("A15")

[0799] 

[0800] 从F3;白色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 370。

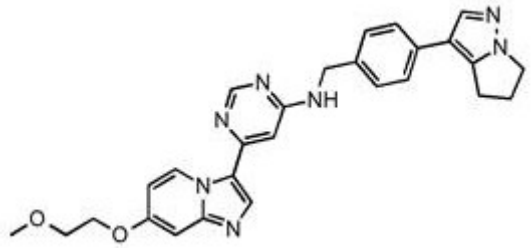
[0801] 6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺("A16")

[0802] 

[0803] 从F2;淡黄色固体;HPLC/MS (A) 1.17 min, $[M+H]^+$ 443。

[0804] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.92 - 7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.51 (m, 2H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.32 - 4.14 (m, 2H), 3.87 - 3.51 (m, 2H), 3.32 (s, 3H)。

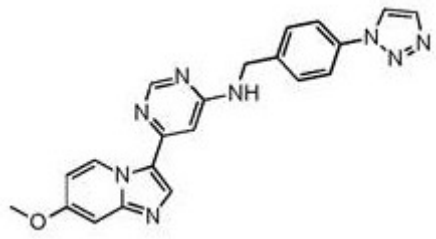
[0805] 6-[7-(2-甲氧基乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-[(4-{4H,5H,6H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基}苯基)甲基]嘧啶-4-胺(“A17”)

[0806] 

[0807] 从F2和D3;淡黄色固体;HPLC/MS (A) 1.29 min, $[M+H]^+$ 482。

[0808] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.24 - 4.18 (m, 2H), 4.07 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.04 (t, J = 7.3 Hz, 2H)。

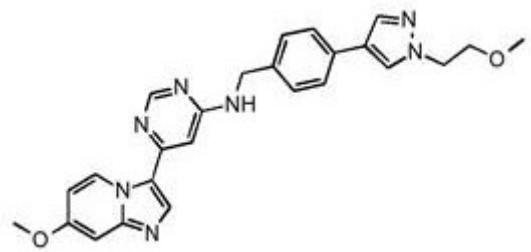
[0809] 6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A18”)

[0810] 

[0811] 从F1;淡棕色固体;HPLC/MS (A) 1.18 min, $[M+H]^+$ 399。

[0812] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

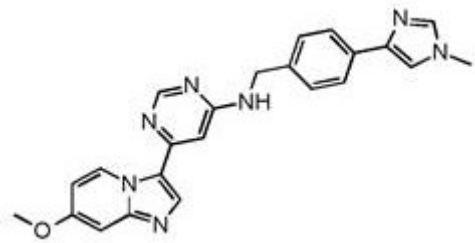
[0813] {4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(“A19”)

[0814] 

[0815] 从F1和D4;灰白色固体;熔点212-213℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 456。

[0816] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.25 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (t, J = 5.3 Hz, 2H),3.24(s, 3H)。

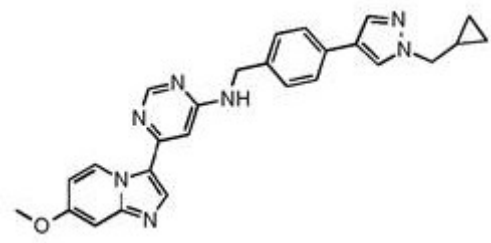
[0817] [6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-苄基]-胺(“A20”)

[0818] 

[0819] 从F1和D5;淡黄色固体;熔点234-235℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 412。

[0820] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.87 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.80 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H)。

[0821] [4-(1-环丙基甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(“A21”)

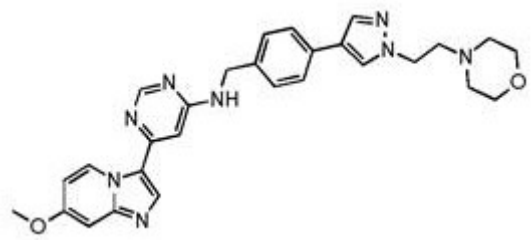
[0822] 

[0823] 从F1和D6;白色固体;熔点248-249℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 452。

[0824] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.16 (s, 2 H), 7.88 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 0.8

Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2 H), 3.96 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 1.29-1.21 (m, 1 H), 0.55-0.51 (m, 2 H), 0.37-0.34 (m, 2 H)。

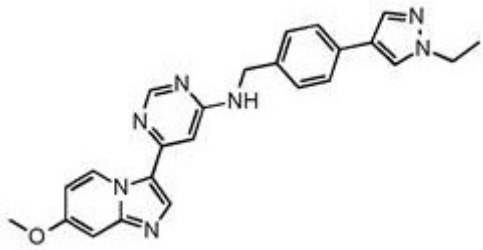
[0825] [6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-{4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-胺(“A22”)

[0826] 

[0827] 从F1和D7;白色固体;熔点217-218℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 511。

[0828] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.22 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.57 - 3.50 (m, 4H), 2.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 4.6 Hz, 4H)。

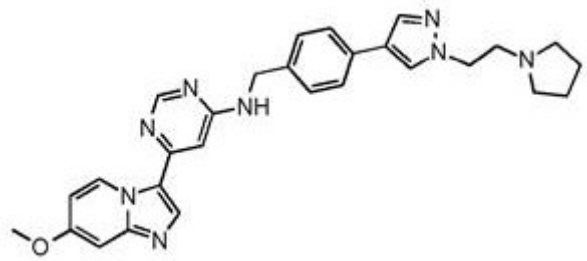
[0829] [4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(“A23”)

[0830] 

[0831] 从F1;淡黄色固体;熔点251-252℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 426。

[0832] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.89 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

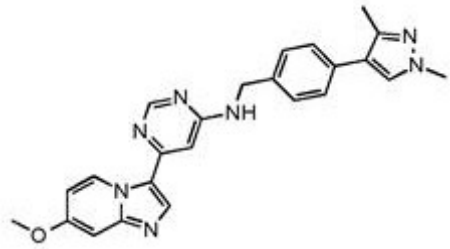
[0833] [6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-{4-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-苄基}-胺(“A24”)

[0834] 

[0835] 从F1和D8;白色固体;熔点203-205℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 495。

[0836] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (d, J = 0.9 Hz, 2 H), 7.88 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 0.8 Hz, 1 H), 7.55 - 7.49 (m, 2 H), 7.35 - 7.33 (m, 2 H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 2.83 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.50 - 2.45 (m, 4 H), 1.66 - 1.62 (m, 4 H)。

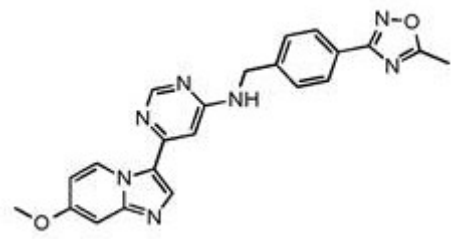
[0837] [4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(“A25”)

[0838] 

[0839] 从F1;白色固体;熔点264-265℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 426。

[0840] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.37 (s, 4H), 7.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

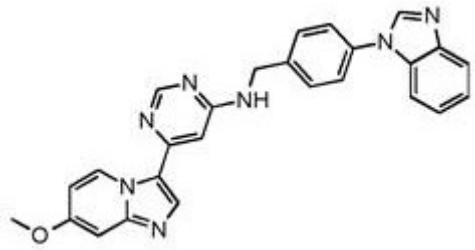
[0841] 6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A26”)

[0842] 

[0843] 从F1;灰白色固体;HPLC/MS (A) 1.28 min, $[M+H]^+$ 414。

[0844] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 - 7.90 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。

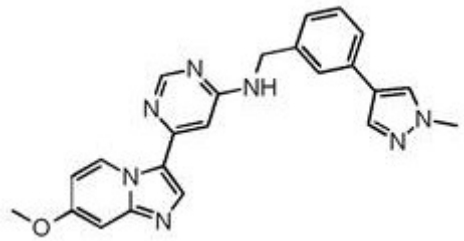
[0845] N-{[4-(1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(“A27”)

[0846] 

[0847] 从F1;灰白色固体;HPLC/MS (A) 1.21 min, $[M+H]^+$ 448。

[0848] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 5H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H)。

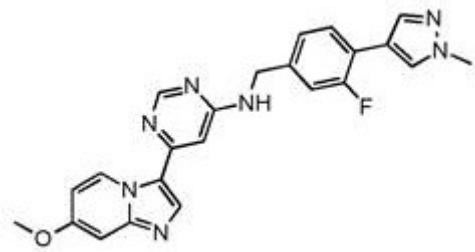
[0849] [6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A28”)

[0850] 

[0851] 从F1和D9;淡黄色固体;熔点258 -259℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 412。

[0852] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 6H)。

[0853] N-{[3-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(“A29”)

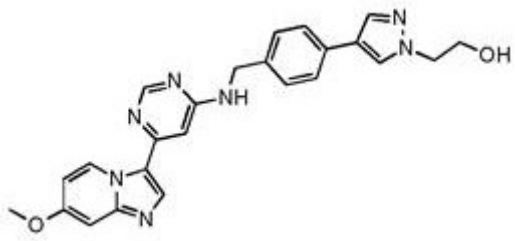
[0854] 

[0855] 从F1和D10;灰白色粉末;UPLC/MS 0.799 min, $[M+H]^+$ 430。

[0856] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 6.2 Hz, 1H),

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

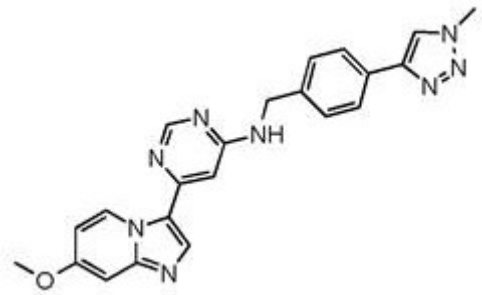
[0857] 2-[4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基)-吡唑-1-基]-乙醇(“A30”)

[0858] 

[0859] 从F1和D11;灰白色固体;熔点257 -258℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 442。

[0860] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.14 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 - 3.71 (m, 2H)。

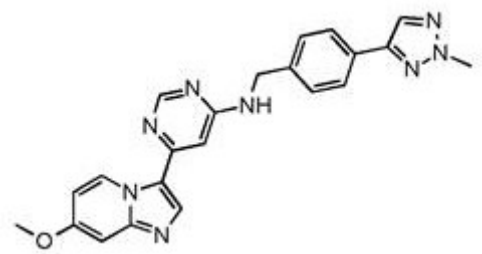
[0861] [6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A31”)

[0862] 

[0863] 从F1和D12;白色固体;熔点254 -255℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 413。

[0864] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.91 - 6.90 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

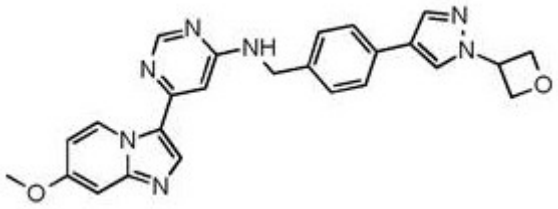
[0865] [6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A32”)

[0866] 

[0867] (从F1和D2);白色固体;熔点253 -254℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 413。

[0868] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 - 8.17 (m, 2H), 7.93 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

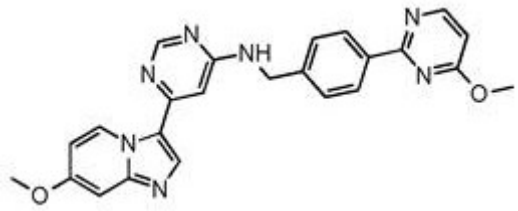
[0869] 6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-({4-[1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}甲基)嘧啶-4-胺(“A33”)

[0870] 

[0871] 从F1和D13;淡黄色粉末;UPLC/MS 0.478 min, $[M+H]^+$ 454。

[0872] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 5.62 - 5.50 (m, 1H), 4.97 - 4.81 (m, 4H), 4.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)。

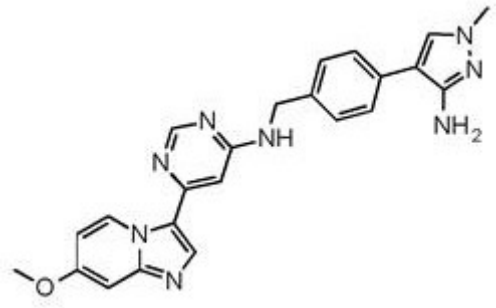
[0873] 6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A34”)

[0874] 

[0875] 从F1和D14;淡黄色固体;UPLC/MS 0.500 min, $[M+H]^+$ 441。

[0876] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.95 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.87 (s, 3H)。

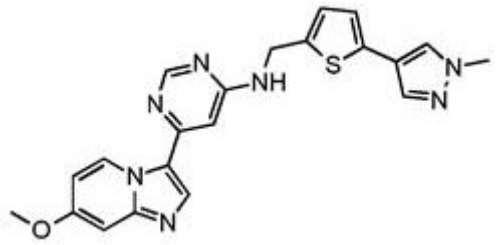
[0877] [4-(3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(“A35”)

[0878] 

[0879] 从F1和D15;白色固体;熔点271 -272℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 427。

[0880] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.88 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (s, 3H)。

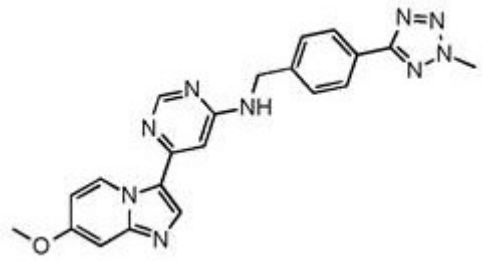
[0881] 6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)噻吩-2-基]甲基}嘧啶-4-胺(“A36”)

[0882] 

[0883] 从F1和D16;淡黄色固体;HPLC/MS (A) 1.24 min, $[M+H]^+$ 418。

[0884] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。

[0885] 6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A37”)

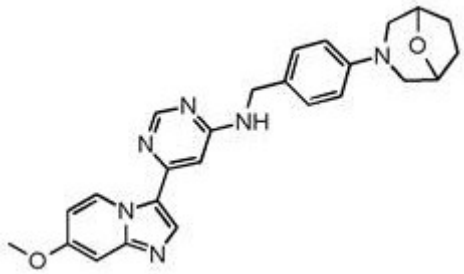
[0886] 

[0887] 从F1和D17;黄色粉末;UPLC/MS 0.476 min, $[M+H]^+$ 414。

[0888] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.93 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H),

6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 3H), 3.88 (s, 3H)。

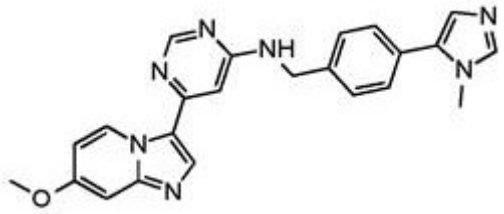
[0889] [6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-苄基]-胺("A38")

[0890] 

[0891] 从F1和D18;黄色固体;熔点201 -202℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 443。

[0892] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 - 8.02 (m, 1H), 7.77 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.92 - 6.66 (m, 4H), 4.51 - 4.27 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 1.93 - 1.71 (m, 4H)。

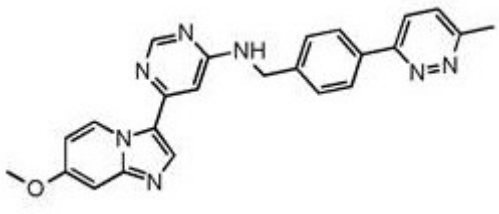
[0893] 6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺("A39")

[0894] 

[0895] 从F1和D19;黄色粉末;UPLC/MS 0.342 min, ($[M+2H]^{2+}$)/2 206.5。

[0896] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 - 7.43 (m, 5H), 7.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

[0897] 6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(6-甲基哒嗪-3-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺("A40")

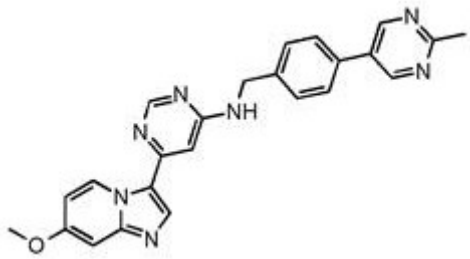
[0898] 

[0899] 从F1和D20;灰白色树脂;UPLC/MS 0.452 min, $[M+H]^+$ 424。

[0900] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J

= 7.7, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.70 (bs, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)。

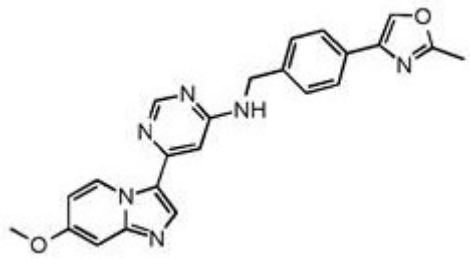
[0901] 6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺("A41")

[0902] 

[0903] 从F1和D21;淡黄色粉末;UPLC/MS 0.456 min, $[M+H]^+$ 424。

[0904] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。

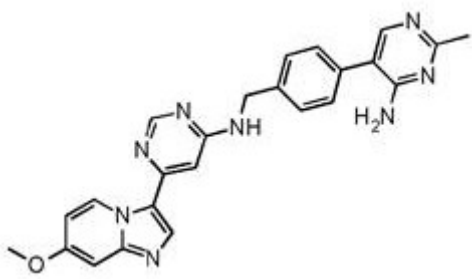
[0905] 6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺("A42")

[0906] 

[0907] 从F1和D22;灰白色粉末;UPLC/MS 0.495 min, $[M+H]^+$ 495。

[0908] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)。

[0909] 5-(4-{[(6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)氨基]甲基}苯基)-2-甲基嘧啶-4-胺("A43")

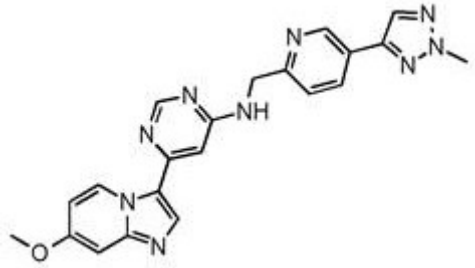
[0910] 

[0911] 从F1和D23;灰白色固体;HPLC/MS(A) 0.95 min, $[M+H]^+$ 439。

[0912] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H),

6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 6.42 (s, 3H), 4.61 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

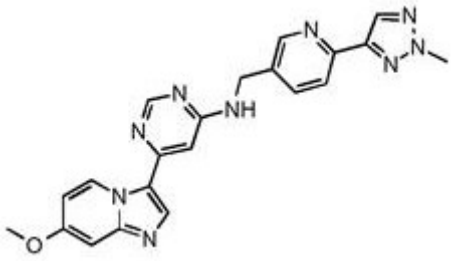
[0913] [6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[5-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶-2-基甲基]-胺(“A44”)

[0914] 

[0915] 从F1和D24;白色固体;熔点254 -256℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 414。

[0916] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

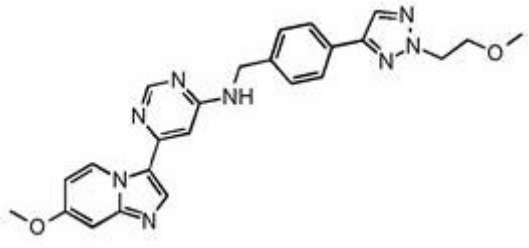
[0917] [6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[6-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-吡啶-3-基甲基]-胺(“A45”)

[0918] 

[0919] 从F1和D25;黄色固体;熔点260-261℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 414。

[0920] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.79 (s, 3H), 8.59 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.98 (s, 3H)。

[0921] N-({4-[2-(2-甲氧基乙基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]苯基}甲基)-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(“A46”)

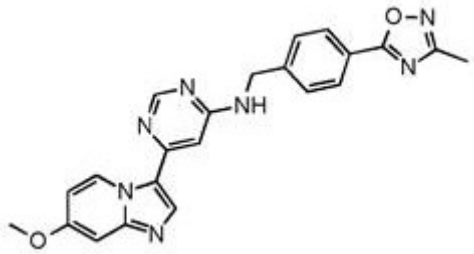
[0922] 

[0923] 从F1和D26;淡棕色固体;UPLC/MS 0.491 min, $[M+H]^+$ 457。

[0924] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 - 9.68 (m, 1H), 8.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 - 7.86 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.3 Hz,

1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H)。

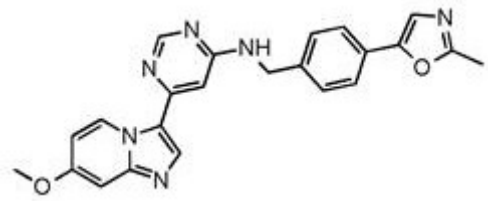
[0925] 6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺("A47")

[0926] 

[0927] 从F1;米色粉末;UPLC/MS 0.488 min, $[M+H]^+$ 414。

[0928] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

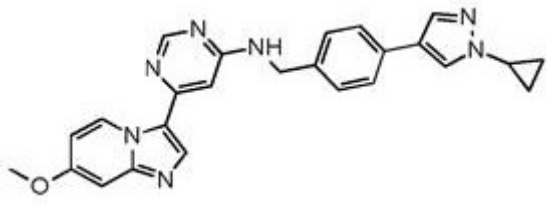
[0929] [6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苄基]-胺("A48")

[0930] 

[0931] 从F1;白色固体;熔点225 -226℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 413。

[0932] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 - 8.13 (m, 1H), 7.91 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。

[0933] [4-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺("A49")

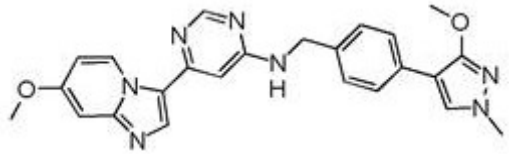
[0934] 

[0935] 从F1和D27;白色固体;熔点261 -262℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 438。

[0936] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 2H), 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (tt, J = 7.3, 3.8

Hz, 1H), 1.10 - 1.00 (m, 2H), 0.96 (ddd, J = 7.7, 6.4, 4.4 Hz, 2H)。

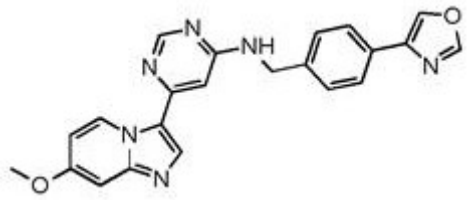
[0937] N-{[4-(3-甲氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(“A50”)

[0938] 

[0939] 从F1和D28;灰白色固体;HPLC/MS(B) 0.753 min, $[M+H]^+$ 442。

[0940] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.70 (s, 3H)。

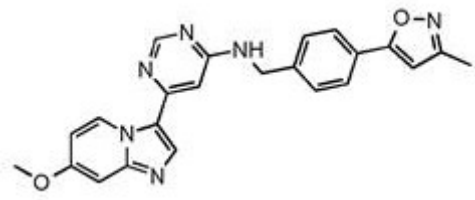
[0941] [6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-(4-噁唑-4-基-苄基)-胺(“A51”)

[0942] 

[0943] 从F1和D29;淡黄色固体;熔点268 -269℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 399。

[0944] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)。

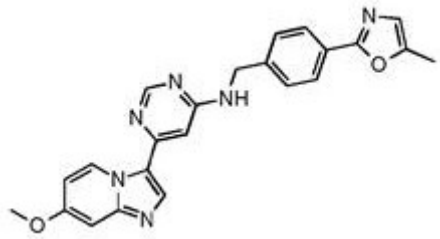
[0945] [6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(3-甲基-异噁唑-5-基)-苄基]-胺(“A52”)

[0946] 

[0947] 从F1和D30;淡黄色固体;熔点198 - 199℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 413。

[0948] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.95 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 2H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

[0949] [6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(5-甲基-噁唑-2-基)-苄基]-胺(“A53”)

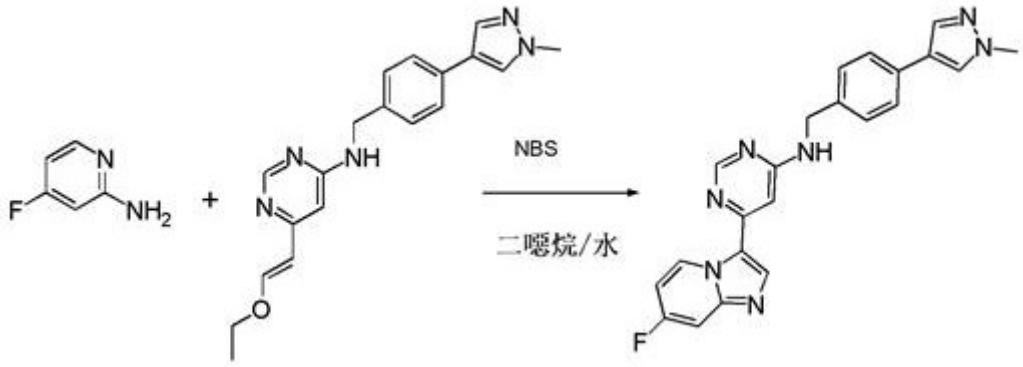
[0950] 

[0951] 从F1和D31;黄色固体;熔点281 - 282℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 413。

[0952] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.95 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[0953] 实施例2

[0954] 6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“H1”)的合成

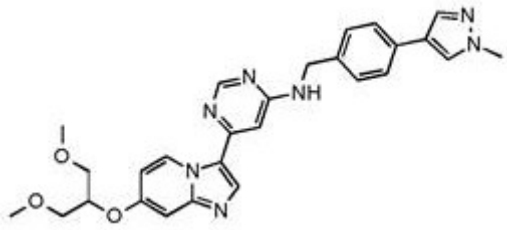
[0955] 

[0956] 将6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(G1) (335 mg, 1.00 mmol)在1,4-二噁烷(4.5 ml)和水(1.5 ml)的混合物中的悬浮液冷却至0℃并历时15分钟分份加入N-溴琥珀酰亚胺(196 mg, 1.10 mmol)。最后一次添加后,将反应混合物在0℃搅拌20分钟。加入2-氨基-4-氟吡啶(118 mg, 1.00 mmol)。将反应溶液加热至60℃并在该温度搅拌2小时。使反应混合物达到温度并倒入1 N NaOH水溶液(25 ml)中。将得到的混合物搅拌几小时。将得到的固体物质滤出,用水洗涤、干燥和在硅胶柱上色谱分离,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液,以得到作为淡黄色结晶固体的6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺;HPLC/MS(B) 0.794 min, $[M+H]^+$ 400。

[0957] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 - 9.85 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (td, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H)。

[0958] 类似地制备以下化合物:

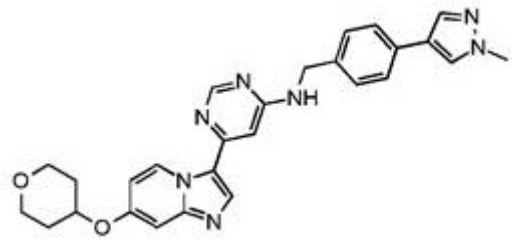
[0959] {6-[7-(2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A54”)

[0960] 

[0961] 从G1和E2;黄色固体;熔点52 - 53℃;HPLC/MS [M+H]$^+$ 452。

[0962] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.38 - 7.23 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 5.02 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 - 3.51 (m, 4H), 3.27 (s, 6H)。

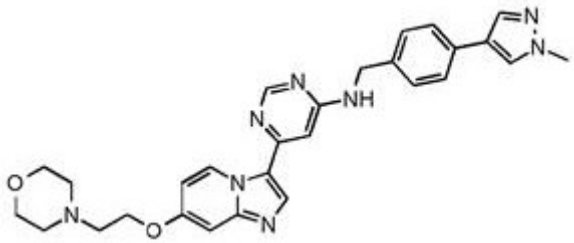
[0963] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(四氢-吡喃-4-基氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A55”)

[0964] 

[0965] 从G1和E3;白色固体;熔点215 - 216℃;HPLC/MS [M+H]$^+$ 482。

[0966] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.59 - 8.41 (m, 1H), 8.41 - 8.02 (m, 2H), 7.95 -7.85 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.97 - 6.71 (m, 2H), 4.79 - 4.77 (m, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 2H), 3.94 - 3.80 (m, 5H), 3.52 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.15 - 1.92 (m, 2H), 1.71 - 1.51 (m, 2H)。

[0967] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A56”)

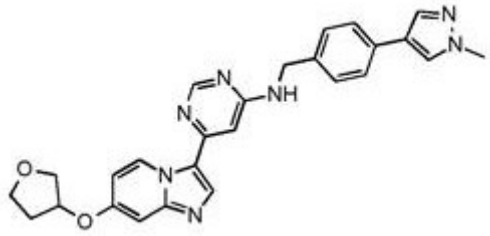
[0968] 

[0969] 从G1和E4;灰白色固体;熔点220 - 221℃;HPLC/MS [M+H]$^+$ 511。

[0970] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 - 6.75 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.19 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.72 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.51- 2.42 (s, 4H)。

[0971] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(四氢-呋喃-3-基氧基)-咪唑并[1,2-

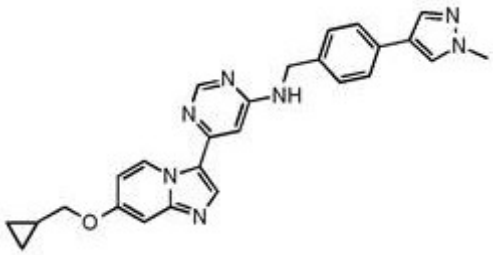
a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A57”)

[0972] 

[0973] 从G1和E5;灰白色固体;熔点283 - 294℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 468。

[0974] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.85 - 6.67 (m, 1H), 5.22 - 5.15 (m, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 2H), 3.96 - 3.72 (m, 7H), 2.39 - 2.21 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H)。

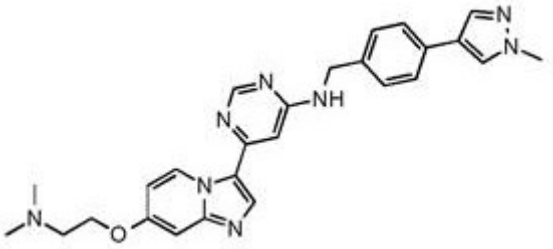
[0975] 6-[7-(环丙基甲氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A58”)

[0976] 

[0977] 从G1和E6;淡黄色固体;熔点236 - 237℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 452。

[0978] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.92 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.31 - 1.19 (m, 1H), 0.65 - 0.50 (m, 2H), 0.42 - 0.28 (m, 2H)。

[0979] 6-{7-[2-(二甲基氨基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A59”)

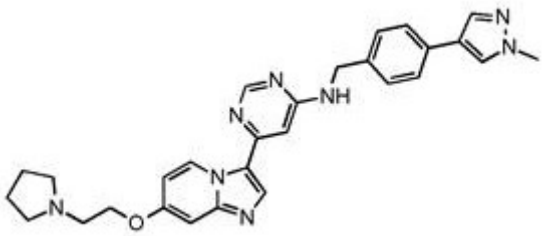
[0980] 

[0981] 从G1和E7;灰白色固体;熔点235 - 236℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 469。

[0982] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz,

1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.49 (m, 2H), 4.14 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H)。

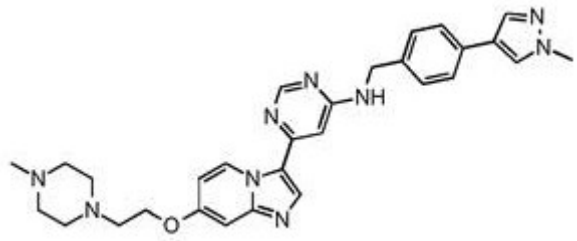
[0983] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺("A60")

[0984] 

[0985] 从G1和E8;灰白色固体;UPLC/MS 0.376 min, $[M+H]^+$ 495。

[0986] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.87 (bs, 2H), 2.57 (bs, 4H), 1.71 (bs, 4H)。

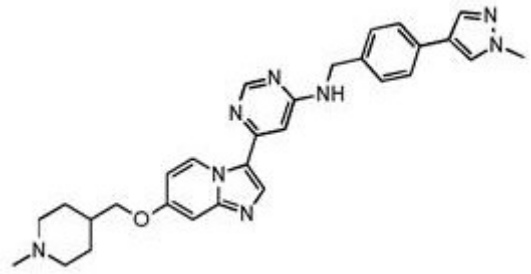
[0987] (6-{7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺("A61")

[0988] 

[0989] 从G1和E9;白色固体;熔点200 - 201℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 524。

[0990] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 2H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.30 (s, 4H), 2.13 (s, 3H)。

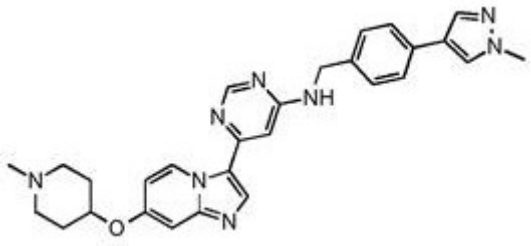
[0991] {6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺("A62")

[0992] 

[0993] 从G1和E10;白色固体;熔点238 - 239℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 509。

[0994] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 2H), 3.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.86 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 1.40 - 1.25 (m, 2H)。

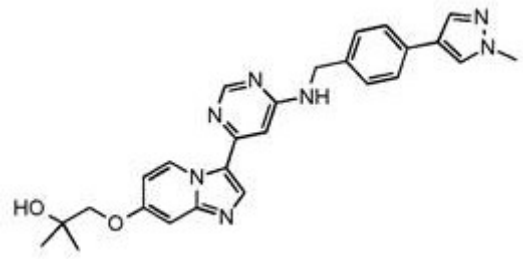
[0995] {6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A63”)

[0996] 

[0997] 从G1和E11;灰白色固体;熔点224 - 225℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 495。

[0998] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.46 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.31 - 2.12 (m, 5H), 2.08 - 1.88 (m, 2H), 1.83 - 1.59 (m, 2H)。

[0999] 2-甲基-1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙烷-2-醇(“A64”)

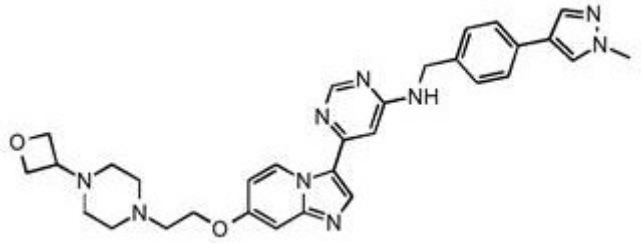
[1000] 

[1001] 从G1和E12;灰白色固体;熔点229 - 230℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 480。

[1002] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H),

8.19 - 8.03 (m, 2H), 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.85 - 6.76 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 2H), 3.83 (s, 5H), 1.21 (s, 6H)。

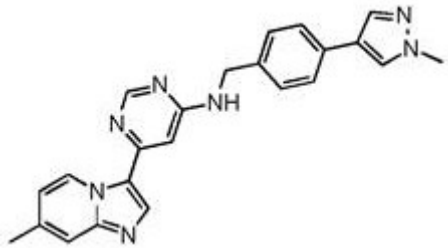
[1003] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(“A65”)

[1004] 

[1005] 从G1和E13;黄色固体;熔点209 - 210℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 566。

[1006] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 - 8.05 (m, 2H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 6.5 Hz, 4H)

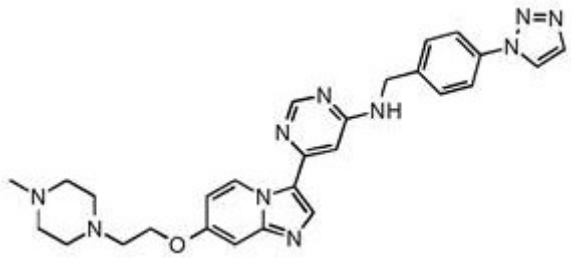
[1007] [6-(7-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A66”)

[1008] 

[1009] 从G1;灰白色固体;熔点229 - 230℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 396。

[1010] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.98 - 6.88 (m, 2H), 4.59 - 4.46 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

[1011] (6-{7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺(“A67”)

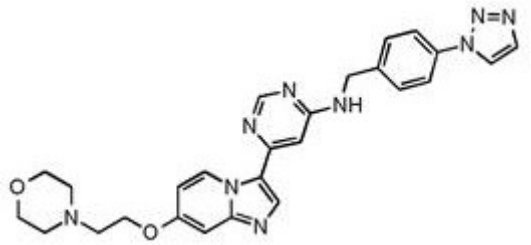
[1012] 

[1013] 从G2和E9)白色固体;熔点233 - 234℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 511。

[1014] ^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.53 (d, J =

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

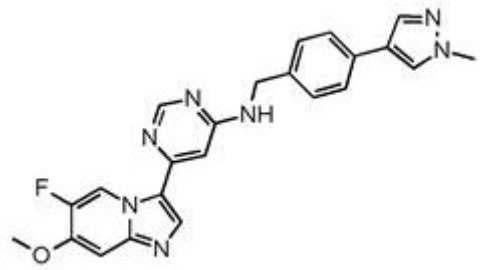
[1015] {6-[7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺("A68")

[1016] 

[1017] 从G2和E4;白色固体;熔点234 - 235℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 498。

[1018] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 2H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 4H)。

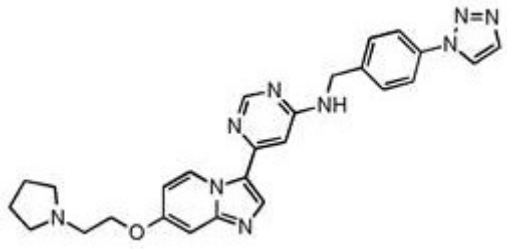
[1019] [6-(6-氟-7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺("A69")

[1020] 

[1021] (从G1;黄色固体;熔点299 - 300℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 430。

[1022] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

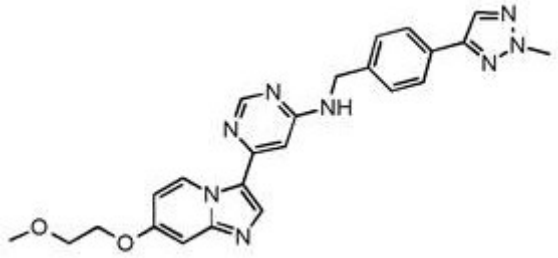
[1023] {6-[7-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺("A70")

[1024] 

[1025] 从G2和E8;白色固体;熔点250 - 251℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 482。

[1026] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 4H), 1.75 - 1.65 (m, 4H)。

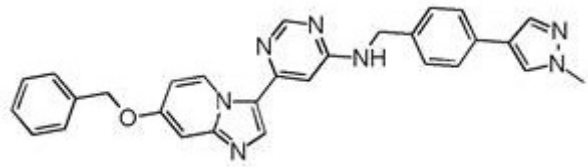
[1027] {6-[7-(2-甲氧基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A71”)

[1028] 

[1029] 从G3和E1;白色固体;熔点240 - 241℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 457。

[1030] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 - 8.12 (m, 2H), 7.94 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 2H), 4.26 - 4.20 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.31 (s, 3H)。

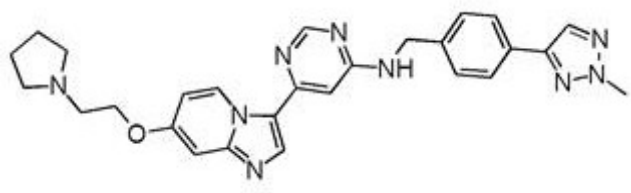
[1031] 6-[7-(苄氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A72”)

[1032] 

[1033] 从G1;白色固体;HPLC/MS (A) 1.43 min, $[M+H]^+$ 488。

[1034] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 4H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.54 (bs, 2H), 3.84 (s, 3H)。

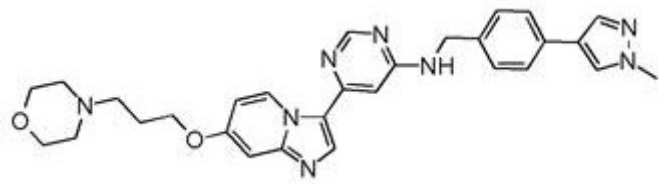
[1035] [4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A73”)

[1036] 

[1037] 从G3和E8;白色固体;熔点235 - 236℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 496。

[1038] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 2H), 4.35 - 4.06 (m, 5H), 2.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 4H), 1.81 - 1.59 (m, 4H)。

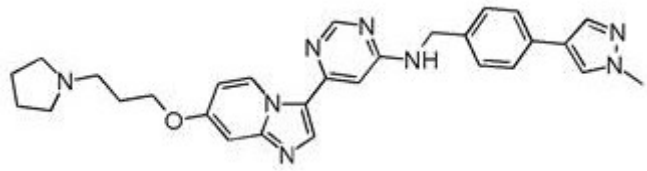
[1039] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A74”)

[1040] 

[1041] 从G1和E14;白色固体;熔点213 - 214℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 496。

[1042] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.48 (m, 2H), 4.13 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.40 - 2.35 (m, 4H), 1.92 (p, J = 6.6 Hz, 2H)。

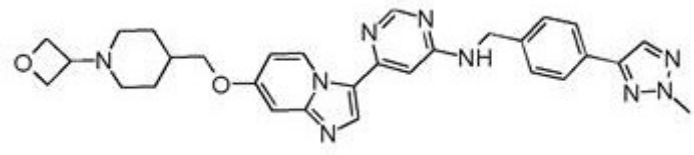
[1043] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A75”)

[1044] 

[1045] 从G1和E15: 灰白色固体;熔点213℃;UPLC/MS 0.377 min $[M+H]^+$ 509。

[1046] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 4H), 1.93 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 4H)。

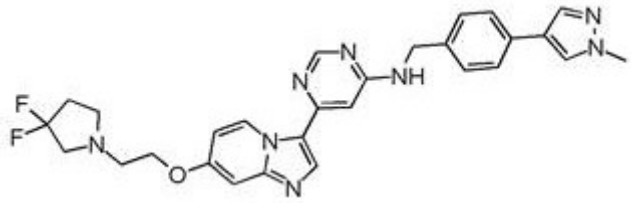
[1047] [4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(1-氧杂环丁烷-3-基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A76”)

[1048] 

[1049] 从G3和E17)黄色固体;熔点181 - 182℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 552。

[1050] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 2H), 7.92 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.47 (m, 4H), 4.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.94 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 2.78 - 2.62 (m, 2H), 1.87 - 1.62 (m, 5H), 1.43 - 1.22 (m, 2H)。

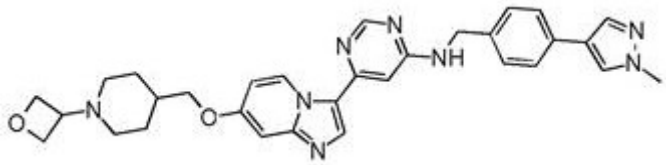
[1051] 6-{7-[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A77”)

[1052] 

[1053] 从G1和E18;淡橙色固体;UPLC/MS 0.439 min, $[M+H]^+$ 531。

[1054] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.00 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.24 (tt, J = 15.3, 7.0 Hz, 2H)。

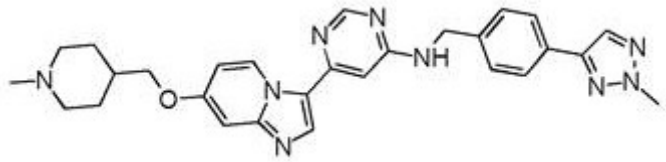
[1055] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(1-氧杂环丁烷-3-基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A78”)

[1056] 

[1057] 从G1和E17;白色固体;熔点241 - 242℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 551。

[1058] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 - 8.06 (m, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.37 (m, 6H), 3.96 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 1.84 - 1.68 (m, 5H), 1.41 - 1.27 (m, 2H)。

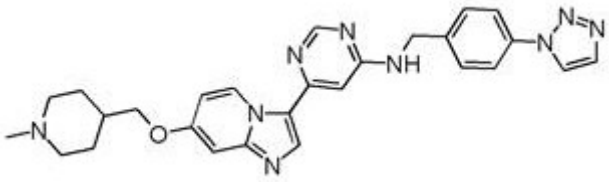
[1059] {6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A79”)

[1060] 

[1061] 从G3和E19;白色固体;熔点240 – 241℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 510。

[1062] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 9.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.24 – 8.09 (m, 2H), 7.93 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 4.66 – 4.51 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.94 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (t, 2H), 1.78 – 1.67 (m, 3H), 1.39 – 1.25 (m, 2H)。

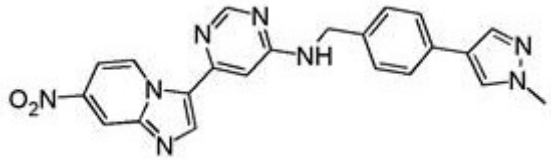
[1063] {6-[7-(1-甲基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺(“A80”)

[1064] 

[1065] 从G2和E19;白色固体;熔点221 – 222℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 496。

[1066] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 – 8.11 (m, 1H), 8.03 – 7.93 (m, 2H), 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.69 – 4.59 (m, 2H), 3.95 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.98 – 1.70 (m, 2H), 1.75 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 1.39 – 1.22 (m, 2H)。

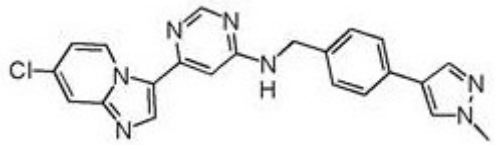
[1067] N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-硝基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(“A81”)

[1068] 

[1069] 从G1;黄色粉末;UPLC/MS 0.740 min, $[M+H]^+$ 427。

[1070] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.73 – 8.53 (m, 3H), 8.08 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 7.7, 2.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.66 – 7.47 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

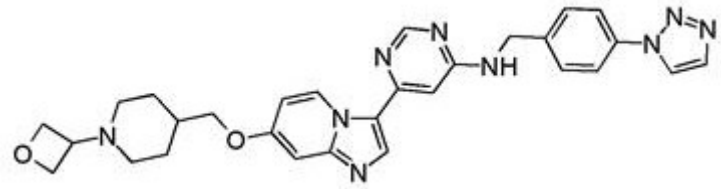
[1071] 6-{7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A82”)

[1072] 

[1073] 从G1;灰白色固体;UPLC/MS 0.645 min, $[M+H]^+$ 416。

[1074] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 7.5, 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

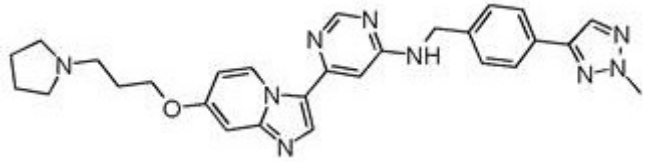
[1075] {6-[7-(1-氧杂环丁烷-3-基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-(4-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-胺(“A83”)

[1076] 

[1077] 从G2和E17;灰白色固体;熔点272 - 273℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 538。

[1078] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.81 - 8.76 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 2.72(d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.77 (t, J = 10.1 Hz, 5H), 1.35 (t, J = 12.2 Hz, 2H)。

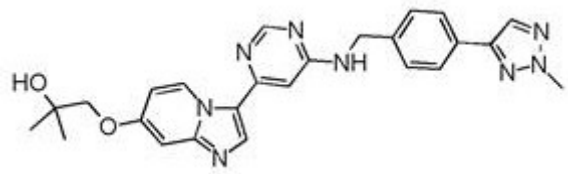
[1079] [4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A84”)

[1080] 

[1081] 从G3和E15;黄色固体;熔点251 - 242℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 510。

[1082] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 2H), 7.93 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.52 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.12 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 3H), 1.92 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 4H)。

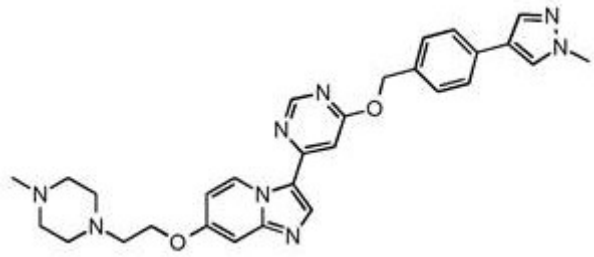
[1083] 2-甲基-1-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙烷-2-醇(“A85”)

[1084] 

[1085] 从G3和E12;白色固体;熔点195 - 196℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 471。

[1086] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.22 - 8.10 (m, 2H), 7.94 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 1.23 (s, 6H)。

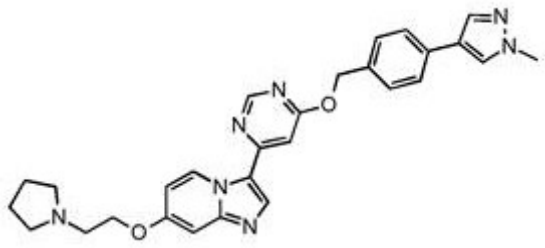
[1087] 7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶(“A86”)

[1088] 

[1089] 从G4和E9;淡棕色固体;熔点210-211℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 525。

[1090] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 4H), 2.71 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.55 - 2.23 (m, 8H), 2.14 (s, 3H)。

[1091] 3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-7-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(“A87”)

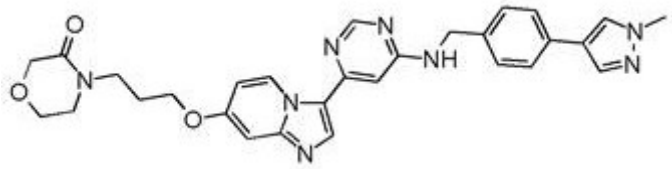
[1092] 

[1093] 从G4和E8;白色固体;熔点177-178℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 496。

[1094] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.81 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 - 2.46 (m, 4H), 1.67 (p, J = 3.0 Hz, 4H)。

[1095] 4-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并

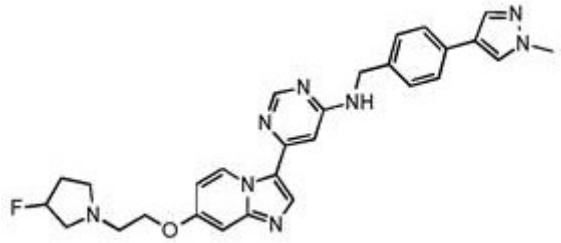
[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基]吗啉-3-酮(“A88”)

[1096] 

[1097] 从G1和E20;灰白色固体;UPLC/MS 0.478 min, $[M+H]^+$ 539。

[1098] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.84 - 3.81 (m, 3H), 3.50 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.38 (dd, J = 5.9, 4.4 Hz, 2H), 2.02 (p, J = 6.5 Hz, 2H)。

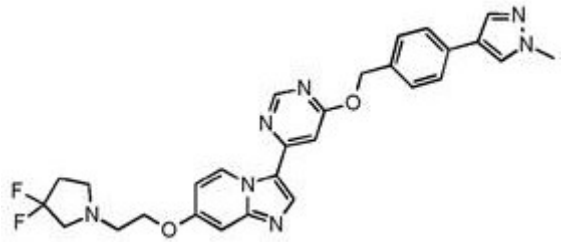
[1099] 6-{7-[2-(3-氟吡咯烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A89”)

[1100] 

[1101] 从G1和E21;灰白色固体;UPLC/MS 0.382 min, $[M+H]^+$ 513。

[1102] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 53.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.9 - 3.1 (m, 6H), 2.22 (bs, 2H)。

[1103] 7-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶(“A90”)

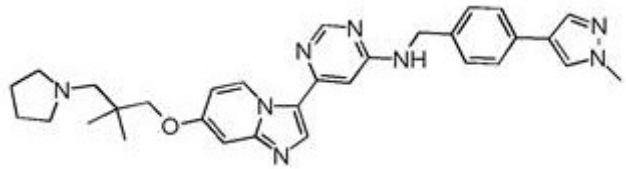
[1104] 

[1105] 从G4和E18;白色固体;熔点178-179℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 532。

[1106] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H),

6.89 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.20 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.99 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.23 (tt, J = 15.0, 7.0 Hz, 2H)。

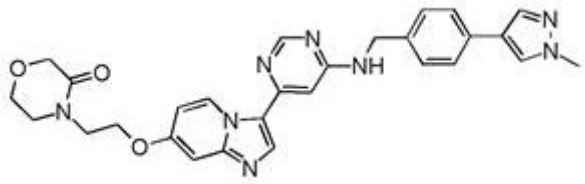
[1107] {6-[7-(2,2-二甲基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A91”)

[1108] 

[1109] 从G1和E22;白色固体;熔点251-252℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 537。

[1110] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 4H), 2.45 (s, 2H), 1.63 (p, J = 3.0 Hz, 4H), 0.98 (s, 6H)。

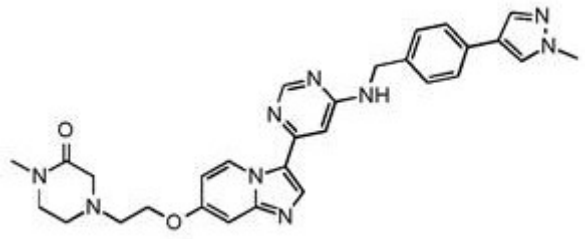
[1111] 4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]吗啉-3-酮(“A92”)

[1112] 

[1113] 从G1和E24;灰白色固体;HPLC/MS(A) 1.19 min, $[M+H]^+$ 525。

[1114] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 2H)。

[1115] 1-甲基-4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]哌嗪-2-酮(“A93”)

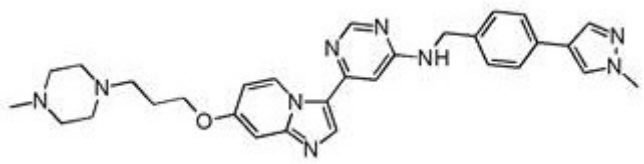
[1116] 

[1117] 从G1和E26;淡黄色树脂;UPLC/MS 0.424 min, $[M+H]^+$ 538。

[1118] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.17 (t, J =

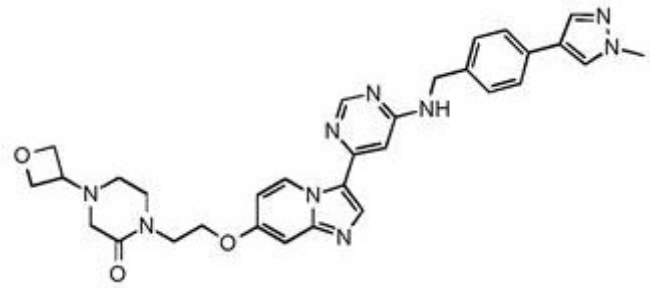
6.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.50 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 4H), 3.42 - 3.19 (m, 4H), 2.87 (s, 3H)。

[1119] N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(“A94”)

[1120] 

[1121] 从G1和E27;黄色树脂;UPLC/MS 0.376 min, $[M+H]^+$ 538。

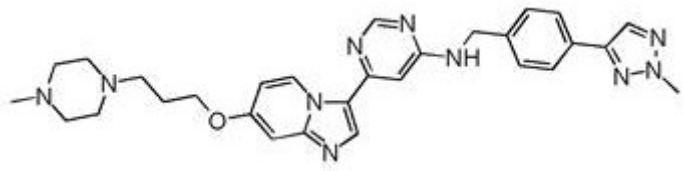
[1122] 1-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-2-酮(“A95”)

[1123] 

[1124] 从G1和E28;灰白色针状物;HPLC/MS(A) 1.16 min, $[M+H]^+$ 580。

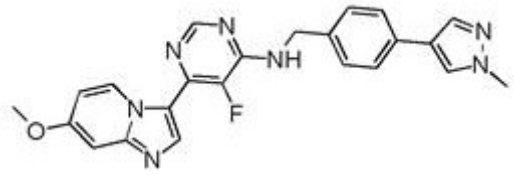
[1125] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.52 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 6.1, 4.8 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.58 (dd, J = 6.2, 4.7 Hz, 2H)。

[1126] N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(“A96”)

[1127] 

[1128] 从G3和E27;淡黄色固体;UPLC/MS 0.367 min, $[M+H]^+$ 539。

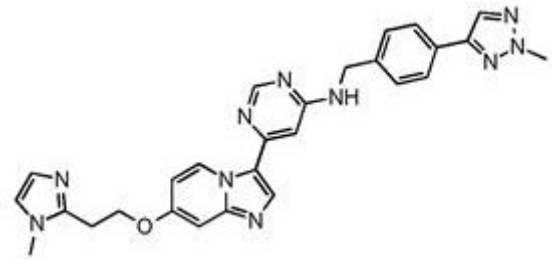
[1129] 5-氟-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A97”)

[1130] 

[1131] 从G5;灰白色粉末;UPLC/MS 0.519 min, $[M+H]^+$ 430。

[1132] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H)。

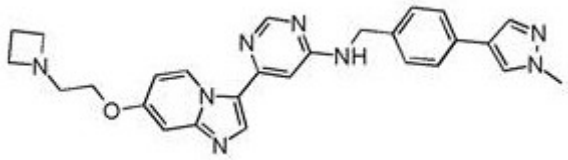
[1133] (6-{7-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A98”)

[1134] 

[1135] 从G3和E30;白色固体熔点240-241℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 507。

[1136] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.78 (d, J = 19.4 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 17.3, 1.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (s, 2H)。

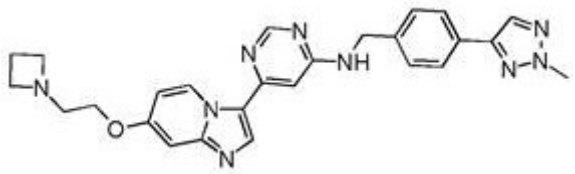
[1137] 6-{7-[2-(氮杂环丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A99”)

[1138] 

[1139] 从G1和E31;白色粉末;UPLC/MS 0.362 min, $[M+H]^+$ 481。

[1140] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.20 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.74 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.98 (p, J = 6.9 Hz, 2H)。

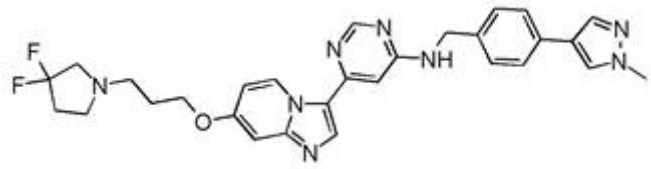
[1141] 6-{7-[2-(氮杂环丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A100”)

[1142] 

[1143] 从G3和E31;灰白色粉末;UPLC/MS 0.364 min, $[M+H]^+$ 482。

[1144] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.75 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.98 (p, J = 6.9 Hz, 2H)。

[1145] 6-{7-[3-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A101”)三氟乙酸盐

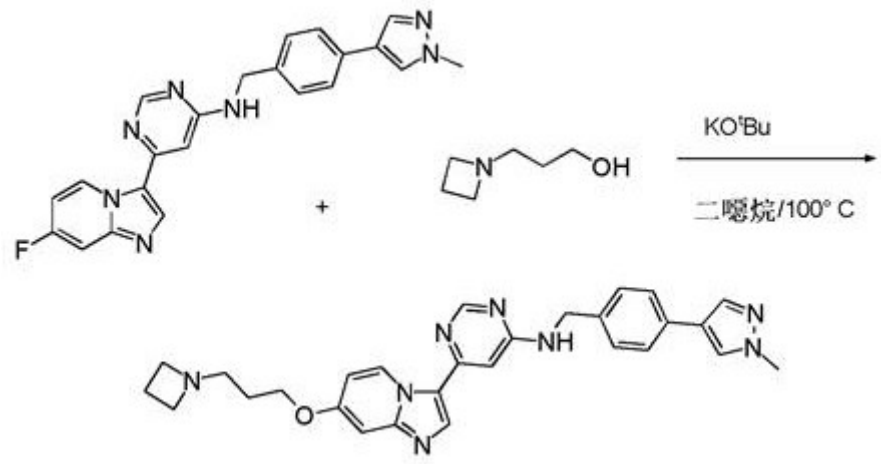
[1146] 

[1147] 从G1和E32;灰白色粉末;UPLC/MS 0.408 min, $[M+H]^+$ 545。

[1148] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.15 (p, J = 5.9 Hz, 3H), 4.0 - 3.0 (宽信号)。

[1149] 实施例3

[1150] 6-{7-[3-(氮杂环丁烷-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺1}嘧啶-4-胺(“A102”)的合成

[1151] 

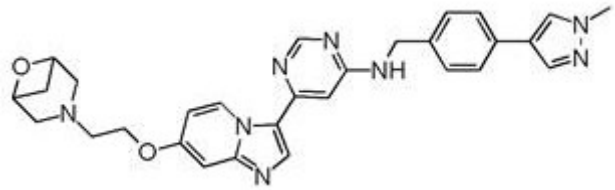
[1152] 向6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(H1)在二噁烷(48 ml)中的悬浮液中加入3-(氮杂环丁烷-1-基)丙烷-1-醇

(415 mg, 3.60 mmol)并将混合物用氩气吹扫。分份加入叔丁醇钾(1.01 g, 9.01 mmol)。将混合物加热至100℃并在该温度搅拌18小时。使反应混合物达到室温,用甲醇处理和蒸发。将残余物溶解于水中。将固体滤出,用水洗涤并干燥。将残余物在硅胶柱上色谱分离,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液,以得到作为灰白色固体的6-{7-[3-(氮杂环丁烷-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺1}嘧啶-4-胺;HPLC/MS(B) 0.639 min, $[M+H]^+$ 495。

[1153] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 3.09 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.46 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.94 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.73 (p, J = 6.6 Hz, 2H)。

[1154] 类似地制备以下化合物:

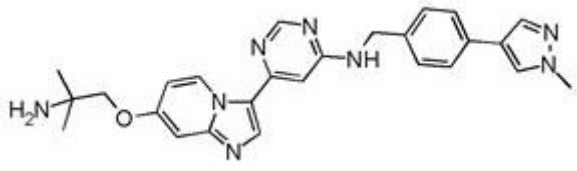
[1155] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(6-氧杂-3-氮杂-二环[3.1.1]庚-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(“A103”)

[1156] 

[1157] 从H1;白色固体;熔点185 - 187℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 523。

[1158] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.44 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 1H)。

[1159] {6-[7-(2-氨基-2-甲基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A104”)

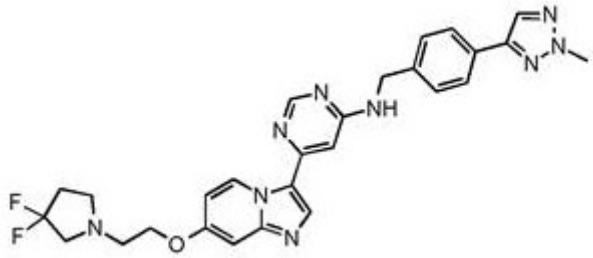
[1160] 

[1161] 从H1;白色固体;熔点224 - 225℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 469。

[1162] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.84 (s, 3H),

3.77 (s, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.12 (s, 6H)。

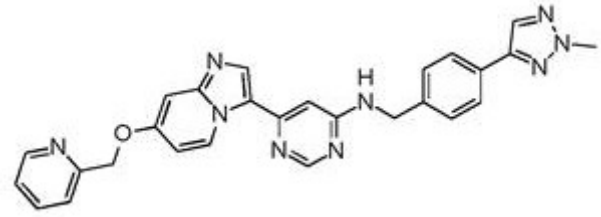
[1163] (6-{7-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A105”)

[1164] 

[1165] 从H2;白色固体;熔点257 - 258℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 532。

[1166] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.28 - 3.98 (m, 5H), 2.99 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.23 (tt, J = 15.2, 6.9 Hz, 2H)。

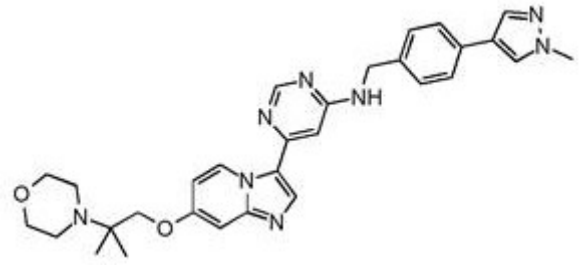
[1167] [4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(吡啶-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A106”)

[1168] 

[1169] 从H2;白色固体;熔点240 - 241℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 490。

[1170] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.59 (dt, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.85 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.58 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H)。

[1171] {6-[7-(2-甲基-2-吗啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A107”)

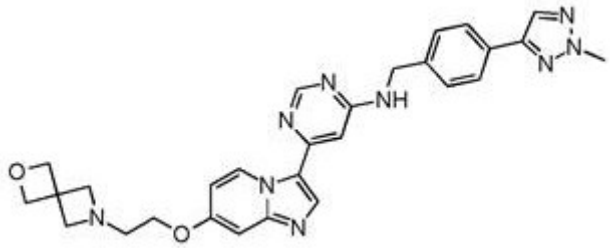
[1172] 

[1173] 从H1;白色固体;熔点233 - 234℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 539。

[1174] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H),

8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 1.12 (s, 6H)。

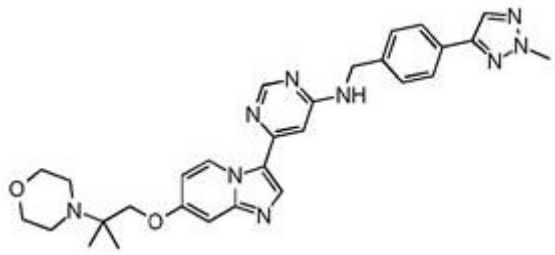
[1175] [4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(“A108”)

[1176] 

[1177] 从H2;白色固体;熔点245 - 246℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 524。

[1178] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 6H), 4.16 (s, 3H), 4.00 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.30 (s, 4H), 2.70 (t, J = 5.3 Hz, 2H)。

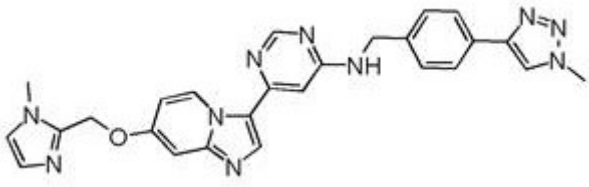
[1179] {6-[7-(2-甲基-2-吗啉-4-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A109”)

[1180] 

[1181] 从H2;白色固体;熔点220 - 221℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 540。

[1182] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.91 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.54 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.60 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 1.11 (s, 6H)。

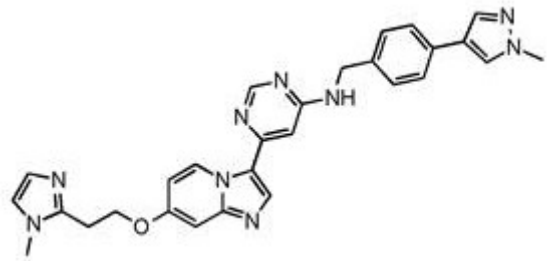
[1183] {6-[7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A110”)

[1184] 

[1185] 从H3;白色固体;熔点255 - 256℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 493。

[1186] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.86 (d, J = 21.4 Hz, 3H), 5.25 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。

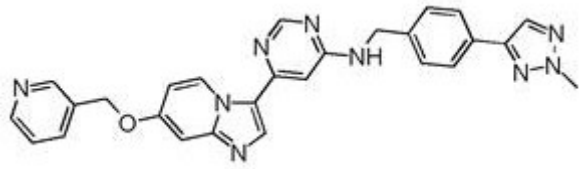
[1187] (6-{7-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A111”)

[1188] 

[1189] 从H1;白色固体;熔点215 - 216℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 506。

[1190] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 12.6, 1.9 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.83 - 6.74 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.42 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H)。

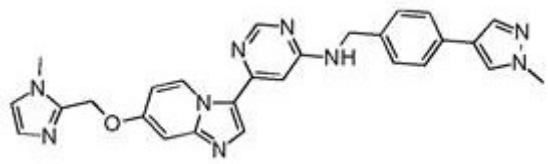
[1191] [4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(吡啶-3-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A112”)

[1192] 

[1193] 从H2;白色固体;熔点280 - 281℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 490。

[1194] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 - 8.47 (m, 2H), 8.16 (s, 2H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 3H), 7.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.16 (s, 3H)。

[1195] {6-[7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A113”)

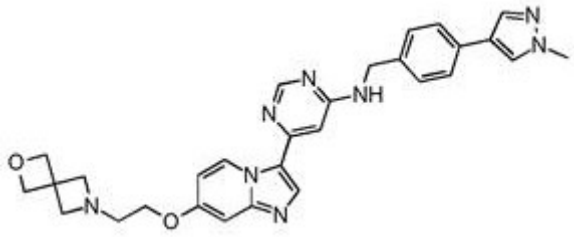
[1196] 

[1197] 从H1;白色固体;熔点271 - 272℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 492。

[1198] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H),

7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.92 - 6.75 (m, 3H), 5.25 (s, 2H), 4.55 - 4.49 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 3H)。

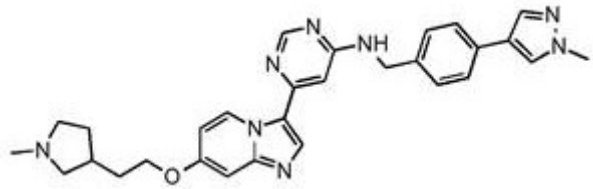
[1199] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(“A114”)

[1200] 

[1201] 从H1;黄色固体;熔点234 - 235℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 523。

[1202] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 4H), 4.55 - 4.45 (m, 2H), 4.00 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 4H), 2.70 (t, J = 5.3 Hz, 2H)。

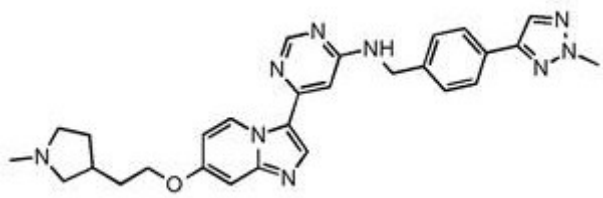
[1203] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-甲基-吡咯烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(“A115”)

[1204] 

[1205] 从H1;白色固体;熔点219 - 220℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 509。

[1206] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 - 8.05 (m, 2H), 7.88 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.45 (m, 2H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49 - 3.31 (m, 1H), 2.68 (t, J = 8.9, 7.3 Hz, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 4H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.44 (ddt, J = 12.3, 8.3, 6.1 Hz)。

[1207] (6-{7-[2-(1-甲基-吡咯烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A116”)

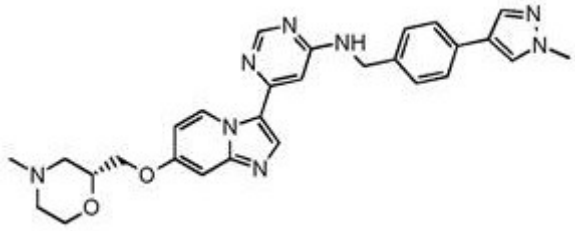
[1208] 

[1209] 从H2;白色固体;熔点220 - 221℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 510。

[1210] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H),

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

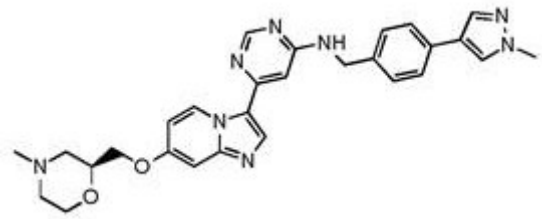
[1211] {6-[7-((R)-4-甲基-吗啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A117”)

[1212] 

[1213] 从H1;白色固体;熔点221 - 222℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 511。

[1214] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 2H), 4.09 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 4H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 2.82 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 3H), 2.09 - 1.89 (m, 2H)。

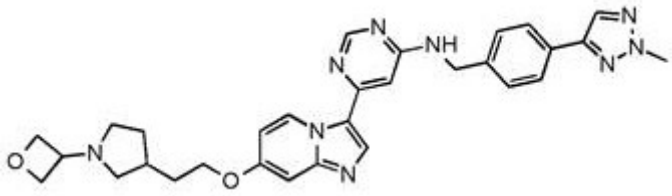
[1215] {6-[7-((S)-4-甲基-吗啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A118”)

[1216] 

[1217] 从H1;白色固体;熔点224 - 225℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 511。

[1218] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 2H), 4.09 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 4H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 2.81 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 3H), 2.06 - 1.87 (m, 2H)。

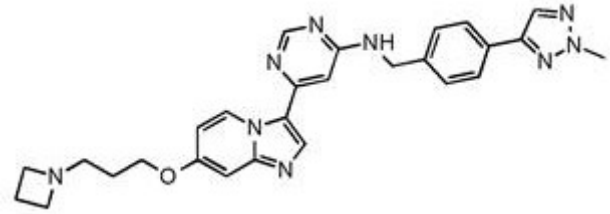
[1219] [4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-氧杂环丁烷-3-基-吡咯烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(“A119”)

[1220] 

[1221] 从H2;白色固体;熔点224 - 225℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 552。

[1222] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.91 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.53 (td, J = 6.5, 1.8 Hz, 4H), 4.42 (td, J = 6.0, 1.5 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.07 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.39 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.25 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.08 (m, 1H), 1.81 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.51 - 1.36 (m, 1H)。

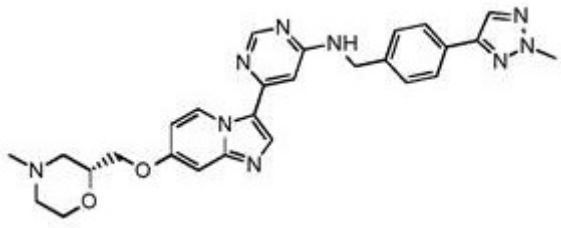
[1223] {6-[7-(3-氮杂环丁烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A120”)

[1224] 

[1225] 从H2;白色固体;UPLC/MS 0.372 min, $[M+H]^+$ 496。

[1226] 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.95 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.74 (p, J = 6.7 Hz, 2H)。

[1227] {6-[7-((R)-4-甲基-吗啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A121”)

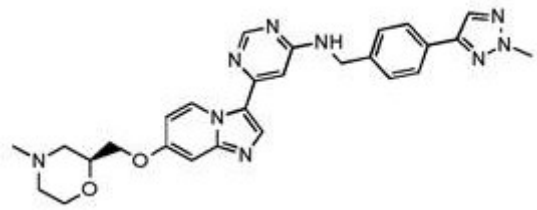
[1228] 

[1229] 从H2;白色固体;熔点225 - 226℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 512。

[1230] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.91 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81

(dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.07 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.53 (td, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.04 - 1.81 (m, 2H)。

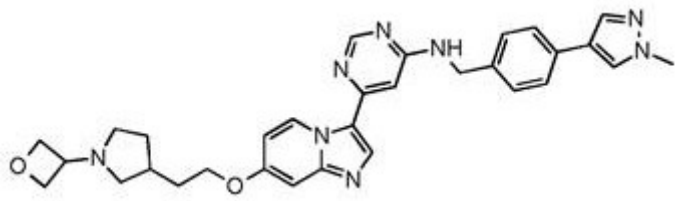
[1231] {6-[7-((S)-4-甲基-吗啉-2-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A122”)

[1232] 

[1233] 从H2;白色固体;熔点200 - 201℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 512。

[1234] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.91 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.07 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.99 (td, J = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 1.88 (t, J = 10.6 Hz, 1H)。

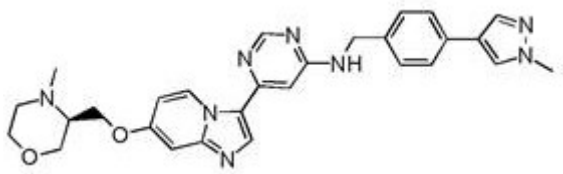
[1235] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-氧杂环丁烷-3-基-吡咯烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(“A123”)

[1236] 

[1237] 从H1;白色固体;熔点231 - 232℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 551。

[1238] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 - 8.13 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.56 (td, J = 6.4, 2.4 Hz, 4H), 4.45 (td, J = 5.9, 1.9 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.41 (td, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.12 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.84 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.45 (ddt, J = 12.6, 8.3, 6.3 Hz, 1H)。

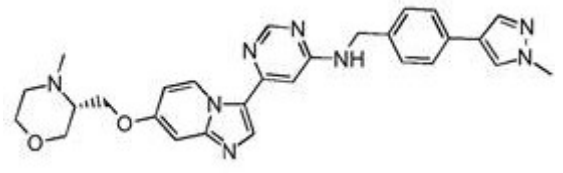
[1239] N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[(3R)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(“A124”)

[1240] 

[1241] 从H1;灰白色粉末;HPLC/MS(A) 1.034 min, $[M+H]^+$ 511。

[1242] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.22 (dd, J = 10.4, 4.2 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.4, 6.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.70 (dt, J = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.38 (dd, J = 11.2, 9.3 Hz, 1H), 2.69 (dt, J = 11.8, 2.7 Hz, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.25 (ddd, J = 11.8, 10.3, 3.3 Hz, 1H)。

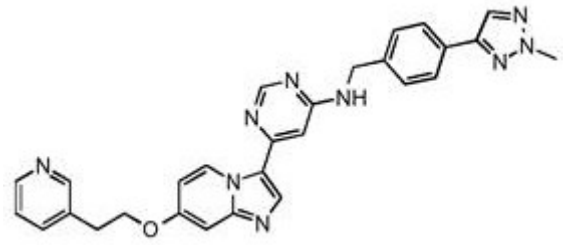
[1243] N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[(3S)-4-甲基吗啉-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(“A125”)

[1244] 

[1245] (从H1);灰白色粉末;HPLC/MS(A) 1.034 min, $[M+H]^+$ 511。

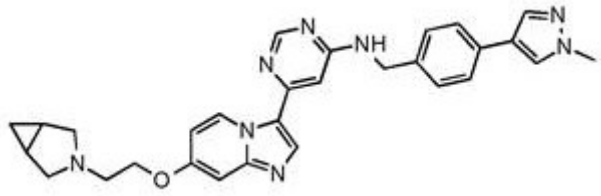
[1246] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.22 (dd, J = 10.4, 4.2 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.4, 6.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.70 (dt, J = 11.0, 3.1 Hz, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.38 (dd, J = 11.2, 9.3 Hz, 1H), 2.69 (dt, J = 11.8, 2.7 Hz, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.25 (ddd, J = 11.8, 10.3, 3.3 Hz, 1H)。

[1247] [4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡啶-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A126”)

[1248] 

[1249] 从H2;HPLC/MS $[M+H]^+$ 504。

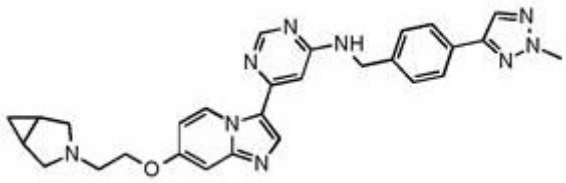
[1250] (6-{7-[2-(3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A127”)

[1251] 

[1252] 从H1;白色固体;熔点219 - 220℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 507。

[1253] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.21 - 4.07 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.91 - 2.76 (m, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 1.42 - 1.31 (m, 2H), 0.58 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 0.37 - 0.24 (m, 1H)。

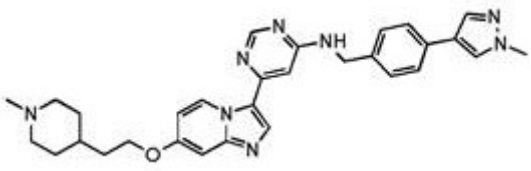
[1254] (6-{7-[2-(3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A128”)

[1255] 

[1256] 从H2;白色固体;熔点220 - 221℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 508。

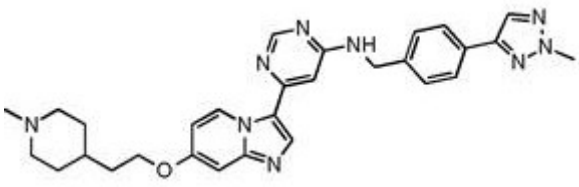
[1257] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.94 - 7.75 (m, 3H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.90 - 6.75 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.13 (d, J = 16.6 Hz, 5H), 3.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.34 (s, 2H), 0.57 (s, 1H), 0.28 (s, 1H)。

[1258] (6-{7-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A129”)

[1259] 

[1260] 从H1;白色固体;熔点261 - 262℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 523。

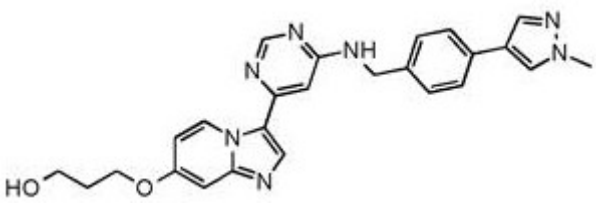
[1261] (6-{7-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A130”)

[1262] 

[1263] 从H2;白色固体;熔点230 - 231℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 524。

[1264] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.80 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 4H), 1.40 (s, 1H), 1.22 (t, J = 12.3 Hz, 2H)

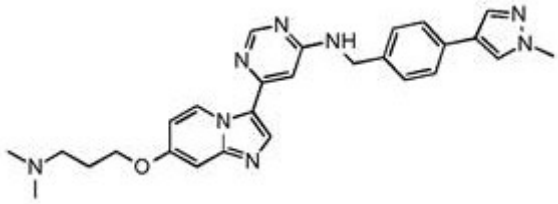
[1265] 3-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙烷-1-醇(“A131”)

[1266] 

[1267] 从H1;黄色固体;熔点216 - 217℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 456。

[1268] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 2H), 4.15 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 1.91 (p, J = 6.3 Hz, 2H)。

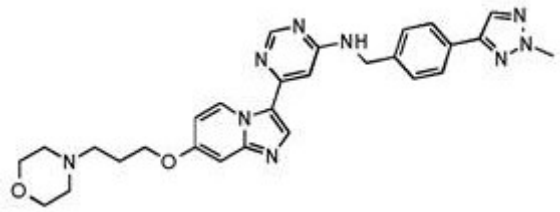
[1269] {6-[7-(3-二甲基氨基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A132”)

[1270] 

[1271] 从H1;白色固体;熔点232 - 233℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 483。

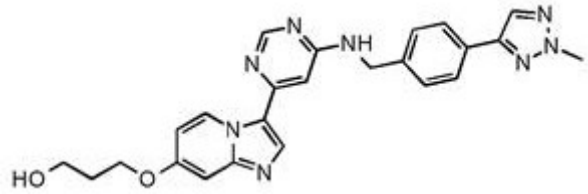
[1272] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 2H), 4.11 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.37 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.89 (p, J = 6.7 Hz, 2H)。

[1273] (6-{7-[2-(1-甲基-吡咯烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A133”)

[1274] 

[1275] 从H2;白色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 526。

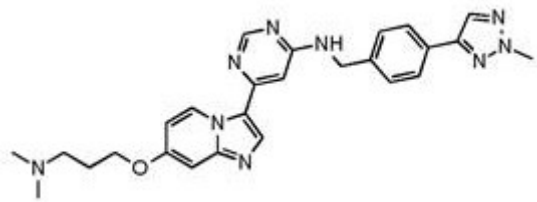
[1276] 3-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-丙烷-1-醇(“A134”)

[1277] 

[1278] 从H2;白色固体;熔点240 - 241℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 457。

[1279] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.53 - 8.47 (m, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.90 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.1 Hz, 3H), 4.15 (d, J = 7.7 Hz, 5H), 3.56 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 1.89 (p, J = 6.1 Hz, 2H)。

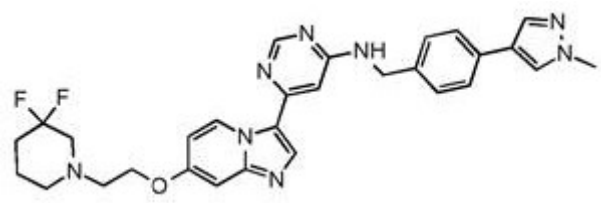
[1280] {6-[7-(3-二甲基氨基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A135”)

[1281] 

[1282] 从H2;淡黄色固体;熔点250 - 251℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 484。

[1283] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.09 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.87 (p, J = 6.6 Hz, 2H)。

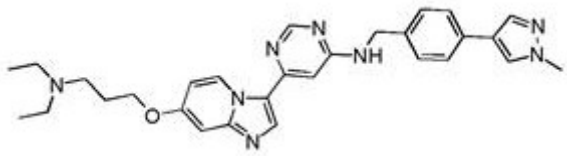
[1284] 6-{7-[2-(3,3-二氟哌啶-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A136”)

[1285] 

[1286] 从H1;灰白色固体;HPLC/MS(B) 0.695 min, $[M+H]^+$ 545。

[1287] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 1.87 (tt, J = 13.9, 6.4 Hz, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 2H)。

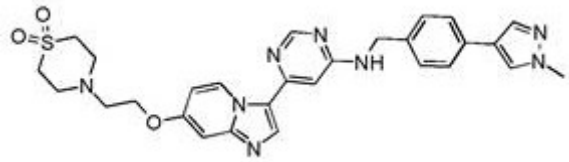
[1288] 6-{7-[3-(二乙基氨基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A137”)

[1289] 

[1290] 从H1;灰白色固体;UPLC/MS 0.395 min, $[M+H]^+$ 511。

[1291] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 - 8.46 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.53 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 1.85 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。

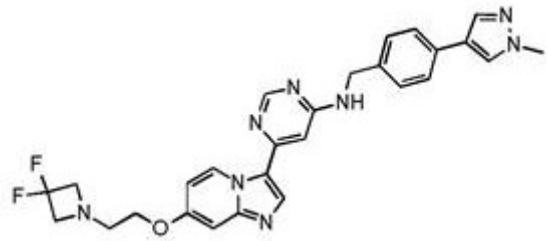
[1292] 4-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-1λ6-硫代吗啉-1,1-二酮(“A138”)

[1293] 

[1294] 从H1;灰白色固体;UPLC/MS 0.467 min, $[M+H]^+$ 559。

[1295] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.16 - 3.02 (m, 8H), 2.97 (t, J = 5.5 Hz, 2H)。

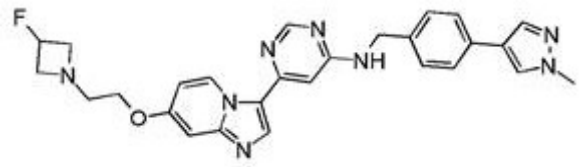
[1296] 6-{7-[2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A139”)

[1297] 

[1298] 从H1;灰白色固体;UPLC/MS 0.443 min, $[M+H]^+$ 517。

[1299] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (t, J = 12.4 Hz, 4H), 2.96 (t, J = 5.3 Hz, 2H)。

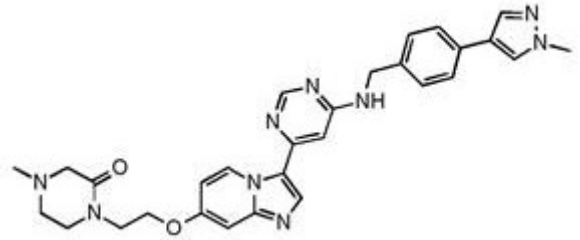
[1300] 6-{7-[2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A140”)

[1301] 

[1302] 从H1;灰白色固体;UPLC/MS 0.372 min, $[M+H]^+$ 499。

[1303] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 5.15 (dddd, J = 57.9, 10.2, 5.6, 4.6 Hz, 1H), 4.69 - 4.45 (m, 2H), 4.07 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.64 (dddd, J = 15.3, 7.6, 5.6, 2.0 Hz, 2H), 3.21 (dddd, J = 23.9, 7.5, 4.6, 2.1 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.3 Hz, 2H)。

[1304] 4-甲基-1-[2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]哌嗪-2-酮(“A141”)

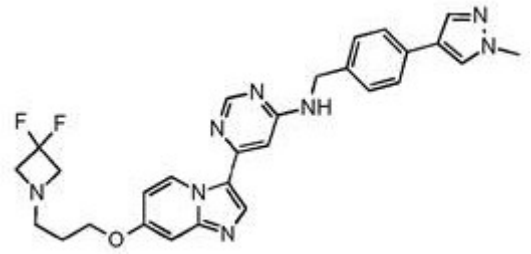
[1305] 

[1306] 从H1;灰白色固体;UPLC/MS 0.380 min, $[M+H]^+$ 538。

[1307] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54

(d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 6.1, 4.9 Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.68 - 2.54 (m, 2H), 2.20 (s, 3H)。

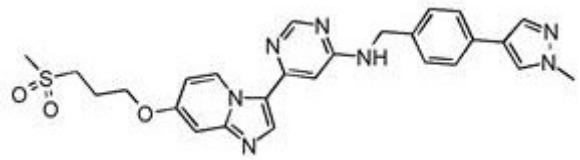
[1308] 6-{7-[3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A142”)

[1309] 

[1310] 从H1;灰白色固体;UPLC/MS 0.413 min, [M+2H]/2 266。

[1311] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (t, J = 12.5 Hz, 4H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 1.81 (p, J = 6.6 Hz, 2H)。

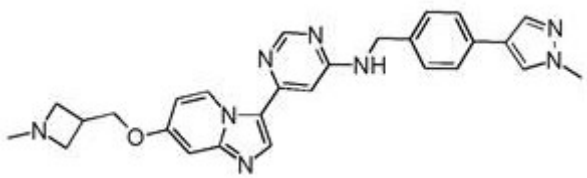
[1312] {6-[7-(3-甲磺酰基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A143”)

[1313] 

[1314] 从H1;白色固体;熔点300℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 518。

[1315] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, J = 23.3 Hz, 2H), 7.91 - 7.75 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.26 - 2.10 (m, 2H)。

[1316] N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(“A144”)

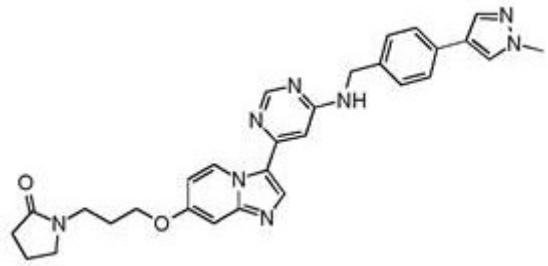
[1317] 

[1318] 从H1;灰白色固体;UPLC/MS 0.365 min, [M+2H]/2 241。

[1319] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (d,

J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.32 - 3.27 (m, 2H), 2.98 (dd, J = 7.0, 5.6 Hz, 2H), 2.79 (tt, J = 7.4, 5.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H)。

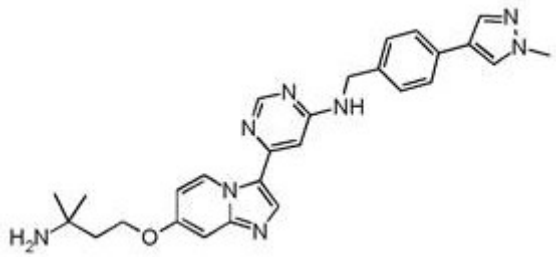
[1320] 1-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基]吡咯烷-2-酮(“A145”)

[1321] 

[1322] 从H1;灰白色固体;HPLC/MS(B) 0.734 min, $[M+H]^+$ 518。

[1323] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (dt, J = 9.2, 7.0 Hz, 4H), 2.21 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.04 - 1.77 (m, 4H)。

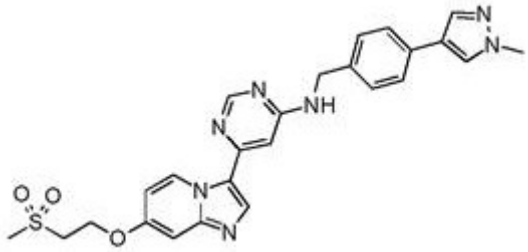
[1324] {6-[7-(3-氨基-3-甲基-丁氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A223”)

[1325] 

[1326] 从H1;白色固体;熔点252 - 253℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 483。

[1327] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.80 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H)

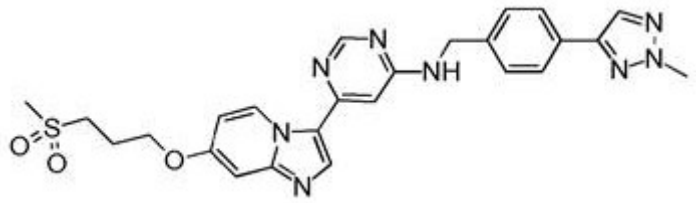
[1328] {6-[7-(2-甲磺酰基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A224”)

[1329] 

[1330] 从H1;白色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 504。

[1331] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.49 (dt, J = 11.4, 5.6 Hz, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H)。

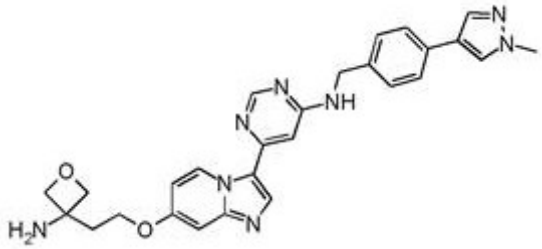
[1332] {6-[7-(3-甲磺酰基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A231”)

[1333] 

[1334] 从H2;白色固体;熔点300℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 519。

[1335] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.91 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.21 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.18 (t, J = 7.9 Hz, 2H)。

[1336] (6-{7-[2-(3-氨基-氧杂环丁烷-3-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A233”)

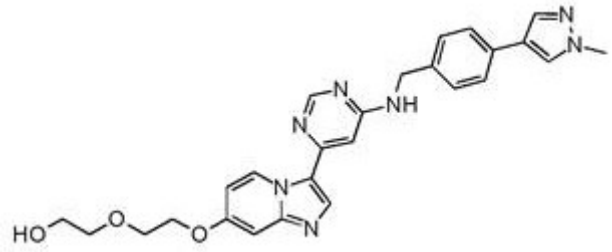
[1337] 

[1338] 从H1;白色固体;熔点240 - 241℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 497。

[1339] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 - 9.63 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.91 - 6.74 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.55 (dd, J = 79.3, 8.5 Hz, 1H), 2.17

(t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.72 (dt, J = 11.7, 5.7 Hz, 1H)

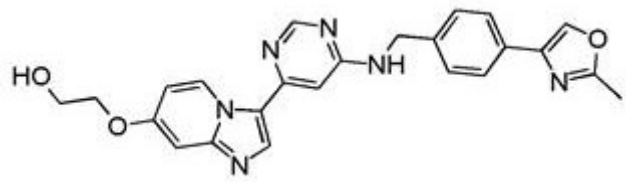
[1340] 2-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙氧基]-乙醇(“A234”)

[1341] 

[1342] 从H1;白色固体;熔点240 - 241℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 486。

[1343] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (dd, J = 5.5, 3.4 Hz, 2H), 3.50 (dt, J = 8.1, 3.9 Hz, 4H)。

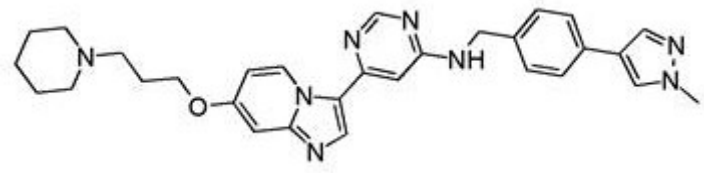
[1344] 2-(3-{6-[4-(2-甲基-噁唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙醇(“A236”)

[1345] 

[1346] 从H4;白色固体;熔点266 - 267℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 443。

[1347] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 2H), 4.10 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)。

[1348] N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(“A237”)

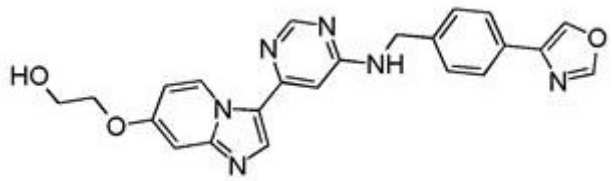
[1349] 

[1350] 从H1;白色固体;UPLC/MS 0.396 min, $[M+H]^+$ 523。

[1351] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J

= 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 - 2.31 (m, 4H), 1.90 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.50 (p, J = 5.5 Hz, 4H), 1.42 - 1.33 (m, 2H)。

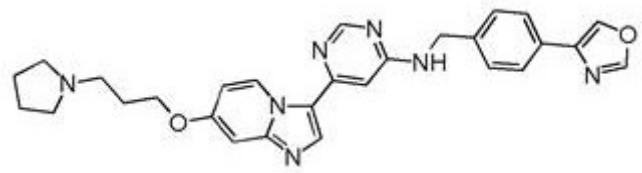
[1352] 2-{3-[6-(4-噁唑-4-基-苄基氨基)-嘧啶-4-基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基}-乙醇(“A251”)

[1353] 

[1354] 从H6;灰白色固体;熔点244 - 245℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 429。

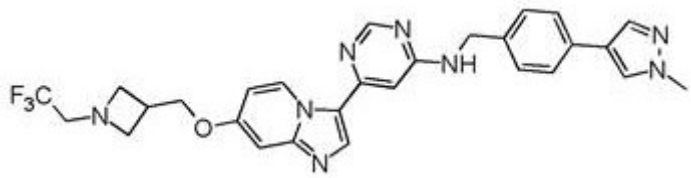
[1355] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.09 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 2H)。

[1356] (4-噁唑-4-基-苄基)-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A252”)

[1357] 

[1358] 白色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 496。

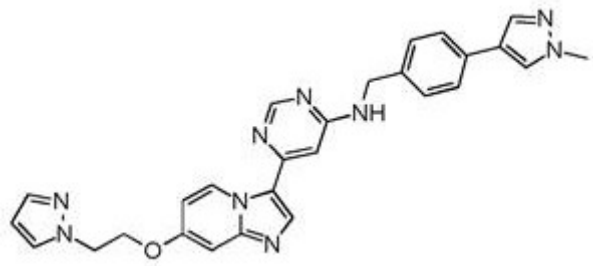
[1359] N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[1-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(“A254”)

[1360] 

[1361] 从H1)白色结晶固体;HPLC/MS(B) 0.717 min, $[M+H]^+$ 549。

[1362] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.53 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.26 - 3.17 (m, 4H), 2.93 (七重峰,J = 6.9 Hz, 1H)。

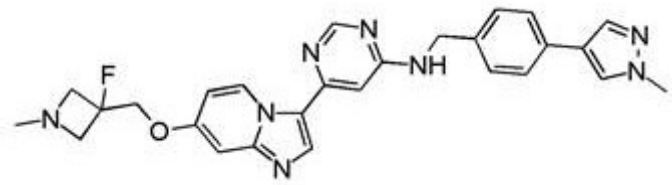
[1363] N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(“A255”)

[1364] 

[1365] 从H1)白色结晶固体;HPLC/MS(B) 1.345 min, $[M+H]^+$ 492。

[1366] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 3.0, 0.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 6.25 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 4H), 4.47 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H)。

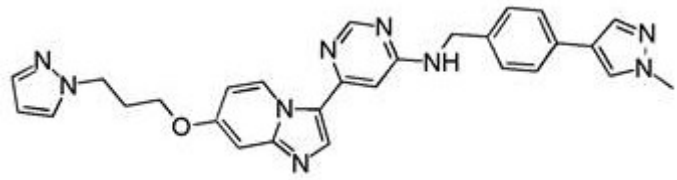
[1367] 6-{7-[(3-氟-1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A256”)

[1368] 

[1369] (从H1);灰白色粉末;UPLC/MS 0.379 min, $[M+H]^+$ 499。

[1370] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 24.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.17 (dd, J = 21.7, 9.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)。

[1371] N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(1H-吡唑-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(“A257”)

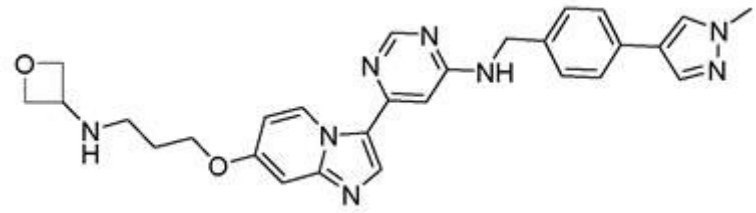
[1372] 

[1373] 从H1;灰白色粉末;UPLC/MS 0.511 min, $[M+H]^+$ 506。

[1374] 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 6.23 (t, J =

2.0 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.26 (p, J = 6.5 Hz, 2H)。

[1375] N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{3-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(“A258”)

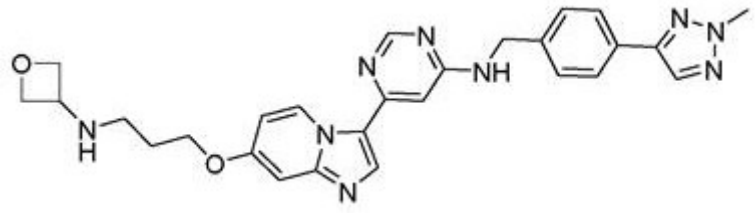
[1376] 

[1377] 从H1;白色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 511。

[1378] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.67 – 4.61 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.33 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.60 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.85 (p, J = 6.6 Hz, 2H)。

[1379] 该化合物也可以被称作[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(pyridinedin)-3-基}-嘧啶-4-基)-胺。

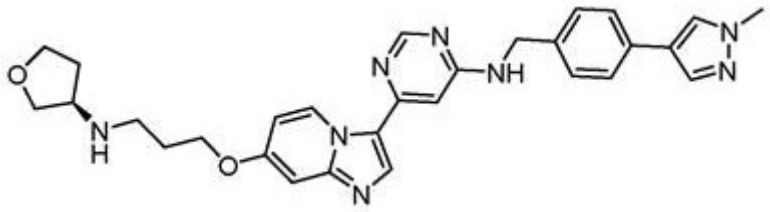
[1380] N-{[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{3-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(“A259”)

[1381] 

[1382] 从H2;白色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 512。

[1383] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.33 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.86 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.85 (p, J = 6.6 Hz, 2H)。

[1384] N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(3-{[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]氨基}丙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺(“A260”)

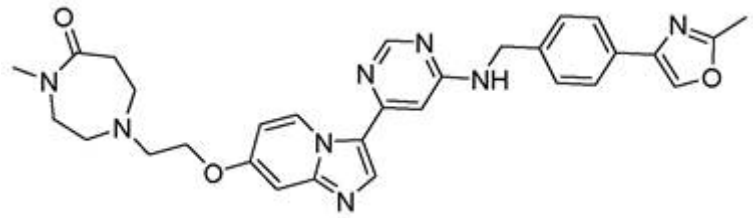
[1385] 

[1386] 从H1;白色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 524。

[1387] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.96 - 3.81 (m, 5H), 3.78 (dd, J = 9.6, 5.8 Hz, 1H), 3.67 (td, J = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 3.07 (q, J = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 2.21 (dtd, J = 13.9, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.14 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 1H)。

[1388] 该化合物也可以被称作[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-{3-[(R)-(四氢-呋喃-3-基)氨基]-丙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶(pyridinedin)-3-基)-嘧啶-4-基]-胺。

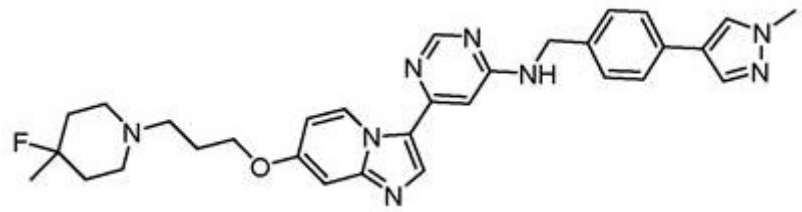
[1389] 4-甲基-1-[2-({3-[6-({[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙基]-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮(“A261”)

[1390] 

[1391] 从H4;白色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 553。

[1392] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 2.86 (d, J = 13.7 Hz, 5H), 2.71 - 2.61 (m, 4H), 2.56 - 2.50 (m, 2H), 2.44 (s, 3H)。

[1393] 6-{7-[3-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A262”)

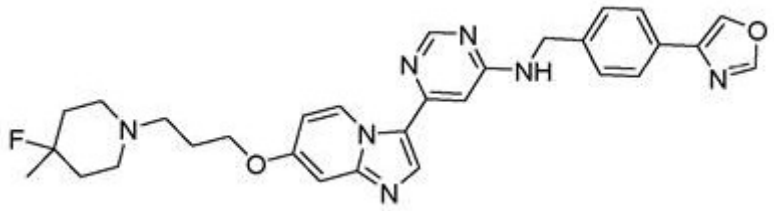
[1394] 

[1395] 从H1;白色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 555。

[1396] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.23 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.32 (d, J = 21.5 Hz, 3H)。

[1397] 该化合物也可以被称作(6-{7-[3-(4-氟-4-甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶(pyridinedin)-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺。

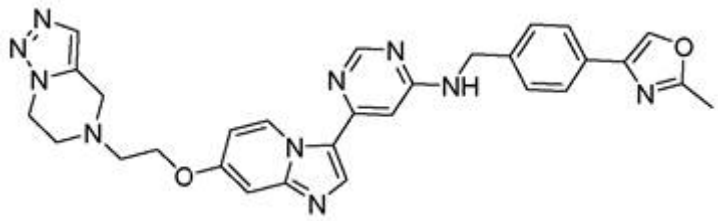
[1398] 6-{7-[3-(4-氟-4-甲基哌啶-1-基)丙氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A263”)

[1399] 

[1400] 从H6;白色固体;HPLC/MS [M+H]$^+$ 543。

[1401] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.12 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.46 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 1.92 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.71 (dd, J = 13.5, 9.3 Hz, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 1H), 1.30 (d, J = 21.5 Hz, 3H)。

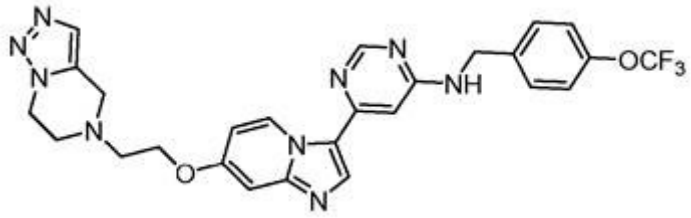
[1402] N-{[4-(2-甲基-1,3-噁唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺(“A264”)

[1403] 

[1404] 从H4;白色固体;HPLC/MS [M+H]$^+$ 543。

[1405] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 1H), 4.37 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H)。

[1406] 6-[7-(2-{4H,5H,6H,7H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A265”)

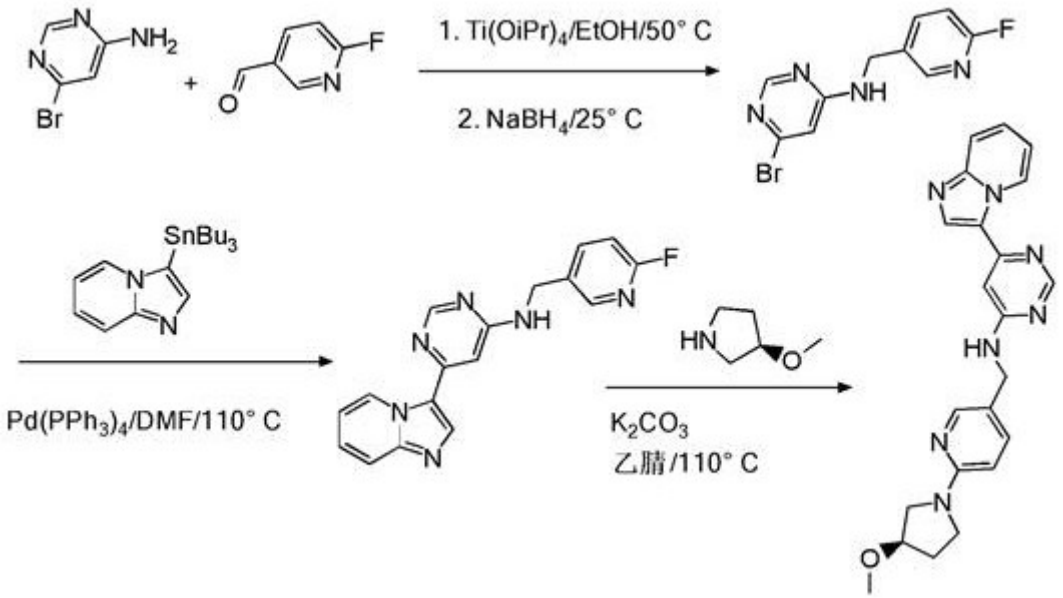
[1407] 

[1408] 从H7;白色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 552。

[1409] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 - 8.51 (m, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.91 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.53 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 2H), 4.39 - 4.35 (m, 2H), 4.30 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.89 - 3.88 (m, 2H), 3.11 - 3.08 (m, 2H), 3.03 (t, J = 5.5 Hz, 2H)。

[1410] 实施例4

[1411] 6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-({6-[(3R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}甲基)嘧啶-4-胺("A146")的合成

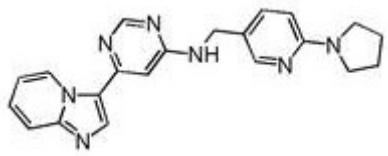
[1412] 

[1413] 灰白色固体;熔点161 - 163℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 402。

[1414] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 8.9, 1.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.41 (ddd, J = 9.2, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.44 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.03 (td, J = 8.1, 4.4 Hz, 2H)。

[1415] 类似地制备以下化合物:

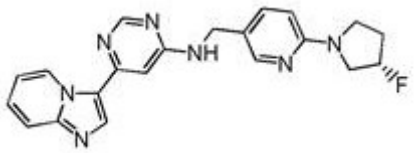
[1416] (6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲基)-胺("A147")

[1417] 

[1418] 黄色固体;熔点176 - 177℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 372。

[1419] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.41 (m, J = 9.0, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.35-3.32 (m, 4H), 1.94-1.90 (m, 4H)。

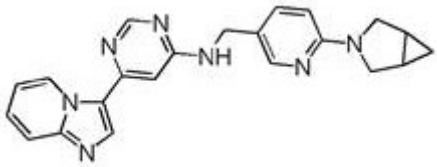
[1420] N-({6-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}甲基)-6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(“A148”)

[1421] 

[1422] 灰白色固体;熔点190 - 192℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 390。

[1423] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.42 (ddd, J = 9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.49 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 53.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.74 - 3.48 (m, 3H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 2.28 - 2.07 (m, 2H)。

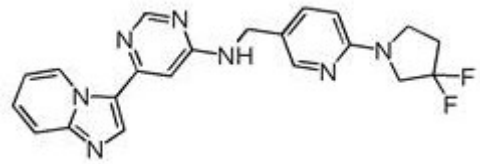
[1424] [6-(3-氮杂-二环[3.1.0]己-3-基)-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺(“A149”)

[1425] 

[1426] 白色固体;熔点185 - 187℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 384。

[1427] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 9.1, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.60 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.29 (dt, J = 10.1, 1.9 Hz, 2H), 1.69 - 1.61 (m, 2H), 0.70 (td, J = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 0.15 (q, J = 4.1 Hz, 1H)。

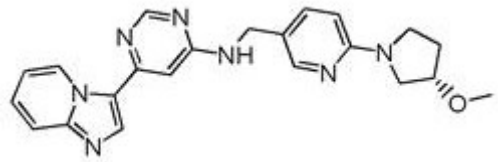
[1428] [6-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺(“A150”)

[1429] 

[1430] 白色固体;熔点192 - 194℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 408。

[1431] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.80 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H)。

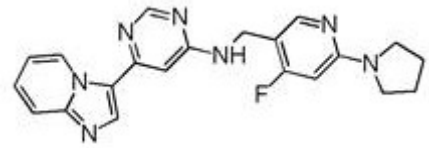
[1432] 6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-({6-[(3S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}甲基)嘧啶-4-胺(“A151”)

[1433] 

[1434] 白色固体;熔点159 - 161℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 402。

[1435] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.41 (ddd, J = 9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.47 - 6.38 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.04 (p, J = 3.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.31 (td, J = 9.9, 9.4, 7.6 Hz, 1H), 2.02 (td, J = 8.6, 8.2, 4.5 Hz, 2H)。

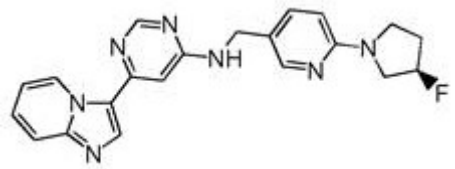
[1436] (4-氟-6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲基)-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺(“A152”)

[1437] 

[1438] 灰白色固体;熔点239 - 241℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 390。

[1439] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (dt, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.27 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 2.7 Hz, 4H), 1.98 - 1.88 (m, 4H)。

[1440] N-({6-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]吡啶-3-基}甲基)-6-{咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(“A153”)

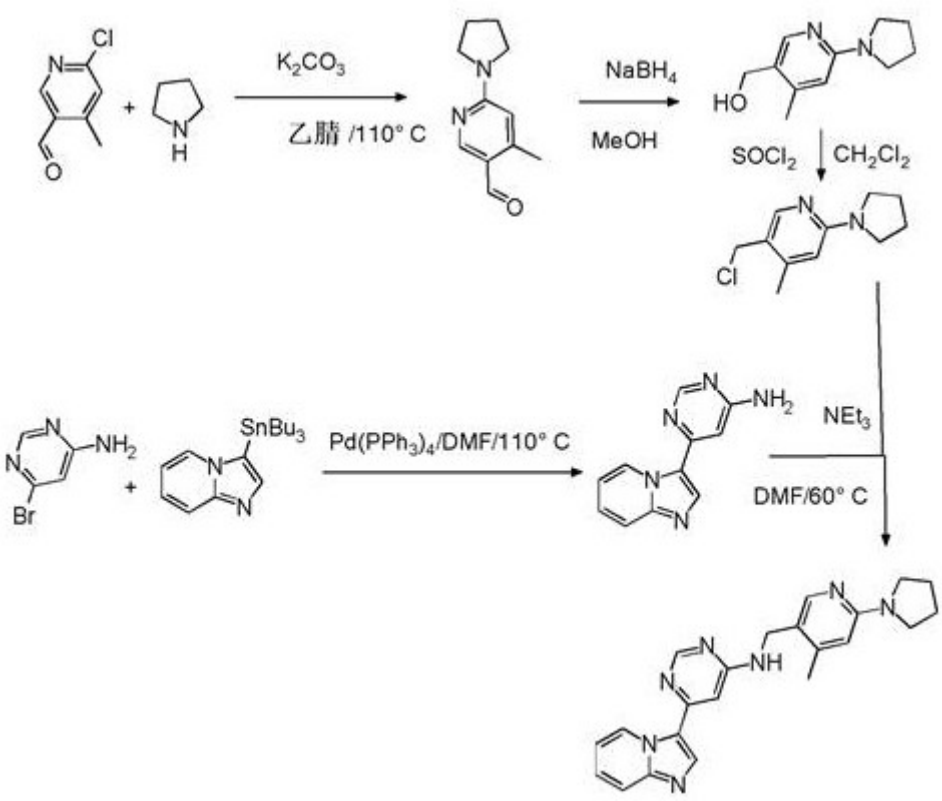
[1441] 

[1442] 白色固体;熔点188 - 190℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 390。

[1443] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.41 (ddd, J = 9.0, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.52 - 5.31 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.75 - 3.46 (m, 3H), 3.39 (dd, J = 10.4, 6.9 Hz, 1H), 2.28 - 2.05 (m, 2H)。

[1444] 实施例5

[1445] (6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-(4-甲基-6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲基)-胺("A154")的合成

[1446] 

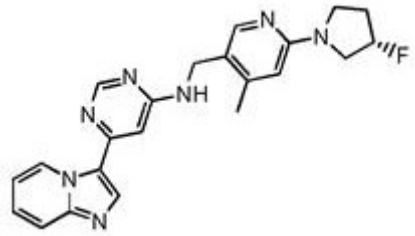
[1447] 灰白色固体;熔点195 - 197℃。

[1448] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.10 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.38-3.35 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 4H)。

[1449] 类似地制备以下化合物:

[1450] [6-((S)-3-氟-吡咯烷-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-

3-基-嘧啶-4-基)-胺(“A155”)

[1451] 

[1452] 白色固体;熔点187 - 190℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 404。

[1453] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.65 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.42 (d, J = 53.8 Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 3.75-3.47 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.24- 2.04 (m, 2H)。

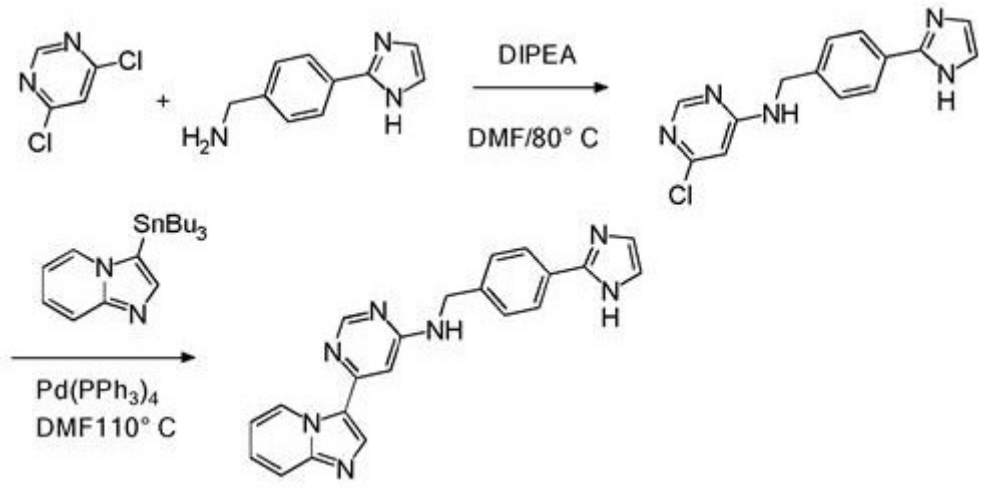
[1454] [6-((R)-3-氟-吡咯烷-1-基)-4-甲基-吡啶-3-基甲基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺(“A156”)

[1455] 白色固体;熔点184 - 197℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 404。

[1456] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35-8.13 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.52-5.32 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.75-3.40 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.25-2.06 (m, 2H)。

[1457] 实施例6

[1458] (6-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-[4-(1H-咪唑-2-基)-苄基]-胺(“A157”)的合成

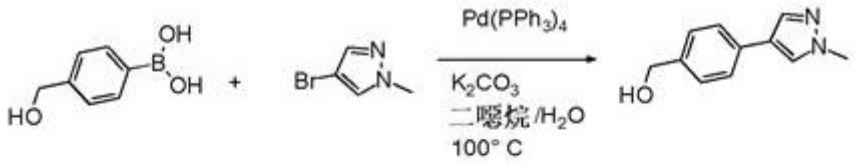
[1459] 

[1460] 白色固体;熔点300℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 368。

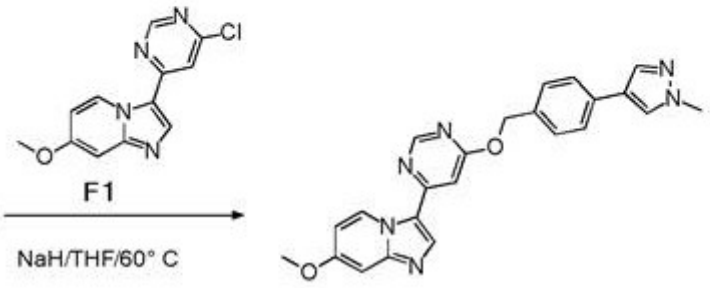
[1461] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 9.85 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.99 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H)。

[1462] 实施例7

[1463] 7-甲氧基-3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄氧基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶(“A158”)的合成



[1464]



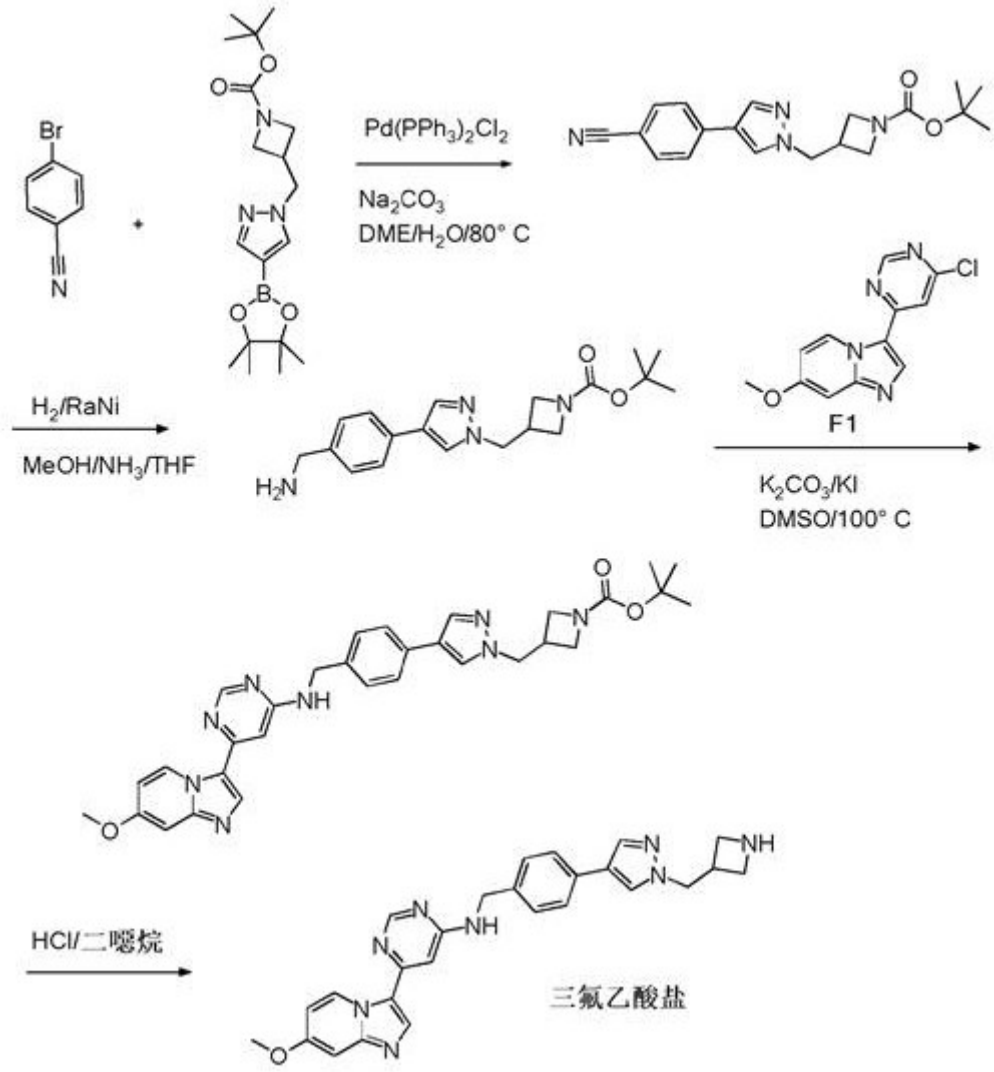
[1465] 白色固体;熔点216 - 218℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 413。

[1466] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 6H)。

[1467] 实施例8

[1468] N-[(4-{1-[(氮杂环丁烷-3-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}苯基)甲基]-6-{7-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(“A159”)三氟乙酸盐的合成

[1469]

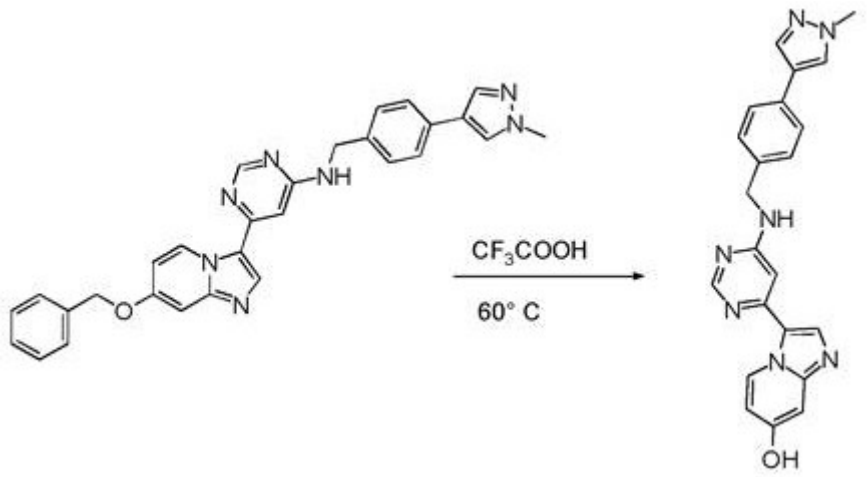


[1470] 黄色树脂;HPLC/MS(B) 1.017 min, $[M+H]^+$ 467。

[1471] 实施例9

[1472] 3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇(“A160”)的合成

[1473]

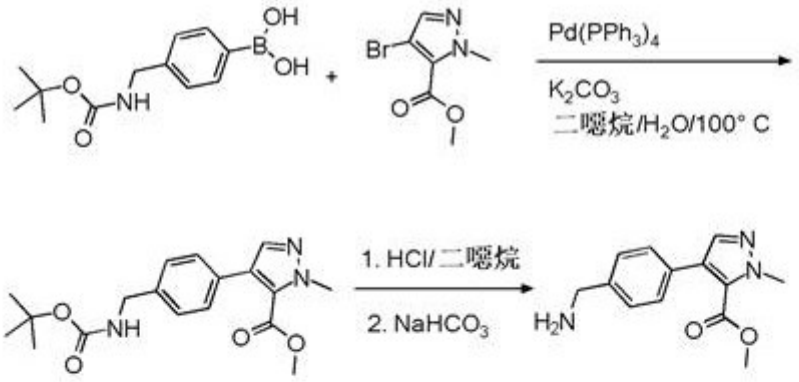


[1474] 从“A72”;淡棕色粉末;UPLC/MS 0.450 min, $[M+H]^+$ 398。

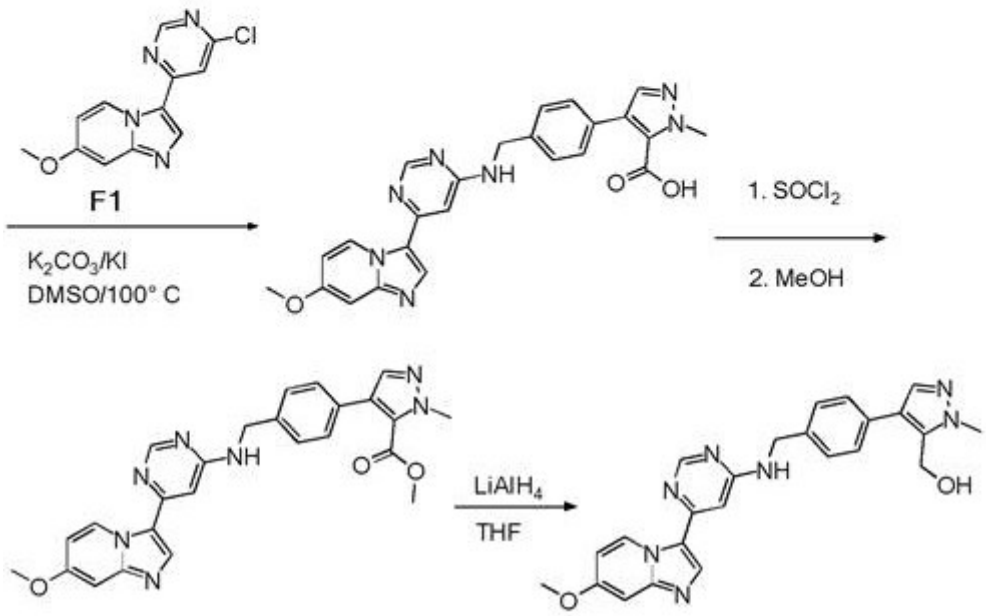
[1475] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 9.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25 - 8.02 (m, 3H), 7.84 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。

[1476] 实施例10

[1477] [4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇(“A161”)的合成



[1478]



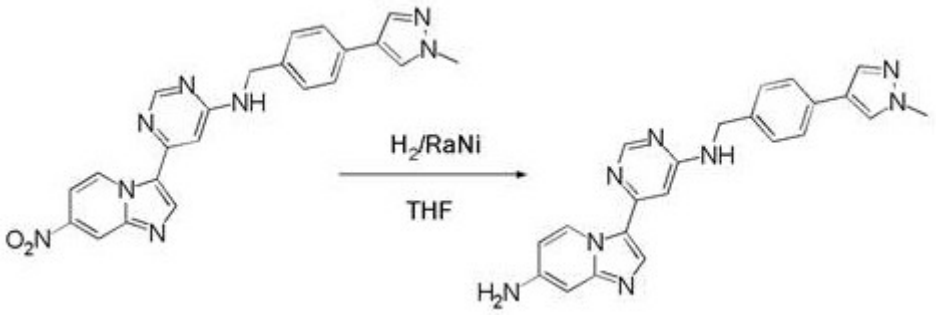
[1479] 灰白色固体;熔点263 - 264℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 442。

[1480] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 5H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 5.36 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.52 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

[1481] 实施例11

[1482] 6-{7-氨基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲

基}嘧啶-4-胺(“A162”)的合成

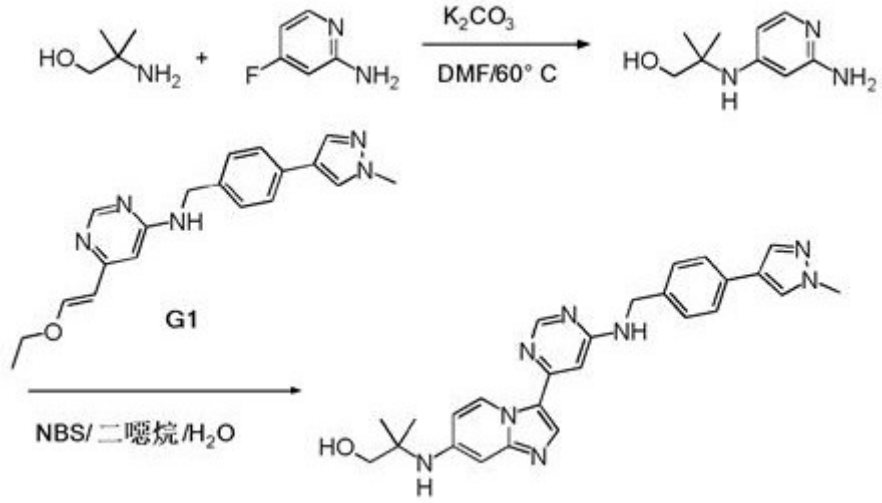
[1483] 

[1484] 从“A81”;淡棕色粉末;UPLC/MS 0.446 min, $[M+H]^+$ 397。

[1485] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.55 - 4.48 (m, 2H), 3.84 (s, 3H)。

[1486] 实施例12

[1487] 2-甲基-2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氨基)-丙烷-1-醇(“A163”)的合成

[1488] 

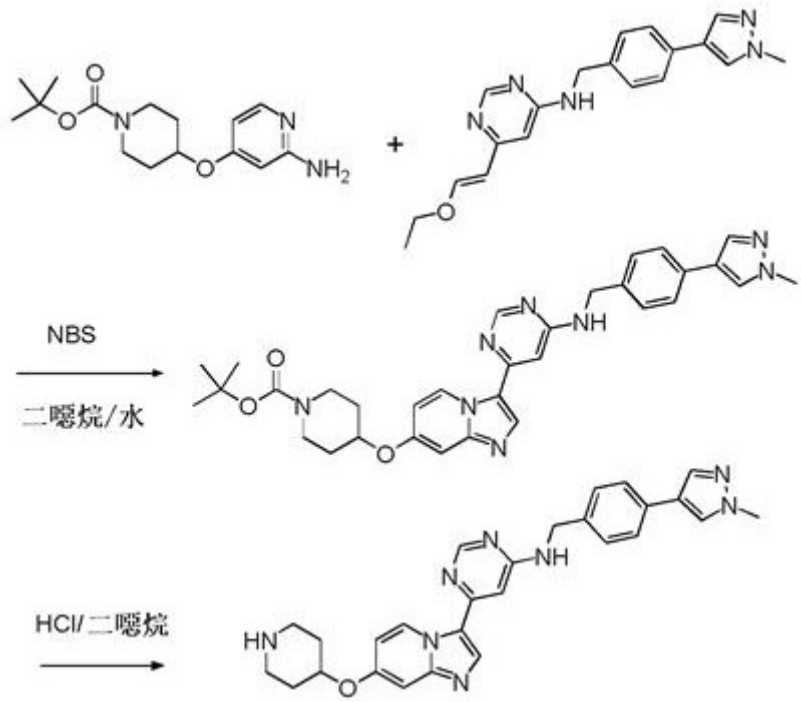
[1489] 白色固体;熔点228 - 229℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 469。

[1490] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.63 (dd, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.91 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.29 (s, 6H)。

[1491] 实施例13

[1492] N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺(“A164”)的合成

[1493]



[1494] 将6-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(G1) (168 mg, 0.50 mmol)在1,4-二噁烷(1.5 ml)和水(0.5 ml)的混合物中的悬浮液冷却至0℃并加入N-溴琥珀酰亚胺(98 mg, 0.55 mmol),并将反应混合物在0℃搅拌20分钟。加入4-[(2-氨基吡啶-4-基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(E23) (147 mg, 0.50 mmol)。将反应溶液加热至60℃并在该温度搅拌5小时。使反应混合物达到温度并倒入1 N NaOH水溶液(13 ml)中。将得到的沉淀物滤出,用水洗涤、干燥和在硅胶柱上色谱分离,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液,以得到作为淡米色固体的4-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;HPLC/MS(A) 1.50 min, $[M+H]^+$ 581。

[1495] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.75 (tt, J = 8.0, 3.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (dt, J = 13.1, 4.8 Hz, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.57 (dtd, J = 12.9, 8.8, 3.7 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。

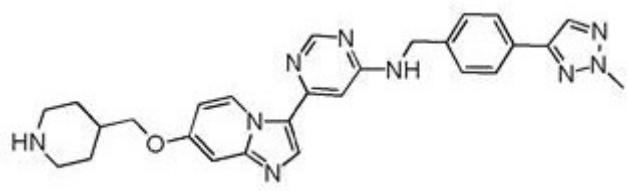
[1496] 将4-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯在4 N的盐酸在二噁烷中的溶液中的悬浮液在室温搅拌1.5小时。将反应混合物在减压下蒸发并将残余物与叔丁基甲基醚一起研磨,以得到作为米色固体的N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(哌啶-4-基氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺盐酸盐;HPLC/MS(A) 1.06 min, $[M+H]^+$ 481。

[1497] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.83 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz,

2H), 7.27 (dd, J = 7.7, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.03 (p, J = 3.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.40 - 3.22 (m, 2H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 2.32 - 2.08 (m, 2H), 2.04 - 1.85 (m, 2H)。

[1498] 类似地制备以下化合物:

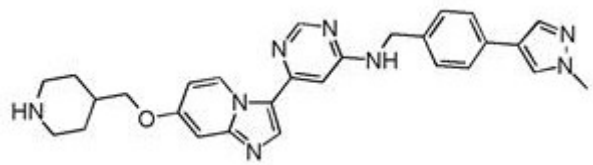
[1499] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺("A165")

[1500] 

[1501] 黄色固体;熔点224 - 225℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 496。

[1502] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.93 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.01 - 1.82 (m, 1H), 1.72 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.32 - 1.11 (m, 2H)。

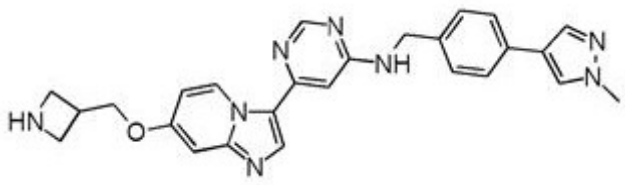
[1503] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺("A166")

[1504] 

[1505] (从G1和E16);白色固体;熔点211 - 212℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 495。

[1506] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.93 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.00 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.73 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.33 - 1.17 (m, 2H)。

[1507] 6-{7-[(氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺("A167")

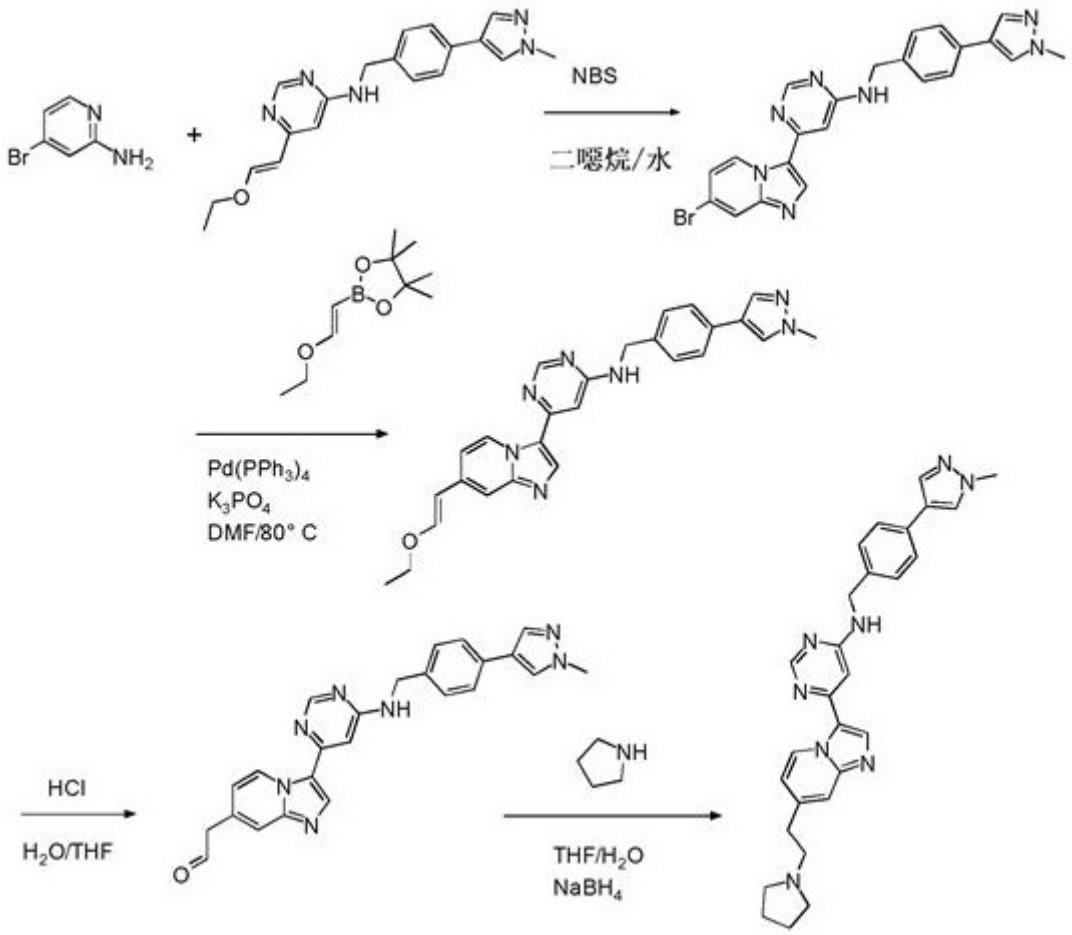
[1508] 

[1509] (从G1和E29);灰白色粉末;UPLC/MS 0.358 min, $[M+H]^+$ 467。

[1510] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.32 - 4.12 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 1H), 3.46 - 3.30 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H)。

[1511] 实施例14

[1512] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A168”)的合成

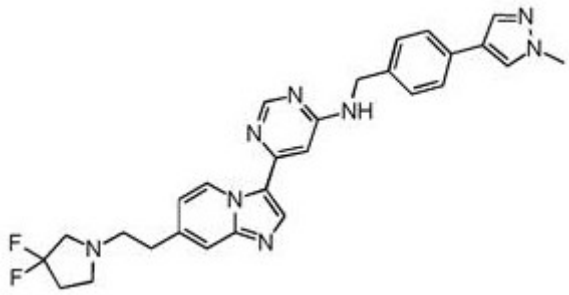
[1513] 

[1514] 白色固体;熔点214 - 215℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 479。

[1515] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 3H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 4H), 1.94 - 1.80 (m, 4H)。

[1516] 类似地制备以下化合物:

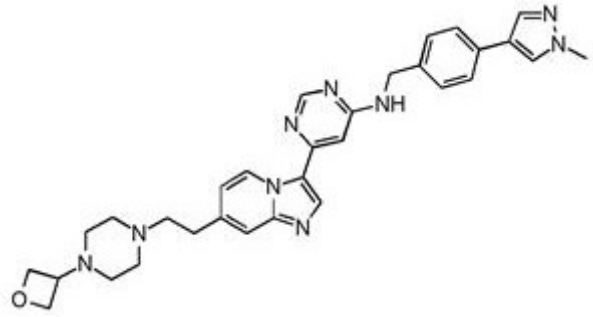
[1517] (6-{7-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A169”)

[1518] 

[1519] 黄色固体;熔点205 - 206℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 515。

[1520] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.96 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 4H), 2.23 (tt, J = 14.9, 6.9 Hz, 2H)。

[1521] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-乙基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(“A170”)

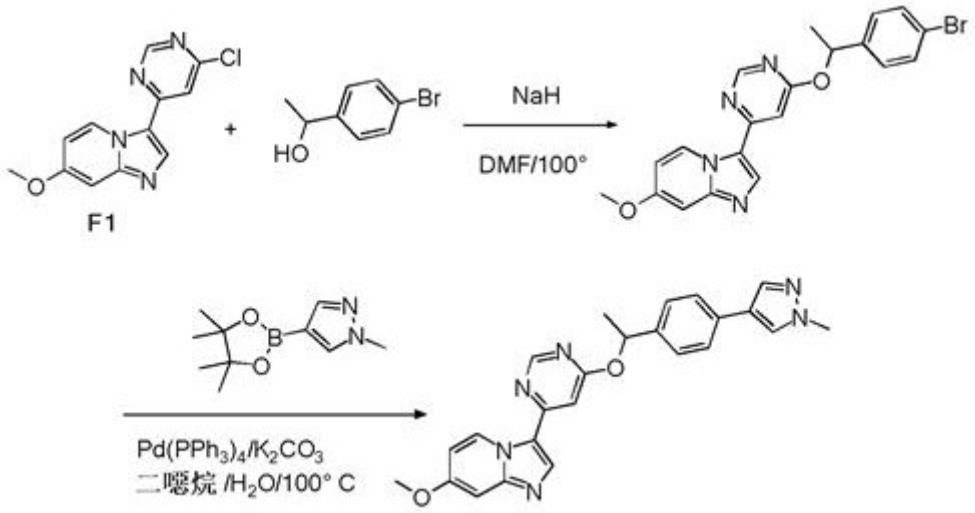
[1522] 

[1523] 白色固体;熔点220 - 221℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 550。

[1524] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 - 7.46 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.02 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 4H), 4.42 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.84 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.26 (bs, 4H)。

[1525] 实施例15

[1526] 7-甲氧基-3-(6-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-乙氧基}-嘧啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(“A171”)的合成

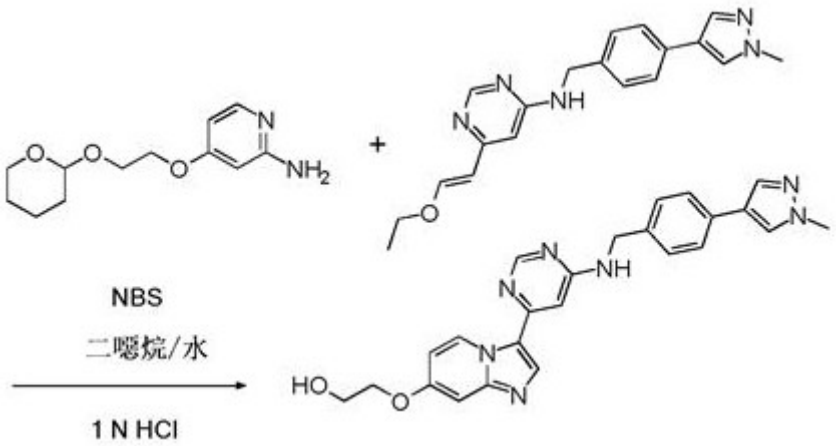
[1527] 

[1528] 白色固体;熔点195 - 196℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 427。

[1529] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 6.27 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

[1530] 实施例16

[1531] 2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙烷-1-醇(“A172”)的合成

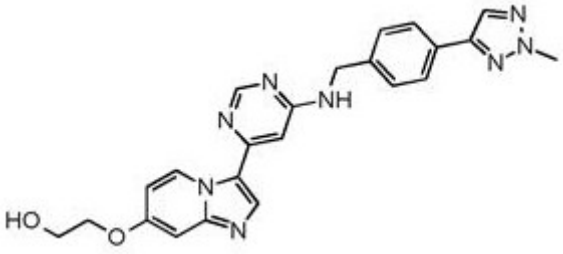
[1532] 

[1533] 从G1和E25。与实施例2类似地进行合成。在后处理之前,将反应混合物用1 N盐酸水溶液处理并在室温搅拌3小时;白色固体;HPLC/MS(B) 0.686 min, $[M+H]^+$ 442。

[1534] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 2H), 4.11 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (q, J = 5.1 Hz, 2H)。

[1535] 类似地制备以下化合物:

[1536] 2-({3-[6-({[4-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙烷-1-醇(“A173”)

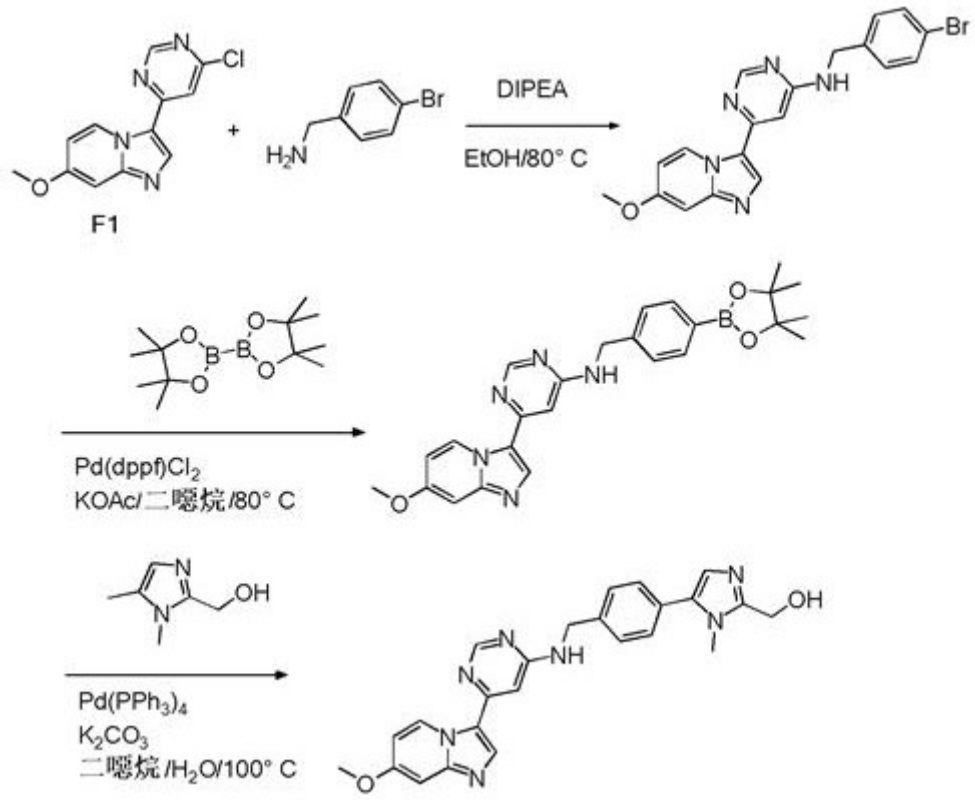
[1537] 

[1538] 从G3和E25;灰白色粉末;UPLC/MS 0.443 min, $[M+H]^+$ 443。

[1539] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.64 - 4.38 (m, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.11 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.76 (q, J = 5.0 Hz, 2H)。

[1540] 实施例17

[1541] [5-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-甲醇(“A174”)的合成

[1542] 

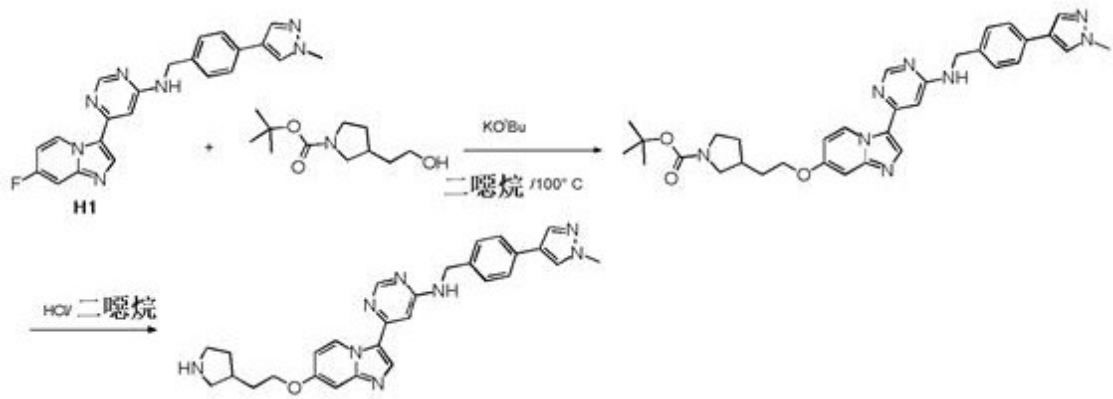
[1543] 黄色固体;熔点255 - 256℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 442。

[1544] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 4H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.7 Hz,

1H), 5.32 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.53 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (s, 3H)。

[1545] 实施例18

[1546] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯烷-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A175”)的合成

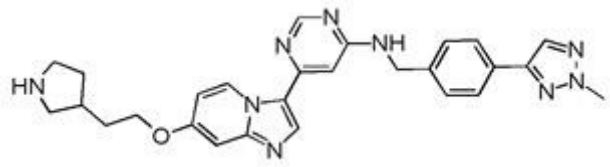
[1547] 

[1548] 白色固体;熔点278 - 279℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 495。

[1549] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 -8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 -7.47 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 4.67 -4.48 (m, 2H), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.32 -3.21 (m, 1H), 3.21 -3.08 (m, 1H), 3.08 -2.93 (m, 1H), 2.77 -2.66 (m, 1H), 2.38 -2.23 (m, 1H), 2.11 -2.01 (m, 1H), 1.87 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.62 -1.43 (m, 1H)。

[1550] 类似地制备以下化合物:

[1551] [4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-吡咯烷-3-基-乙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A176”)

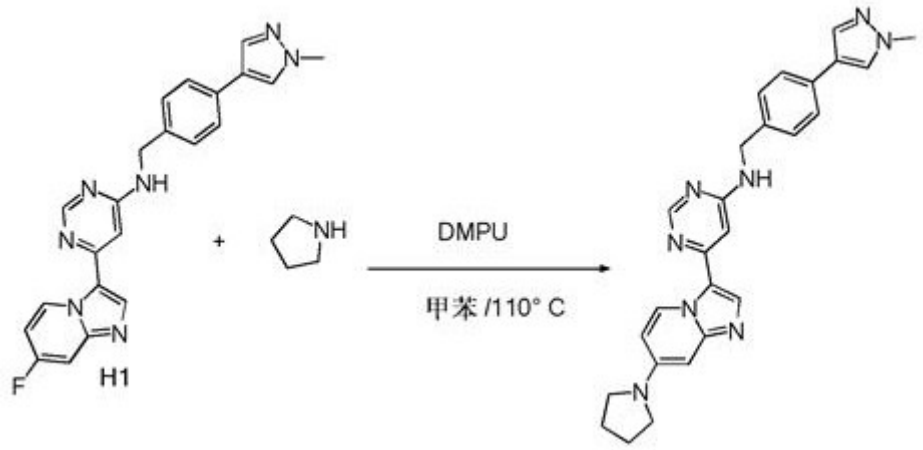
[1552] 

[1553] 从H2;白色固体;HPLC/MS $[M+H]^+$ 496。

[1554] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.06 - 6.75 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.14 (d, J = 14.5 Hz, 5H), 2.71 (s, 1H), 2.30 (s, 2H), 1.95 (d, J = 55.5 Hz, 3H), 1.52 (s, 1H)。

[1555] 实施例19

[1556] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-吡咯烷-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(“A177”)的合成

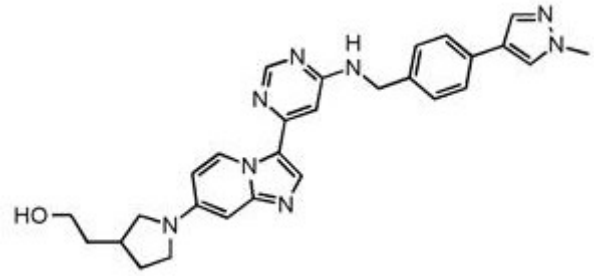
[1557] 

[1558] 向6-{7-氟咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(H1) (79.9 mg, 0.20 mmol)在甲苯(3 ml)中的悬浮液中加入吡咯烷(21.3 mg, 0.30 mmol)和1,3-二甲基-1,3-二嗪烷-2-酮(二甲基丙烯脲, DMPU, 77 mg, 0.60 mmol)并将反应混合物在110℃搅拌16小时。使反应混合物达到室温并在真空下蒸发。将残余物在硅胶柱上色谱分离,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱液,以得到作为黄色固体的N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(吡咯烷-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺;熔点241 - 242℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 451。

[1559] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 4H), 2.06 - 1.91 (m, 4H)。

[1560] 类似地制备以下化合物:

[1561] 2-[1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯烷-3-基]-乙醇("A178")

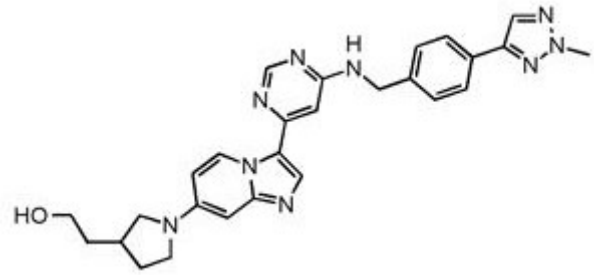
[1562] 

[1563] 从H1;白色固体;熔点251 - 252℃;HPLC/MS(B) 0.720 min, $[M+H]^+$ 495。

[1564] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 - 3.47 (m, 3H), 3.43 (td, J = 9.2, 8.3, 3.0 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 9.6, 7.4 Hz, 1H), 3.00 -

2.94 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 1.72 - 1.53 (m, 3H)。

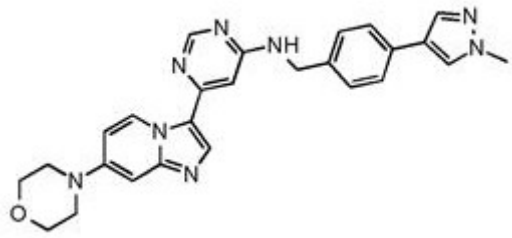
[1565] 2-[1-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯烷-3-基]-乙醇(“A179”)

[1566] 

[1567] 从H2;淡棕色固体;熔点200 - 201℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 496。

[1568] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.64 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.48 (q, J = 6.7 Hz, 4H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

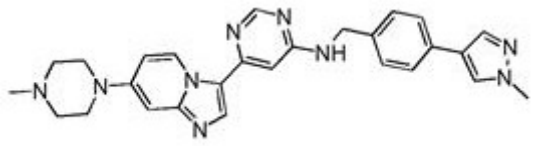
[1569] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-吗啉-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(“A180”)

[1570] 

[1571] 从H1;黄色固体;熔点241 - 242℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 467。

[1572] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 3H), 7.83 - 7.75 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.26 (t, J = 5.0 Hz, 4H)。

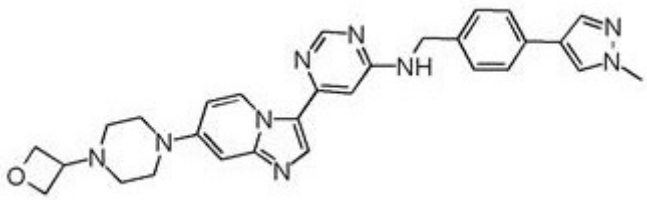
[1573] {6-[7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A181”)

[1574] 

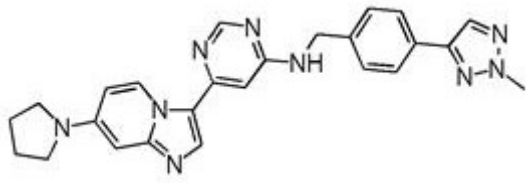
[1575] 从H1;白色固体;熔点252 - 253℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 480。

[1576] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 2H), 4.57 - 4.48 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 4H), 2.48 - 2.45 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)。

[1577] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A230”)

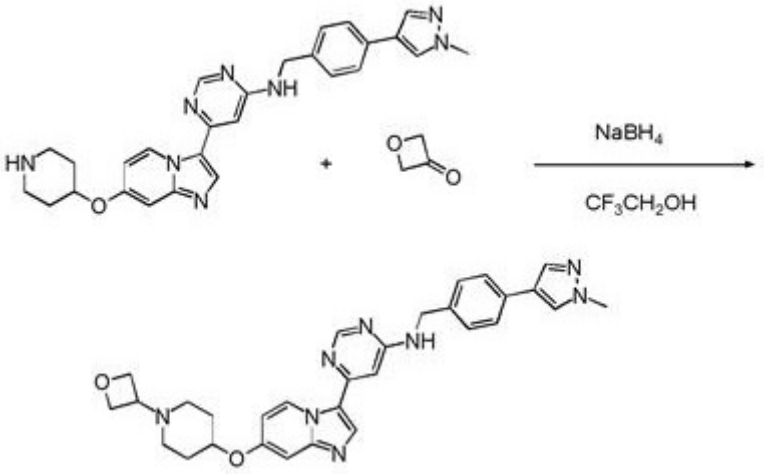
[1578] 

[1579] [4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-[6-(7-吡咯烷-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(“A232”)

[1580] 

[1581] 实施例20

[1582] N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(“A182”)的合成

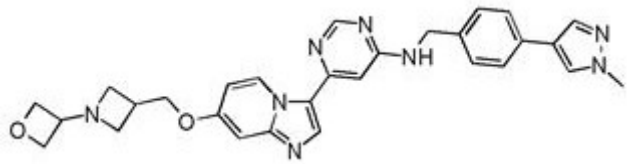
[1583] 

[1584] 从“A164”;灰白色固体;HPLC/MS(B) 0.635 min, $[M+H]^+$ 537。

[1585] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.60 (tt, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.43 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.70 (dtt, J = 12.3, 8.6, 3.5 Hz, 2H)。

[1586] 类似地制备以下化合物:

[1587] N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-(7-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基]甲氧基}咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(“A183”)

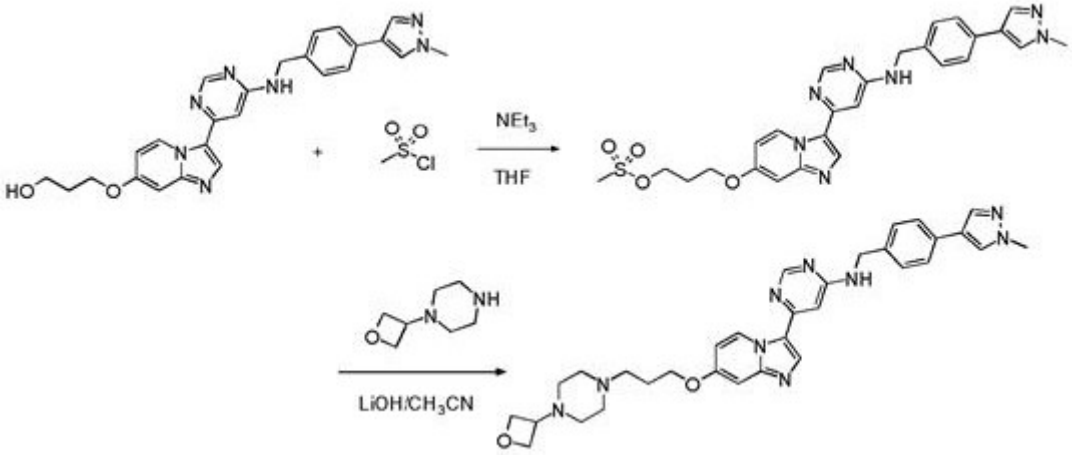
[1588] 

[1589] 从“A167”;灰白色粉末;UPLC/MS 0.367 min, $[M+H]^+$ 523。

[1590] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 5H), 4.39 (dd, J = 6.4, 5.3 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (tt, J = 6.8, 5.2 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.10 (dd, J = 7.1, 5.8 Hz, 2H), 2.89 (tt, J = 7.6, 6.0 Hz, 1H)。

[1591] 实施例21

[1592] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(“A184”)的合成

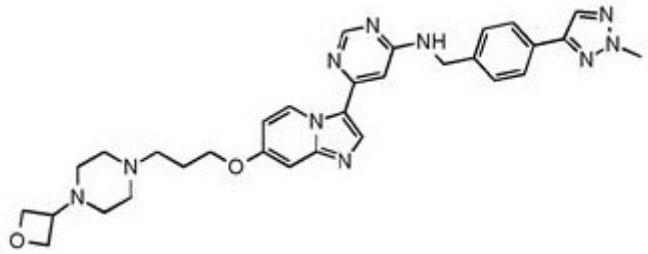
[1593] 

[1594] 从“A131”;黄色固体;熔点300 - 301℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 580。

[1595] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 4H), 4.41 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.38 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 2.49 - 2.39 (m, 6H), 2.27 (bs, 4H), 1.91 (p, J = 6.6 Hz, 2H)。

[1596] 类似地制备以下化合物:

[1597] [4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(“A185”)

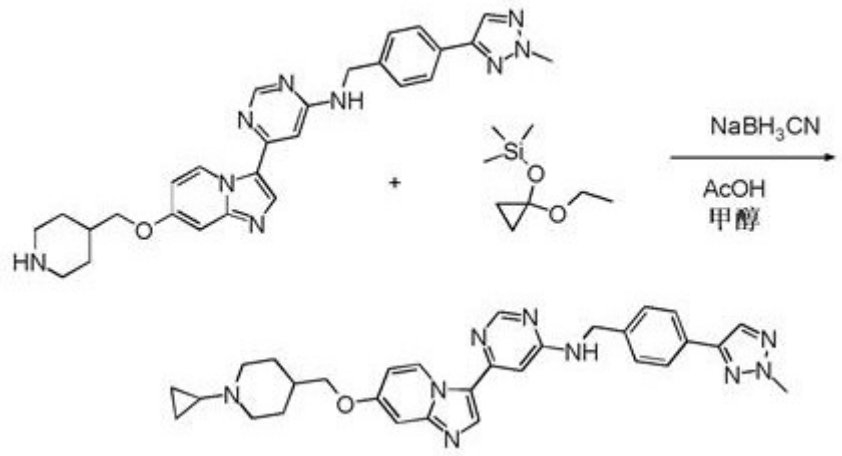
[1598] 

[1599] 从“A134”;白色固体;熔点225 – 226℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 581。

[1600] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.89 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.10 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.37 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 6H), 2.25 (s, 4H), 1.89 (t, J = 6.7 Hz, 2H)。

[1601] 实施例22

[1602] {6-[7-(1-环丙基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A186”)的合成

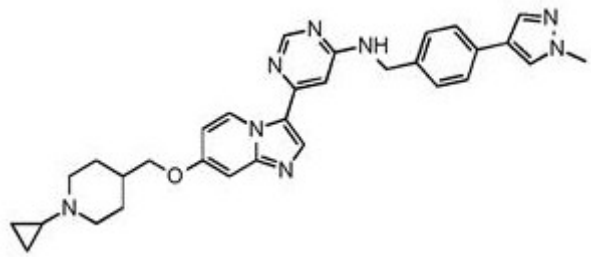
[1603] 

[1604] 从“A165”;白色固体;熔点238 – 240℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 536。

[1605] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 ppm) 9.73 – 9.63 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 – 8.09 (m, 2H), 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 – 6.75 (m, 1H), 4.63 – 4.54 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.97 – 3.89 (m, 2H), 3.00 – 2.90 (m, 2H), 2.22 – 2.10 (m, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 3H), 1.61 – 1.55 (m, 1H), 1.26 (s, 1H), 1.24 – 1.17 (m, 2H), 0.43 – 0.36 (m, 2H), 0.31 – 0.24 (m, 2H)。

[1606] 类似地制备以下化合物:

[1607] {6-[7-(1-环丙基-哌啶-4-基甲氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A187”)

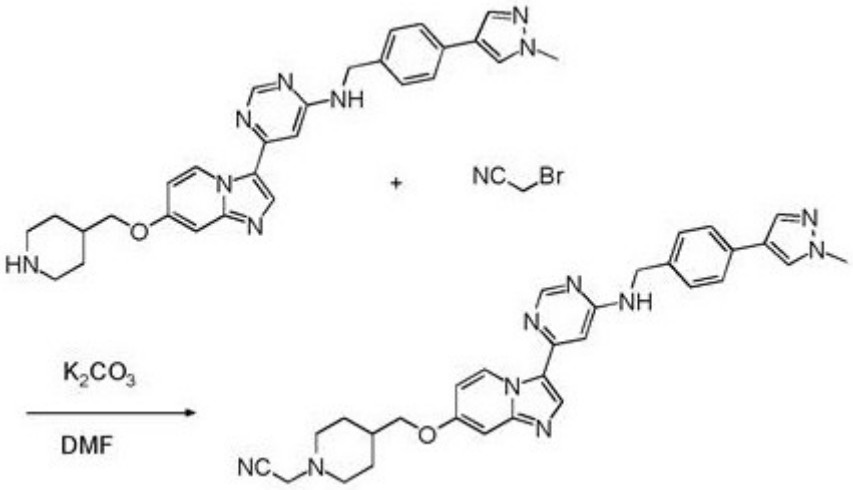
[1608] 

[1609] 从“A166”;白色固体;熔点236 – 238℃;HPLC/MS [M+H]$^+$ 535。

[1610] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 – 9.66 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 – 8.05 (m, 2H), 7.89 – 7.78 (m, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.90 – 6.85 (m, 1H), 6.83 – 6.76 (m, 1H), 4.59 – 4.44 (m, 2H), 3.97 – 3.89 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.00 – 2.89 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 3H), 1.61 – 1.53 (m, 1H), 1.27 – 1.18 (m, 2H), 0.44 – 0.36 (m, 2H), 0.29 – 0.23 (m, 2H)。

[1611] 实施例23

[1612] [4-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基)-哌啶-1-基]-乙腈(“A188”)的合成

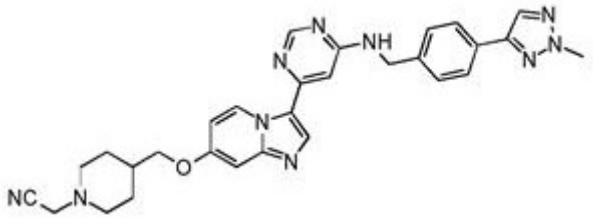
[1613] 

[1614] 从“A166”;白色固体;熔点211 – 212℃;HPLC/MS [M+H]$^+$ 534。

[1615] $_1$H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 – 8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 2H), 3.96 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.83 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 12.7 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 13.0 Hz, 2H)。

[1616] 类似地制备以下化合物:

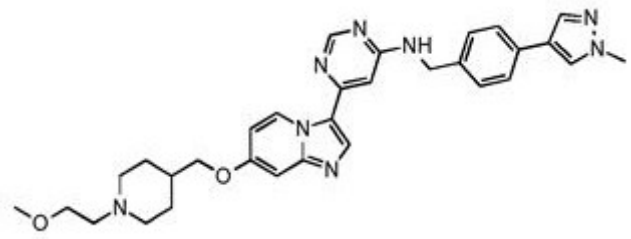
[1617] [4-(3-{6-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基)-哌啶-1-基]-乙腈(“A189”)

[1618] 

[1619] 从“A165”;白色固体;熔点265 – 266℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 535。

[1620] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.94 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.82 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 12.9 Hz, 2H)

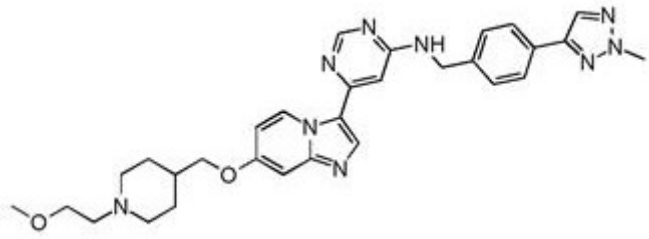
[1621] [4-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基)-哌啶-1-基]-乙腈(“A190”)

[1622] 

[1623] 从“A166”和1-溴-2-甲氧基乙烷;白色固体;熔点255 – 256℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 553。

[1624] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 – 8.11 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.66 – 4.48 (m, 2H), 3.94 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.42 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.96 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.41 – 1.25 (m, 2H)。

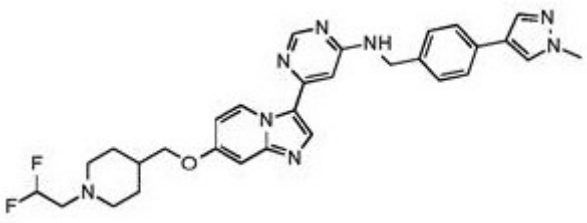
[1625] (6-{7-[1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A191”)

[1626] 

[1627] 从“A165”和1-溴-2-甲氧基乙烷;白色固体;熔点270 – 271℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 554。

[1628] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.89 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.97 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 11.9 Hz, 2H)

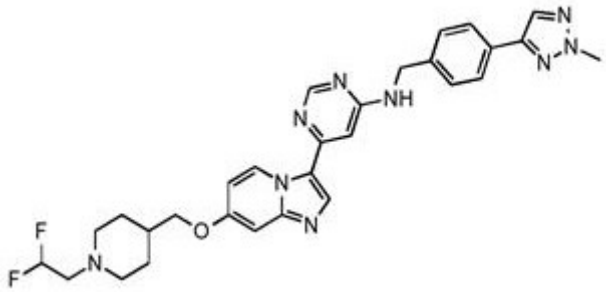
[1629] (6-{7-[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A192”)

[1630] 

[1631] 从“A166”和1,1-二氟-2-碘乙烷;白色固体;熔点215 – 216℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 559。

[1632] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (d, J = 18.3 Hz, 2H), 7.89 – 7.76 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 6.11 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.75 – 2.62 (m, 2H), 2.15 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 1.32 (q, J = 11.3 Hz, 2H)。

[1633] (6-{7-[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基甲氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A193”)

[1634] 

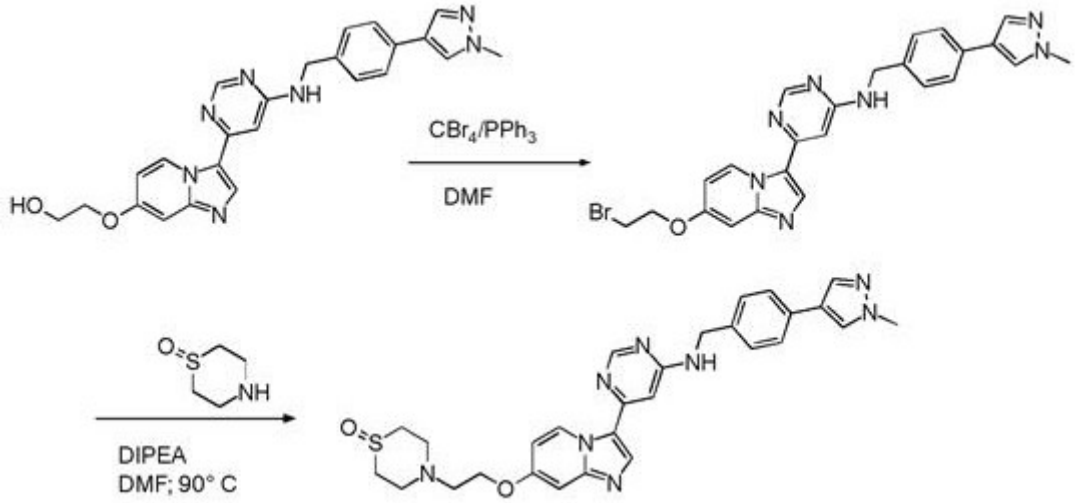
[1635] 从“A165”和1,1-二氟-2-碘乙烷;白色固体;熔点255 – 256℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 560。

[1636] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 6.14 – 5.88 (m, 1H), 4.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.93 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.69

(td, J = 15.6, 4.3 Hz, 2H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 1.73 (d, J = 11.4 Hz, 3H), 1.40 - 1.27 (m, 2H)

[1637] 实施例24

[1638] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(1-氧代-114-硫代吗啉-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(“A194”)的合成

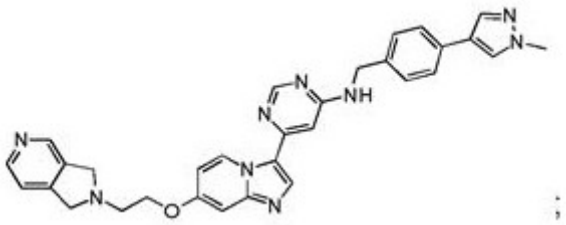
[1639] 

[1640] 从“A172”;向2-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)乙烷-1-醇(10.0 g, 22.6 mmol)在DMF (150 ml)中的悬浮液中加入三苯基膦(8.91 g, 34.0 mmol)。然后在搅拌下在20 min中逐份加入四溴化碳(11.27 g, 34.0 mmol),同时在冷水浴中冷却混合物。将反应混合物在室温搅拌18小时。在减压下除去溶剂。将残余物与乙醚和乙酸乙酯一起研磨。将得到的固体在硅胶柱上色谱分离,用甲醇/氯仿作为洗脱液,以得到作为白色固体的6-[7-(2-溴乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺。

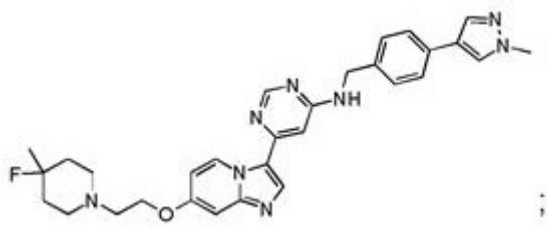
[1641] 给反应小瓶装入6-[7-(2-溴乙氧基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(50.0 mg, 0.1 mmol)、对应的胺(0.2 mmol)和DMF (0.3 ml),并将混合物在90℃加热18小时。使反应混合物达到室温和蒸发。将残余物通过制备型HPLC纯化,用甲醇/氨水作为洗脱液。

[1642] 类似地制备以下化合物:

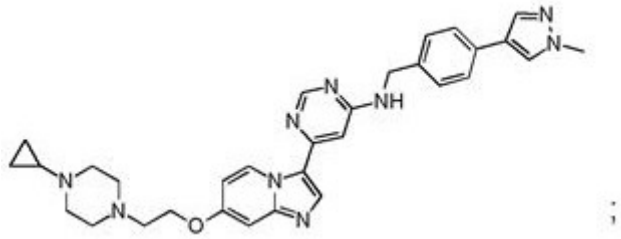
[1643] (6-{7-[2-(1,3-二氢-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A195”)

[1644] 

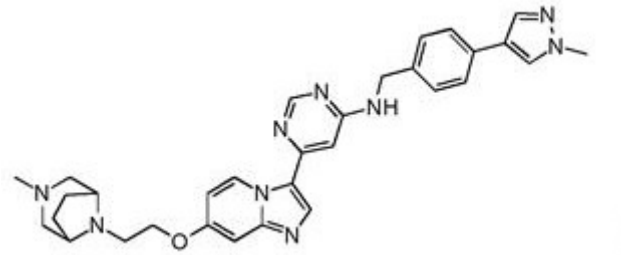
[1645] (6-{7-[2-(4-氟-4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A196”)

[1646] ;

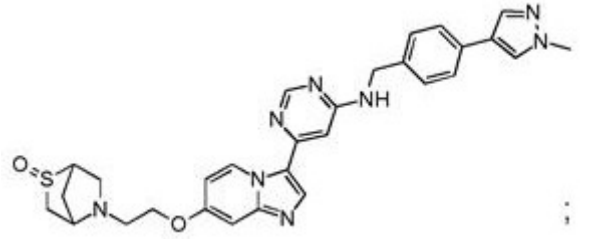
[1647] (6-{7-[2-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A197”)

[1648] ;

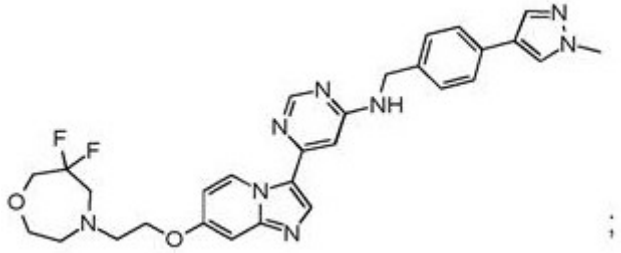
[1649] (6-{7-[2-(3-甲基-3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛-8-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A198”)

[1650] ;

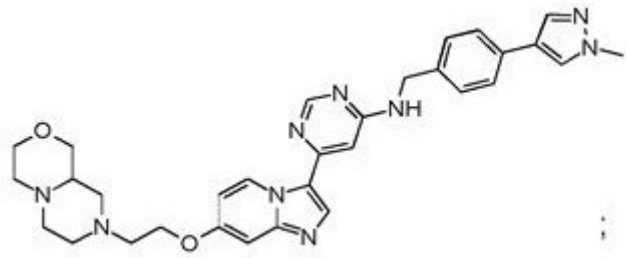
[1651] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(2-氧代-214-硫杂-5-氮杂-二环[2.2.1]庚-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(“A199”)

[1652] ;

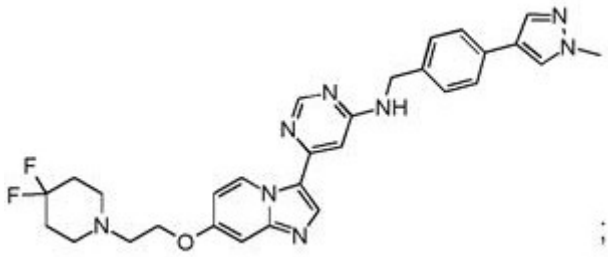
[1653] (6-{7-[2-(6,6-二氟-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A200”)

[1654] ;

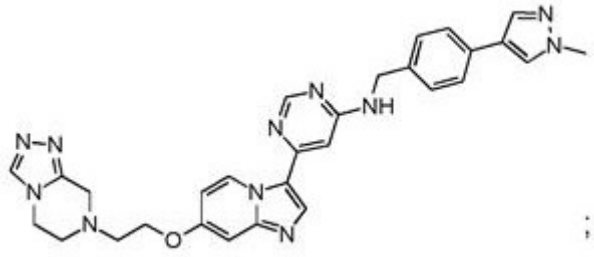
[1655] (6-{7-[2-(六氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A201”)

[1656] 

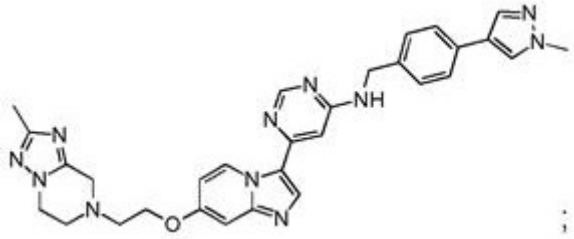
[1657] (6-{7-[2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A202”)

[1658] 

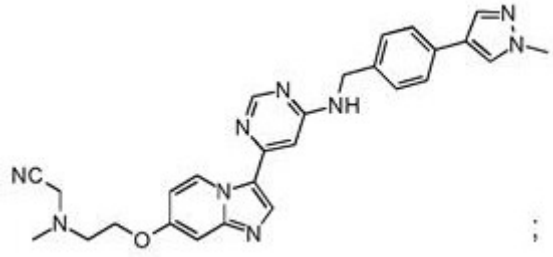
[1659] (6-{7-[2-(5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A203”)

[1660] 

[1661] (6-{7-[2-(2-甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A204”)

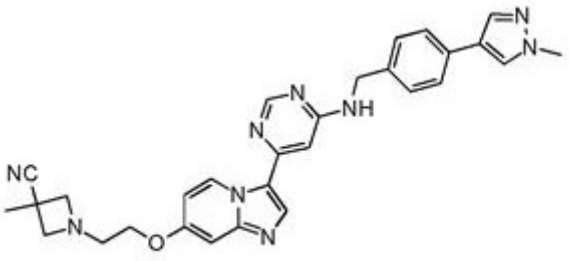
[1662] 

[1663] {甲基-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-氨基}-乙腈(“A205”)

[1664] 

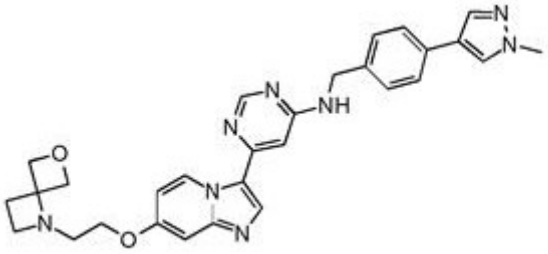
[1665] [3-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑

并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-氮杂环丁烷-3-甲腈(“A206”)

[1666] 

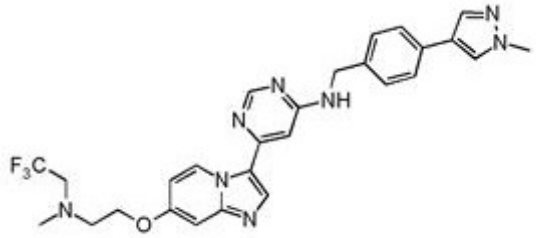
;

[1667] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[2-(6-氧杂-1-氮杂-螺[3.3]庚-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(“A207”)

[1668] 

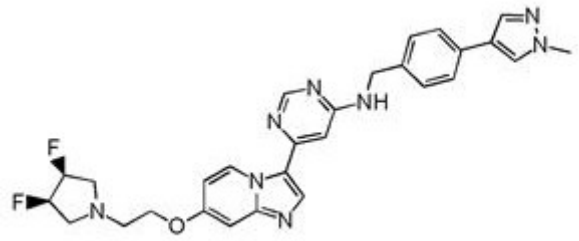
;

[1669] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-{2-[甲基-(2,2,2-三氟-乙基)-氨基]-乙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-胺(“A208”)

[1670] 

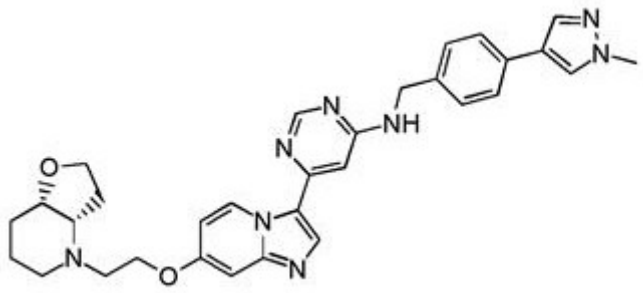
;

[1671] (6-{7-[2-((3S,4R)-3,4-二氟-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A209”)

[1672] 

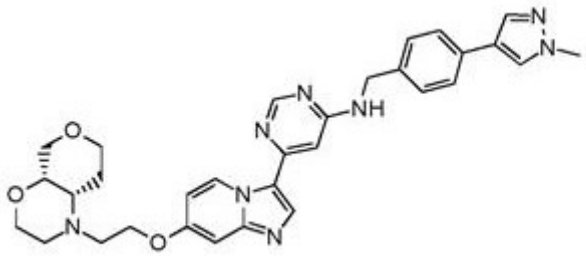
;

[1673] (6-{7-[(3aS,7aS)-2-(六氢-呋喃并[3,2-b]吡啶-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A210”)

[1674] 

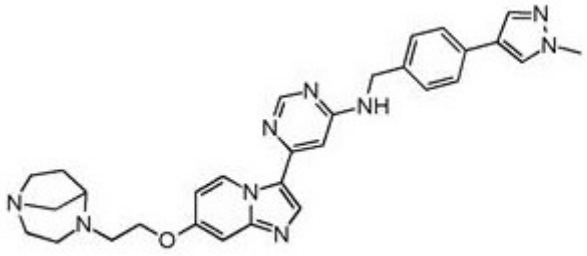
;

[1675] (6-{7-[(4aS,8aS)-2-(六氢-吡嗪并[3,4-b][1,4]噁嗪-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A211”)

[1676] 

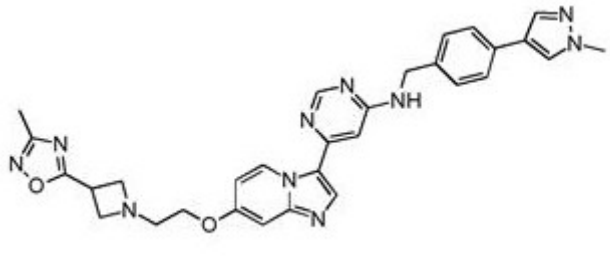
;

[1677] (6-{7-[2-(1,4-二氮杂-二环[3.2.1]辛-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A212”)

[1678] 

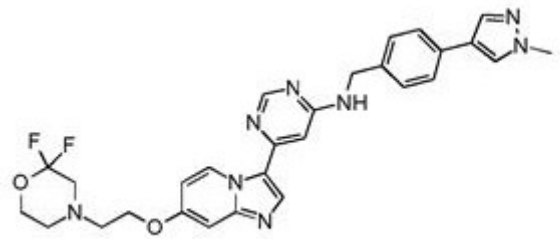
;

[1679] [6-(7-{2-[3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-氮杂环丁烷-1-基]-乙氧基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A213”)

[1680] 

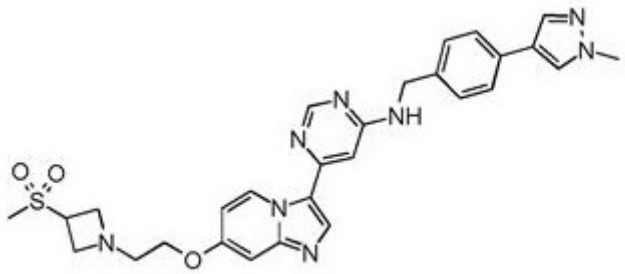
;

[1681] (6-{7-[2-(2,2-二氟-吗啉-4-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A214”)

[1682] 

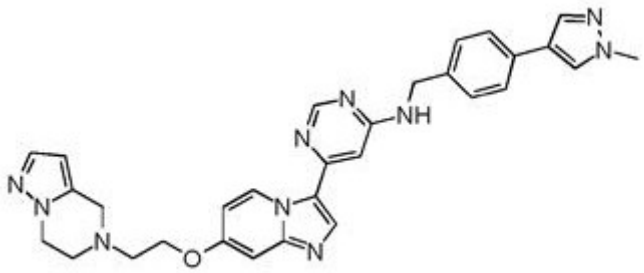
;

[1683] (6-{7-[2-(3-甲磺酰基-氮杂环丁烷-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A215”)

[1684] 

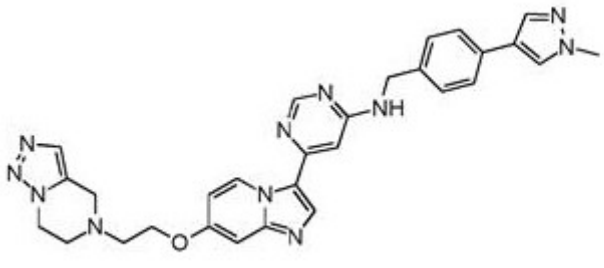
;

[1685] (6-{7-[2-(6,7-二氢-4H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A216”)

[1686] 

;

[1687] (6-{7-[2-(6,7-二氢-4H-[1,2,3]三唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A217”)

[1688] 

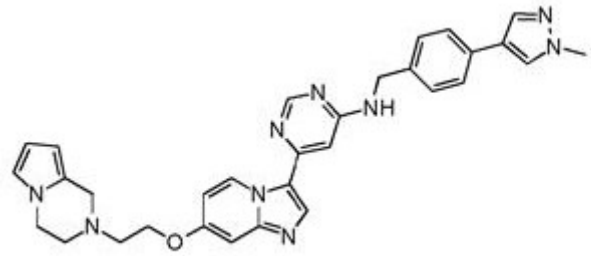
;

[1689] 浅棕色固体;HPLC/MS(B): 1.18 min $[M+H]^+$ = 548。

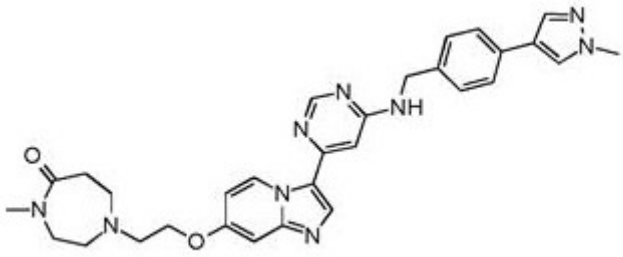
[1690] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.73 - 9.65 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.37 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.09 (dd,

J = 6.2, 5.0 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 5.5 Hz, 2H)。

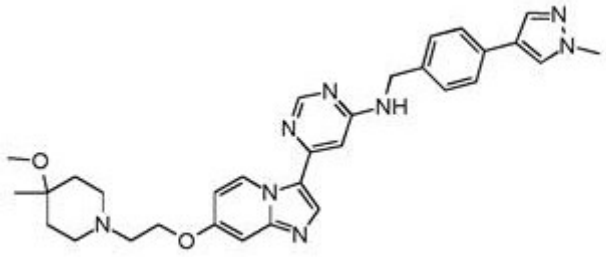
[1691] (6-{7-[2-(3,4-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A218”)

[1692] ;

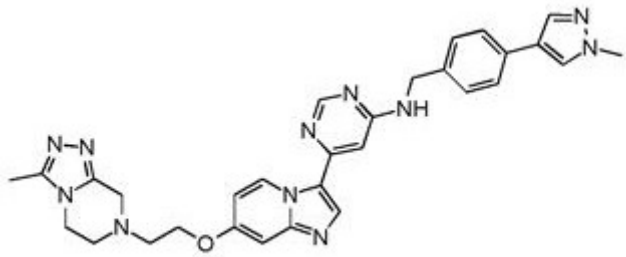
[1693] 4-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-[1,4]二氮杂环庚烷-5-酮(“A219”)

[1694] ;

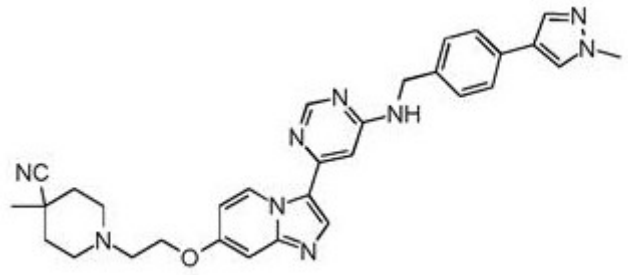
[1695] (6-{7-[2-(4-甲氧基-4-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A220”)

[1696] ;

[1697] (6-{7-[2-(3-甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-乙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A221”)

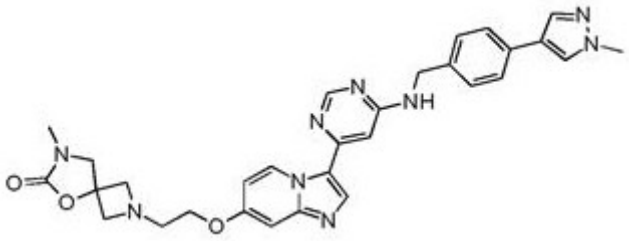
[1698] ;

[1699] 4-甲基-1-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-哌啶-4-甲腈(“A222”)

[1700] 

;

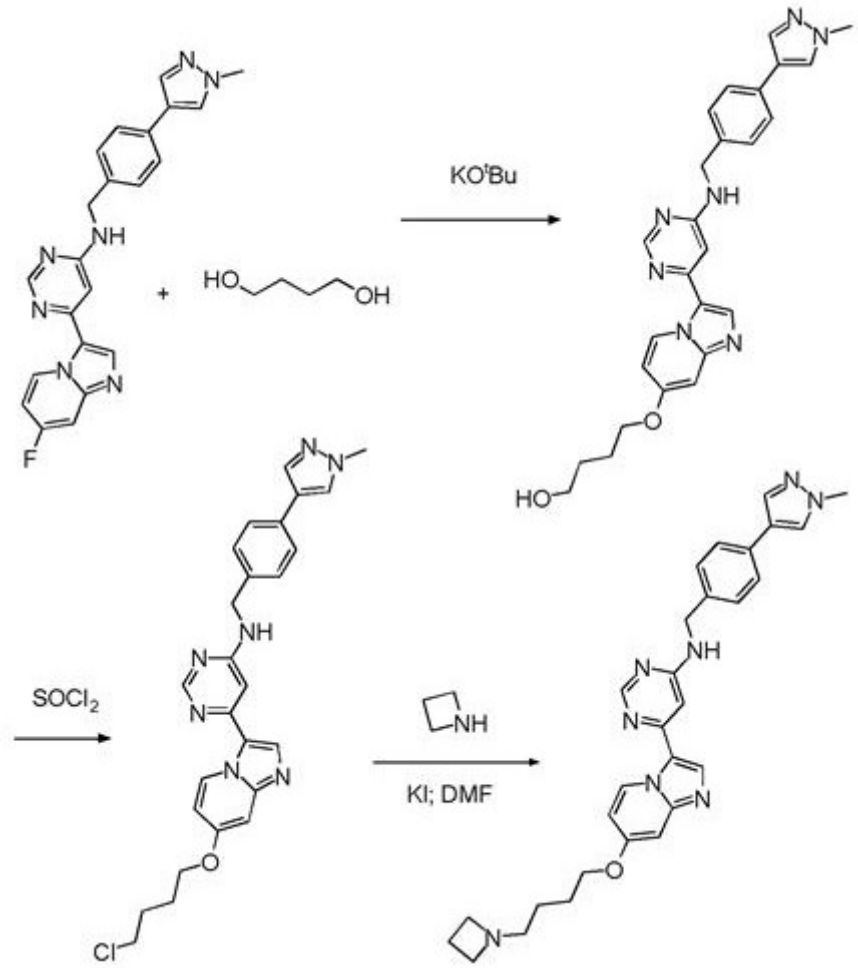
[1701] 7-甲基-2-[2-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基)-乙基]-5-氧杂-2,7-二氮杂-螺[3.4]辛烷-6-酮(“A248”)

[1702] 

。

[1703] 实施例25

[1704] {6-[7-(4-氮杂环丁烷-1-基-丁氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A225”)的合成

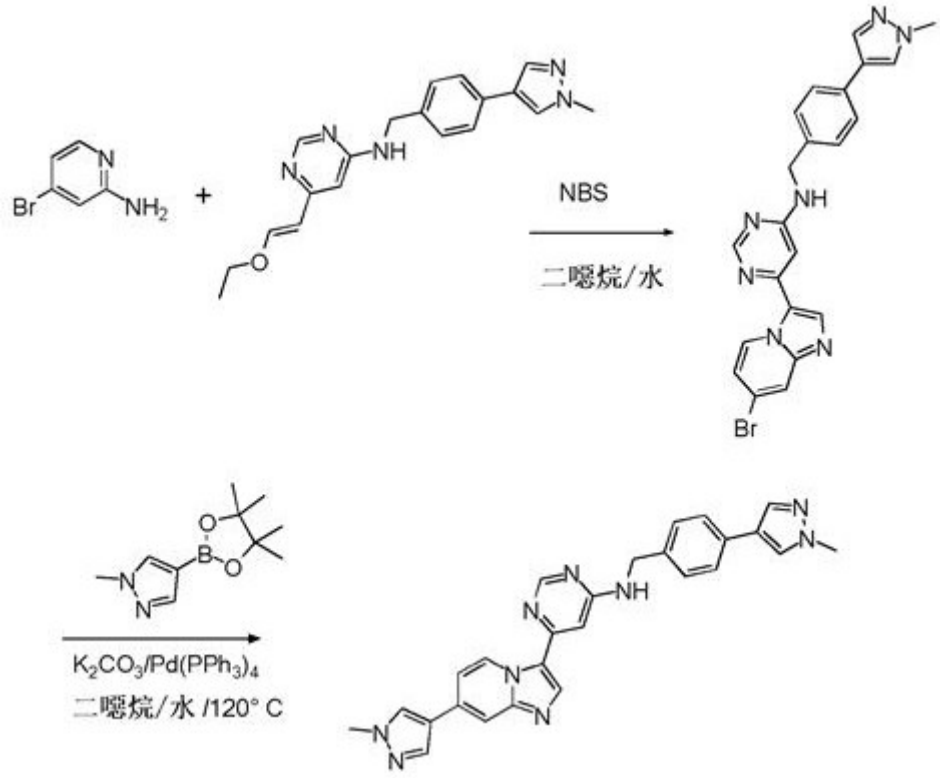
[1705] 

[1706] 白色固体;熔点187 - 195℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 509。

[1707] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 19.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.05 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.06 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.36 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.92 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.73 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.40 (q, J = 7.3 Hz, 2H)。

[1708] 实施例26

[1709] 6-[7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A226”)的合成

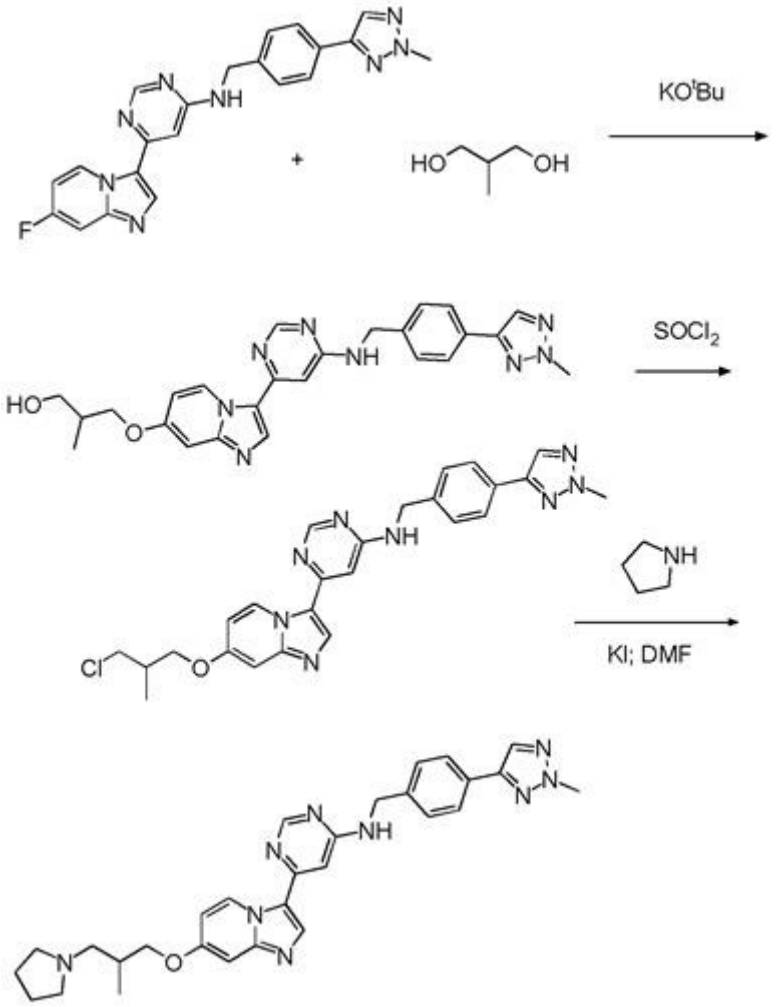
[1710] 

[1711] 黄色固体;HPLC/MS(B) 0.741 min, $[M+H]^+$ 462。

[1712] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.77 (dd, J = 7.3, 0.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.89 – 7.85 (m, 2H), 7.80 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 3H), 7.38 – 7.30 (m, 4H), 6.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

[1713] 实施例27

[1714] {6-[7-(2-甲基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A227”)的合成

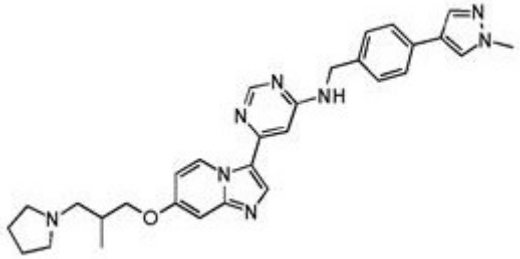
[1715] 

[1716] 白色固体;熔点230 - 231℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 524。

[1717] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.04 (dd, J = 9.7, 4.7 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 1.69 (s, 4H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

[1718] 类似地制备以下化合物

[1719] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-甲基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A235”)

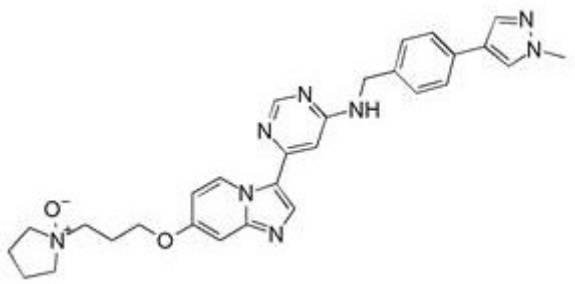
[1720] 

[1721] 白色固体;熔点217 - 220℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 523。

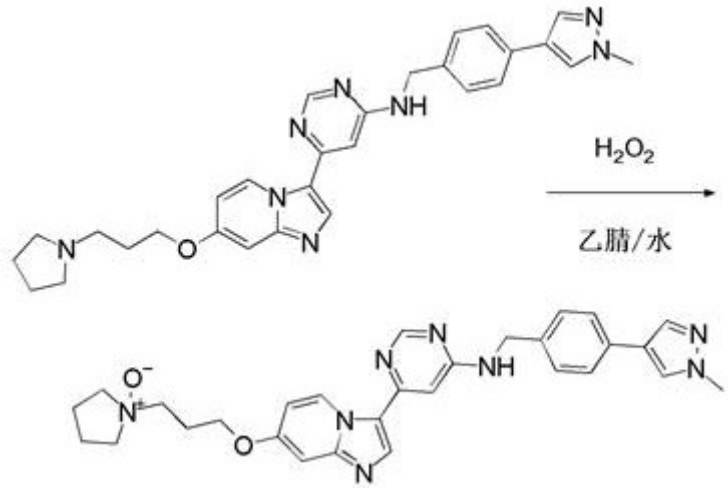
[1722] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 9.6, 4.7 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 9.6, 6.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 2.43 (s, 4H), 2.29 (dd, J = 11.9, 7.3 Hz, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

[1723] 实施例28

[1724] 1-[3-({3-[6-({[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}氨基)嘧啶-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}氧基)丙基]吡咯烷-1-鎓-1-醇化物(“A228”)的合成

[1725] 

[1726] 从“A75”

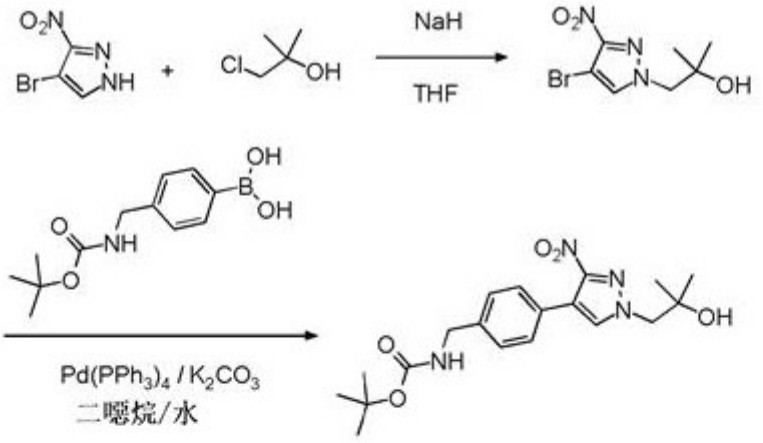
[1727] 

[1728] 灰白色固体;HPLC/MS(B) 0.651 min, $[M+2H]^{2+}$/2 263。

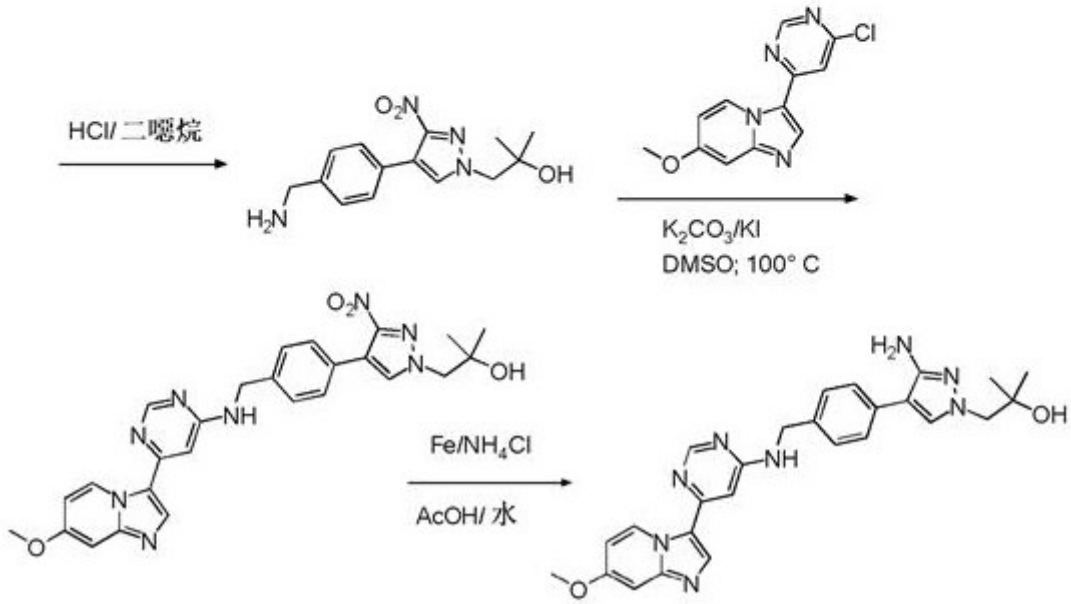
[1729] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 3.34 - 3.29 (m, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H)。

[1730] 实施例29

[1731] 1-[3-氨基-4-(4-{[6-(7-甲氧基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基}-苯基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙烷-2-醇(“A229”)的合成



[1732]

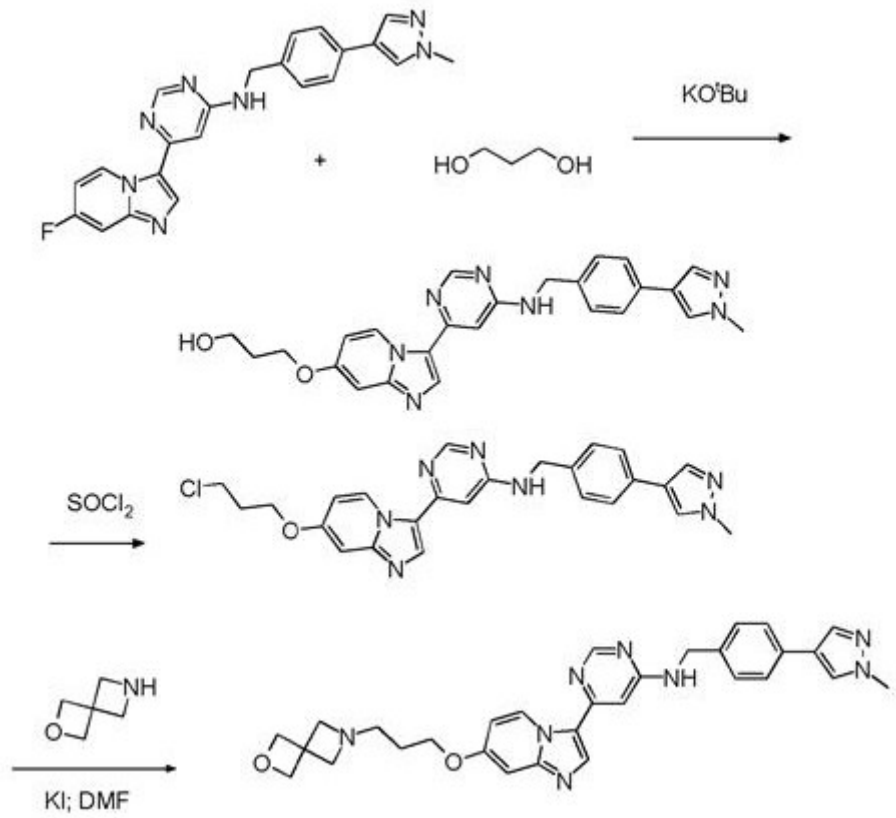


[1733] 白色固体;熔点298 - 299℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 485。

[1734] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 1.14 (s, 1H), 1.06 (s, 6H)。

[1735] 实施例30

[1736] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(“A238”)的合成

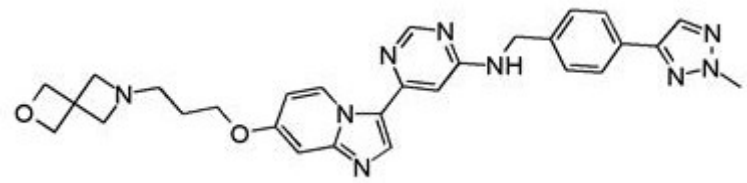
[1737] 

[1738] 白色固体;熔点175 - 180℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 537。

[1739] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 7.87 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 6H), 4.05 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H)。

[1740] 类似地制备以下化合物:

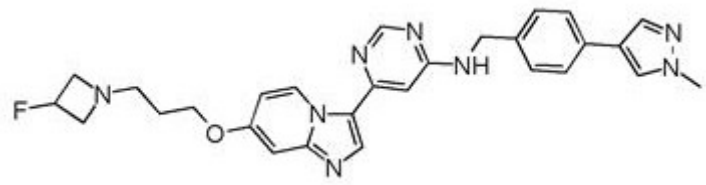
[1741] [4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(“A239”)

[1742] 

[1743] 白色固体;熔点230 - 231℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 538。

[1744] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 6H), 4.16 (s, 3H), 4.05 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H)。

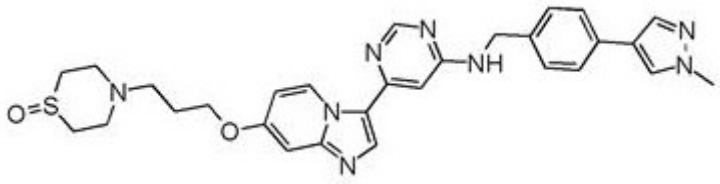
[1745] (6-{7-[3-(3-氟-氮杂环丁烷-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A240”)

[1746] 

[1747] 白色固体;熔点190 - 195℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 513。

[1748] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, J = 18.3 Hz, 2H), 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 5.22 - 5.00 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.07 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.14 - 2.95 (m, 2H), 2.57 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H)。

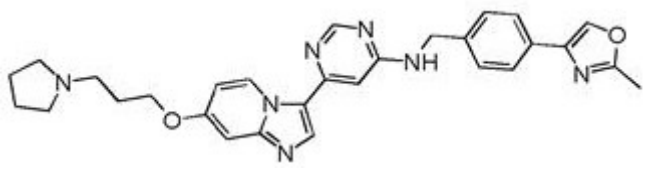
[1749] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-(6-{7-[3-(1-氧代-114-硫代吗啉-4-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-胺(“A241”)

[1750] 

[1751] 白色固体;熔点211 - 215℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 557。

[1752] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, J = 19.6 Hz, 2H), 7.87 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.11 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.86 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 2.76 - 2.58 (m, 4H), 2.53 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.21 (s, 1H)。

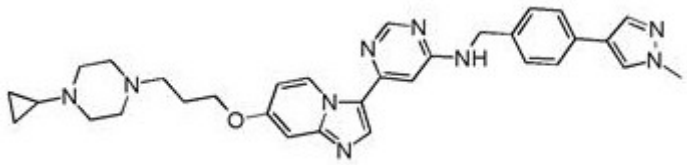
[1753] [4-(2-甲基-噁唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A242”)

[1754] 

[1755] 从中间体H4;白色固体;熔点288 - 289℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 510。

[1756] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 7.90 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.12 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 7H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 4H)。

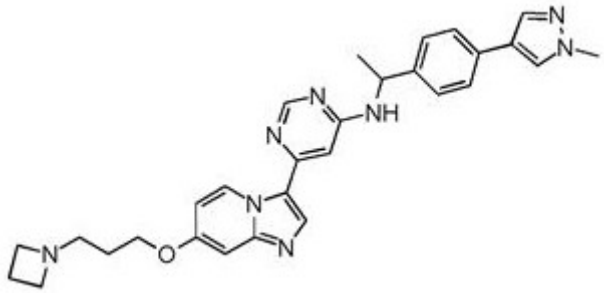
[1757] (6-{7-[3-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺(“A243”)

[1758] 

[1759] 淡黄色固体;熔点215 - 219℃;HPLC/MS [M+H]$^+$ 564。

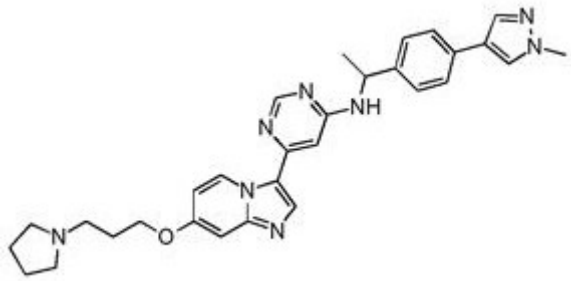
[1760] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, J = 19.4 Hz, 2H), 7.86 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.38 (dd, J = 17.6, 10.4 Hz, 6H), 1.89 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.55 (dq, J = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 0.36 (dt, J = 6.0, 2.9 Hz, 2H), 0.28 - 0.19 (m, 2H)。

[1761] {6-[7-(3-氮杂环丁烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-乙基}-胺(“A249”)

[1762] 

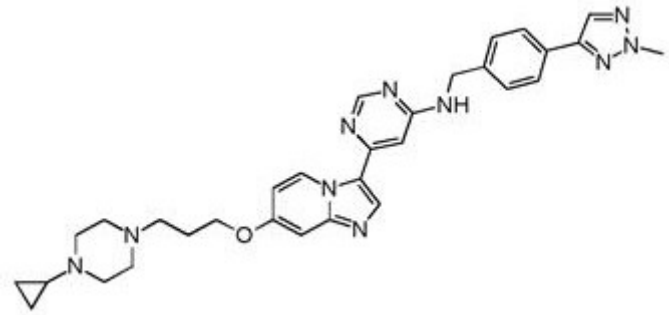
[1763] 从H5;白色固体;HPLC/MS [M+H]$^+$ 509。

[1764] {1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-乙基}-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A250”)

[1765] 

[1766] 从H5;白色固体;HPLC/MS [M+H]$^+$ 523。

[1767] (6-{7-[3-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}-嘧啶-4-基)-[4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-胺(“A253”)

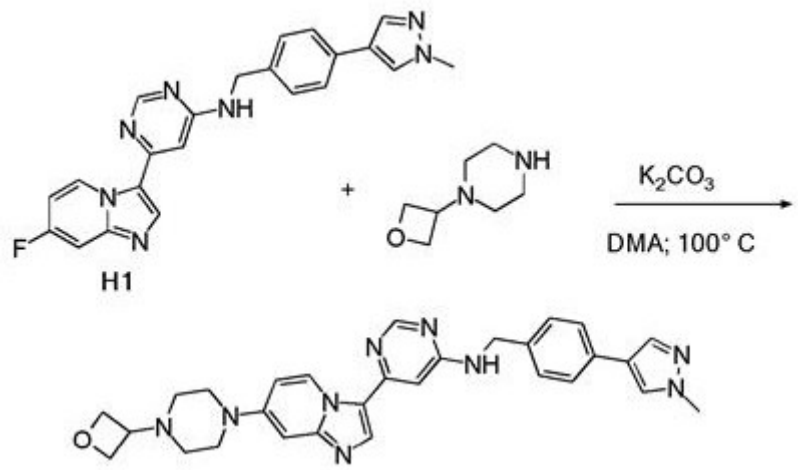
[1768] 

[1769] 从H2;淡黄色固体;熔点225 - 226℃;HPLC/MS [M+H]$^+$ 565。

[1770] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.91 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.38 (dd, J = 17.3, 10.2 Hz, 6H), 1.88 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.55 (tt, J = 6.5, 3.5 Hz, 1H), 0.36 (dt, J = 6.1, 2.8 Hz, 2H), 0.33 - 0.19 (m, 2H)。

[1771] 实施例31

[1772] [4-(2-甲基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(4-氧杂环丁烷-3-基-哌嗪-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A244”)的合成

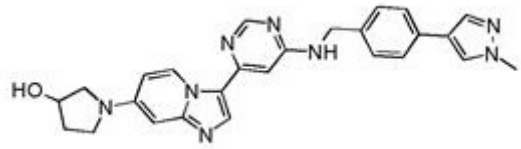
[1773] 

[1774] 白色固体;熔点300℃;HPLC/MS [M+H]$^+$ 523。

[1775] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 2H), 4.56 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.44 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 5.4 Hz, 4H)

[1776] 类似地制备以下化合物:

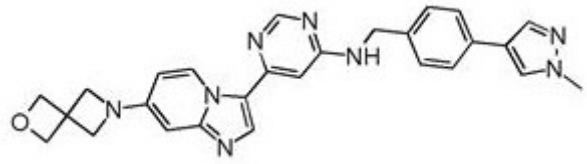
[1777] 1-(3-{6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基氨基]-嘧啶-4-基}-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-吡咯烷-3-醇(“A245”)

[1778] 

[1779] 白色固体;熔点282 - 283℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 467。

[1780] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 2H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (dd, J = 10.6, 4.7 Hz, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.91 (m, 1H)。

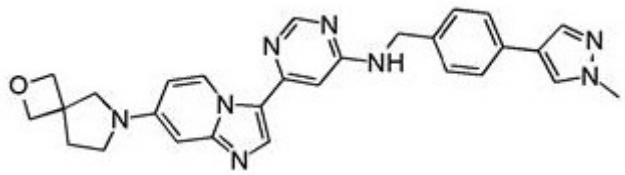
[1781] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A246”)

[1782] 

[1783] 白色固体;熔点292 - 293℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 479。

[1784] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.47 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 4H), 4.56 - 4.47 (m, 2H), 4.12 (s, 4H), 3.84 (s, 3H)。

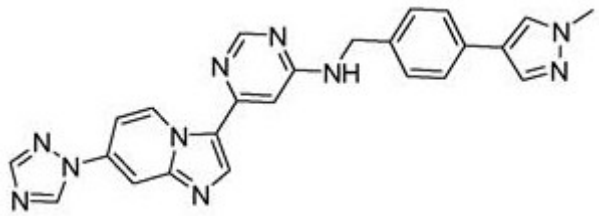
[1785] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.4]辛-6-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(“A247”)

[1786] 

[1787] 白色固体;熔点284 - 285℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 493。

[1788] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.58 - 4.43 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 2.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H)。

[1789] N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-[7-(1H-1,2,4-三唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]嘧啶-4-胺(“A266”)

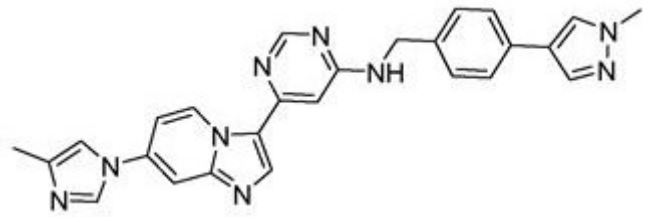
[1790] 

[1791] 从H1;白色固体;熔点272 - 273℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 449。

[1792] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 - 8.28 (m, 2H), 8.20 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。

[1793] 该化合物也可以被称作[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-[6-(7-[1,2,4]三唑-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶(pyridinedin)-3-基)-嘧啶-4-基]-胺。

[1794] 6-[7-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}嘧啶-4-胺(“A267”)

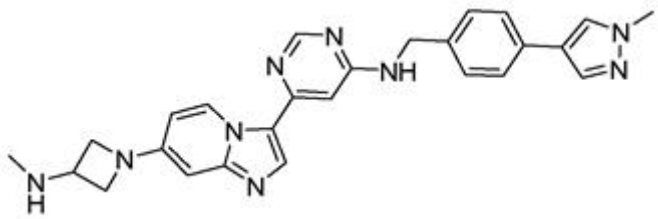
[1795] 

[1796] 从H1;白色固体;熔点268 - 269℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 462。

[1797] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.-5 - 8.30 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.-5 - 7.48 (m, 3H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

[1798] 该化合物也可以被称作{6-[7-(4-甲基-咪唑-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(pyridinedin)-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺。

[1799] N-{[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲基}-6-{7-[3-(甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基}嘧啶-4-胺(“A268”)

[1800] 

[1801] 从H1;白色固体;熔点243 - 244℃;HPLC/MS $[M+H]^+$ 466。

[1802] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 - 8.02 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.45 (dd, J

= 7.6, 2.3 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 3H), 2.25 (s, 3H)。

[1803] 该化合物也可以被称作{6-[7-(3-甲基氨基-氮杂环丁烷-1-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶(pyridinedin)-3-基]-嘧啶-4-基}-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-胺。

[1804] 实施例32

[1805] "A75"的盐:

[1806] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺马来酸盐

[1807] 将2-丙醇(2.5 ml)加入[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(25 mg, 49μmol)中并将悬浮液加热至50℃。将马来酸(6.0 mg, 52μmol)加入悬浮液并将混合物在50℃搅拌30 min。将混合物缓慢地冷却至5℃。通过离心(5 min, 14000 rpm)进行固体/液体分离,并将得到的盐在室温干燥1天,以得到作为白色粉末的[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺马来酸盐。

[1808] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺盐酸盐

[1809] 将THF (2 ml)加入[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(25 mg, 49μmol)中并将悬浮液加热至50℃。将盐酸的水溶液(53μl的1 M溶液, 53μmol)加入悬浮液并将混合物在50℃搅拌30 min。将混合物缓慢地冷却至5℃。通过离心(5 min, 14000 rpm)进行固体/液体分离并将得到的盐在室温干燥1天,以得到作为白色粉末的[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺盐酸盐。

[1810] [4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺磷酸盐

[1811] 将THF (2 ml)加入[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺(25 mg, 49μmol)中并将悬浮液加热至50℃。将磷酸的水溶液(37μl的1.4 M溶液, 53μmol)加入悬浮液中并将混合物在50℃搅拌30 min。将混合物缓慢地冷却至5℃。通过离心(5 min, 14000 rpm)进行固体/液体分离并将得到的盐在室温干燥1天,以得到作为白色粉末的[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苄基]-{6-[7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-嘧啶-4-基}-胺磷酸盐。

[1812] A75盐酸盐:

[1813] IC50 [M] c-Kit (V654A) = 5.8E-09

[1814] IC50 [M] GIST = 2.1E-09。

[1815] 下述实施例涉及药物:

[1816] 实施例A:注射小瓶

[1817] 将100 g式I的活性成分和5 g磷酸氢二钠在3 l重蒸馏水中的溶液使用2 N盐酸调至pH 6.5,无菌过滤,转移进注射小瓶,在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每个注射小瓶含有5 mg活性成分。

[1818] 实施例B:栓剂

[1819] 将20 g式I的活性成分与100 g大豆卵磷脂和1400 g可可脂的混合物熔化,倒入模具中,并将其冷却。每个栓剂含有20 mg活性成分。

[1820] 实施例C:溶液

[1821] 从在940 ml重蒸馏水中的1 g式I的活性成分、9.38 g $NaH_2PO_4 \cdot 2\ H_2O$、28.48 g $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$和0.1 g苯扎氯铵制备溶液。将pH调至6.8,将溶液补足至1 l,并通过辐射灭菌。该溶液可以以滴眼剂的形式使用。

[1822] 实施例D:软膏剂

[1823] 将500 mg式I的活性成分与99.5 g凡士林在无菌条件下混合。

[1824] 实施例E:片剂

[1825] 以常规方式压制1 kg式I的活性成分、4 kg乳糖、1.2 kg马铃薯淀粉、0.2 kg滑石和0.1 kg硬脂酸镁的混合物,使得以每片含有10 mg活性成分的方式得到片剂。

[1826] 实施例F:糖衣片

[1827] 与实施例E类似地压制片剂,并随后以常规方式用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄蓍胶和染料的包衣包覆。

[1828] 实施例G:胶囊剂

[1829] 以使得每个胶囊含有20 mg活性成分的方式,将2 kg式I的活性成分以常规方式引入硬明胶胶囊中。

[1830] 实施例H:安瓿

[1831] 将1 kg式I的活性成分在60 l重蒸馏水中的溶液无菌过滤,转移进安瓿中,在无菌条件下冻干,并在无菌条件下密封。每个安瓿含有10 mg活性成分。