



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104080782 B

(45) 授权公告日 2016. 06. 01

(21) 申请号 201280054930. 4

A61K 31/506(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 09. 12

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

61/533, 601 2011. 09. 12 US

WO 2008140947 A1, 2008. 11. 20,

WO 2006078992 A2, 2006. 07. 27,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 05. 08

审查员 李士坤

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/054900 2012. 09. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/040059 EN 2013. 03. 21

(73) 专利权人 默克专利有限公司

地址 德国达姆施塔特

(72) 发明人 R·蓝 B·R·胡克 X·陈 Y·肖

L·C·德赛尔姆 H·裘 C·尼古

D·班克斯顿 C·C·V·琼斯

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 陈文青

(51) Int. Cl.

C07D 401/14(2006. 01)

权利要求书27页 说明书184页

序列表1页

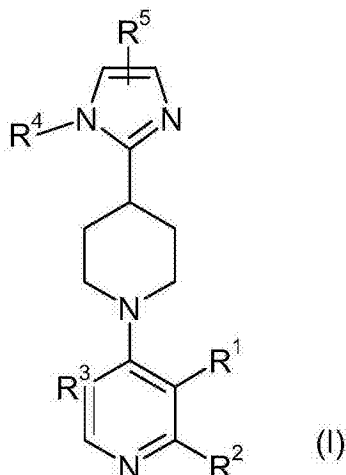
(54) 发明名称

用作激酶活性调节剂的咪唑胺

(57) 摘要

本发明提供了通式(I)和通式(II)所示的新的咪唑胺化合物,它们的制备及其用于治疗过度增殖性疾病诸如癌症的用途。

1. 通式(I)化合物,



其中:

R^1 是Ha1、LA、OH、O(LA)、 NH_2 和/或NH(LA)、 $N(LA)_2$ 、 NO_2 、CN、OCN、SCN、COOH、COO(LA)、CONH₂、CONH(LA)、CON(LA)₂、NHCO(LA)、NHCONH(LA)、NHCONH₂、NHSO₂(LA)、CHO、CO(LA)、SO₂NH₂、SO₂(LA),或者是具有0、1、2、3或4个N、S和/或O原子以及4、5或6、7、8、9或10个骨架原子的单环或二环的脂族或芳族碳环或杂环,所述碳环或杂环可以未被取代或相互独立地被Ha1、LA、OH、O(LA)、 NH_2 和/或NH(LA)、 $N(LA)_2$ 、 NO_2 、CN、OCN、SCN、COOH、COO(LA)、CONH₂、CONH(LA)、CON(LA)₂、NHCO(LA)、NHCONH(LA)、NHCONH₂、NHSO₂(LA)、CHO、CO(LA)、SO₂NH₂、SO₂(LA)和/或SO₂Ha1单取代、二取代或三取代,或者是具有1、2、3、4、5、6、7或8个C原子的无支链的或有支链的直链或环状烷基,所述烷基中1个或2个CH₂基团可以被O原子取代和/或被-NH-、NH(LA)、-CO-、-NHCO-或者-CH=CH-基团所替代,和/或CH基团可以被-N-所替代;

R^2 是H、 NH_2 、NH(LA)、 $N(LA)_2$ 或者NHCO(LA);

R^3 是N或者CH;

R^4 是H、具有1、2、3、4、5、6、7、8或9个C原子的无支链的或有支链的直链烷基或者单环或二环的烷基,其中1个或2个CH₂基团可以被-O-、-NH-所替代,和/或其中1个或2个CH基团可以被-N-所替代,和/或其中1、2或3个H原子可以被Ha1或者OH所替代;

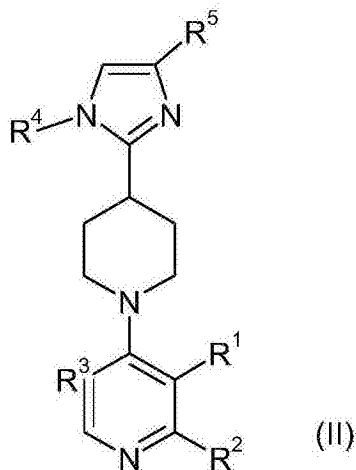
R^5 是具有0、1或2个N、S和/或O原子以及5或6个骨架原子的单环的芳族或脂族碳环或杂环,所述碳环或杂环可以未被取代或相互独立地被Ha1、LA、OH、O(LA)、 NH_2 和/或NH(LA)、 $N(LA)_2$ 、 NO_2 、CN、OCN、SCN、COOH、COO(LA)、CONH₂、CONH(LA)、CON(LA)₂、NHCO(LA)、NHCONH(LA)、NHCONH₂、NHSO₂(LA)、CHO、CO(LA)、SO₂NH₂、SO₂(LA)单取代、二取代或三取代;

Ha1 是F、Cl、Br或者I,以及

LA 是具有1、2、3或4个C原子的无支链的或有支链的饱和或部分不饱和直链烃链,其中1、2或3个H原子可以被Ha1所替代,

及其可药用盐。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物符合通式(II):



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有如通式(I)下标示的含义，及其可药用盐。

3. 如权利要求1或2所述的化合物，其中没有更详细指明的残基具有如权利要求1所述的通式(I)标示下的含义，但其中：

在子通式1中，

R^1 是Ha1、LA、O(LA)、CN、CONH₂，或者是具有0、1或2个N或O原子以及5或6个骨架原子的单环的脂族或芳族碳环或杂环，

在子通式2中，

R^2 是NH₂，

在子通式3中，

R^3 是N，

在子通式4中，

R^4 是具有1、2、3、4、5、6、7、8或9个C原子的无支链的或有支链的直链烷基或者单环烷基，其中1个或2个CH₂基团可以被-O-或-NH-所替代，和/或其中1个或2个CH基团可以被-N-所替代，

在子通式5中，

R^5 是环己基、苯基或吡啶基，它们未被取代或者被Ha1或LA单取代或二取代，

在子通式6中，

R^1 是Ha1、LA、O(LA)、CN、CONH₂，或者是具有0、1或2个N或O原子以及5或6个骨架原子的单环的脂族或芳族碳环或杂环，

R^2 是NH₂，

R^3 是N，

在子通式7中，

R^2 是NH₂，

R^3 是N，

R^4 是具有1、2、3、4、5、6、7、8或9个C原子的无支链的或有支链的直链烷基或者单环烷基，其中1个或2个CH₂基团可以被-O-、-NH-所替代，和/或其中1个或2个CH基团可以被-N-所替代，

在子通式8中，

R^2 是 NH_2 ,

R^3 是N,

R^5 是环己基、苯基或吡啶基,它们未被取代或者被Ha1或LA单取代或二取代,
在子通式9中,

R^1 是Ha1、LA、O(LA)、CN、CONH₂,或者是具有0、1或2个N或O原子以及5或6个骨架原子的
单环的脂族或芳族碳环或杂环,

R^2 是 NH_2 ,

R^3 是N,

R^5 是环己基、苯基或者吡啶基,它们未被取代或者被Ha1或LA单取代或二取代,
在子通式10中,

R^1 是Ha1、LA、O(LA)、CN、CONH₂,或者是具有0、1或2个N或O原子以及5或6个骨架原子的
单环的脂族或芳族碳环或杂环,

R^2 是 NH_2 ,

R^3 是N,

R^4 是具有1、2、3、4、5、6、7、8或9个C原子的无支链的或有支链的直链烷基或者单环烷
基,其中1个或2个 CH_2 基团可以被-O-或-NH-所替代,和/或其中1个或2个CH基团可以被-N-
所替代,

在子通式11中,

R^2 是 NH_2 ,

R^3 是N,

R^4 是具有1、2、3、4、5、6、7、8或9个C原子的无支链的或有支链的直链烷基或者单环烷
基,其中1个或2个 CH_2 基团可以被-O-或-NH-所替代,和/或其中1个或2个CH基团可以被-N-
所替代,

R^5 是环己基、苯基或吡啶基,它们未被取代或者被Ha1或LA单取代或二取代,
在子通式12中,

R^1 是Ha1、LA、O(LA)、CN、CONH₂,或者是具有0、1或2个N或O原子以及5或6个骨架原子的
单环的脂族或芳族碳环或杂环,

R^2 是 NH_2 ,

R^3 是N,

R^4 是具有1、2、3、4、5、6、7、8或9个C原子的无支链的或有支链的直链烷基或者单环烷
基,其中1个或2个 CH_2 基团可以被-O-或-NH-所替代,和/或其中1个或2个CH基团可以被-N-
所替代,

R^5 是环己基、苯基或吡啶基,它们未被取代或者被Ha1或LA单取代或二取代,
在子通式13中,

R^1 是C1、CN、CONH₂、异丙基、异丙基氧基、乙基、乙烯基、乙基氧基,

R^2 是 NH_2 ,

R^3 是N,

在子通式14中,

R^2 是 NH_2 ,

R^3 是N,

R^4 是具有5、6或7个C原子的有支链的单环烷基,其中所述C原子中之3或4个是环原子,且其中1个 CH_2 基团可以被-O-或-NH-所替代,和/或其中1个CH基团可以被-N-所替代,

或者是具有5、6或7个C原子的无支链或有支链的直链烷基,其中1个 CH_2 基团可以被-O-或-NH-所替代,和/或其中1个CH基团可以被-N-所替代,

在子通式15中,

R^2 是 NH_2 ,

R^3 是N,

R^5 是苯基或吡啶基,它们被Ha1对位取代和/或被Ha1或La间位取代,

在子通式16中,

R^1 是Cl、CN、 $CONH_2$ 、异丙基、异丙基氧基、乙基、乙烯基、乙基氧基,

R^2 是 NH_2 ,

R^3 是N,

R^4 是具有5、6或7个C原子的有支链的单环烷基,其中所述C原子中之3或4个是环原子,且其中1个 CH_2 基团可以被-O-或-NH-所替代,和/或其中1个CH基团可以被-N-所替代,

或者是具有5、6或7个C原子的无支链或有支链的直链烷基,其中1个 CH_2 基团可以被-O-或-NH-所替代,和/或其中1个CH基团可以被-N-所替代,

在子通式17中,

R^1 是Cl、CN、 $CONH_2$ 、异丙基、异丙基氧基、乙基、乙烯基、乙基氧基,

R^2 是 NH_2 ,

R^3 是N,

R^5 是苯基或吡啶基,它们被Ha1对位取代和/或被Ha1或La间位取代,

在子通式18中,

R^2 是 NH_2 ,

R^3 是N,

R^4 是具有5、6或7个C原子的有支链的单环烷基,其中所述C原子中之3或4个是环原子,且其中1个 CH_2 基团可以被-O-或-NH-所替代,和/或其中1个CH基团可以被-N-所替代,

或者是具有5、6或7个C原子的无支链或有支链的直链烷基,其中1个 CH_2 基团可以被-O-或-NH-所替代,和/或其中1个CH基团可以被-N-所替代,

R^5 是苯基或吡啶基,它们被Ha1对位取代和/或被Ha1或La间位取代,

在子通式19中,

R^1 是Cl、CN、 $CONH_2$ 、异丙基、异丙基氧基、乙基、乙烯基、乙基氧基,

R^2 是 NH_2 ,

R^3 是N,

R^4 是具有5、6或7个C原子的有支链的单环烷基,其中所述C原子中之3或4个是环原子,且其中1个 CH_2 基团可以被-O-或-NH-所替代,和/或其中1个CH基团可以被-N-所替代,

或者是具有5、6或7个C原子的无支链或有支链的直链烷基,其中1个 CH_2 基团可以被-O-或-NH-所替代,和/或其中1个CH基团可以被-N-所替代,

R^5 是苯基或吡啶基,它们被Ha1对位取代和/或被Ha1或La间位取代,

及其可药用盐。

4. 如权利要求1的化合物,其中所述化合物选自以下组内:

5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“1”)

5-溴-6-{4-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“2”)

5-溴-6-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“3”)

5-溴-4-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶(“4”)

3-溴-4-(4-{4-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)吡啶(“5”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-甲醛(“6”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“7”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“8”)

6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-甲氧基-嘧啶-4-基胺(“9”)

5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“10”)

6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(4-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺(“11”)

6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“12”)

6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-对甲苯基-嘧啶-4-基胺(“13”)

[4-(4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基)-苯基]-甲醇(“14”)

3-(4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基)-苯甲腈(“15”)

6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基胺(“16”)

4-(4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基)-苯甲腈(“17”)

2-(4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基)-苯甲腈(“18”)

6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(6-甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基胺(“19”)

6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(5-甲基-噻吩-2-基)-嘧啶-4-基胺(“20”)

6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-5-苯基-嘧啶-4-基胺(“21”)

5-(3-氟-苯基)-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基胺(“22”)

5-(2-氟苯基)-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基胺(“23”)

5-(2-氯苯基)-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基胺(“24”)

6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-5-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基胺(“25”)

6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-5-(6-哌嗪-1-基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基胺(“26”)

5-(6-氟-吡啶-3-基)-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基胺(“27”)

6'-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-[5,5']联嘧啶-2,4'-二胺(“28”)

6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-5-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-4-基胺(“29”)

5-(3,4-二氟-苯基)-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基胺(“30”)

6'-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-N₂,N₂-二甲基-[5,5']联嘧啶-2,4'-二胺(“31”)

5-(4-氨基甲基-苯基)-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基胺(“32”)

5-(4-甲氧基-苯基)-6-[4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基胺(“33”)

5-(4-甲氧基-苯基)-4-[4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶(“34”)

3-(4-甲氧基苯基)-4-(4-[4-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基]哌啶-1-基)吡啶(“35”)

(4-氨基-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-基)-甲醇(“36”)

4-氨基-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-羧酰胺(“37”)

4-氨基-6-[4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-羧酸酰胺(“38”)

6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-5-吡啶-4-基-嘧啶-4-基胺(“39”)

5-(6-氨基-吡啶-3-基)-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-

哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“40”)

5-溴-4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶(“41”)

5-(4-氟-苯基)-4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶(“42”)

5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“43”)

5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“44”)

(E)-3-(4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基)-丙烯酸甲酯(“45”)

(E)-3-(4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基)-丙烯酰基酰胺(“46”)

6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基胺(“47”)

6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-[5,5']联嘧啶-4-基胺(“48”)

6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(1H-吡啶-5-基)-嘧啶-4-基胺(“49”)

5-(6-氯-吡啶-3-基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“50”)

5-(3-氯-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“51”)

4-(4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基)-2-氟-苯甲腈(“52”)

6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-吡啶-3-基-嘧啶-4-基胺(“53”)

6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-((E)-3-甲氧基-丙烯基)-嘧啶-4-基胺(“54”)

6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(2-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-4-基胺(“55”)

5-溴-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“56”)

5-(4-氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“57”)

5-(2-氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“58”)

5-(3,4-二氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“59”)

6-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-乙烯基-嘧啶-4-基胺(“60”)

5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“61”)

5-(4-氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-哌啶-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“62”)

5-(2-氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-哌啶-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“63”)

5-(3-氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-哌啶-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“64”)

6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-乙烯基-嘧啶-4-基胺(“65”)

6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-哌啶-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“66”)

5-溴-6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“67”)

6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(4-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺(“68”)

6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-吡啶-4-基-嘧啶-4-基胺(“69”)

6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-吡啶-4-基-嘧啶-4-基胺(“70”)

6'-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-[5,5']联嘧啶-2,4'-二胺(“71”)

6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-异丙烯基-嘧啶-4-基胺(“72”)

6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-乙烯基-嘧啶-4-基胺(“73”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“74”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(3-氯-4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“75”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“76”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-环己基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“77”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“78”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(3-氯-4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-

哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“79”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-环己基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“80”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“81”)

6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“82”)

5-(2-环丙基乙基)-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“83”)

6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(2-乙氧基乙基)嘧啶-4-胺(“84”)

(E)-5-(2-环丙基乙烯基)-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“85”)

(E)-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(2-乙氧基乙烯基)嘧啶-4-胺(“86”)

2-(4-(4-氨基-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)苯基)丙-2-醇(“87”)

4-(4-氨基-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(“88”)

4-(4-氨基-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)苯甲酸(“89”)

5-(环戊-1-en-1-基)-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“90”)

5-环丙基-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“91”)

5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“92”)

5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“93”)

6-(4-(1-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“94”)

6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-((乙基(甲基)氨基)甲基)嘧啶-4-胺(“95”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙氧基嘧啶-4-胺(“96”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺(“97”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(“98”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“99”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“100”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“101”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙氧基嘧啶-4-胺(“102”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-胺(“103”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-氯吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“104”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“105”)

5-(2-(1-(6-氨基-5-乙基嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-4-基)-2-氟苯甲酰胺(“106”)

5-(2-(1-(6-氨基-5-乙基嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-4-基)-2-甲氧基苯甲酰胺(“107”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“108”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(异噁唑-4-基)嘧啶-4-胺(“109”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡咯-3-基)嘧啶-4-胺(“110”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“111”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“112”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“113”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙基嘧啶-4-胺(“114”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺(“115”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙氧基嘧啶-4-胺(“116”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙氧基嘧啶-4-胺(“117”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)

- 哌啶-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-胺(“118”)
6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)
哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“119”)
4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-
基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈(“120”)
4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-
基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“121”)
4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-
基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈(“122”)
6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(6-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-
基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“123”)
4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-
基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“124”)
4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪
唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈(“125”)
6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)
哌啶-1-基)-5-溴嘧啶-4-胺(“126”)
5-溴-6-(4-(1-(2-(3-氯丙基)氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-
2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“127”)
4-氨基-6-(4-(1-(2-氨基乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-
1-基)嘧啶-5-羧酸(“128”)
4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(呋喃-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-
1-基)嘧啶-5-腈(“129”)
4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-
1-基)嘧啶-5-腈(“130”)
4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧
啶-5-腈(“131”)
4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(异噁唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌
啶-1-基)嘧啶-5-腈(“132”)
4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(呋喃-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-
1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“133”)
4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-
1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“134”)
4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(异噁唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌
啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“135”)
4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧
啶-5-羧酰胺(“136”)
4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-
1-基)嘧啶-5-腈(“137”)

4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“138”)

6-(4-(1-(2-氨基乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“139”)

4-氨基-6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“140”)

4-氨基-6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-脒(“141”)

4-氨基-6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-脒(“142”)

4-氨基-6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“143”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-胺(“144”)

4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(1H-吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“145”)

(S)-4-氨基-6-(4-(1-(氮杂环丁烷-2-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-脒(“146”)

4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-2-基甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-脒(“147”)

6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-胺(“148”)

(S)-6-(4-(1-(氮杂环丁烷-2-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-胺(“149”)

(S)-4-氨基-6-(4-(1-(氮杂环丁烷-2-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“150”)

6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“151”)

(S)-6-(4-(1-(氮杂环丁烷-2-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“152”)

4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-2-基甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“153”)

4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“154”)

4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-脒(“155”)

4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“156”)

5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-

基)嘧啶-4-胺(“157”)

4-氨基-6-(4-(1-(2-氨基乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈(“158”)

4-氨基-6-(4-(1-(2-氨基乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“159”)

2-(2-(1-(6-氨基-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-1-基)乙醇(“160”)

6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(“161”)

6-(4-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(“162”)

6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(“163”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(“164”)

6-(4-(1-(2-(叔丁基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(“165”)

5-溴-6-(4-(1-(2-(甲基氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“166”)

6-(4-(1-(2-(甲基氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“167”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(异噁唑-4-基)嘧啶-4-胺(“168”)

4-氨基-6-(4-(1-(2-(甲基氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈(“169”)

5-(4,5-二氢异噁唑-4-基)-6-(4-(1-(2-(甲基氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“170”)

5-乙基-6-(4-(1-(2-(甲基氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“171”)

5-氯-6-(4-(1-(2-(甲基氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“172”)

5-氯-6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“173”)

6-(4-(1-(2-(乙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙氧基嘧啶-4-胺(“174”)

6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙氧基嘧啶-4-胺(“175”)

6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙氧基嘧啶-4-胺(“176”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙氧基嘧啶-4-胺(“177”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙氧基嘧啶-4-胺(“178”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-异丙基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“179”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-异丙基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-胺(“180”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-异丙基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-溴嘧啶-4-胺(“181”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-异丙基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙烯基嘧啶-4-胺(“182”)

6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙烯基嘧啶-4-胺(“183”)

6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺(“184”)

6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙氧基嘧啶-4-胺(“185”)

6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-胺(“186”)

6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙氧基嘧啶-4-胺(“187”)

6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“188”)

6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙基嘧啶-4-胺(“189”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-溴嘧啶-4-胺(“190”)

4-氨基-6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈(“191”)

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-氯-N-甲基嘧啶-4-胺(“192”)

(6-{4-[1-氮杂环丁烷-3-基甲基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-氯-嘧啶-4-基)-甲基-胺(“193”)

6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)环己基)-5-异丙基嘧啶-4-胺(“194”)

5-乙基-6-{4-[4-(4-氟-苯基)-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“195”)

6-{4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-

乙基-嘧啶-4-基胺(“196”)

5-乙基-6-(4-{4-(4-氟-苯基)-1-[2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基胺(“197”)

6-(4-{4-(3,4-二氟-苯基)-1-[2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-5-乙基-嘧啶-4-基胺(“198”)

6-(4-{4-(3,4-二氟-苯基)-1-[2-(3-氟-氮杂环丁烷-1-基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-5-乙基-嘧啶-4-基胺(“199”)

5-乙基-6-{4-[1-[2-(3-氟-氮杂环丁烷-1-基)-乙基]-4-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“200”)

5-乙基-6-(4-{4-(4-氟-苯基)-1-[2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.4]辛-6-基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基胺(“201”)

6-(4-{4-(3,4-二氟-苯基)-1-[2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.4]辛-6-基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-5-乙基-嘧啶-4-基胺(“202”)

6-(4-{4-(3,4-二氟-苯基)-1-[2-(6-氧杂-1-氮杂-螺[3.3]庚-1-基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-5-乙基-嘧啶-4-基胺(“203”)

5-乙基-6-(4-{4-(4-氟-苯基)-1-[2-(6-氧杂-1-氮杂-螺[3.3]庚-1-基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基胺(“204”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(5-氯-6-氟-吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“205”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(2-氟-吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“206”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(1H-indazol-5-基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“207”)

6-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-乙基-嘧啶-4-基胺(“208”)

5-氯-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“209”)

5-氯-6{4-(4-羟基-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“210”)

5-氟-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“211”)

6-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-异丙烯基-嘧啶-4-基胺(“212”)

6-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-异丙烯基-嘧啶-4-基胺(“213”)

6-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-基嘧啶-4-基胺(“214”)

6-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-甲基-嘧啶-4-基胺(“215”)

5-氯-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-哌啶-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“216”)

5-溴-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-氮杂环丁烷-1-基}-嘧啶-4-基胺(“217”)

5-氯-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-氮杂环丁烷-1-基}-嘧啶-4-基胺(“218”)

5-(4-氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-氮杂环丁烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“219”)

5-乙基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-氮杂环丁烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“220”)

6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-氮杂环丁烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“221”)

5-(4-甲基羧酸酯苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-氮杂环丁烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“222”)

5-(4-甲基羧酸酯苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“223”)

5-(4-羧酸苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-氮杂环丁烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“224”)

5-(4-羧酸苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“225”)

5-溴-6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“226”)

5-溴-6{4-(4-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“227”)

5-溴-6{4-(3-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“228”)

5-溴-6{4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“229”)

5-乙基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-氮杂环丁烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“230”)

5-乙基-6{4-(3-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“231”)

5-乙基-6{4-(4-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“232”)

5-乙基-6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“233”)

5-乙基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“234”)

5-氯-6{4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-

1-基}-嘧啶-4-基胺(“235”)

5-氯-6{4-(3-氟甲基苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“236”)

5-氯-6{4-(4-氟甲基苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“237”)

5-氯-6{4-(3,4-二氟甲基苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“238”)

5-乙烯基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“239”)

5-乙烯基-6{4-(3-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“240”)

5-乙烯基-6{4-(4-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“241”)

5-乙烯基-6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“242”)

6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“243”)

6{4-(3-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“244”)

5-乙基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-((S)-3-氟-吡咯烷-1-基)-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“245”)

5-乙基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-((R)-3-氟-吡咯烷-1-基)-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“246”)

5-乙基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“247”)

5-乙基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-(3,3-二氟-哌啶-1-基)-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“248”)

5-乙基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-(4-氟-哌啶-1-基)-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“249”)

5-乙基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-(3-氟-哌啶-1-基)-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“250”)

5-乙基-6{4-(3-氟-4-氯苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“251”)

5-乙基-6{4-(4-氟-3-氯苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“252”)

5-环丁基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-(哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“253”)

5-环丁基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“254”)

5-环丁基-6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“255”)

5-环丁基-6{4-(4-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“256”)

5-环丁基-6{4-(3-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“257”)

5-环丁基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“258”)

5-环丁基-6{4-(4-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“259”)

5-环丁基-6{4-(4-氯-3-氟-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“260”)

5-环丁基-6{4-(3-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“261”)

5-环丁基-6{4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“262”)

5-环丁基-6{4-(4-氯-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“263”)

5-环丁基-6{4-(3-氯-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“264”)

5-溴-6{4-(4-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“265”)

5-溴-6{4-(4-氯-3-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“266”)

5-溴-6{4-(3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“267”)

5-溴-6{4-(3-氯-4-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“268”)

5-乙烯基-6{4-(4-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“269”)

6{4-(4-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“270”)

5-乙基-6{4-(4-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“271”)

5-乙基-6{4-(3-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“272”)

5-乙基-6{4-(4-氯-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“273”)

5-乙基-6{4-(3-氯-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧

啉-4-基胺(“274”)

5-乙基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-((3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“275”)

5-乙基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-((哌啶-1-基)-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“276”)

5-乙基-6{4-(3-三氟甲基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“277”)

5-乙基-6{4-(3-氟-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“278”)

5-乙基-6{4-(3-氯-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“279”)

5-环丁基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“280”)

5-乙基-6{4-(4-氟-3-氯苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“281”)

5-乙基-6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“282”)

5-硝基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“283”)

5-氨基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“284”)

5-甲酰基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“285”)

6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺-5-羧酸(“286”)

5-甲酰基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“287”)

5-乙基酰胺-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“288”)

5-乙氧基-6{4-(3-氯-4-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“289”)

5-异丙氧基-6{4-(3-氯-4-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“290”)

5-乙氧基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(N,N-二甲基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“291”)

5-异丙氧基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(N,N-二甲基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“292”)

5-乙氧基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-二甲基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“293”)

5-异丙氧基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-二甲基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“294”)

5-乙基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-二甲基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“295”)

5-乙基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-二乙基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“296”)

5-乙基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“297”)

5-乙氧基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“298”)

5-异丙氧基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“299”)

5-乙基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-异丙基乙基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“300”)

5-乙氧基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-异丙基乙基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“301”)

5-异丙氧基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-异丙基乙基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“302”)

5-乙氧基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-二乙基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“303”)

5-异丙氧基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-二乙基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“304”)

4-氨基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“305”)

4-氨基-6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“306”)

4-氨基-6{4-(3-氯-4-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“307”)

4-氨基-6{4-(4-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“308”)

4-氨基-6{4-(3-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“309”)

4-氨基-6{4-(3-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“310”)

4-氨基-6{4-(3-氯-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“311”)

4-氨基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“312”)

4-氨基-6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-

1-基}-嘧啶-5-腈(“313”)

4-氨基-6{4-(4-氟-3-二氟甲氧基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“314”)

4-氨基-6{4-(2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“315”)

4-氨基-6{4-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“316”)

4-氨基-6{4(2-异丙基-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“317”)

4-氨基-6{4(2-乙基-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“318”)

4-氨基-6{4(2-环丙基-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“319”)

4-氨基-6{4-(4-甲基-3-氟-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“320”)

4-氨基-6{4-(4-甲氧基-3-氟-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“321”)

4-氨基-6{4-(4-甲基-3-氯-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“322”)

4-氨基-6{4-(4-甲氧基-3-氯-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“323”)

4-氨基-6{4-(3-甲基-4-氟-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“324”)

4-氨基-6{4-(3-甲基-4-氟-苯基)-1-2-(N,N-二甲基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“325”)

4-氨基-6{4-(3-甲基-4-氟-苯基)-1-2-(N,N-二乙基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“326”)

4-氨基-6{4-(3-甲基-4-氟-苯基)-1-2-(N,N-异丙基乙基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“327”)

4-氨基-6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“328”)

4-氨基-6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“329”)

4-氨基-6{4-(3-氯-4-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“330”)

4-氨基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“331”)

4-氨基-6{4(2-异丙基-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“332”)

4-氨基-6{4-(4-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“333”)

4-氨基-6{4-(3-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“334”)

4-氨基-6{4-(3-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“335”)

4-氨基-6{4-(3-氯-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“336”)

4-氨基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“337”)

4-氨基-6{4-(4-氟-3-二氟甲氧基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“338”)

4-氨基-6{4-(2-氧代-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“339”)

4-氨基-6{4-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“340”)

4-氨基-6{4(2-乙基-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“341”)

4-氨基-6{4(2-环丙基-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“342”)

4-氨基-6{4(2-叔丁基-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“343”)

4-氨基-6{4-(4-甲基-3-氟-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“344”)

4-氨基-6{4-(4-甲氧基-3-氟-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“345”)

4-氨基-6{4-(3-氯-4-甲基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“346”)

4-氨基-6{4-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“347”)

4-氨基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-二甲基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“348”)

4-氨基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-二乙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“349”)

4-氨基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“350”)

4-氨基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-乙基异丙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“351”)

6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(2-二甲基氨基-嘧啶-5-基)-1H-咪唑-2-

基}-哌啶-1-基}-5-乙基-嘧啶-4-基胺(“352”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(2-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“353”)

3-[2-[1-(6-氨基-5-氰基-嘧啶-4-基)-哌啶-4-基]-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-4-基]-苯磺酰胺(“354”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(3-甲烷磺酰基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“355”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(3-甲烷磺酰基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“356”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-羟基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“357”)

4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“358”)

4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“359”)

4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-[2-(异丙基-甲基-氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-腈(“360”)

4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-[2-(异丙基-甲基-氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-羧酸酰胺(“361”)

4-氨基-6-{4-[1-{2-[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-乙基}-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“362”)

4-氨基-6-[4-(4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-{2-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-乙基}-1H-咪唑-2-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-5-腈(“363”)

4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-腈(“364”)

4-氨基-6-{4-[1-{2-[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-乙基}-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“365”)

4-氨基-6-[4-(4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-{2-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-乙基}-1H-咪唑-2-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-5-羧酸酰胺(“366”)

4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-羧酸酰胺(“367”)

4-氨基-6-{4-[1-[2-(苄基-甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“368”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-异丙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“369”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-异丙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“370”)

4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-1-甲基-乙基氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-羧酸酰胺(“371”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-异丁基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“372”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-异丁基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“373”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-甲基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“374”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-叔丁基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“375”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-甲基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“376”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-叔丁基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“377”)

4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“378”)

4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-[2-(异丙基-甲基-氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-腈(“379”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-异丙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“380”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-环戊基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“381”)

4-氨基-6-{4-[1-[2-(1,1-二甲基-丙基氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“382”)

4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“383”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-羟基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“384”)

4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-[2-(异丙基-甲基-氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-羧酸酰胺(“385”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-异丙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“386”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-环戊基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“387”)

4-氨基-6-{4-[1-[2-(1,1-二甲基-丙基氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“388”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-环戊基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“389”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-异丁基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“390”)

4-氨基-6-{4-[1-(2-环戊基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌

啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“391”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-异丁基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“392”)

啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“392”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-羟基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“393”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-甲基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-脒(“394”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-羟基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“395”)

2-[2-[1-(6-氨基-5-乙氧基-嘧啶-4-基)-哌啶-4-基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-咪唑-1-基]-乙醇(“396”)

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-甲基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“397”)

5-乙氧基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-异丙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“398”)

{3-[2-[1-(6-氨基-5-异丙基-嘧啶-4-基)-哌啶-4-基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-咪唑-1-基甲基]-氮杂环丁烷-1-基}-甲醇(“399”)

5-乙基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基甲基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“400”)。

5. 如权利要求1的化合物,其中所述化合物选自以下组内:

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺;

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-胺;

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙氧基嘧啶-4-胺;

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(3-氯-4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺;

6-(4-(1-(2-氨基乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺;

4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-脒;

4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺;

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-环己基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-脒;

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-异丙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺;

4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-

基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺；

4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺；

5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺；

4-氨基-6-{4-[1-(2-环戊基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺；

4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-甲基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺；

5-乙氧基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-异丙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺；

5-氯-6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺；

6-(4-(1-(2-(乙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙氧基嘧啶-4-胺；

6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-胺；

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-异丙基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙烯基嘧啶-4-胺；

6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)环己基)-5-异丙基嘧啶-4-胺；

及其可药用盐。

6. 如权利要求1的化合物,其中所述化合物选自以下组内:

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“78”);

4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“124”);

6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-胺(“163”);和

6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-异丙基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“179”)

及其可药用盐。

7. 一种药物组合物,所述药物组合物包含作为活性成分的如权利要求1至6中任何一项所述的化合物或其可药用盐以及可药用载体。

8. 如权利要求1至6中任何一项所述的化合物或其可药用盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

9. 如权利要求8所述的用途,其中所述癌症选自以下组内:脑癌、肺癌、结肠癌、表皮样癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、头癌、颈癌、肾癌、肾的癌、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、结直肠癌、子宫癌、直肠癌、食管癌、睾丸癌、妇科癌、甲状腺癌、黑素瘤、恶性血液

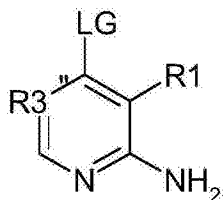
病,诸如急性髓性白血病、多发性骨髓瘤、慢性髓性白血病、骨髓细胞白血病、神经胶质瘤和卡波西肉瘤。

10. 一种药盒,该药盒包含下列独立包装:

- a)有效量的如权利要求1至6中任何一项所述的化合物或其可药用盐、以及
- b)有效量的另外的药物活性成分。

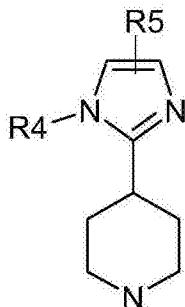
11. 一种制备方法,用于制备如权利要求1所述的通式(I)所示的化合物及其药学上可用的盐,所述方法的特征在于,

- a)如下通式所示的化合物,其中LG是在亲核取代中使用的典型离去基团,



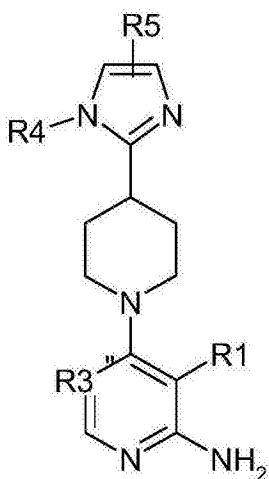
在碱性条件下与如下通式所示的中间体反应,

b)



生成如下通式所示的化合物,

c)



12. 如权利要求11所述的方法,其中LG是Hal。

用作激酶活性调节剂的咪唑胺

技术领域

[0001] 本发明涉及一系列可用于治疗哺乳动物的过度增殖性疾病诸如癌症的咪唑胺化合物。本发明还包括所述化合物在治疗哺乳动物尤其是人的过度增殖性疾病的用途,以及包含所述化合物的药物组合物。

[0002] 发明背景

[0003] 蛋白激酶组成一大族担负细胞内多种信号转导过程控制的结构相关酶(Hardie, G.和Hanks,S.(1995)The Protein Kinase Facts Book.I和II,Academic Press,San Diego,CA)。通过它们磷酸化的底物(例如蛋白-酪氨酸、蛋白-丝氨酸/苏氨酸、脂质等),可将激酶分成多族。已确定了一般对应于这些激酶各族的序列模体(例如,Hanks,S.K.,Hunter,T.,FASEB J.,9:576-596(1995);Knighton,等人,Science,253:407-414(1991);Hiles等人,Cell,70:419-429(1992);Kunz等人,Cell,73:585-596(1993);Garcia-Bustos,等人,EMBO J.,13:2352-2361(1994))。

[0004] 蛋白激酶可由其调节机制表征。这些机制包括例如自磷酸化作用、由其它激酶转磷酸作用、蛋白质-蛋白质相互作用、蛋白质-脂质相互作用和蛋白质-多核苷酸相互作用。单个蛋白激酶可由多于一种机制调节。

[0005] 通过将磷酸基团加到靶蛋白,激酶可调节很多不同的细胞过程,包括但不限于增殖、分化、细胞凋亡、运动性、转录、翻译及其他信号传导过程。这些磷酸化事件充当能够调节或调整靶蛋白生物功能的分子通断开关。靶蛋白的磷酸化响应于多种胞外信号(激素、神经递质、生长和分化因子等)、细胞周期事件、环境或营养应激等而发生。适合的蛋白激酶在信号传导通路中起作用以活化或钝化(直接或间接)例如代谢酶、调节蛋白、受体、细胞骨架蛋白、离子通道或泵或转录因子。由蛋白磷酸化控制缺陷导致的不受控的信号传导涉及多种疾病,包括例如炎症、癌症、过敏/哮喘、免疫系统疾病和病症、中枢神经系统疾病和病症及血管生成。

[0006] 蛋白激酶70S6K,即70kDa核糖体蛋白激酶p70S6K(也称为SK6、p70/p85S6激酶、p70/p85核糖体S6激酶和pp70S6K)是蛋白激酶的AGC亚家族的成员。p70S6K是丝氨酸-苏氨酸激酶,其是磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/AKT通路的组成部分。p70S6K为PI3K的下游部分,且通过响应多种有丝分裂原、激素和生长因子在多个位点的磷酸化而被激活。由于雷帕霉素起到抑制p70S6K活性的作用,p70S6K活性也受包含mTOR的复合物(TORC1)的控制。p70S6K通过PI3K下游靶点AKT和PKC ζ 调节。Akt直接磷酸化并钝化TSC2,由此激活mTOR。此外,对于被渥曼青霉素抑制而不被雷帕霉素抑制的p70S6K的突变体等位基因的研究表明PI3K通路可以不依赖mTOR活性的调节而对p70S6K产生作用。

[0007] 酶p70S6K通过S6核糖体蛋白的磷酸化而调控蛋白合成。S6磷酸化与翻译装置(translational apparatus)的mRNA编码组件的翻译的增加相关,所述翻译装置包括核糖体蛋白和翻译延伸因子(其表达增加对细胞生长和增殖是必不可少的)。这些mRNA在其5'转录起始端(称为5' TOP)包含寡嘧啶片段,已证明这对于其在翻译水平的调节是必不可少的。

[0008] 除了参与翻译之外,p70S6K激活还涉及细胞周期控制、神经细胞分化、在肿瘤转移

中重要的细胞运动性和细胞响应的调节、免疫应答和组织修复。p70S6K抗体破坏了大鼠成纤维细胞进入S期所驱动的促有丝分裂响应,这就表明了p70S6K功能在细胞周期中从G1期至S期的进程中是必不可少的。此外,已经确定在细胞周期的G1期至S期雷帕霉素对细胞周期增殖的抑制是其抑制生成过度磷酸化的激活形式的p70S6K的结果。

[0009] p70S6K肿瘤细胞增殖和保护细胞免于细胞凋亡中的作用受到支持,这是基于其在肿瘤组织中参与生长因子受体信号转导、过表达和激活。例如,RNA印迹分析和蛋白质印迹分析表明,PS6K基因的扩增分别伴有mRNA和蛋白质表达的相应增加(Cancer Res.(1999) 59:1408-11-PS6K在乳腺癌中定位于染色体区17q23及其扩增的测定(Localization of PS6K to Chromosomal Region17q23and Determination of Its Amplification in Breast Cancer))。

[0010] 染色体17q23在以下肿瘤和癌症中扩增:高达20%的原发性乳腺肿瘤、87%含有BRCA2突变的乳腺肿瘤和50%含有BRCA1突变的肿瘤以及其它癌症类型,例如胰腺癌、膀胱癌和成神经细胞瘤(参见M.Barlund,O.Monni,J.Kononen,R.Cornelison,J.Torhorst,G.SauteR,O.-P.Kallioniemi和Kallioniemi A.,Cancer Res.,2000,60:5340-5346)。研究表明,17q23在乳腺癌中的扩增涉及PAT1、RAD51C、PS6K和SIGMA1B基因(Cancer Res.(2000):60,第5371-5375页)。

[0011] p70S6K基因已被鉴定为这些部位扩增和过表达的靶点,并且观察到扩增和预后不良之间在统计上显着相关。在用上游激酶mTOR的抑制剂CCI-779(雷帕霉素酯)治疗的肾癌患者中,观察到p70S6K激活的临床抑制。据报道,疾病进程和p70S6K活性抑制之间有显着的线性相关性。在响应能量应激时肿瘤抑制因子LKB1激活AMPK,AMPK磷酸化 TSC1/2复合物,并使得其钝化mTOR/p70S6K通路。LKB1中的突变引起波伊茨-耶格综合征(Peutz-Jeghers syndrome PJS),患有PJS的患者发展为的癌症可能性是一般人群的15倍。此外,1/3的肺腺癌潜伏有未激活的LKB1突变。p70S6K涉及代谢疾病和障碍。据报道,缺乏p70S6K避免患年龄和饮食诱发的肥胖症并同时提高胰岛素敏感性。基于这些发现,支持了p70S6K在肥胖症、糖尿病、代谢综合征、胰岛素抵抗、高血糖、高氨基酸血症和高脂血症等代谢疾病和障碍中的作用。

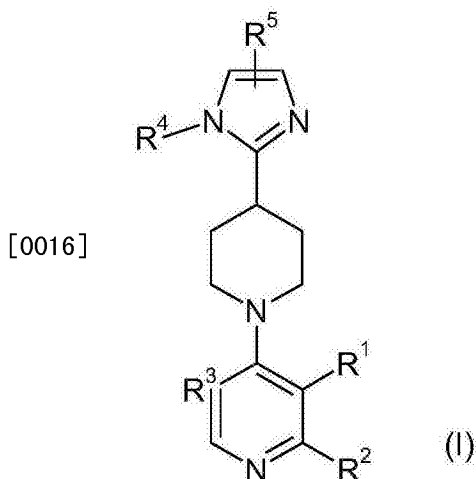
[0012] 在W003/064397,W004/092154,W005/054237,W005/056014,W005/033086,W005/117909,W005/039506,W006/120573,W006/136821,W006/071819,W006/131835,W008/140947,W010/056563,W010/093419,W012/013282,W012/016001和W012/069146中公开了被描述为适于抑制p70S6K的化合物。

发明内容

[0013] 本发明的目的是提供调节激酶活性的新化合物。该蛋白激酶调节包括但不限于p70S6K抑制和Akt抑制,其用于治疗过度增殖性疾病,尤其是与以上提及的蛋白激酶的活动过度相关的那些,诸如哺乳动物中的癌症,所述化合物在活性以及溶解度、代谢清除率和生物利用度特性方面具有优良的药理性质。

[0014] 因此,本发明提供了新的杂环状嘧啶基胺和吡啶基胺化合物及其可药用盐、溶剂化物或前药,它们是激酶抑制剂且可用于治疗以上提及的疾病。

[0015] 所述化合物为通式(I)化合物及其可药用盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药,



[0017] 其中：

[0018] R¹是Ha1、LA、OH、O(LA)、NH₂和/或NH(LA)、N(LA)₂、NO₂、CN、OCN、SCN、COOH、COO(LA)、CONH₂、CONH(LA)、CON(LA)₂、NHCO(LA)、NHCONH(LA)、NHCONH₂、NHSO₂(LA)、CHO、CO(LA)、SO₂NH₂、SO₂(LA)，或者是具有0、1、2、3或4个N、S和/或O原子以及4、5或6、7、8、9或10个骨架原子的单环或二环的脂族或芳族碳环或杂环，所述碳环或杂环可以未被取代或相互独立地被Ha1、LA、OH、O(LA)、NH₂和/或NH(LA)、N(LA)₂、NO₂、CN、OCN、SCN、COOH、COO(LA)、CONH₂、CONH(LA)、CON(LA)₂、NHCO(LA)、NHCONH(LA)、NHCONH₂、NHSO₂(LA)、CHO、CO(LA)、SO₂NH₂、SO₂(LA)和/或SO₂Ha1单取代、二取代或三取代，或者是具有1、2、3、4、5、6、7或8个C原子的无支链的或有支链的直链或环状烷基，所述烷基中1个或2个CH₂基团可以被O原子取代和/或被-NH-、NH(LA)、-CO-、-NHCO-或者-CH=CH-基团所替代，和/或CH基团可以被-N-所替代；

[0019] R²是H、NH₂、NH(LA)、N(LA)₂或者NHCO(LA)；

[0020] R³是N或者CH；

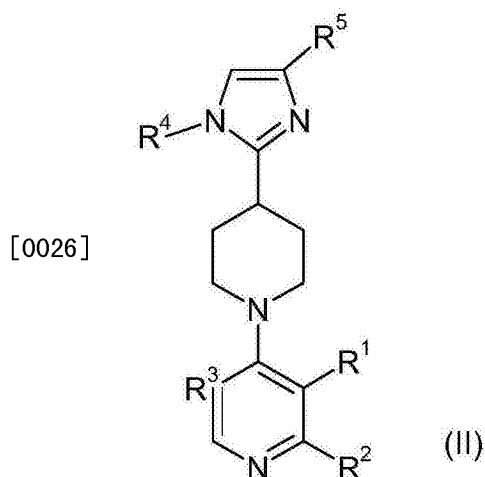
[0021] R⁴是H、具有1、2、3、4、5、6、7、8或9个C原子的无支链的或有支链的直链烷基或者单环或二环的烷基，其中1个或2个CH₂基团可以被-O-、-NH-所替代，和/或其中1个或2个CH基团可以被-N-所替代，和/或其中1、2或3个H原子可以被Ha1或者OH所替代；

[0022] R⁵是具有0、1或2个N、S和/或O原子以及5或6个骨架原子的单环的芳族或脂族碳环或杂环，所述碳环或杂环可以未被取代或相互独立地被Ha1、LA、OH、O(LA)、NH₂和/或NH(LA)、N(LA)₂、NO₂、CN、OCN、SCN、COOH、COO(LA)、CONH₂、CONH(LA)、CON(LA)₂、NHCO(LA)、NHCONH(LA)、NHCONH₂、NHSO₂(LA)、CHO、CO(LA)、SO₂NH₂、SO₂(LA)单取代、二取代或三取代；

[0023] Ha1是F、Cl、Br或者I，以及

[0024] LA是具有1、2、3或4个C原子的无支链的或有支链的饱和或部分不饱和直链烃链，其中1、2或3个H原子可以被Ha1所替代。

[0025] 在一优选实施例中，本发明的化合物符合通式(II)，其中所有取代基具有如通式(I)下标示的含义：



[0027] 在另一优选实施例中,本发明的化合物符合通式(I)或(II)的子通式1至19,其中:

[0028] 在子通式1中,

[0029] R^1 是Ha1、LA、O(LA)、CN、CONH₂,或者是具有0、1或2个N或O原子以及5或6个骨架原子的单环的脂族或芳族碳环或杂环,

[0030] 在子通式2中,

[0031] R^2 是NH₂,

[0032] 在子通式3中,

[0033] R^3 是N,

[0034] 在子通式4中,

[0035] R^4 是具有1、2、3、4、5、6、7、8或9个C原子的无支链的或有支链的直链烷基或者单环烷基,其中1个或2个CH₂基团可以被-O-、-NH-所替代,和/或其中1个或2个CH基团可以被-N-所替代,

[0036] 在子通式5中,

[0037] R^5 是环己基、苯基或吡啶基,它们未被取代或者被Ha1或LA单取代或二取代,

[0038] 在子通式6中,

[0039] R^1 是Ha1、LA、O(LA)、CN、CONH₂,或者是具有0、1或2个N或O原子以及5或6个骨架原子的单环的脂族或芳族碳环或杂环,

[0040] R^2 是NH₂,

[0041] R^3 是N,

[0042] 在子通式7中,

[0043] R^2 是NH₂,

[0044] R^3 是N,

[0045] R^4 是具有1、2、3、4、5、6、7、8或9个C原子的无支链的或有支链的直链烷基或者单环烷基,其中1个或2个CH₂基团可以被-O-、-NH-所替代,和/或其中1个或2个CH基团可以被-N-所替代

[0046] 在子通式8中,

[0047] R^2 是NH₂,

[0048] R^3 是N,

[0049] R^5 是环己基、苯基或吡啶基,它们未被取代或者被Ha1或LA单取代或二取代,

[0050] 在子通式9中,

[0051] R^1 是Ha1、LA、O(LA)、CN、CONH₂,或者是具有0、1或2个N或O原子以及5或6个骨架原子的单环的脂族或芳族碳环或杂环,

[0052] R^2 是NH₂,

[0053] R^3 是N,

[0054] R^5 是环己基、苯基或者吡啶基,它们未被取代或者被Ha1或LA单取代或二取代,

[0055] 在子通式10中,

[0056] R^1 是Ha1、LA、O(LA)、CN、CONH₂,或者是具有0、1或2个N或O原子以及5或6个骨架原子的单环的脂族或芳族碳环或杂环,

[0057] R^2 是NH₂,

[0058] R^3 是N,

[0059] R^4 是具有1、2、3、4、5、6、7、8或9个C原子的无支链的或有支链的直链烷基或者单环烷基,其中1个或2个CH₂基团可以被-O-或-NH-所替代,和/或其中1个或2个CH基团可以被-N-所替代,

[0060] 在子通式11中,

[0061] R^2 是NH₂,

[0062] R^3 是N,

[0063] R^4 是具有1、2、3、4、5、6、7、8或9个C原子的无支链的或有支链的直链烷基或者单环烷基,其中1个或2个CH₂基团可以被-O-或-NH-所替代,和/或其中1个或2个CH基团可以被-N-所替代,

[0064] R^5 是环己基、苯基或吡啶基,它们未被取代或者被Ha1或LA单取代或二取代,

[0065] 在子通式12中,

[0066] R^1 是Ha1、LA、O(LA)、CN、CONH₂,或者是具有0、1或2个N或O原子以及5或6个骨架原子的单环的脂族或芳族碳环或杂环,

[0067] R^2 是NH₂,

[0068] R^3 是N,

[0069] R^4 是具有1、2、3、4、5、6、7、8或9个C原子的无支链的或有支链的直链烷基或者单环烷基,其中1个或2个CH₂基团可以被-O-或-NH-所替代,和/或其中1个或2个CH基团可以被-N-所替代,

[0070] R^5 是环己基、苯基或吡啶基,它们未被取代或者被Ha1或LA单取代或二取代,

[0071] 在子通式13中,

[0072] R^1 是Cl、CN、CONH₂、异丙基、异丙基氧基、乙基、乙烯基、乙基氧基,

[0073] R^2 是NH₂,

[0074] R^3 是N,

[0075] 在子通式14中,

[0076] R^2 是NH₂,

[0077] R^3 是N,

[0078] R^4 是具有5、6或7个C原子的有支链的单环烷基,其中所述C原子中之3或4个是环原子,且其中1个CH₂基团可以被-O-或-NH-所替代,和/或其中1个CH基团可以被-N-所替代,

- [0079] 或者是具有5、6或7个C原子的无支链或有支链的直链烷基，其中1个CH₂基团可以被-O-或-NH-所替代，和/或其中1个CH基团可以被-N-所替代，
- [0080] 在子通式15中，
- [0081] R²是NH₂，
- [0082] R³是N，
- [0083] R⁵是苯基或吡啶基，它们被Ha1对位取代和/或被Ha1或LA间位取代，
- [0084] 在子通式16中，
- [0085] R¹是Cl、CN、CONH₂、异丙基、异丙基氧基、乙基、乙烯基、乙基氧基，
- [0086] R²是NH₂，
- [0087] R³是N，
- [0088] R⁴是具有5、6或7个C原子的有支链的单环烷基，其中所述C原子中之3或4个是环原子，且其中1个CH₂基团可以被-O-或-NH-所替代，和/或其中1个CH基团可以被-N-所替代，
- [0089] 或者是具有5、6或7个C原子的无支链或有支链的直链烷基，其中1个CH₂基团可以被-O-或-NH-所替代，和/或其中1个CH基团可以被-N-所替代，
- [0090] 在子通式17中，
- [0091] R¹是Cl、CN、CONH₂、异丙基、异丙基氧基、乙基、乙烯基、乙基氧基，
- [0092] R²是NH₂，
- [0093] R³是N，
- [0094] R⁵是苯基或吡啶基，它们被Ha1对位取代和/或被Ha1或LA间位取代，
- [0095] 在子通式18中，
- [0096] R²是NH₂，
- [0097] R³是N，
- [0098] R⁴是具有5、6或7个C原子的有支链的单环烷基，其中所述C原子中之3或4个是环原子，且其中1个CH₂基团可以被-O-或-NH-所替代，和/或其中1个CH基团可以被-N-所替代，
- [0099] 或者是具有5、6或7个C原子的无支链或有支链的直链烷基，其中1个CH₂基团可以被-O-或-NH-所替代，和/或其中1个CH基团可以被-N-所替代，
- [0100] R⁵是苯基或吡啶基，它们被Ha1对位取代和/或被Ha1或LA间位取代，
- [0101] 在子通式19中，
- [0102] R¹是Cl、CN、CONH₂、异丙基、异丙基氧基、乙基、乙烯基、乙基氧基，
- [0103] R²是NH₂，
- [0104] R³是N，
- [0105] R⁴是具有5、6或7个C原子的有支链的单环烷基，其中所述C原子中之3或4个是环原子，且其中1个CH₂基团可以被-O-或-NH-所替代，和/或其中1个CH基团可以被-N-所替代，
- [0106] 或者是具有5、6或7个C原子的无支链或有支链的直链烷基，其中1个CH₂基团可以被-O-或-NH-所替代，和/或其中1个CH基团可以被-N-所替代，
- [0107] R⁵是苯基或吡啶基，它们被Ha1对位取代和/或被Ha1或LA间位取代，
- [0108] 及其可药用盐、溶剂化物、盐的溶剂化物或前药。
- [0109] 在更优选实施例中，上述通式(I)中R¹、R⁴和R⁵的取代基定义如下[通式(I)中未修改的取代基保持如上所定义]：

[0110] R^1 是甲酰胺;乙基;异丙基,Ha1;乙氧基,异丙氧基,乙烯基;腈;1H-吡啶-4-基;2,2,2-三氟乙氧基;4-氟苯基;4-甲氧基苯基;5-异噁唑-4-基;甲氧基;1H-吡咯-3-基;5-异噁唑-4-基;环丁基;环丙基;5-环戊-1-烯基;异丙烯基;羟基甲基,3,4-二氟苯基;3-氟苯基;2-氟苯基;吡啶-4-基;6-氨基吡啶-3-基;2-甲基-噁唑-5-基;6-甲基吡啶-3-基;吡啶-3-基;4-羟基甲基苯基;(E)-2-乙氧基-乙烯基和甲基;

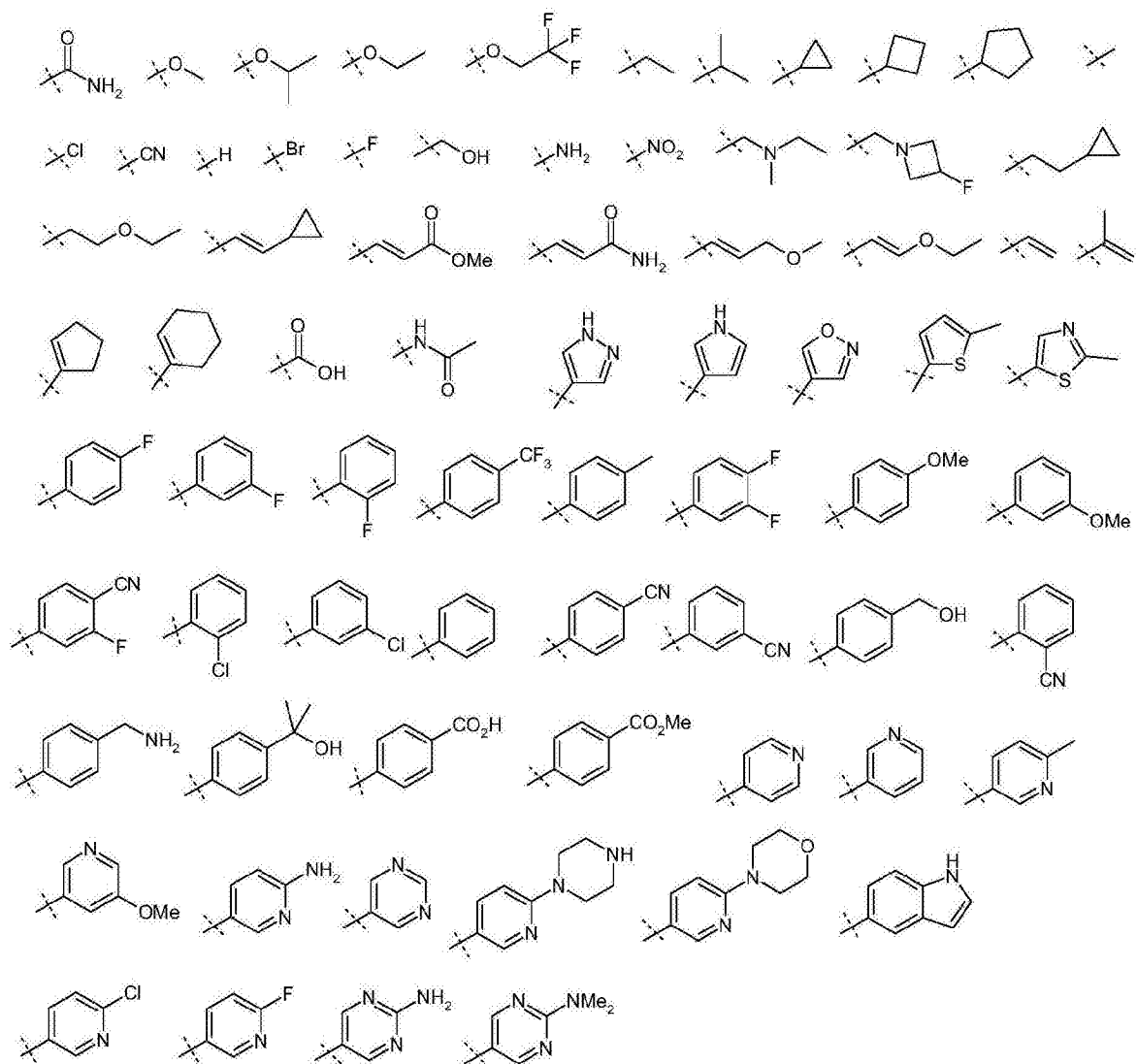
[0111] R^4 是2-氮杂环丁烷-1-基-乙基;2-二甲基氨基乙基;2-甲基氨基乙基;2-乙基氨基乙基;2-异丙基氨基乙基;2-环丙基甲基氨基乙基;2-甲氧基乙基氨基乙基;2-环丙基氨基乙基;2-氨基乙基;2-环戊基氨基乙基;1-哌啶-4-基;1-吡咯烷-3-基;1-氮杂环丁烷-3-基甲基;1-甲基-氮杂环丁烷-3-基甲基;2-吡咯烷-1-基-乙基;2-叔丁基氨基乙基;2-环丙基氨基乙基;2-乙基异丙基氨基乙基;2-二乙基氨基乙基;2-异丁基氨基乙基;2-(1,1-二甲基丙基氨基)-乙基;2-(异丙基甲基氨基)-乙基;1-吡咯烷-2-基甲基;1-氮杂环丁烷-2-基甲基;氮杂环丁烷-3-基;2-(2-二甲基氨基乙基-甲基氨基)乙基;2-(2-甲氧基乙基-甲基氨基)-乙基;2-哌啶-1-基-乙基;2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.4]辛-6-基)-乙基;2-(6-氧杂-1-氮杂-螺[3.3]庚-1-基)-乙基;2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-乙基;2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-乙基;2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基和2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-乙基;

[0112] R^5 是4-氟-3-三氟甲基苯基;4-氟-3-甲基苯基;2-三氟甲基吡啶-4-基;2-异丙基吡啶-4-基;3-氯-4-氟苯基;环己基;3-三氟甲基苯基;3-氯-4-甲氧基苯基;3-氯-4-甲基苯基;3-氟-4-甲氧基苯基;3-氟-4-甲基苯基;2-叔丁基吡啶-4-基;2-环丙基吡啶-4-基;2-乙基吡啶-4-基;4-甲基-3-三氟甲基苯基;3-二氟甲氧基-4-氟苯基;1H-吡啶-4-基;异噁唑-4-基;4-二氟甲氧基苯基;苯基;噁吩-3-基;呋喃-3-基;6-氯-吡啶-2-基;2-氟吡啶-4-基;6-三氟甲基吡啶-2-基;3-氯o苯基;3-氟苯基;4-氟-3-甲氧基苯基;3,4-二氟苯基;4-氟苯基;4-氯苯基;2-氟苯基;5-氯-6-氟吡啶-3-基;2-甲基吡啶-4-基和3-三氟甲氧基苯基。

[0113] 在另外的优选实施例中,通式(I)中 R^1 的取代基列于表1中。

[0114] 表1:通式(I)中 R^1 的优选取代基:

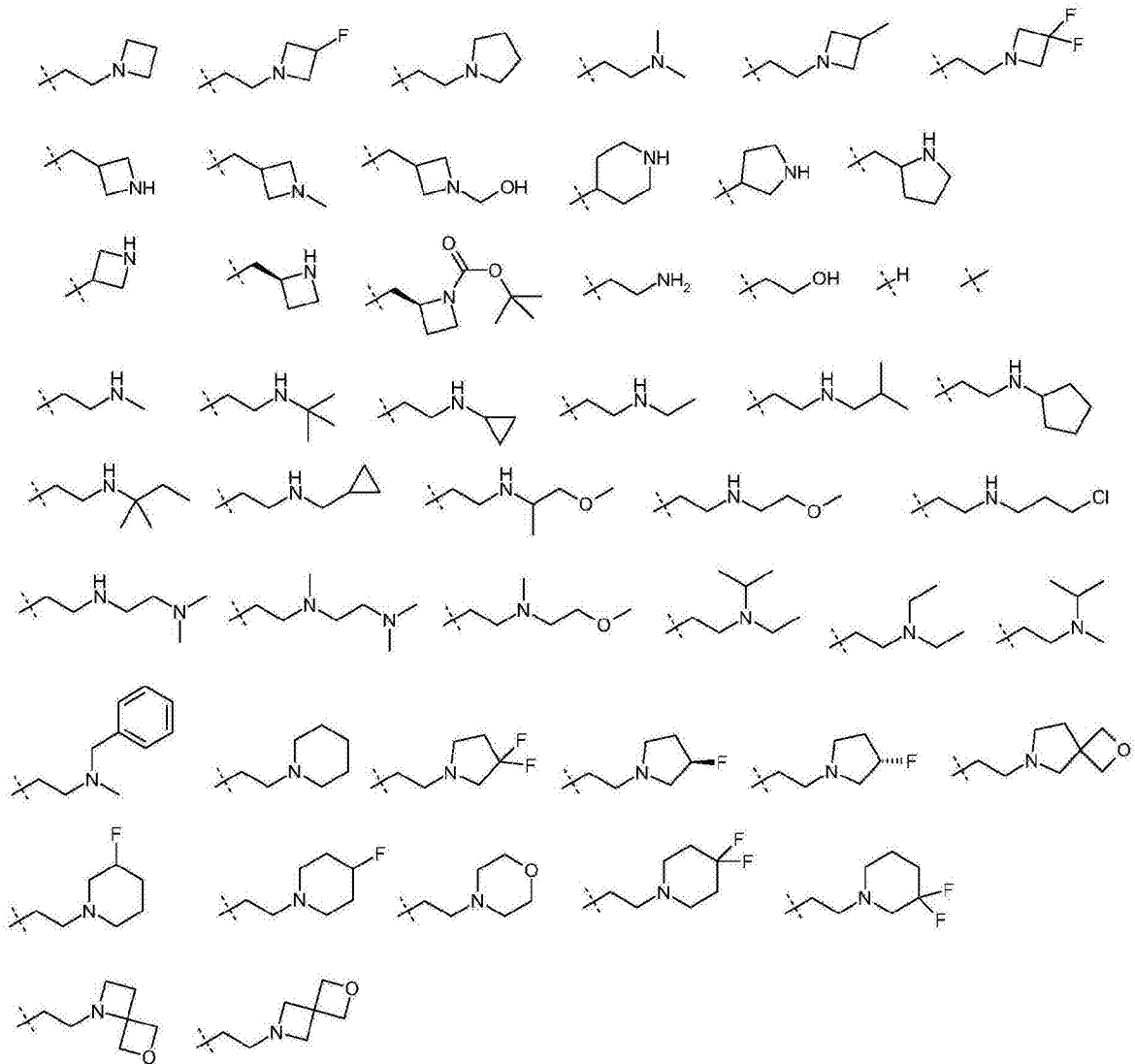
[0115]



[0116] 在另外的优选实施例中,通式(I)中R⁴的取代基列于表2中。

[0117] 表2:通式(I)中R⁴的优选取代基:

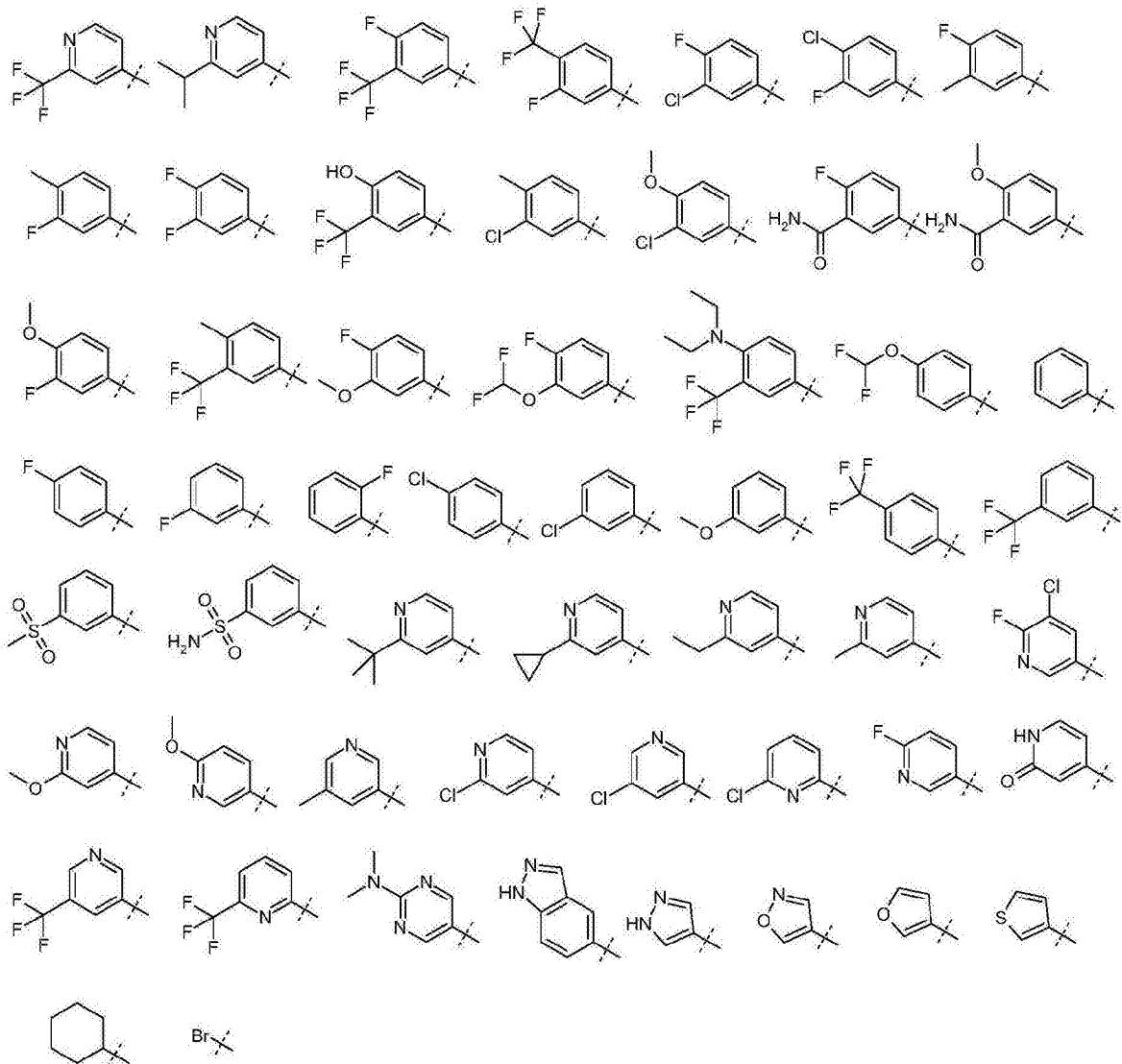
[0118]



[0119] 在另外的优选实施例中,通式(I)中R⁵的取代基列于表3中。

[0120] 表3:通式(I)中R⁵的优选取代基:

[0121]



[0122] 一般地,出现超过一次的全部残基可以是相同或不同,即它们是相互独立的。

[0123] 本发明化合物可为前药化合物形式。“前药化合物”是指于生物体中在生理学条件下可以通过例如氧化反应、还原反应、水解反应等转化为本发明的生物学活性化合物的衍生物,每种反应均可以在有酶或没有酶的参与的情况下进行。前药的实例为下述情况的化合物:其中本发明化合物中的氨基基团被酰化、烷基化或磷酸化,例如,二十酰基氨基、丙氨酰氨基、新戊酰氧基甲基氨基;或其中羟基基团被酰化、烷基化、磷酸化或转化为硼酸酯,例如乙酰基氧基、棕榈酰氧基、新戊酰氧基、琥珀酰氧基、富马酰氧基、丙氨酰氧基;或其中羧基基团被酯化或酰胺化;或其中硫羟基基团与载体分子(例如肽)形成二硫桥,所述载体分子选择性地将药物递送至靶点和/或至细胞溶胶。这些化合物可根据已知的方法由本发明化合物制得。前药的其它实例为如下的化合物,其中本发明化合物中的羧酸酯例如被转化为烷基-、芳基-、胆碱、氨基、酰氧基甲酯、亚麻酰基(linolenoyl)-酯。

[0124] 本发明化合物的代谢物也在本发明范围内。

[0125] 当本发明化合物或其前药的互变异构(例如,酮-烯醇互变异构)现象存在时,既要求保护它们分别的单个形式(例如,酮或烯醇形式),也要求保护其任意比例的混合物。这同样适用于它们的立体异构体,例如,对映异构体、顺/反异构体、构象异构体等。如有需要,异

构体可根据本领域已知的方法(例如液相色谱法)分离。这同样适用于它们的对映异构体,例如,采用手性固定相分离。此外,对映异构体可通过转化为非对映异构体进行分离,即与对映异构体的辅助化合物偶连,随后分离所得的非对映异构体并裂解辅助残基。或者,本发明化合物的任何对映异构体可用光学纯原料由立体选择性合成获得。

[0126] 本发明化合物可以是可药用盐或溶剂化物形式。术语“可药用盐”是指由可药用的无毒碱或酸(包括无机碱或酸和有机碱或酸)制得的盐。在本发明化合物含有一个或多个酸性或碱性基团的情况下,本发明同样包括它们相应的药学上或毒物学上可接受的盐,尤其是它们药学上可利用的盐。因此,含有酸性基团的本发明化合物可以盐形式存在,并且根据本发明,可以作为例如碱金属盐、碱土金属盐或铵盐使用。更多此类盐的精确实例包括:钠盐、钾盐、钙盐、镁盐或含有氨或有机胺(例如,乙基胺、乙醇胺、三乙醇胺或氨基酸)的盐。含有一个或多个碱性基团(即,可被质子化的基团)的本发明化合物可以盐形式存在,并且根据本发明,可以与无机或有机酸形成的加成盐形式存在。适当的酸的实例包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水杨酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、苹果酸、氨基磺酸、苯基丙酸、葡糖酸、抗坏血酸、异烟酸、柠檬酸、己二酸和其它本领域知的酸。如果本发明化合物在分子中同时包含酸性和碱性基团,那么除了所述盐形式外,本发明同样包含内盐或内铵盐(两性离子)。所述各盐可通过本领域技术人员已知的常规方法制得,例如使它们在溶剂或分散剂中与有机或无机酸或碱接触,或者使阴离子或阳离子与其它的盐交换。本发明同样包含如下所有本发明化合物的盐,其因低生理学兼容性不适宜在药物中直接使用,但可作为例如化学反应中间体或在可药用盐的制备中使用。

[0127] 除非另有说明,术语“被取代的”优选是指被上述取代基取代,其中可能有多种不同程度的取代。

[0128] 这些化合物的所有的生理学可接受的盐、衍生物、溶剂化物、盐的溶剂化物和立体异构体,包括其所有比例的混合物,也符合本发明。

[0129] 通式(I)和通式(II)化合物可以具有一个或多个手性中心。因此所述化合物可能以多种对映异构形式出现并可能为外消旋形式或旋光体。因此本发明还涉及这些化合物的旋光体(立体异构体)、对映异构体、外消旋物、非对映异构体和水合物及溶剂化物。

[0130] 因为本发明化合物的外消旋物或立体异构体的药学活性可能存在差异,可能需要使用对映体。在这些情况下,可采用本领域技术人员已知的或甚至在合成上直接采用的化学或物理方法将终产物甚至中间体拆分成为对映异构化合物。

[0131] 在分子结构中存在外消旋胺的情况下,混合物可与光学活性拆分试剂形成非对映体。合适的拆分试剂实例为具有光学活性的酸类,如R型或S型的酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸和乳酸,合适的N-保护氨基酸类(例如N-苯甲酰脯氨酸或N-苯磺酰脯氨酸),或各种光学活性的樟脑磺酸。借助于光学活性拆分剂(例如固定在硅胶上的二硝基苯甲酰苯基甘氨酸、三醋酸纤维素或碳水化合物的其他衍生物或手性衍生化甲基丙烯酸聚合物)的对映体的色谱拆分法也具有优势。为此目的所使用的合适洗脱剂为含水或含醇的溶剂混合物,例如乙烷/异丙醇/腈,例如比例为82:15:3。一种拆分包含酯基(例如乙酰基酯)的外消旋物的巧妙的方法是使用酶、特别是酯酶类。

[0132] 另外,本发明涉及包含作为活性成分的本发明化合物或其前药化合物或其可药用

盐或其溶剂化物以及包含可药用载体的药物组合物。

[0133] “药物组合物”是指一种或多种活性成分和组成载体的一种或多种惰性组分以及由下列直接或间接获得的任意产物：任意两种或多种组分组合、复合、聚集，或者一种或多种组分分解离，或者一种或多种组分的其它类型的反应或相互作用。因此，本发明药物组合物包括通过本发明化合物和可药用载体混合而制得的任意组合物。

[0134] 本发明药物组合物可另外含有一种或多种作为活性成分的其他化合物，例如一种或多种另外的本发明化合物、前药化合物或其它p70S6K抑制剂。药物组合物包括经口、直肠、局部、肠胃外(包括皮下、肌肉内和静脉内)、眼球(眼)、肺(鼻或颊吸入)或鼻给药的适宜组合物，在任何已知的情況中最适宜的途径取决于治疗的病症的性质和严重性以及活性组分的性质。它们可方便地以单位剂量形式存在并采用药物领域已知的任意方法制备。

[0135] 在一个实施方案中，所述化合物和药物组合物用于治疗以下疾病：癌症，例如脑癌、肺癌、结肠癌、表皮样癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、头癌、颈癌、肾癌、肾的癌、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、结直肠癌、子宫癌、直肠癌、食管癌、睾丸癌、妇科癌、甲状腺癌、黑素瘤、恶性血液病，诸如急性髓性白血病、多发性骨髓瘤、慢性髓性白血病、骨髓细胞白血病、神经胶质瘤、卡波西肉瘤，或其它任何类型的实体或液体肿瘤。优选地，治疗的癌症选自乳腺癌、结直肠癌、肺癌、前列腺癌或胰腺癌或成胶质细胞瘤。

[0136] 本发明还涉及本发明化合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗哺乳动物中与p70S6K活动过度有关的过度增殖性疾病以及由p70S6K级联所调节的疾病，或用于治疗异常增殖介导的病症，例如癌症和炎症。

[0137] 本发明还涉及用于治疗哺乳动物中与血管发生或血管生成有关的疾病的化合物或药物组合物，其包含治疗有效量的本发明化合物或其可药用盐、前药或水合物以及可药用的载体。

[0138] 在一个实施方案中，所述化合物或药物组合物可以用于治疗下列疾病：肿瘤血管生成、慢性炎症(例如类风湿性关节炎、炎性肠疾病)、动脉粥样硬化、皮肤病(例如银屑病、湿疹和硬皮病)、糖尿病、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病和年龄相关性黄斑变性。

[0139] 本发明还涉及用于抑制哺乳动物中异常细胞生长的化合物或药物组合物，其包含一定量的本发明化合物或其可药用盐或溶剂化物或前药以及一定量的另外的抗癌治疗药物，其中所述化合物、盐、溶剂化物或前药的量与化学治疗剂的量一起对抑制异常细胞生长是有效的。许多抗癌治疗药物目前在本领域内是已知的。在一个实施方案中，所述抗癌治疗药物是选自以下的化学治疗剂：有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢药、嵌入抗生素(intercalating antibiotics)、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物学应答调节剂、抗激素、血管生成抑制剂和抗雄激素。在另一个实施方案中，所述抗癌治疗药物是选自以下的抗体：贝伐单抗、CD40-特异性抗体、chTNT-1/B、地舒单抗、扎木单抗、IGF1R-特异性抗体、林妥珠单抗、依决洛单抗、WX G250、利妥昔单抗、替西木单抗、曲妥单抗和西妥昔单抗。在另一个实施方案中，所述抗癌治疗药物是另一种蛋白激酶的抑制剂，所述蛋白激酶诸如Akt、Axl、Aurora A、Aurora B、dyrk2、epha2、fgfr3、igf1r、IKK2、JNK3、Vegfr1、Vegfr2、Vegfr3(也称为Flt-4)、KDR、MEK、MET、Plk1、RSK1、Src、TrkA、Zap70、cKit、bRaf、EGFR、Jak2、PI3K、NPM-1k、c-Ab1、BTK、FAK、PDGFR、TAK1、LimK、Flt-3、PDK1和Erk。

[0140] 本发明还涉及抑制哺乳动物中异常细胞生长或治疗过度增殖性疾病的方法，该方

法包括向哺乳动物施用一定量的本发明化合物或其可药用盐或溶剂化物或前药,与放射治疗联合使用,其中所述化合物、盐、溶剂化物或前药的量联合放射治疗对抑制哺乳动物中的异常细胞生长或治疗过度增殖性疾病是有效的。施用放射治疗的技术在本领域中是已知的,并且这些技术可用于本文中所述的联合治疗中。在该联合治疗中,本发明化合物的施用可如本文所述确定。一般认为,本发明化合物可以使得异常细胞对放射治疗更为敏感,从而可以杀死和/或抑制此类细胞生长。

[0141] 因此,本发明还涉及使哺乳动物中的异常细胞对放射治疗敏感化的方法,该方法包括向哺乳动物施用一定量的本发明化合物或其可药用盐、溶剂化物或前药,所述量可以有效地使得异常细胞对放射治疗敏感化。本方法中化合物、盐或溶剂化物的量可根据本文所述的确定所述化合物的有效量的方法进行测定。本发明还涉及抑制哺乳动物中异常细胞生长的方法,其包括一定量的本发明化合物或其可药用盐、溶剂化物、前药或同位素标记的衍生物以及定量的一种或多种选自抗血管生成剂、信号传导抑制剂和抗增殖性药物。

[0142] 在实际应用中,根据常规药物配制技术,本发明化合物作为活性成分可以与药用载体结合为紧密混合物。所述载体可根据施用(例如,经口或胃肠外(包括静脉内的))所需的制剂形式而采用多种形式。在制备口服剂型组合物时,可使用任何常规药用介质,例如,水、乙二醇、油类、醇类、矫味剂、防腐剂、着色剂等。在口服液体制剂的情况中,可使用任何常规药用介质,例如,混悬剂、酞剂和溶液剂;或载体例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。在口服固体制剂情况下,组合物可作为例如粉剂、硬和软胶囊以及片剂形式存在,相对液体剂型来说,优选固体口服剂型。

[0143] 因为片剂和胶囊容易给药,所以片剂和胶囊代表最有益的口服单位剂型,在此情况下,明显可以采用固体药物载体。如有需要,片剂可通过标准含水或不含水技术包衣。所述组合物和制剂应包含至少0.1%的活性化合物。当然,活性化合物在这些组合物中的百分比可变化,可以有益地在约2%到约60%的单位重量范围内。在所述治疗有用的组合物中的活性化合物的量为能够获得有效剂量的量。活性化合物同样可经鼻内给药,例如,液体滴剂或喷雾剂。

[0144] 片剂、丸剂、胶囊等可同样包含:粘合剂,例如黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂,例如磷酸二钙;崩解剂,例如玉米淀粉、土豆淀粉、海藻酸;润滑剂,例如硬脂酸镁;和甜味剂,例如蔗糖、乳糖或糖精。单位剂型为胶囊时,可包含除上述类型材料之外的液体载体,例如脂肪油。

[0145] 各种不同的其它物质可以作为包衣材料存在,或用于改变单位剂量的物理形式。例如,片剂可用虫胶、糖衣或两者一起包衣。除了活性组分外,糖浆剂或酞剂还可包含:作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的 对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、着色剂和矫味剂(例如樱桃或橙子口味)。

[0146] 本发明化合物也可以经肠胃外给药。这些活性化合物的溶液或悬浮液可通过在水中与表面活性剂(例如羟基-丙基纤维素)适当地混合来制备。分散液可由甘油、液态聚乙二醇以及其在油中的混合物制备。在储存和使用的常规条件下,这些制剂可以包含防腐剂以防止微生物的生长。

[0147] 适宜于注射使用的药物形式包括用于即时制备无菌注射溶液或分散体的无菌注射水溶液或分散体和无菌粉末。在所有情况中,该形式必须为无菌的并必须具有足够的流

动性使它们易于注射。在制备和储存的情况下,所述形式必须稳定并且必须能够对抗微生物(例如细菌和真菌)的污染。载体可包括溶剂或分散介质,例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液态聚乙二醇)、其适宜的混合物和植物油。

[0148] 任何适宜的给药途径可以提供哺乳动物(尤其是人类)有效剂量的本发明化合物。例如,可经口、直肠、局部、肠胃外、眼、肺、鼻等给药。剂型包括片剂、口含片剂、分散剂、混悬剂、溶液剂、胶囊剂、霜剂、软膏剂、气雾剂等。优选本发明化合物经口给药。

[0149] 施用的活性组分的有效量可取决于该施用的具体化合物、施用模式、待治疗的病症以及待治疗病症的严重性。所述剂量可很容易被本领域技术人员确定。

[0150] 治疗或预防作为本发明化合物的适应症的癌症、炎症或其它增殖性疾病时,在给予日剂量为约0.01mg到约100mg/kg动物体重时即可以获得大致满意的结果,优选给予单一日剂量。对于大型哺乳动物而言,总的日剂量为约0.2mg到约2000mg,优选为约0.5mg到约1000mg。在70kg的成年人情况中,总的日剂量大致为约0.5mg到1000mg。所述剂量方案可以调整从而能提供最佳治疗响应。

[0151] 本发明还涉及药盒(套盒),该药盒包含下列独立包装:

[0152] a)有效量的本发明化合物或其生理学可接受的盐、溶剂化物或前药;以及

[0153] b)有效量的另外的药物活性成分。

[0154] 所述药盒包含适当的容器,例如盒子、独立瓶子、袋子或安瓿。药盒可包括例如独立安瓿,每一个含有有效量的本发明化合物和/或其药学上可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体(包括其所有比例的混合物)以及溶解形式或冻干形式的有效量的另外的药物活性成分。

具体实施方式

[0155] 实验部分

[0156] 在本申请中可能出现的某些缩写如下:

[0157] 缩写

[0158]

名称	
ACN	乙腈
ATP	三磷酸腺苷
b	宽峰
d	双峰
DMSO	二甲基亚砷
DIEA	N,N-二异丙基乙胺
DTT	二硫苏糖醇
EDTA	乙二胺四乙酸
equiv.	当量
Et	乙基
h	小时
HEPES	4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸

HPLC	高压液相色谱法
LC/MS	液相色谱法-质谱法
m	多重峰
M	分子离子
m/z	质荷比
Me	甲基
min	分钟
MS	质谱法
N	当量(浓度单位)
NMO	4-甲基吗啉N-氧化物
NMR	核磁共振
PG	保护基团
psi	磅/平方英寸
q	四重峰
Rf	保留因子
RT	室温
Rt.	保留时间

[0159]

s	单峰
Tert	叔
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THAB	四己基溴化铵
THF	四氢呋喃
UV	紫外
VIS	可见

[0160] 本发明化合物可以根据下文流程和实施例中的方法采用适当的物质制备,在下面的具体的实施例中进一步举例说明。

[0161] 此外,通过使用本文所述方法,结合本领域的常规技术,可容易地制备本文所要求的其它化合物。然而,不能将实施例中说明的化合物理解为是作为本发明的唯一类型。实施例还说明了本发明化合物的制备的详细描述。本领域技术人员容易理解,下列制备方法的条件和过程的已知变通方法能用于制备这些化合物。

[0162] 本发明化合物通常以其可药用盐形式分离,诸如如上所述的那些。相应于分离的盐的作为游离胺的碱可以用适宜的碱中和制得,所述碱诸如碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钠和氢氧化钾水溶液,将释放的作为游离胺的碱用有机溶剂萃取,然后蒸发。通过所述方式分离的作为游离胺的可通过将其溶解于有机溶剂中,然后加入适当的酸,最终蒸发、沉淀或结晶而进一步转化为其它可药用的盐。

[0163] 通过以下流程和实施例中的所述的具体实施方案阐述但不限制本发明。除非在流程中另外说明,否则任何变量具有如上所述的同样意义。

[0164] 除非另外说明,所有的原料来自商业供应商,且未经进一步纯化地使用。除非另外说明,所有的温度以 $^{\circ}\text{C}$ 表示,且所有的反应在室温进行。化合物通过二氧化硅色谱或制备型HPLC纯化。

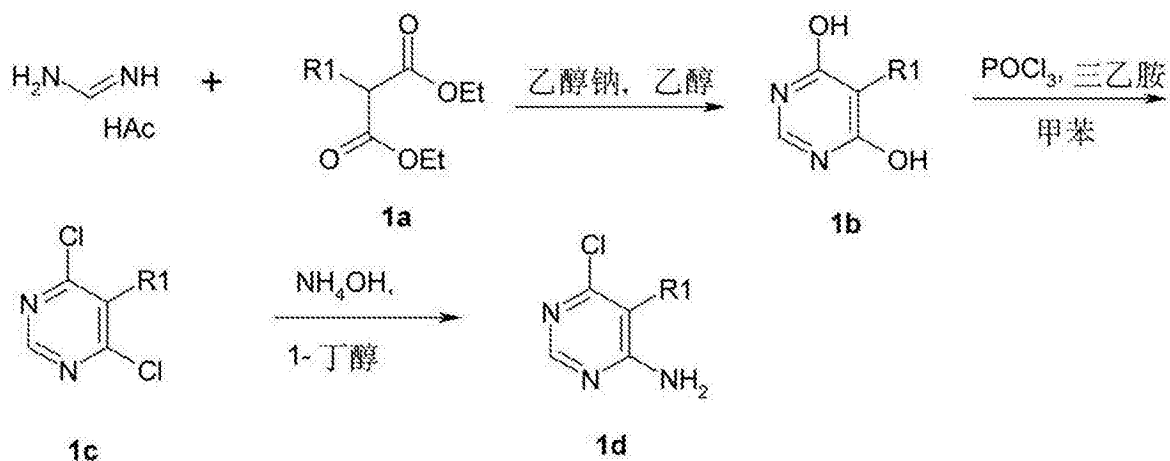
[0165] 本发明也涉及根据以下描述的流程和操作实施例制备通式(I)和通式(II)的化合物。

[0166] 描述中间体和终产物化合物的合成流程

[0167] 氨基嘧啶氯化物中间体或者通过商业途径购买或者根据流程1、流程2和流程3描述的合成路径制备。

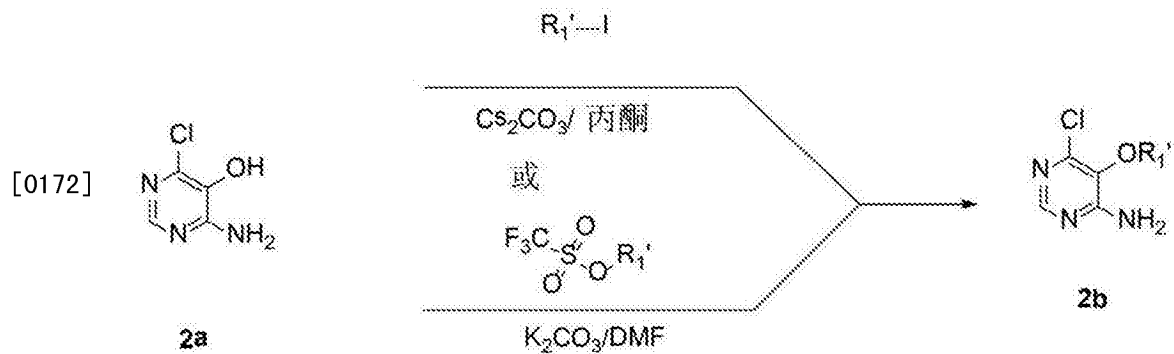
[0168] 流程1

[0169]



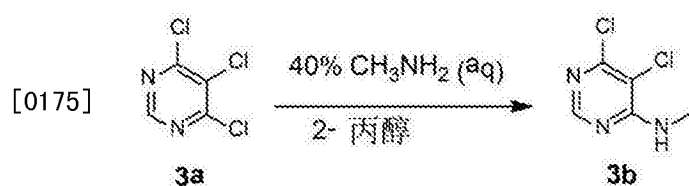
[0170] 醋酸甲脒与1a在乙醇钠存在下于乙醇中反应,生成1b,1b在TEA存在下于甲苯中被 POCl_3 转化为1c。 100°C 下1c再与氨水在正丁醇中反应,生成1d。

[0171] 流程2



[0173] 4-氨基-6-氯嘧啶-5-醇2a与烷基化试剂反应,得到所希望的氨基嘧啶氯化物中间体2b。

[0174] 流程3



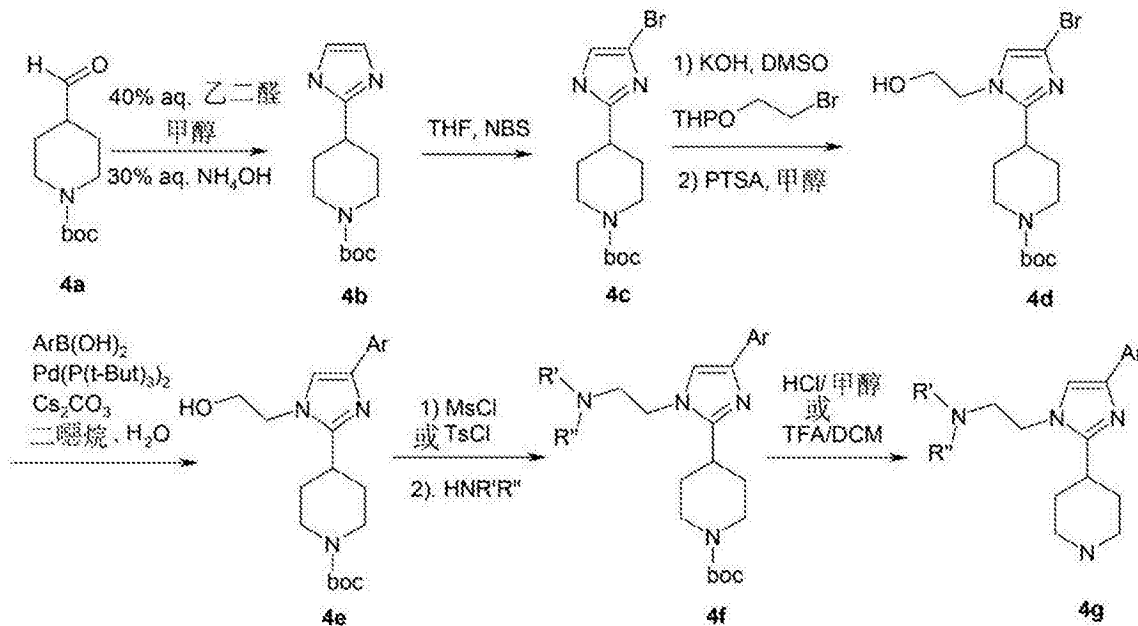
[0176] 4,5,6-三氯嘧啶3a与甲胺水溶液在2-丙醇中反应,生成5,6-二氯-N-甲基嘧啶-4-

胺3b。

[0177] 4-咪唑-2-基-哌啶中间体的制备参照流程4、流程5和流程6描述的合成路径。

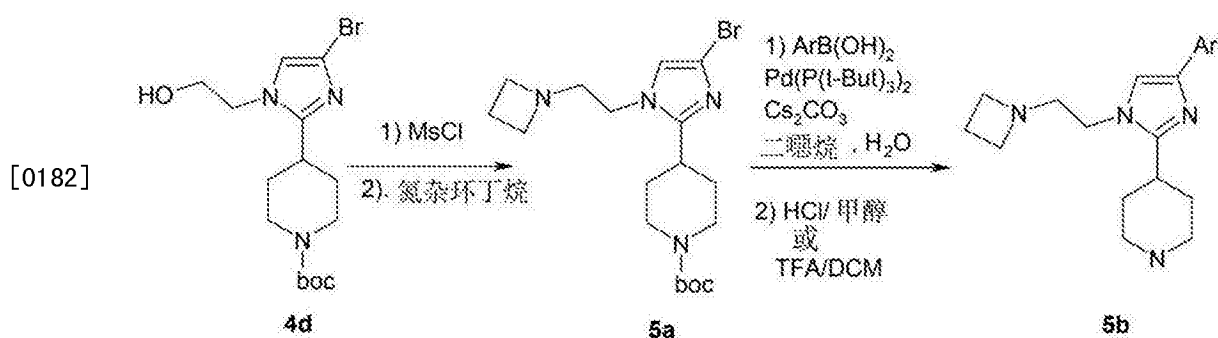
[0178] 流程4

[0179]



[0180] 4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯4a与乙二醛水溶液在氢氧化铵水溶液存在下在甲醇中反应,得到4-(1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯4b,后者用溴处理,生成4-(4-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯4c。4c用2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃作烷基化处理,然后在酸性条件下除去THP基团,得到4-(4-溴-1-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯4d。用溴化物中间体4d进行Suzuki偶联,生成4e。4e与甲磺酰氯或4-甲基苯磺酰氯反应,然后用胺淬灭,得到4f,再在甲醇中用氯化氢处理4f或者在DCM中用三氟乙酸处理4f,得到胺中间体4g。

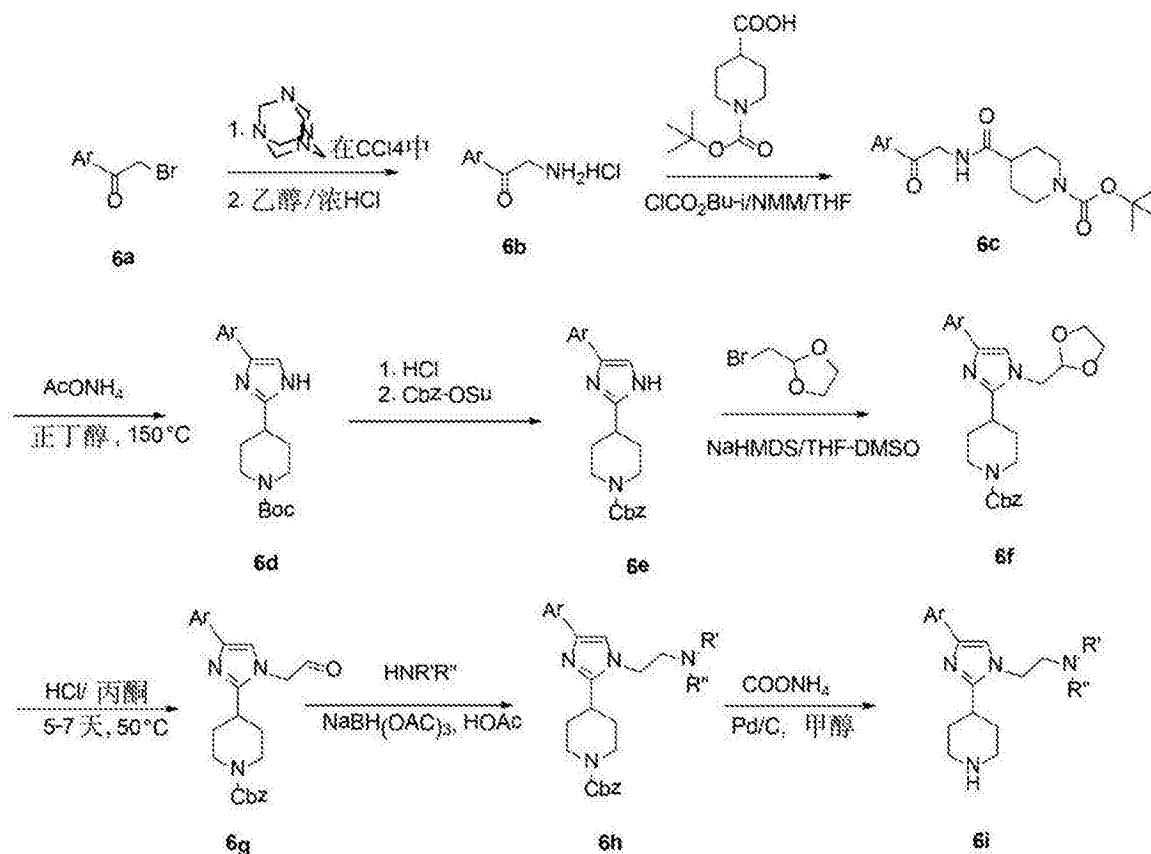
[0181] 流程5



[0183] 将4-(4-溴-1-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯4d转化为4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯5a。用溴中间体5a进行Suzuki偶联反应,然后在酸性条件下脱Boc,得到4-(4-Ar-1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶5b。

[0184] 流程6

[0185]

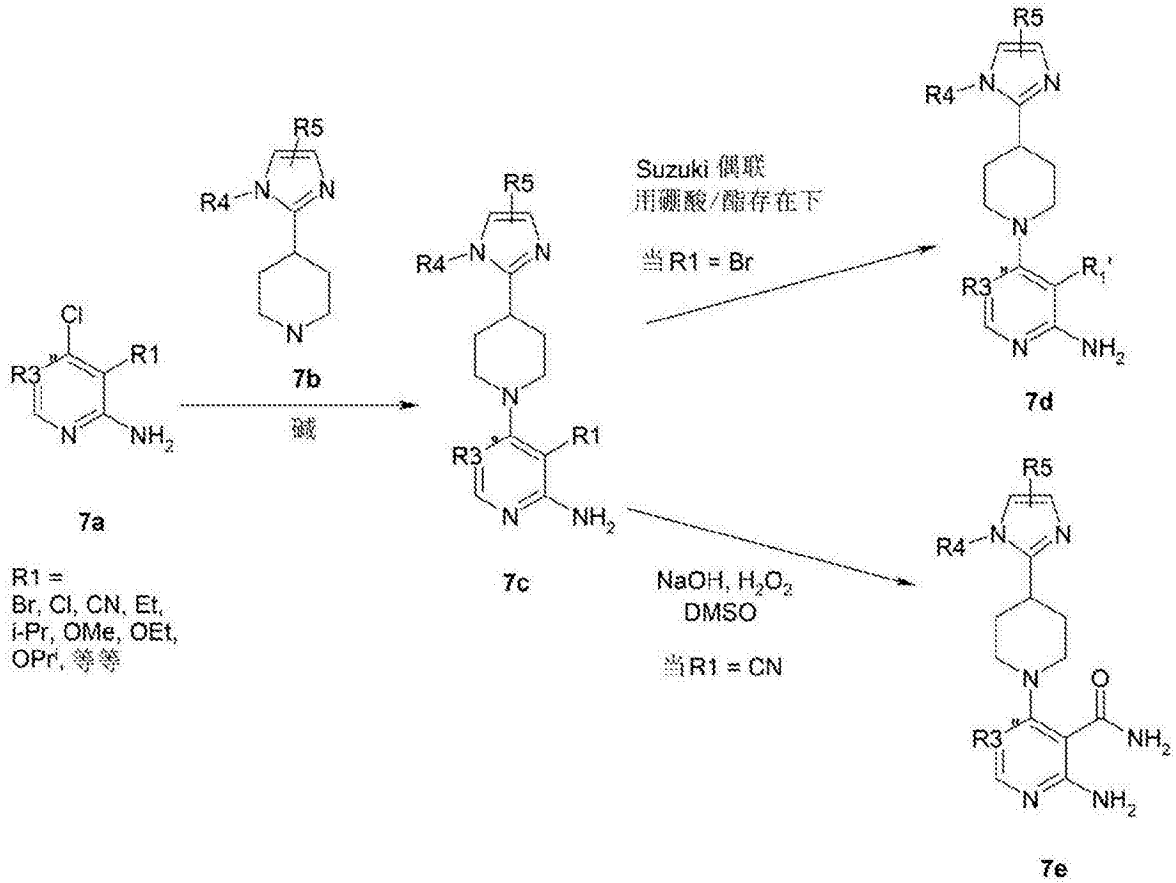


[0186] 溴酮6a与1,3,5,7-四氮杂金刚烷反应,生成6b,将6b进行酰胺偶联反应,生成6c。6c在醋酸铵存在下环化,形成6d,再将6d转化为Cbz保护的6e。在强碱存在下通过2-(溴甲基)-1,3-二噁烷使6e烷基化,生成6f,然后再进行酸性水解,得到醛6g。用相应的仲胺对6g进行还原性胺化,得到6h。6h脱保护后,得到4-咪唑-2-基-哌啶中间体6i。

[0187] 具有通式(II)结构的化合物根据以下流程(流程7、流程8和流程9)描述的合成路径制备。

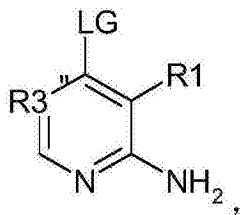
[0188] 流程7

[0189]



[0190] 氨基嘧啶氯化物7a(通过商业途径购买或者根据流程1、流程2和流程3描述的合成路径制备)与仲胺7b(根据流程4、流程5和流程6描述的合成路径制备)在碱存在下反应,得到化合物7c。当R1是溴化物时,用化合物7c与硼酸或酯进行Suzuki偶联反应,生成化合物7d。当R1是腈时,化合物7c水解,得到化合物7e。

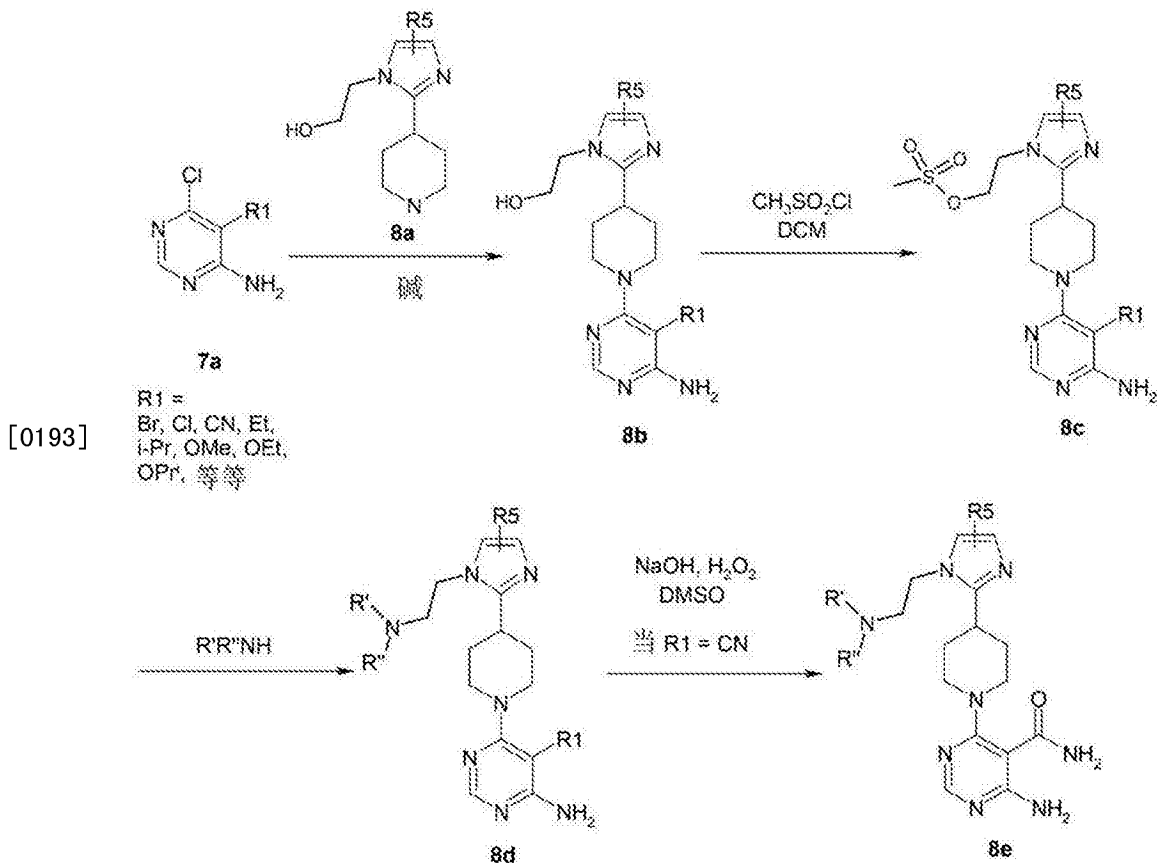
[0191] 在本发明一些实施例中,氨基嘧啶氯化物7a更能用以下通式表示:



其中“LG”是在亲核取代中使用的任何典型离去基团,更优选是HAL,例如

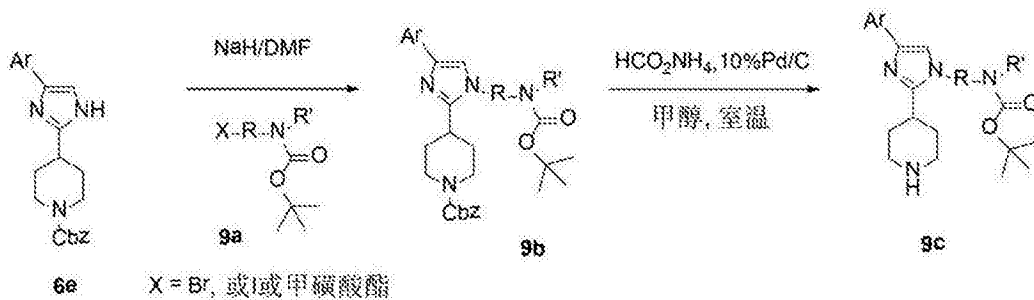
Cl或Br。

[0192] 流程8

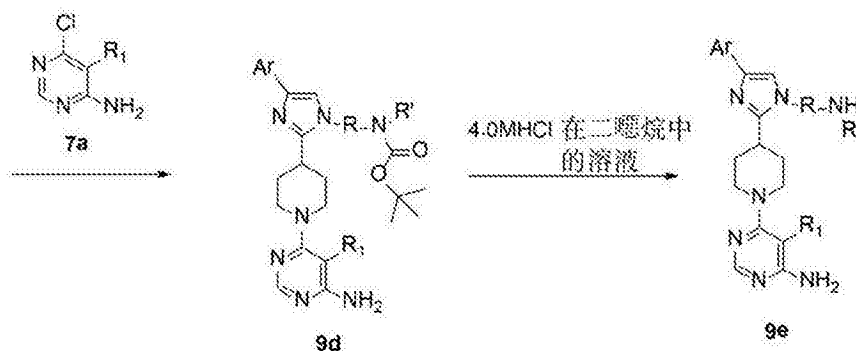


[0194] 氨基嘧啶氯化物7a(通过商业途径购买或者根据流程1、流程2和流程3描述的合成路径制备)与胺8a(通过中间体4e脱boc(流程4)制备)在碱存在下反应,得到化合物8b。使化合物8b进行甲磺酰化反应,形成化合物8c,将8c浓缩,再通过所希望的胺进行烷基化反应,生成化合物8d。当R1是腈时,化合物8d水解,得到化合物8e。

[0195] 流程9



[0196]



[0197] 用氢氧化钠处理6e, 再与烷基试剂9a偶联, 生成9b。通过催化氢化反应除去9b中的

Cbz基团,得到9c。氨基嘧啶氯化物7a与9c偶联,生成9d,9d脱Boc保护,生成9e。

[0198] 分析方法

[0199] 使用以下三个方法进行分析性LC/MS:

[0200] 方法A:使用Discovery C¹⁸,5 μ m,3x30mm柱,流速400 μ L/分钟,进样环5 μ L,流动相(A)含0.1%甲酸的水,流动相(B)含0.1%甲酸的甲醇;保留时间以分钟计。方法详述:(I)使用Quaternary Pump G1311A(Agilent),备有UV/VIS二极管阵列检测器G1315B(Agilent)和Finnigan LCQ Duo MS检测器(ESI+模式),UV-检测在254和280nm,梯度:15-95%(B)3.2分钟线性梯度,(II)在95%(B)保持1.4分钟,(III)从95-15%(B)0.1分钟线性梯度,(IV)在15%(B)保持2.3分钟。

[0201] 方法B:使用Waters Symmetry C¹⁸,3.5 μ m,4.6x75mm柱,流速1mL/分钟,进样环10 μ L,流动相(A)为含0.05%TFA的水,流动相(B)为含0.05%TFA的ACN;保留时间以分钟计。方法详述:(I)使用Binary Pump G1312A(Agilent),备有UV/Vis二极管阵列检测器G1315B(Agilent)和Agilent G1956B(SL)MS检测器(ESI+模式),UV-检测在254和280nm,梯度:20-85%(B)10分钟线性梯度,(II)在85%(B)保持1分钟,(III)从85-20%(B)0.2分钟线性梯度,(IV)在20%(B)保持3.8分钟。

[0202] 方法C:梯度:4.2分钟/流速:2ml/分钟99:01-0:100水+0.1%(体积)TFA;乙腈+0.1%(体积)TFA;0.0至0.2分钟:99:01;0.2至3.8分钟:99:01 \rightarrow 0:100;3.8至4.2分钟:0:100;柱:Chromolith Performance RP18e;长度100mm,直径3mm;波长:220nm。

[0203] 分析型手性HPLC

[0204] 使用来自Daicel Chemical Industries,Ltd.的ChiralPak AD-H柱(250X4.6mm)在Agilent1100系列系统进行分析型手性HPLC。该方法使用5.0 μ L进样体积,流速1mL/分钟,使用100%甲醇在25 $^{\circ}$ C运行15分钟,且UV-检测在254和280nm。

[0205] 制备型HPLC

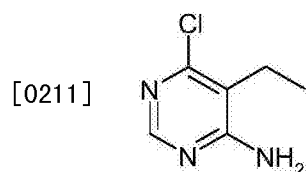
[0206] 使用Waters Atlantis dC₁₈OBDTM10 μ M(30X250mm)柱或Waters Sunfire Prep C₁₈OBD10 μ M(30X250mm)柱进行制备型HPLC。所述柱在装备有进样环(10mL)和ISCOUA-6UV/Vis检测器的Waters Prep LC4000System以60mL/分钟的流速使用。流动相从含有(A)水和(B)HPLC-级乙腈的两个溶剂瓶中吸入。通常的制备使用线性梯度(例如,0-60%溶剂B经历60分钟)。

[0207] 实施例

[0208] 以下操作实施例旨在阐明本发明的具体实施方案,并不意欲以任何方式限制说明书或权利要求的范围。

[0209] 中间体的制备

[0210] 中间体A的代表性合成(流程1)



[0212] 6-氯-5-乙基嘧啶-4-胺

[0213] 步骤1:5-乙基嘧啶-4,6-二醇

[0214] 0°C和氮气下,边搅拌边向乙醇钠(21%在乙醇中,349mL,1.06mol)在干乙醇(500mL)中的溶液分批加入醋酸甲脒(30.4g,0.29mol)。反应混合物在该温度下搅拌15分钟,再在0°C和氮气下滴入乙基丙二酸二乙酯(50.0g,0.26mol)在乙醇(200mL)中的溶液。反应混合物室温搅拌14小时。在反应完成后,反应混合物减压浓缩。粗残留物溶解在水(250mL)中,用HCl水溶液(1.5N,100mL)酸化(pH约3至4)。滤出得到的固体,用水(100mL)洗涤,真空干燥,得到标题化合物(27.0g,72.5%),为白色固体。LCMS:实测值(M+,141.0),¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)11.54(bs,2H),7.86(s,1H),2.28-2.22(m,2H),0.95-0.91(m,3H)。

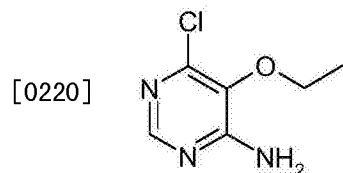
[0215] 步骤2:4,6-二氯-5-乙基嘧啶

[0216] 在室温和氮气存在下向5-乙基嘧啶-4,6-二醇(20.0g,0.14mol)在干甲苯(200mL)中的悬液加入三乙胺(20.0mL,0.004mol)。反应混合物被加热至115°C,然后滴加入POCl₃(52.3mL,0.57mol)。在同一温度下搅拌反应混合物3小时。待反应完成后,将反应混合物冷却至0°C,用冰冻水(50mL)淬灭。分离有机层,用饱和碳酸氢钠(100mL)洗涤,硫酸钠干燥。有机层真空浓缩,得到标题化合物(22.5g,89%),为黄色液体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)8.61(bs,1H),2.95-2.89(m,2H),1.25-1.22(m,3H)。

[0217] 步骤3:6-氯-5-乙基嘧啶-4-胺

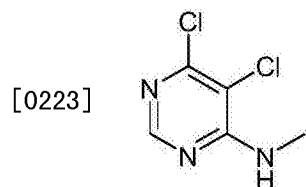
[0218] 室温下向在1L玻璃压力管中的4,6-二氯-5-乙基嘧啶(22.5g,0.12mol)在1-丁醇(70mL)中的混合物加入氨水溶液(26%,150mL)。密封容器,加热至100°C,保持12小时。反应混合物冷却至室温,滤出得到的固体,用水(50mL)洗涤,真空干燥,得到标题化合物(11.0g,55%),为白色固体。LCMS:实测值(M+,158.0)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)8.02(s,1H),7.10(bs,2H),2.57-2.50(m,2H),1.03-0.99(m,3H)。

[0219] 中间体B的代表性合成(流程2)



[0221] 6-氯-5-乙氧基嘧啶-4-胺

[0222] 4-氨基-6-氯-嘧啶-5-醇(1000.0mg;6.8mmol;1.0eq.)、碳酸铯(2686.3mg;8.24mmol;1.2eq.)和碘乙烷(1285.9mg;8.24mmol;1.2eq.)在丙酮(10ml)中的反应混合物在50°C搅拌过夜。反应溶液用乙酸乙酯(50ml)稀释,水和盐水洗涤,干燥并浓缩。残留物用醚处理,搅拌30分钟,过滤,收集到的乳白色固体为标题化合物(1165mg,得率:98%)。

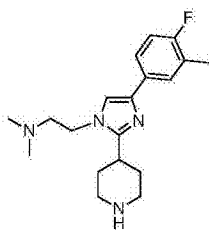


[0224] 中间体C:5,6-二氯-N-甲基嘧啶-4-胺(流程3)

[0225] 边搅拌边向4,5,6-三氯-嘧啶(300.00mg;1.00eq.)在异丙醇(1ml)中的悬液加入40%甲胺水溶液1.0ml,室温搅拌1小时。过滤收集到标题化合物,用水(175mg,得率:60%)洗涤。

[0226] 中间体D的代表性合成(流程4)

[0227]



[0228] 2-[4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-哌啶-4-基-咪唑-1-基]-乙基-二甲基胺

[0229] 步骤1:4-(1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0230] 4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(99.0g, 464.20mmol)在甲醇(200mL)中的溶液用30%氢氧化铵水溶液(500mL, 3.85mol)处理,再用40%乙二醛水溶液(53.50mL, 466.42mmol)处理。内容物室温下搅拌1小时,然后使其旋转蒸发以除去甲醇。残留物用盐水(500mL)处理,并用二氯甲烷(1500mL)萃取。有机层经硫酸钠干燥,浓缩至一种黄油。该黄油用可信材料种晶,得到乳白色固体,其被真空干燥6小时后,为标题化合物(110.37g, 439.16mmol, 95%)。

[0231] 步骤2:4-(4-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0232] 将4-(1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(20.04g, 79.74mmol)在THF(450mL)中的溶液冷却至-46°C(冰浴),然后向烧瓶分批等量(每隔10分钟)充入NBS(14.27g)。LCMS显示15分钟后反应完成,因此将内容物浓缩至一种黄色固体泡沫,该泡沫在真空下干燥过夜。粗材料(一溴化物:二溴化物=40:27)经色谱法纯化,得到纯白色固体(8.08g, 24.47mmol, 31%),为标题化合物。

[0233] 步骤3:4-(4-溴-1-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0234] 4-(4-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(36.0g, 109.02mmol)在干DMSO(400mL)中的悬液用KOH(36.0g, 641.60mmol, 4.5eq)处理,20-30分钟后,内容物变为澄清黄色溶液。在90分钟之后,溶液用2-(2-溴乙氧基)四氢吡喃(36.0g, 172.18mmol, 1.2eq)处理。LCMS数据显示,4小时后反应完成,所以内容物用乙酸乙酯(800mL)稀释,盐水(3x800mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,浓缩至一种油,该油含有约8:1的区域异构体,其中主要的区域异构体为所希望的。将油重溶于甲醇(400mL)中,用对甲苯磺酸一水合物(32.11g, 168.80mmol, 1.5eq)处理。内容物室温搅拌20分钟,将其倒入乙酸乙酯(500mL)中,先后用碳酸钾水溶液(400mL)和盐水(2x400mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,浓缩至一种无色油,该油在真空下被进一步纯化60分钟。将得到的稠油悬于二乙醚(200mL)中,在冰水-盐浴中振荡90分钟。沉淀出白色固体,滤出白色固体,真空干燥30分钟,得到标题化合物(25.15g, 67.20mmol, 62%, NMR和LCMS数据显示>96%)。

[0235] 步骤4:4-[4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(2-羟基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0236] 4-[4-溴-1-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(1600.00mg; 4.27mmol; 1.00eq.)、3-氟-4-甲基苯基硼酸(855.55mg; 5.56mmol; 1.30eq.)、二(三叔丁基膦)钼(436.95mg; 0.85mmol; 0.20eq.)以及碳酸铯(4178.60mg; 12.82mmol; 3.00eq.)在1,4-二噁烷(10.0mL)和水(1.50mL)中的混合物置于密封小瓶中,在70°C搅拌5小时。粗产物经快速色谱法纯化(乙酸乙酯在己烷中的溶液,30%至80%),得到标题化合物(1.2g, 70%)。

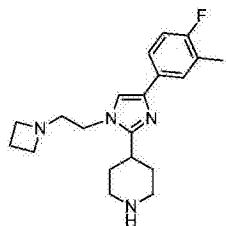
[0237] 步骤5:2-[4-(4-氟-3-甲基苯基)-2-哌啶-4-基-咪唑-1-基]-乙基-二甲基胺

[0238] -78°C下向4-[4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(2-羟基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(1500.00mg; 3.72mmol; 1.00eq.)在DCM(15mL)中的溶液加入4-甲基苯磺酰氯(850.50mg; 4.46mmol; 1.20eq.)和TEA(1128.54mg; 11.15mmol; 3.00eq.)。混合物在-78°C搅拌1小时,加热至室温,搅拌过夜。除去DCM,残留物溶解在醚中。醚溶液用水洗二次,经MgSO₄干燥并浓缩。粗产物用在下一步骤中,无需纯化。

[0239] 将上述中间体和二甲胺(3352.05mg; 74.35mmol; 20.00eq, 2.0M在THF中的溶液)的混合物置于密封小瓶中,搅拌数小时。采用LC/MS和HPLC盐测反应过程。待反应完成后,除去溶剂。混合与TFA一起搅拌20分钟,以脱去Boc基团。通过制备型HPLC纯化得到标题化合物。

[0240] 中间体E的代表性合成(流程5)

[0241]



[0242] 4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶

[0243] 步骤1: 4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0244] 将4-(4-溴-1-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(22.0g)和三乙胺(24.5ml)在DCM(250ml)中的溶液冷却至0°C。滴加入甲基磺酰氯(6.8ml),得到的混合物搅拌1小时。反应用饱和NaHCO₃水溶液淬灭,用DCM萃取。有机层浓缩后得到4-(4-溴-1-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(28.0g)。

[0245] 4-(4-溴-1-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(28.0g)和氮杂环丁烷(11ml)在DMF(200ml)中的反应混合物在50°C搅拌过夜。反应物用乙酸乙酯稀释,先后用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥和浓缩。残留物经柱色谱法纯化,得到4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-溴-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯,为乳白色固体(17.2g)。

[0246] 步骤2: 4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶

[0247] 用氩气吹扫4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-溴-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(8800.00mg; 21.29mmol; 1.00eq.)、4-氟-3-甲基苯基硼酸(3932.91mg; 25.55mmol; 1.20eq.)和Cs₂CO₃(13872.97mg; 42.58mmol; 2.00eq.)在二噁烷(80ml)和水(8ml)中的混合物10分钟,然后在氩气流下加入二(三叔丁基膦)钯(0)(435.20mg; 0.85mmol; 0.04eq.),再用氩气吹扫1分钟。得到的混合物在50°C搅拌过夜。反应溶液用乙酸乙酯250ml稀释,盐水100ml x2洗涤。有机层干燥,浓缩,得到粗产物,它通过biotage Ki-Si1柱纯化,得到4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(9370.00mg; 得率:99%)。

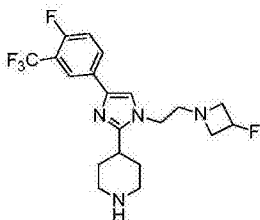
[0248] 向4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯在55ml甲醇中的溶液缓慢地加入4.0M HCl在二噁烷(52.87ml; 211.49mmol; 10.00eq.)中的溶液。反应混合物室温搅拌4小时。LCMS显示反应完成。搅拌1小

时后形成乳白色沉淀物。过滤收集固体,用醚洗三次,得到白色固体(8.78g),为纯的标题化合物。母液浓缩至干,加入醚(30mL)和约5ml甲醇。过滤收集固体,用醚洗三次,额外得到0.82g标题化合物,为乳白色固体(总得率:100%)。

[0249] 中间体F的代表性合成(流程6)

[0250] 4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶

[0251]



[0252] 步骤1:2-氨基-1-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙酮盐酸盐

[0253] 将2-溴-1-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-乙酮(10.00g;35.08mmol;1.00eq.)加入至1,3,5,7-四氮杂-三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷(5.80g;41.37mmol;1.18eq.)在CCl₄(100ml)中的溶液中,搅拌过夜。滤出沉淀物,收集到的沉淀物为白色固体。

[0254] 将上述固体加入至乙醇(100ml)中,然后加入28ml36.5%浓HCl(水溶液),室温搅拌一个周末,滤出固体。滤液浓缩,有固体出现。加入10ml异丙醇(含1%HCl),过滤,收集到白色固体,为标题化合物5.22g,57.8%。

[0255] 步骤2:4-((2-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-氧代乙基)氨基甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0256] 向哌啶-1,4-二羧酸一叔丁酯(9611.92mg;41.92mmol;1.08eq.)在THF(100ml)中的溶液加入4-甲基-吗啉(14.51ml;131.98mmol;3.40eq.)。将反应混合物冷却至-10°C,滴加入3-甲基-丁酰氯(5.03ml;38.82mmol;1.00eq.),保持温度低于-5°C。在-5°C至10°C下搅拌30分钟,再在-5°C加入2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基-氯化铵(10.00g;38.82mmol;1.00eq.)搅拌20分钟,再在室温搅拌1小时。加入盐水,用乙酸乙酯萃取,盐水洗涤,干燥,浓缩。粗油用醚处理。收集到白色固体,为标题化合物(12g,得率:71.5%)。

[0257] 步骤3:4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0258] 将4-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基氨基甲酰基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(2900.00mg;6.71mmol;1.00eq.)、三乙胺(0.94ml;6.71mmol;1.00eq.)和醋酸铵(3618.76mg;46.95mmol;7.00eq.)在20ml正丁醇中的混合物置于微波(150°C)中20min。冷却至室温后,用150ml乙酸乙酯稀释反应混合物,用水、5%NaHCO₃水溶液以及盐水洗涤,浓缩。残留物用醚处理,收集到的白色固体为标题化合物(1500mg,得率:54%)。

[0259] 步骤4:4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯

[0260] 向4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(6.00g;14.51mmol;1.00eq.)在10ml甲醇中的溶液加入4.0MHCl在二噁烷中的溶液(15ml)。反应混合物室温搅拌过夜,浓缩后得到4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶盐酸盐,为白色固体。

[0261] 向4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶盐酸盐(1510.00mg;3.91mmol;1.00eq.)在DCM中的溶液加入乙基二异丙基胺(2.81ml;15.64mmol;4.00eq.),搅

拌5分钟。然后加入N-(苄基氧基羰基氧基)琥珀酰亚胺(1169.26mg;4.69mmol;1.20eq.)。反应混合物室温搅拌过夜。反应混合物用DCM稀释,并用水、5%NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。有机层干燥,浓缩。残留物经SNAP柱(100g)纯化,20-80%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到标题化合物(1310mg,得率:74.9%)。

[0262] 步骤5:4-(1-((1,3-二噁烷-2-基)甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯

[0263] 将4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-羧酸苄酯(1100.00mg;2.46mmol;1.00eq.)在2.0ml THF中的溶液冷却至-20°C,滴加入NaHMDS(541.00mg;2.95mmol;1.20eq.),得到的混合物室温搅拌30分钟。加入2-溴甲基-[1,3]二噁烷(0.76ml;7.38mmol;3.00eq.),室温搅拌5分钟。加入DMSO(10ml),将混合物置于100°C微波2小时。将反应混合物冷却,用水稀释,乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,分离,干燥并浓缩。残留物经snap柱(100g)纯化,20%-80%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,得到标题化合物(1000mg,得率:76.2%)。

[0264] 步骤6:4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-氧代乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯

[0265] 4-(1-((1,3-二噁烷-2-基)甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯(1450.00mg;2.72mmol;1.00eq.)和甲苯-4-磺酸一水合物(5169.79mg;27.18mmol;10.00eq.)在30ml丙酮和2.5ml水中的反应混合物在50°C搅拌1周。LC-MS显示一些为所希望的产物、约30%起始材料和一些为副产物。将反应混合物浓缩,加入50ml水,用乙酸乙酯萃取。有机层合并,用盐水洗涤,干燥和浓缩。残留物经SNAP柱(100g)纯化,先用0-100%乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱,再用10%甲醇在DCM中的溶液洗脱,得到标题化合物,为黄色油(480mg,得率:36%),回收了一些起始材料。

[0266] 步骤7:4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯

[0267] 向3-氟-氮杂环丁烷盐酸盐(66.99mg;0.45mmol;1.05eq.)在1ml DCE中的溶液加入乙基二异丙胺(0.15ml;0.86mmol;2.00eq.)。室温搅拌10分钟后,加入4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-氧代-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-羧酸苄酯(211.00mg;0.43mmol;1.00eq.),再加入三乙酰氧基硼氢化钠(274.09mg;1.29mmol;3.00eq.)。得到的混合物室温搅拌过夜。经一般操作处理后,通过制备型PLC纯化得到标题化合物。

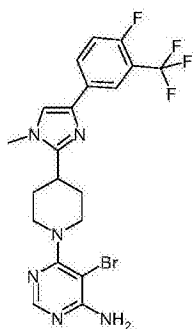
[0268] 步骤8:4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶

[0269] 向4-[1-[2-(3-氟-氮杂环丁烷-1-基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-羧酸苄酯(200.00mg;0.36mmol;1.00eq.)在10ml甲醇中的溶液加入甲酸铵(229.90mg;3.65mmol;10.00eq.)和10%Pd/C(湿)200mg。混合物室温搅拌1小时。滤掉Pd/C。滤液浓缩,再溶于乙酸乙酯中,先后用5%NaHCO₃和盐水洗涤,干燥,浓缩。粗的标题化合物(138mg,得率:91.3%)直接用在下一步骤的反应中,无需纯化。

[0270] 通式(I)和通式(II)的实施例化合物

[0271] 5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-噻啶-4-基胺("1")

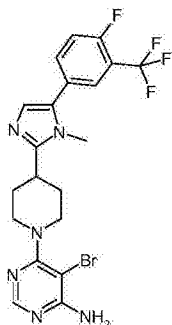
[0272]



[0273] 5-溴-6-氯嘧啶-4-胺(357.2mg; 1.71mmol; 1.02eq.)、4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶(550.00mg; 1.68mmol; 1.0eq.)、碳酸钾(464.4mg; 3.36mmol; 2.0eq.)在DMSO(6.0ml)中的混合物在60°C搅拌过夜。将反应混合物倒入水中。滤出沉淀物,用水洗涤,真空干燥,得到标题化合物,得率:86%。LC-MS:(M+1=499, obsd.=499)。

[0274] 5-溴-6-{4-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“2”)

[0275]

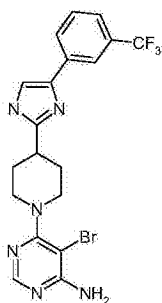


[0276] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[5-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。

[0277] LC-MS:(M+1=499, obsd.=499)。

[0278] 5-溴-6-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“3”)

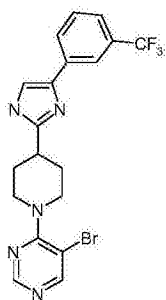
[0279]



[0280] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=467, obsd.=467)。

[0281] 5-溴-4-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶(“4”)

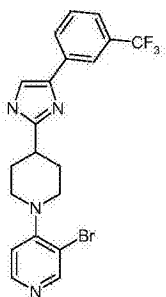
[0282]



[0283] 参照5-溴-6-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以5-溴-4-氯嘧啶代替5-溴-6-氯嘧啶-4-胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=452,obsd.=452)。

[0284] 3-溴-4-(4-{4-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)吡啶(“5”)

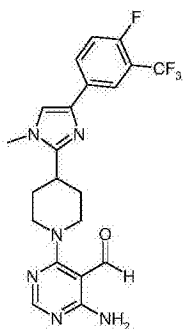
[0285]



[0286] 3-溴-4-氯吡啶(100.0mg;0.52mmol;1.0eq.)、4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶(153.4mg;0.52mmol;1.0eq.)、N,N-二异丙基乙基胺(0.26ml;1.56mmol;3.0eq.)在NMP(2.0ml)中的混合物置于微波小瓶中,在160°C加热4小时。将反应混合物倒入水中。滤出沉淀物,用水洗涤,真空干燥,得到标题化合物,得率:64%。LC-MS:(M+1=451,obsd.=451)。

[0287] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-甲醛(“6”)

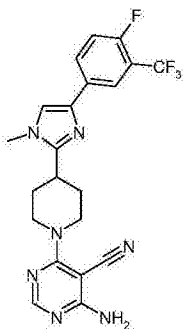
[0288]



[0289] 4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶(600.00mg;1.83mmol;1.0eq.)、4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲醛(303.25mg;1.92mmol;1.05eq.)、DIEA(0.95ml;5.5mmol;3.0eq.)在乙腈(10.0ml)中的混合物在40°C加热1小时。将反应混合物倒入水中。滤出沉淀物,用水洗涤,真空干燥,得到标题化合物,得率:85%。LC-MS:(M+1=449,obsd.=449)。

[0290] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“7”)

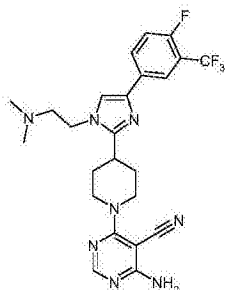
[0291]



[0292] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-甲醛的制备方法,以4-氨基-6-氯嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-氯嘧啶-5-甲醛制备标题化合物。LC-MS:(M+1=446,obsd.=446)。

[0293] 4-氨基-6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“8”)

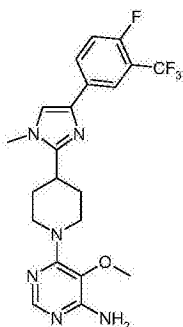
[0294]



[0295] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以2-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)-N,N-二甲基乙胺代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=503,obsd.=503)。

[0296] 6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-甲氧基-嘧啶-4-基胺(“9”)

[0297]

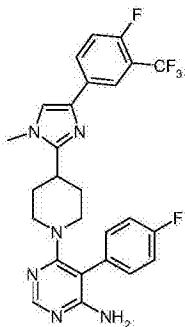


[0298] 4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶(40.00mg; 0.12mmol;1.0eq.)、6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-胺(20.48mg;0.13mmol;1.05eq.)、碳酸钾(33.78mg;0.24 mmol;2.0eq.)在DMSO(1.00ml)中的混合物置于微波小瓶中,在150℃加热2小时。LC-MS显示约40%转化率,产物与胺起始材料的洗脱接近。对反应混合物作一般操作处理,粗产物经反相制备型HPLC(Waters,乙腈/0.1%TFA的水溶液)纯化,得到所希望的产,得率:22%。LC-MS:(M+1=451,obsd.=451)。

[0299] 5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌

啉-1-基}-嘧啶-4-基胺(“10”)

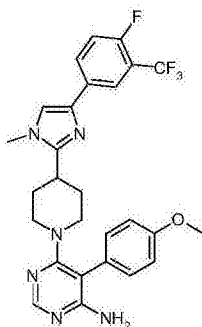
[0300]



[0301] 5-溴-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(100.0mg;0.2mmol;1.0eq.)、(4-氟苯基)硼酸(56.0mg;0.4mmol;2.0eq.)、醋酸铯(II)(2.25mg;0.01mmol;0.05eq.)、二环己基(2',6'-二甲氧基联苯基-2-基)膦(8.22mg;0.02mmol;0.1eq.)和碳酸铯(195.7mg;0.6mmol;3.0eq.)在二噁烷(4ml)和水(0.5ml)中的混合物置于微波小瓶中,100°C加热30分钟。对反应混合物作一般操作处理,粗产物经反相色谱法(Yamazen,乙腈/0.1%NH₄OH的水溶液)纯化。纯的馏分真空浓缩至干。白色固体溶于水和乙腈中,加入200mL0.5N HCl。真空浓缩20分钟以除去过量的HCl。得到的溶液冻干,得到标题化合物,为盐酸盐,得率:74%。LC-MS:(M+1=515,obsd.=515)。

[0302] 6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(4-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺(“11”)

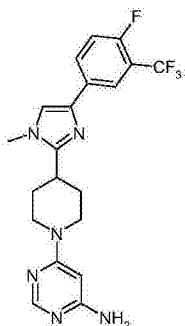
[0303]



[0304] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-甲氧基苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=527,obsd.=527)。

[0305] 6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“12”)

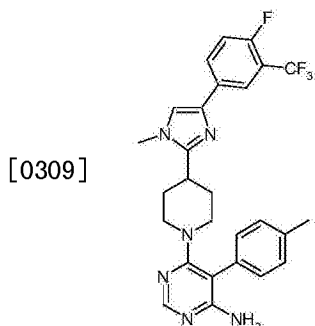
[0306]



[0307] 在制备6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-

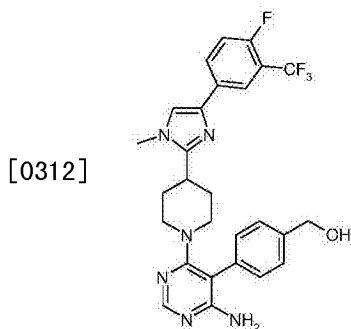
5-(4-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺的过程得到的脱溴副产物为标题化合物。LC-MS: (M+1 = 421, obsd. = 421)。

[0308] 6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-对甲基-苯基-嘧啶-4-基胺 (“13”)



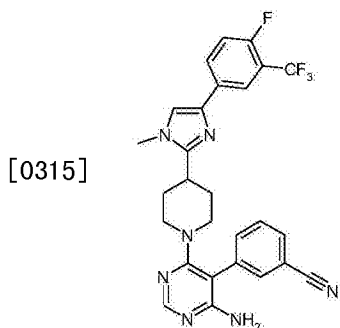
[0310] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-甲基苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 511, obsd. = 511)。

[0311] [4-(4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-基)-苯基]-甲醇 (“14”)



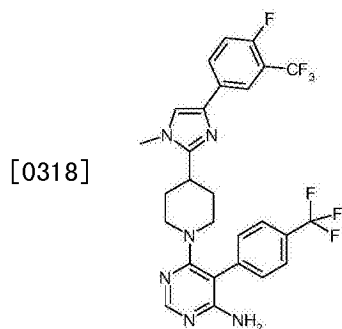
[0313] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-(羟基甲基)苯硼酸频那醇酯代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 527, obsd. = 527)。

[0314] 3-(4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-基)-苯甲腈 (“15”)



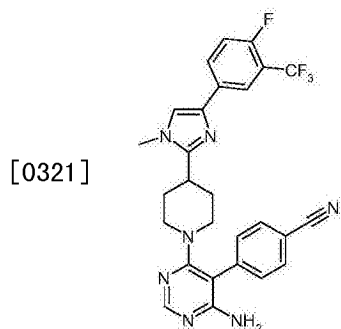
[0316] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以3-氰基苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 522, obsd. = 522)。

[0317] 6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基胺(“16”)



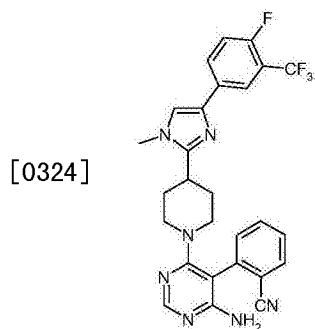
[0319] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以(4-三氟甲基)苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=565,obsd.=565)。

[0320] 4-(4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基)-苯甲腈(“17”)



[0322] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-氰基苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=522,obsd.=522)。

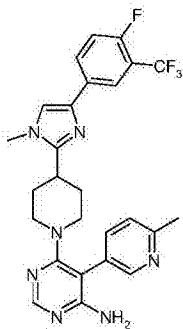
[0323] 2-(4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基)-苯甲腈(“18”)



[0325] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以2-氰基苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=522,obsd.=522)。

[0326] 6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(6-甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基胺(“19”)

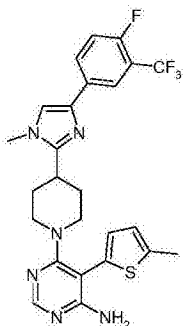
[0327]



[0328] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以6-(甲基吡啶-3-基)硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=512,obsd.=512)。

[0329] 6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(5-甲基-噻吩-2-基)-嘧啶-4-基胺(“20”)

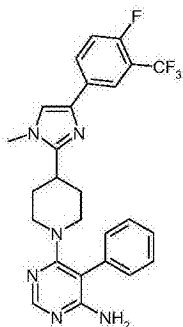
[0330]



[0331] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以5-甲基噻吩-2-硼酸频那醇酯代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=517,obsd.=517)。

[0332] 6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-苯基-嘧啶-4-基胺(“21”)

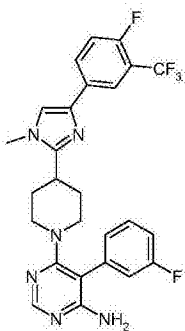
[0333]



[0334] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=497,obsd.=497)。

[0335] 5-(3-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“22”)

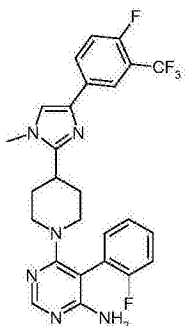
[0336]



[0337] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以3-氟苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=515,obsd.=515)。

[0338] 5-(2-氟苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“23”)

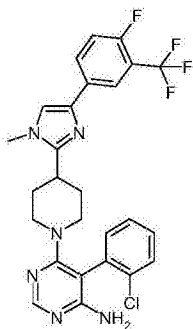
[0339]



[0340] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以2-氟苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=515,obsd.=515)。

[0341] 5-(2-氯苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“24”)

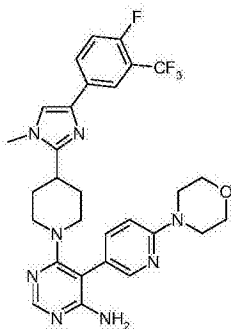
[0342]



[0343] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以2-氯苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=531,obsd.=531)。

[0344] 6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基胺(“25”)

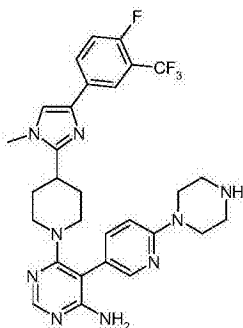
[0345]



[0346] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以(6-吗啉代吡啶-3-基)硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=583,obsd.=583)。

[0347] 6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(6-哌嗪-1-基-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基胺(“26”)

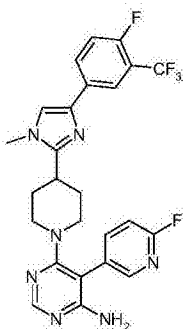
[0348]



[0349] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=582,obsd.=582)。

[0350] 5-(6-氟-吡啶-3-基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“27”)

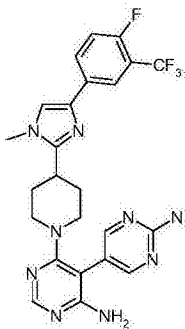
[0351]



[0352] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以(6-氟吡啶-3-基)硼酸频那醇酯代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=516,obsd.=516)。

[0353] 6'-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-[5,5']联嘧啶-2,4'-二胺(“28”)

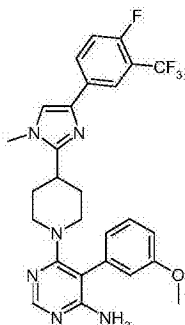
[0354]



[0355] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以(2-氨基嘧啶-5-基)硼酸频那醇酯代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=514,obsd.=514)。

[0356] 6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(3-甲氧基苯基)-嘧啶-4-基胺(“29”)

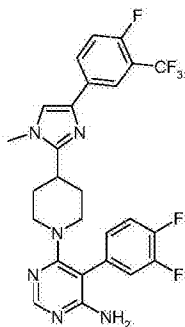
[0357]



[0358] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以3-甲氧基苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=527,obsd.=527)。

[0359] 5-(3,4-二氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“30”)

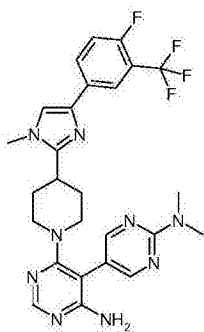
[0360]



[0361] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以3,4-二氟苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=533,obsd.=533)。

[0362] 6'-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-N2,N2-二甲基-[5,5']联嘧啶-2,4'-二胺(“31”)

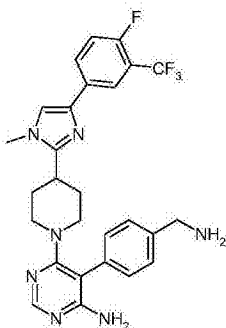
[0363]



[0364] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以(2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基)硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=542,obsd.=542)。

[0365] 5-(4-氨基甲基-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“32”)

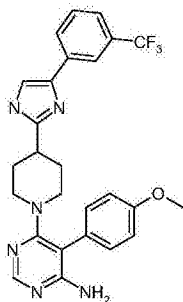
[0366]



[0367] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以(4-(氨基甲基)苯基)硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=526,obsd.=526)。

[0368] 5-(4-甲氧基-苯基)-6-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“33”)

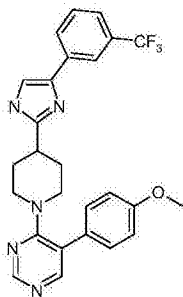
[0369]



[0370] 参照6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(4-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺的制备方法,以5-溴-6-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺代替5-溴-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-4-胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=495,obsd.=495)。

[0371] 5-(4-甲氧基-苯基)-4-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶(“34”)

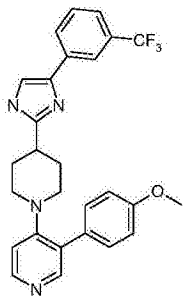
[0372]



[0373] 参照6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(4-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺的制备方法,以5-溴-4-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶代替5-溴-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-4-胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=480,obsd.=480)。

[0374] 3-(4-甲氧基苯基)-4-(4-{4-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)吡啶(“35”)

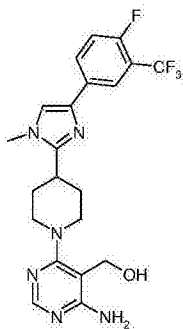
[0375]



[0376] 参照6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(4-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺的制备方法,以3-溴-4-(4-{4-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)吡啶代替5-溴-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-4-胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=479,obsd.=479)。

[0377] (4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基)-甲醇(“36”)

[0378]

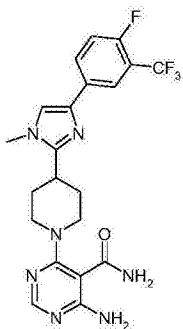


[0379] 4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-甲醛(23.00mg;0.05mmol;1.0eq.)和硼氢化钠(7.8mg;0.21mmol;4.0eq.)在乙醇(2.00ml)中的反应混合物室温搅拌一个周末。对反应混合物作一般操作处理,经反相色谱法纯化(Yamazen,乙腈/0.1%NH₄OH的水溶液)。纯的馏分冻干,得到标题化合物,得率:65%。LC-MS:(M+1=451,obsd.=451)。

[0380] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-

基)-咪唑-5-羧酰胺(“37”)

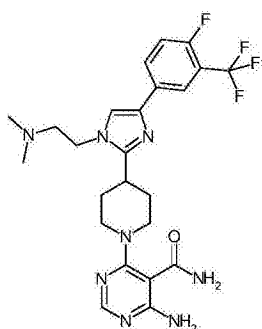
[0381]



[0382] 室温下将过氧化氢(0.40ml;4.49mmol;40.0eq.)滴加入4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈(50.0mg;0.11mmol;1.0eq.)和碳酸钾(124.1mg;0.9mmol;8.0eq.)在DMSO(3.0ml)中的混合物中。得到的混合物在40℃搅拌5小时。将反应混合物倒入水中,过滤,用水洗涤。粗产物经反相色谱法纯化(Yamazene,乙腈/0.1%NH₄OH的水溶液)。馏分真空下蒸干。将白色固体溶解在水和乙腈中,加入200μL0.5N HCl。真空蒸发澄清溶液10分钟,以除去过量的HCl。再将溶液冻干,得到标题化合物,为盐酸盐,得率:88%。LC-MS:(M+1=464,obsd.=464)。

[0383] 4-氨基-6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“38”)

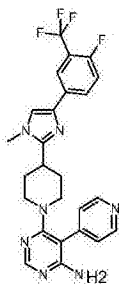
[0384]



[0385] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=521,obsd.=521)。

[0386] 6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-吡啶-4-基-嘧啶-4-基胺(“39”)

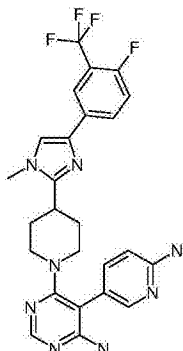
[0387]



[0388] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-

基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-吡啶基硼酸频那醇酯代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=498,obsd.=498)。

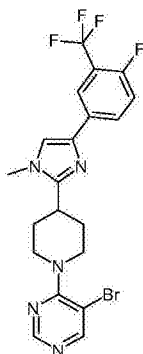
[0389] 5-(6-氨基-吡啶-3-基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“40”)



[0391] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以2-氨基吡啶-5-硼酸频那醇酯代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。

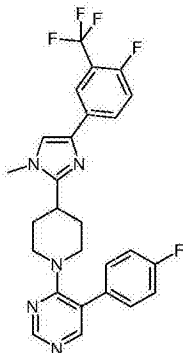
[0392] LC-MS:(M+1=513,obsd.=513)。

[0393] 5-溴-4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶(“41”)



[0395] 参照5-溴-6-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以5-溴-4-氯嘧啶代替5-溴-6-氯嘧啶-4-胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=484,obsd.=484)。

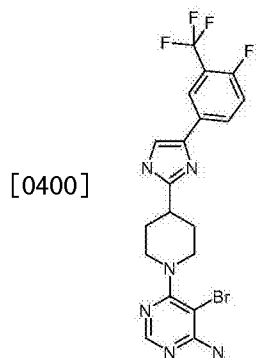
[0396] 5-(4-氟-苯基)-4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶(“42”)



[0397]

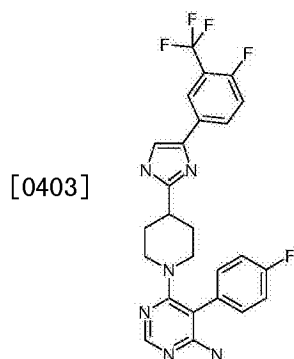
[0398] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以5-溴-4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶代替5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=500,obsd.=500)。

[0399] 5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“43”)



[0401] 参照-溴-6-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1H-咪唑-2-基}哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=485,obsd.=485)。

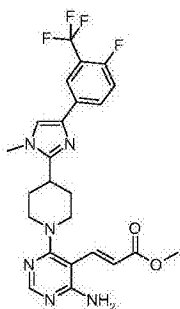
[0402] 5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“44”)



[0404] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以5-溴-4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶代替5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=501,obsd.=501)。

[0405] (E)-3-(4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基)-丙烯酸甲酯(“45”)

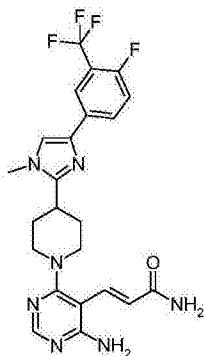
[0406]



[0407] 向4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}吡啶-1-基)吡啶-5-甲醛(100mg;0.22mmol;1.0eq.)在DMSO(2mL)中的混合物加入(三苯基膦)乙酸甲酯(82.0mg;0.25mmol;1.1eq.)、氯化锂(19.1mg;0.45mmol;2.0eq.)和三乙胺(0.04ml;0.27mmol;1.2eq.)。得到的悬液在60°C搅拌过夜。粗产物经制备型HPLC纯化(Waters,碱性条件),得到标题化合物,得率:72%。LC-MS:(M+1=505,obsd.=505)。

[0408] (E)-3-(4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-吡啶-1-基}-吡啶-5-基)-丙烯酰基酰胺(“46”)

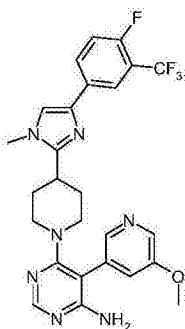
[0409]



[0410] 使(E)-3-(4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-吡啶-1-基}-吡啶-5-基)-丙烯酸甲酯(15.0mg;0.03mmol;1.0eq.)在7M氨在甲醇(2.1ml;14.8mmol;500eq.)中的溶液中的混合物在70°C下搅拌过夜。粗反应混合物经反相色谱法(Waters,乙腈/水,碱性条件)纯化。馏分浓缩至干,然后重溶于水和乙腈中,加入200μL0.5N HCl,真空除去过量的HCl,再冻干,得到标题化合物,为盐酸盐。LC-MS:(M+1=490,obsd.=490)。

[0411] 6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-吡啶-1-基}-5-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-吡啶-4-基胺(“47”)

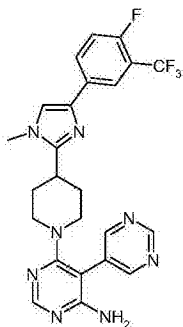
[0412]



[0413] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-吡啶-1-基}-吡啶-4-基胺的制备方法,以(5-甲氧基吡啶-3-基)硼酸代替4-氟苯基硼

酸制备标题化合物。LC-MS: (M+1=528, obsd.=528)。

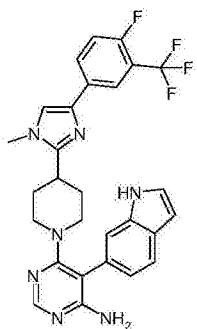
[0414] 6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-[5,5']联嘧啶-4-基胺 (“48”)



[0415]

[0416] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以嘧啶-5-基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS: (M+1=499, obsd.=499)。

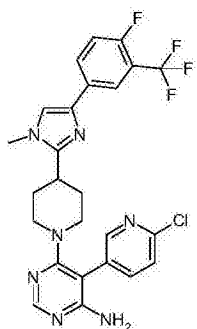
[0417] 6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(1H-吡啶-5-基)-嘧啶-4-基胺 (“49”)



[0418]

[0419] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以(1H-吡啶-5-基)硼酸频那醇酯代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS: (M+1=536, obsd.=536)。

[0420] 5-(6-氯-吡啶-3-基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺 (“50”)



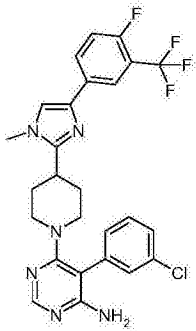
[0421]

[0422] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以(1H-吡啶-5-基)硼酸频那醇酯代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS: (M+1=532, obsd.=532)。

[0423] 5-(3-氯-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺

啉-1-基}-嘧啶-4-基胺(“51”)

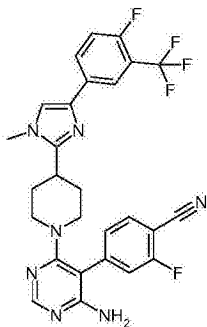
[0424]



[0425] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以3-氯苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=531,obsd.=531)。

[0426] 4-(4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基)-2-氟-苯甲腈(“52”)

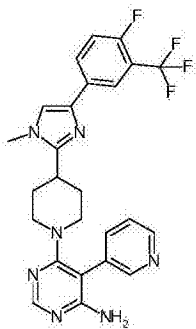
[0427]



[0428] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-氰基-3-氟苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=540,obsd.=540)。

[0429] 6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-吡啶-3-基-嘧啶-4-基胺(“53”)

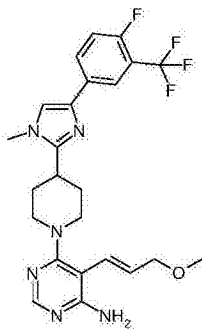
[0430]



[0431] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-氰基-3-氟苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=498,obsd.=498)。

[0432] 6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-((E)-3-甲氧基-丙烯基)-嘧啶-4-基胺(“54”)

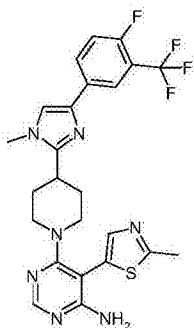
[0433]



[0434] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以(E)-2-(3-甲氧基丙烯-1-基)硼酸频那醇酯代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=491,obsd.=491)。

[0435] 6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-5-(2-甲基-噻唑-5-基)-嘧啶-4-基胺(“55”)

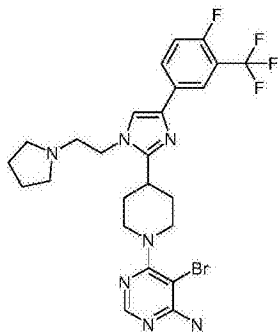
[0436]



[0437] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以(2-甲基噻唑-5-基)硼酸频那醇酯代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=518,obsd.=518)。

[0438] 5-溴-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“56”)

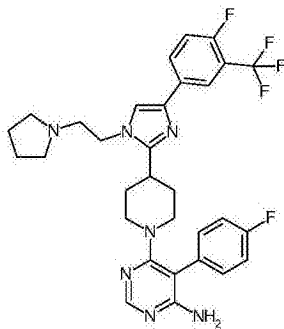
[0439]



[0440] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=582,obsd.=582)。

[0441] 5-(4-氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“57”)

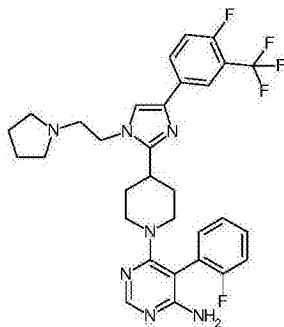
[0442]



[0443] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以5-溴-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺代替5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=612,obsd.=612)。

[0444] 5-(2-氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“58”)

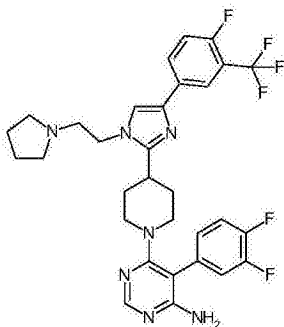
[0445]



[0446] 参照5-(4-氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以2-氟苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=598,obsd.=598)。

[0447] 5-(3,4-二氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“59”)

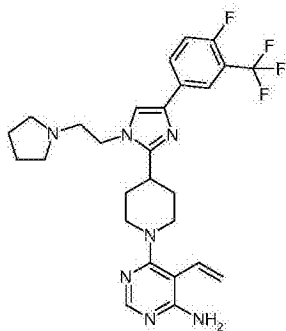
[0448]



[0449] 参照6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(4-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺的制备方法,以3,4-二氟苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=616,obsd.=616)。

[0450] 6-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-乙烯基-嘧啶-4-基胺(“60”)

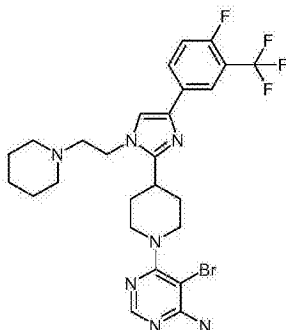
[0451]



[0452] 参照6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(4-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺的制备方法,以乙烯基硼酸频那醇酯代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=530,obsd.=530)。

[0453] 5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“61”)

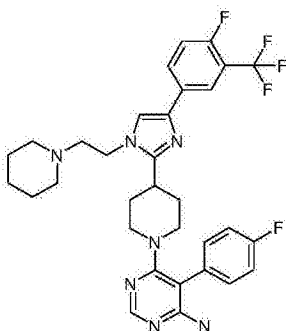
[0454]



[0455] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以1-(2-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)乙基)哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=596,obsd.=596)。

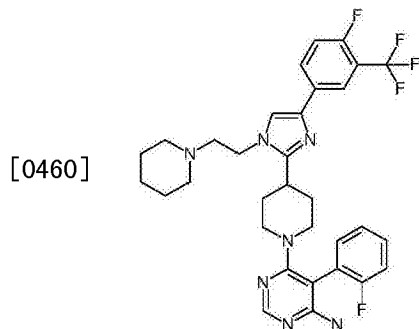
[0456] 5-(4-氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“62”)

[0457]

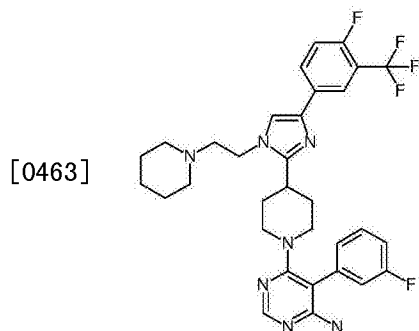


[0458] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺代替5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=612,obsd.=612)。

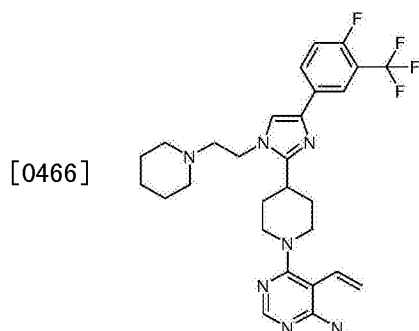
[0459] 5-(2-氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-

2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“63”)

[0461] 参照5-(4-氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-哌啶-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以2-氟苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=612,obsd.=612)。

5-(3-氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-哌啶-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“64”)

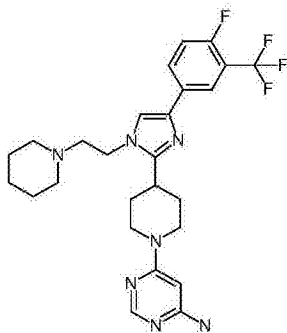
[0464] 参照5-(4-氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-哌啶-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以3-氟苯基硼酸代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=612,obsd.=612)。

6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-乙烯基-嘧啶-4-基胺(“65”)

[0467] 参照5-(4-氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-哌啶-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以乙烯基硼酸频那醇酯代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=544,obsd.=544)。

6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-哌啶-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“66”)

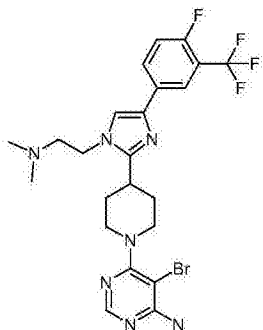
[0469]



[0470] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以6-氯嘧啶-4-胺代替5-溴-6-氯嘧啶-4-胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=518,obsd.=518)。

[0471] 5-溴-6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“67”)

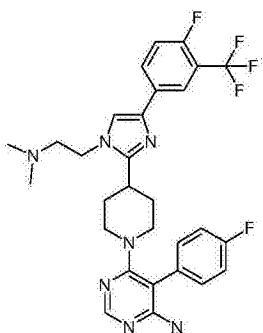
[0472]



[0473] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以2-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)-N,N-二甲乙胺代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=556,obsd.=556)。

[0474] 6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(4-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺(“68”)

[0475]

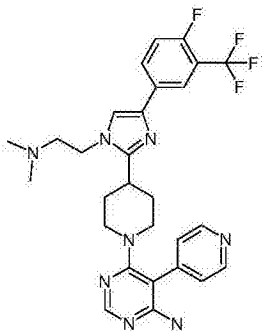


[0476] 参照5-(4-氟-苯基)-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以5-溴-6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺代替5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=572,obsd.=572)。

[0477] 6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌

啉-1-基}-5-吡啶-4-基-嘧啶-4-基胺(“69”)

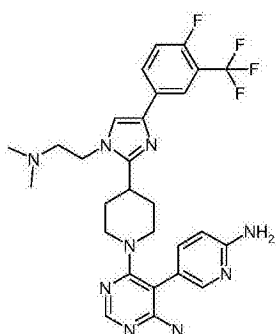
[0478]



[0479] 参照6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(4-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-吡啶基硼酸频那醇酯代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=555,obsd.=555)。

[0480] 6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-吡啶-4-基-嘧啶-4-基胺(“70”)

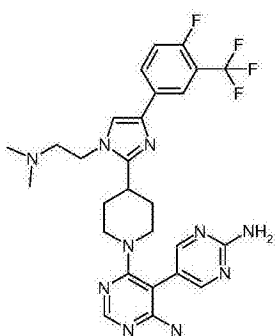
[0481]



[0482] 参照6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(4-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺的制备方法,以2-氨基吡啶-5-硼酸频那醇酯代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=570,obsd.=570)。

[0483] 6'-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-[5,5']联嘧啶-2,4'-二胺(“71”)

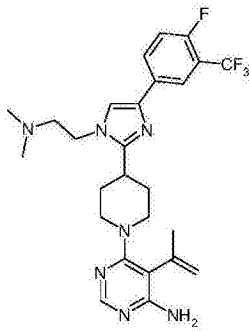
[0484]



[0485] 参照6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(4-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺的制备方法,以2-氨基吡啶-5-硼酸频那醇酯代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=571,obsd.=571)。

[0486] 6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-异丙烯基-嘧啶-4-基胺(“72”)

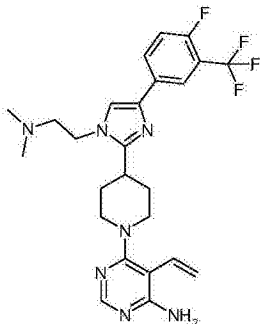
[0487]



[0488] 参照6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(4-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺的制备方法,以-异丙烯基硼酸频那醇酯代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=518,obsd.=518)。

[0489] 6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-乙烯基-嘧啶-4-基胺(“73”)

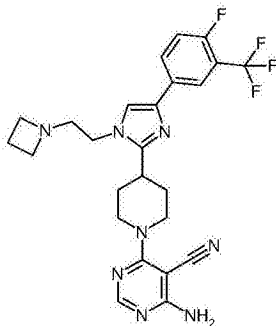
[0490]



[0491] 参照6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-(4-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺的制备方法,以乙烯基硼酸频那醇酯代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=504,obsd.=504)。

[0492] 4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“74”)

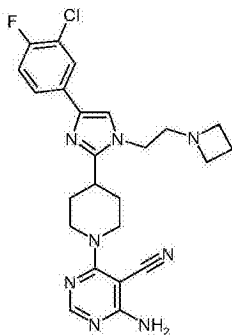
[0493]



[0494] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶三氟乙酸酯代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。C-MS:(M+1=515,obsd.=515)。

[0495] 4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(3-氯-4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“75”)

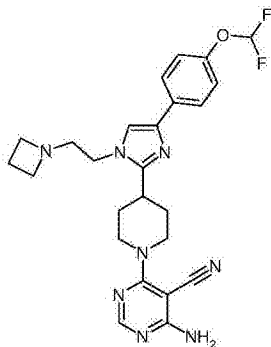
[0496]



[0497] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(3-氯-4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶盐酸盐代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=481,obsd.=481)。

[0498] 4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“76”)

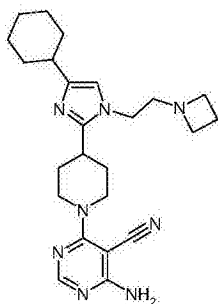
[0499]



[0500] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶三氟乙酸酯代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=495,obsd.=495)。

[0501] 4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-环己基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“77”)

[0502]

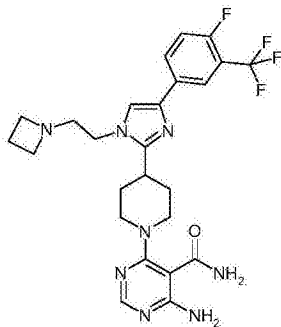


[0503] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-环己基-1h-咪唑-2-基]-哌啶三氟乙酸酯代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=435,obsd.=435)。

[0504] 4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-

咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-羧酸酰胺(“78”)

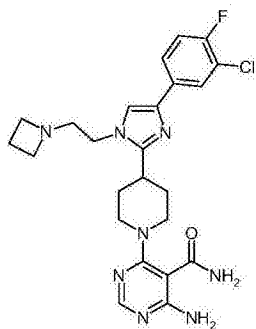
[0505]



[0506] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=533,obsd.=533)。

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(3-氯-4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-羧酸酰胺(“79”)

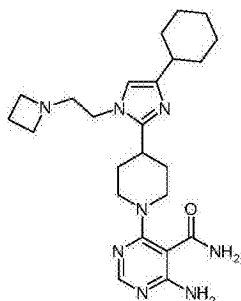
[0508]



[0509] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(3-氯-4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=499,obsd.=499)。

4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-环己基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-羧酸酰胺(“80”)

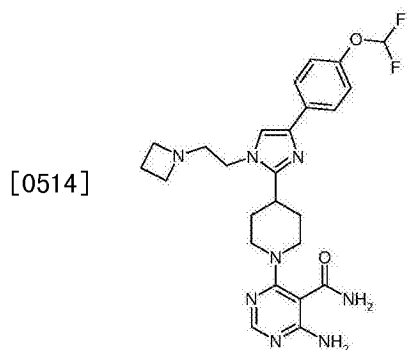
[0511]



[0512] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-环己基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)

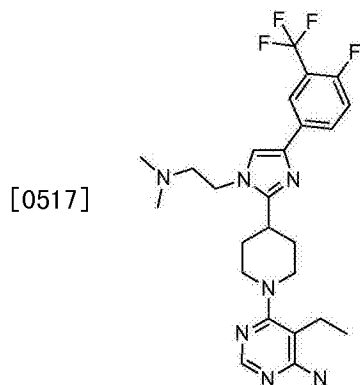
苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 453, obsd. = 453)。

[0513] 4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“81”)



[0515] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 513, obsd. = 513)。

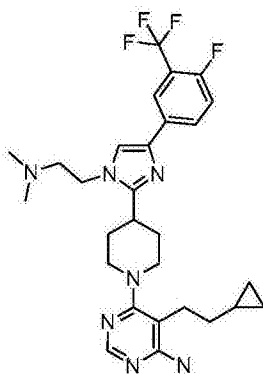
[0516] 6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“82”)



[0518] 10mL圆底烧瓶含有6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-乙基嘧啶-4-基胺和三氟乙酸(25.00mg; 0.04mmol; 1.00eq.)在甲醇(2.00ml; 49.37mmol; 1231.95eq.)中的混合物,在氩气气氛下,向该圆底烧瓶缓慢地倒入10%Pd/C(80.00mg; 0.75mmol; 18.76eq.)。圆底烧瓶抽真空,再充入H₂。上述程序重复4次,然后使混合物室温和H₂(气球)下搅拌过夜。滤出得到的混合物,再用Waters制备型HPLC纯化。LC-MS: (M+1 = 506, obsd. = 506)。

[0519] 5-(2-环丙基乙基)-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“83”)

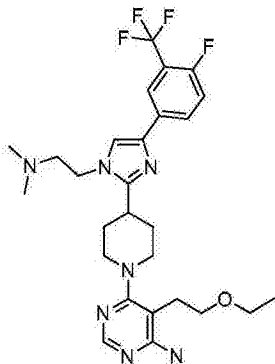
[0520]



[0521] 参照6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法,以E)-5-(2-环丙基乙烯基)-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=546,obsd.=546)。

[0522] 6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(2-乙氧基乙基)嘧啶-4-胺(“84”)

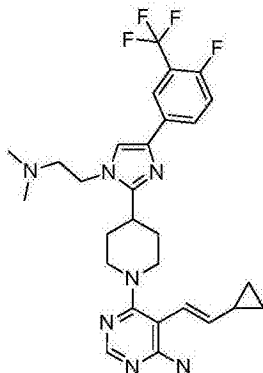
[0523]



[0524] 参照6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法,以(E)-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(2-乙氧基乙烯基)嘧啶-4-胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=550,obsd.=550)。

[0525] (E)-5-(2-环丙基乙烯基)-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“85”)

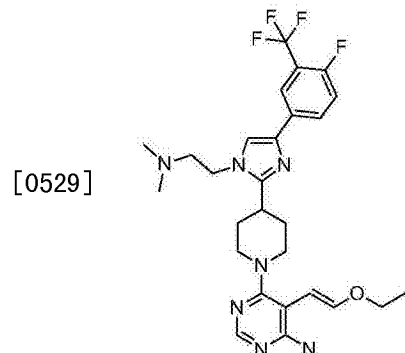
[0526]



[0527] 参照6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(4-氟苯基)嘧啶-4-胺的制备方法,以(E)-2-(2-环丙基乙烯基)-4,4,5,

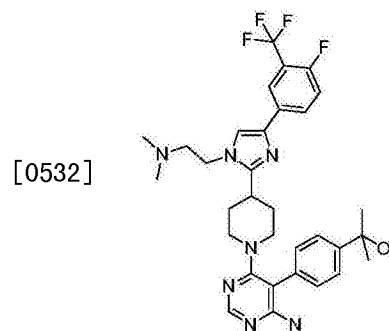
5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=544, obsd.=544)。

[0528] (E)-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(2-乙氧基乙烯基)嘧啶-4-胺 (“86”)



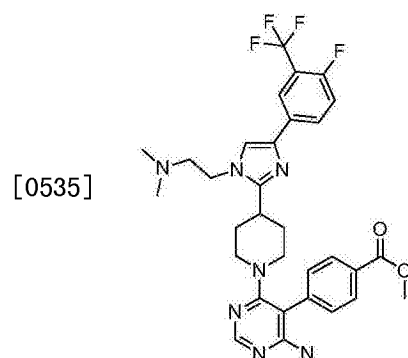
[0530] 参照6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(4-氟苯基)嘧啶-4-胺的制备方法,以E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=548, obsd.=548)。

[0531] 2-(4-(4-氨基-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)苯基)丙-2-醇 (“87”)



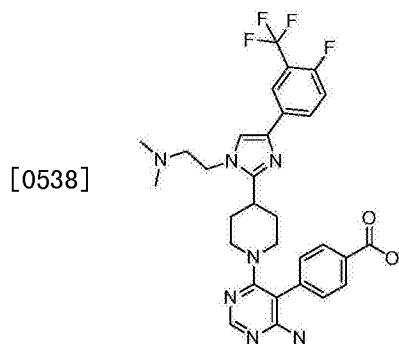
[0533] 参照6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(4-氟苯基)嘧啶-4-胺的制备方法,以2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙-2-醇代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=612, obsd.=612)。

[0534] 4-(4-氨基-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯 (“88”)



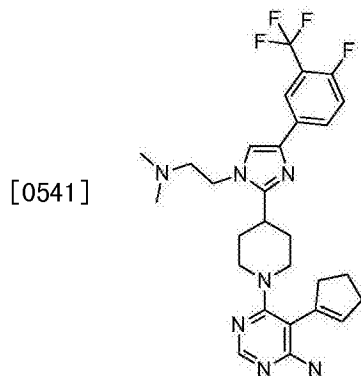
[0536] 参照6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(4-氟苯基)嘧啶-4-胺的制备方法,以4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=612,obsd.=612)。

[0537] 4-(4-氨基-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)苯甲酸(“89”)



[0539] 在含有4-(4-氨基-6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基)-苯甲酸甲酯(25.70mg;0.04mmol;1.00eq.)的圆底烧瓶中加入1N氢氧化锂一水合物(0.08mg;0.00mmol;0.05eq.)水溶液,然后加入THF(2.00ml;24.69mmol;593.43eq.)。混合物室温搅拌4小时,然后浓缩,经waters制备型HPLC纯化。LC-MS:(M+1=598,obsd.=598)。

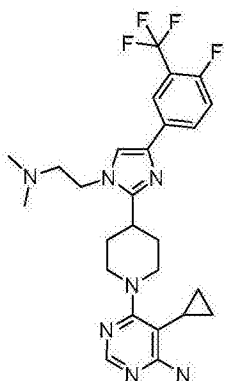
[0540] 5-(环戊-1-en-1-基)-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“90”)



[0542] 参照6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(4-氟苯基)嘧啶-4-胺的制备方法,以2-(环戊-1-en-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷代替4-氟苯基硼酸制备标题化合物。LC-MS:(M+1=612,obsd.=612)。LC-MS:(M+1=544,obsd.=544)。

[0543] 5-环丙基-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“91”)

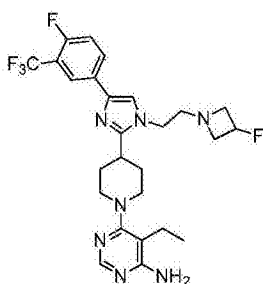
[0544]



[0545] 向含有5-溴-6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(70.00mg;0.13mmol;1.00eq.)在甲苯(3.50ml)和水(0.35ml)的溶液的微波小瓶中加入2-环丙基-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷(0.09ml;0.50mmol;4.00eq.)、乙酸钨(4.24mg;0.02mmol;0.15eq.)、三环己基-磷烷(10.58mg;0.04mmol;0.30eq.)和磷酸钾(112.16mg;0.53mmol;4.20eq.)。混合物在100℃搅拌5小时,然后滤出反应混合物,浓缩,经waters制备型HPLC纯化。LC-MS:(M+1=518,obsd.=518)。

[0546] 5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“92”)

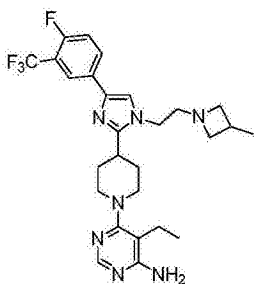
[0547]



[0548] 将6-氯-5-乙基-嘧啶-4-基胺(50.00mg;0.32mmol;1.00eq.)、4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶(138.05mg;0.33mmol;1.05eq.)和DIEA(65.77mg;0.48mmol;1.50eq.)在DMSO(1.5ml)中的反应混合物置于125℃微波中1小时,发现少量所希望的产物,大部分是起始材料,在140℃再搅拌1小时,形成更多产物,在150℃又搅拌1小时,通过HPLC纯化产物,收集后得到标题化合物33mg,得率:16%。LC-MS(M+1=536,obsd.=536)。

[0549] 5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“93”)

[0550]

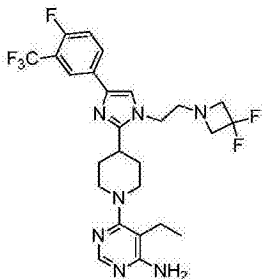


[0551] 参照5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)

乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺的制备方法,以4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶代替4-[1-[2-(3-氟-氮杂环丁烷-1-基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=532,obsd.=532)。

[0552] 6-(4-(1-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“94”)

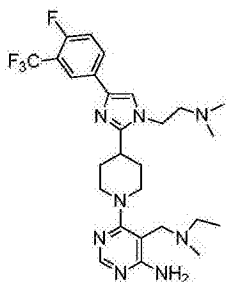
[0553]



[0554] 参照5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺的制备方法,以4-(1-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶代替4-[1-[2-(3-氟-氮杂环丁烷-1-基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=554,obsd.=554)。

[0555] 6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-((乙基(甲基)氨基)甲基)嘧啶-4-胺(“95”)

[0556]



[0557] 步骤1:4-氨基-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲醛

[0558] 4-氨基-6-氯-嘧啶-5-甲醛(150.00mg;0.95mmol;1.00eq.)、4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶三氟乙酸酯(2)(594.52mg;0.95mmol;1.00eq.)和三乙胺(0.80ml;5.71mmol;6.00eq.)在乙腈4ml中的反应混合物室温搅拌2小时,LC-MS显示主要产物为所希望的。过滤,收集得到白色固体,为4-氨基-6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲醛,277mg,得率:56.2%。LC-MS:(M+1=506,obsd.=506)。

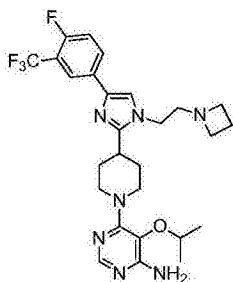
[0559] 步骤2:6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-((乙基(甲基)氨基)甲基)嘧啶-4-胺

[0560] 向4-氨基-6-{4-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-甲醛(90.00mg;0.18mmol;1.00eq.)在1ml DCE中的溶液加入乙基-甲基-胺(0.02ml;0.19mmol;1.05eq.)和三乙酰氧基硼氢化钠(113.20mg;0.53mmol;

3.00eq.), 室温搅拌过夜, LC-MS显示主要产物为所希望的(<30%, 主要ms618/619), 经制备型HPLC纯化, 收集得到标题化合物。LC-MS: (M+1=549, obsd.=549)。

[0561] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙氧基嘧啶-4-胺 (“96”)

[0562]



[0563] 步骤1: 6-氯-5-异丙氧基嘧啶-4-胺

[0564] 4-氨基-6-氯-嘧啶-5-醇(500.00mg; 3.44mmol; 1.00eq.)、Cs₂CO₃(2238.59mg; 6.87mmol; 2.00eq.)和2-碘-丙烷(1167.95mg; 6.87mmol; 2.00eq.)在丙酮10ml中的反应混合物在65°C搅拌3小时, 主要产物为所希望的, 也发现二烷基化副产物, 除去溶剂, 用乙酸酯处理, 有固体出现, 过滤, 用醚洗涤, 收集到产物6-氯-5-异丙氧基嘧啶-4-胺160mg, 得率: 24.8%。

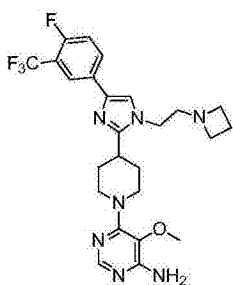
[0565] 步骤2: 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙氧基嘧啶-4-胺

[0566] 6-氯-5-异丙氧基-嘧啶-4-基胺(40.00mg; 0.21mmol; 1.00eq.)、4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶三氟乙酸酯(2)(133.13mg; 0.21mmol; 1.00eq.)和Cs₂CO₃(277.84mg; 0.85mmol; 4.00eq.)在DMSO 5.0ml中的反应混合物在120°C搅拌2天, 经HPLC纯化产物, 收集到标题化合物64mg, 得率: 45.5%。

[0567] LC-MS: (M+1=548, obsd.=548)。

[0568] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺 (“97”)

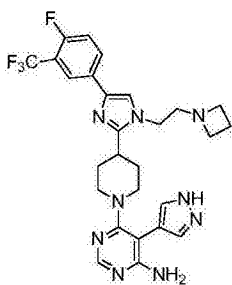
[0569]



[0570] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙氧基嘧啶-4-胺的制备方法, 以6-氯-5-甲氧基嘧啶-4-胺代替6-氯-5-异丙氧基嘧啶-4-胺制备标题化合物。LC-MS(M+1=520, obsd.=520)。

[0571] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (“98”)

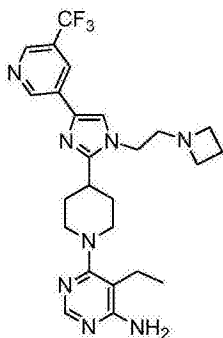
[0572]



[0573] 6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-溴-嘧啶-4-基胺(100.00mg;0.18mmol;1.00eq.)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-吡啶-1-羧酸叔丁酯(77.63mg;0.26mmol;1.50eq.)在二噁烷2ml和水0.15ml中的混合物脱气,加入Pd(t-Bu₃)₂13mg,50℃搅拌过夜。加入甲醇5ml、4.0MHCl在二噁烷5ml中的溶液,室温搅拌4小时,除去溶剂,用制备型HPLC纯化,收集到标题化合物15mg,得率:12.7%。LC-MS:(M+1=556,obsd.=556)。

[0574] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“99”)

[0575]



[0576] 步骤1:3-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐

[0577] 向4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-溴-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(880.00mg;2.13mmol;1.00eq.)和4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-三氟甲基-吡啶(609.67mg;3.19mmol;1.50eq.)在二噁烷8ml和水0.6ml中的混合物加入Cs₂CO₃(1387.30mg;4.26mmol;2.00eq.),用氩气吹扫,再加入Pd(t-Bu₃P)₂(108.80mg;0.21mmol;0.10eq.),50℃搅拌过夜。LC-MS显示主要产物为所希望的,用制备型HPLC纯化,收集到所希望的产物700mg。得率:68.6。LC-MS:(M+1=380,obsd.=380)。

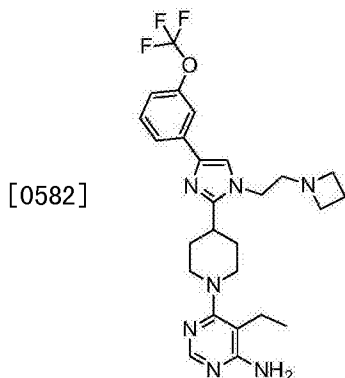
[0578] 将上述产物700mg加入到甲醇3ml、4.0M HCl在二噁烷3ml中的溶液中,室温搅拌4小时。LC-MS显示主要产物为所希望的,过滤,收集到白色固体,为标题化合物650mg,得率:58%。

[0579] 步骤2:6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺

[0580] 6-氯-5-乙基-嘧啶-4-基胺(50.00mg;0.32mmol;1.00eq.)、3-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-2-哌啶-4-基-1H-咪唑-4-基]-5-三氟甲基-吡啶盐酸盐(3)(155.08mg;0.32mmol;1.00eq.)和Cs₂CO₃(206.74mg;0.63mmol;4.00eq.)在DMSO1.0ml中的反应混合物在120℃搅拌2天,经HPLC纯化,得到标题化合物81mg,41.5%。LC-MS:(M+1=501,obsd.=

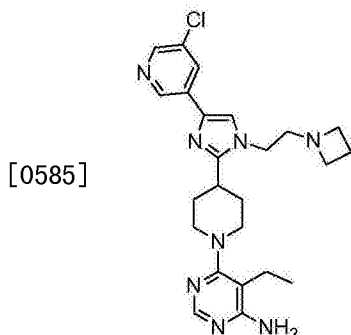
501)。

[0581] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺 (“100”)



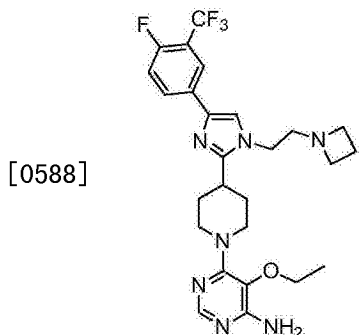
[0583] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙氧基嘧啶-4-胺的制备方法,以4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶代替3-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐制备标题化合物。LC-MS:(M+1=516,obsd.=516)。

[0584] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-氯吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺 (“101”)



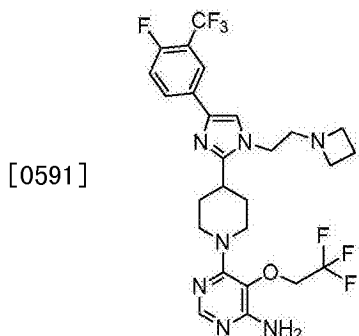
[0586] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法,以3-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-5-氯吡啶代替3-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐制备标题化合物。LC-MS:(M+1=467,obsd.=467)。

[0587] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙氧基嘧啶-4-胺 (“102”)



[0589] 6-氯-5-乙氧基-嘧啶-4-基胺(30.00mg;0.17mmol;1.00eq.)、4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶三氟乙酸酯(2)(107.92mg;0.17mmol;1.00eq.)和Cs₂CO₃(225.22mg;0.69mmol;4.00eq.)在DMSO1.0ml中的反应混合物在120℃搅拌过夜,经HPLC纯化产物,收集得到标题化合物27mg,得率:24%。LC-MS:(M+1=534,obsd.=534)。

[0590] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-胺(“103”)



[0592] 步骤1:6-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-胺

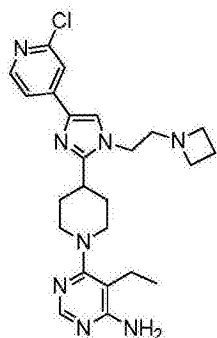
[0593] 4-氨基-6-氯-嘧啶-5-醇(500.00mg;3.44mmol;1.00eq.)、Cs₂CO₃(1343.15mg;4.12mmol;1.20eq.)和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.59ml;4.12mmol;1.20eq.)在DMF2ml中的反应混合物在室温搅拌过夜。LC-MS显示干净的所希望的产物,作一般操作处理后,经HPLC纯化,收集得到标题化合物610mg,得率:78%。

[0594] 步骤2:6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-胺

[0595] 6-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-嘧啶-4-基胺(45.00mg;0.20mmol;1.00eq.)、4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶三氟乙酸酯(2)(123.48mg;0.20mmol;1.00eq.)和Cs₂CO₃(257.71mg;0.79mmol;4.00eq.)在DMSO 1.0ml中的反应混合物在120℃搅拌5天,经HPLC纯化产物,收集得到标题化合物54mg,得率:39.8%。LC-MS:(M+1=588,obsd.=588)。

[0596] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-氯吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“104”)

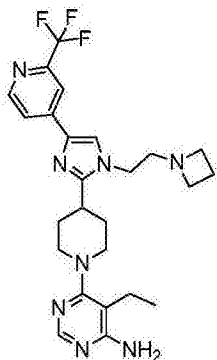
[0597]



[0598] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法,以4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-2-氯吡啶代替3-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐制备标题化合物。LC-MS:(M+1=467,obsd.=467)。

[0599] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“105”)

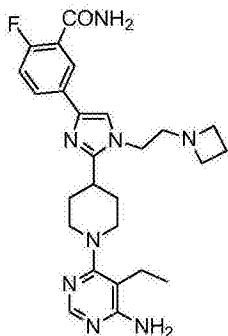
[0600]



[0601] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法,以4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶代替3-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐制备标题化合物。LC-MS:(M+1=501,obsd.=501)。

[0602] 5-(2-(1-(6-氨基-5-乙基嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-4-基)-2-氟苯甲酰胺(“106”)

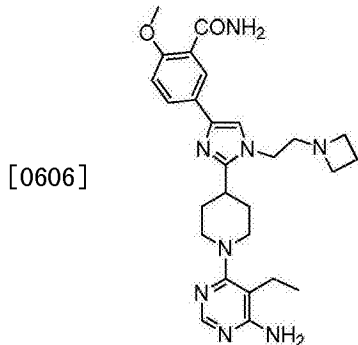
[0603]



[0604] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法,以5-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)

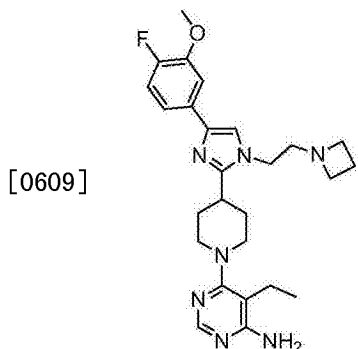
基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-2-氟苯甲酰胺代替3-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐制备标题化合物。LC-MS:(M+1=493,obsd.=493)。

[0605] 5-(2-(1-(6-氨基-5-乙基嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-4-基)-2-甲氧基苯甲酰胺(“107”)



[0607] 当制备5-(2-(1-(6-氨基-5-乙基嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-4-基)-2-氟苯甲酰胺时得到的副产物为标题化合物。LC-MS:(M+1=505,obsd.=505)。

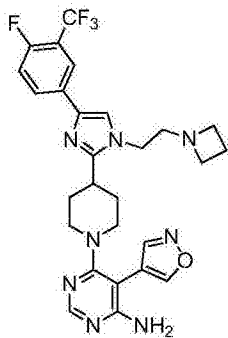
[0608] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“108”)



[0610] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法,以4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶代替3-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐制备标题化合物。LC-MS:(M+1=480,obsd.=480)。

[0611] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(异噁唑-4-基)嘧啶-4-胺(“109”)

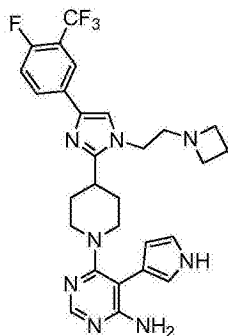
[0612]



[0613] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的制备方法,以3异噁唑-4-基硼酸代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯制备标题化合物。LC-MS:(M+1=557,obsd.=557)。

[0614] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡咯-3-基)嘧啶-4-胺(“110”)

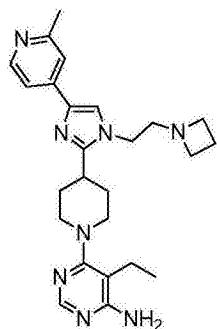
[0615]



[0616] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的制备方法,以(1H-吡咯-3-基)硼酸代替4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯制备标题化合物。C-MS:(M+1=555,obsd.=555)。

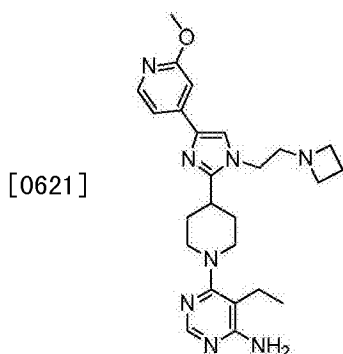
[0617] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“111”)

[0618]



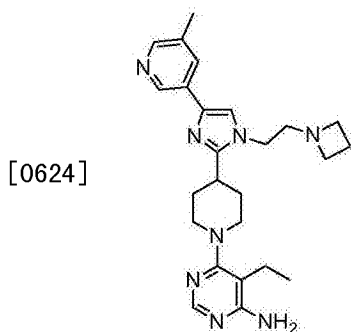
[0619] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法,以4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-2-甲基吡啶代替3-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐制备标题化合物。LC-MS:(M+1=447,obsd.=447)。

[0620] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“112”)



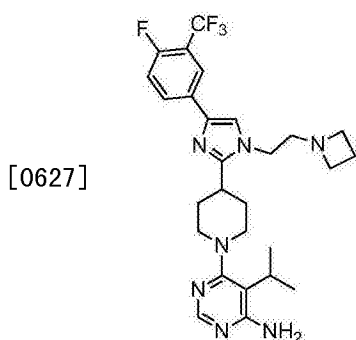
[0622] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法,以4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-2-甲氧基吡啶代替3-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐制备标题化合物。LC-MS:(M+1=463,obsd.=463)。

[0623] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“113”)



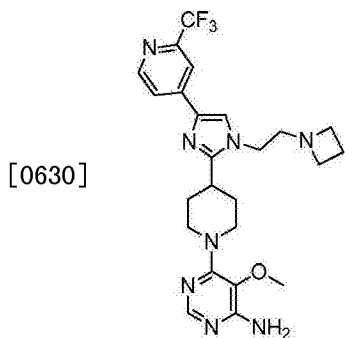
[0625] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法,以3-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-5-甲基吡啶代替3-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)-5-(三氟甲基)吡啶盐酸盐制备标题化合物。LC-MS:(M+1=447,obsd.=447)。

[0626] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙基嘧啶-4-胺(“114”)



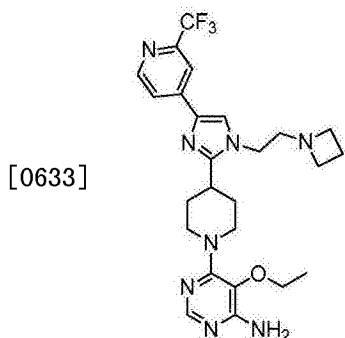
[0628] 6-氯-5-异丙基-嘧啶-4-基胺(30.00mg;0.17mmol;1.00eq.)、4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶三氟乙酸酯(2)(109.16mg;0.17mmol;1.00eq.)和Cs₂CO₃(227.81mg;0.70mmol;4.00eq.)在DMSO1.0ml中的反应混合物在120℃搅拌4天,经HPLC纯化产物,收集得到标题化合物31mg,得率:27.7%。LC-MS:(M+1=532,obsd.=532)。

[0629] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺(“115”)



[0631] 6-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基胺(45.00mg;0.28mmol;1.00eq.)、4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-2-哌啶-4-基-1H-咪唑-4-基]-2-三氟甲基-吡啶盐酸盐(4)(148.13mg;0.28mmol;1.00eq.)和Cs₂CO₃(367.53mg;1.13mmol;4.00eq.)在DMSO1.0ml中的反应混合物在120℃搅拌2天,经HPLC纯化产物,收集得到标题化合物17mg。LC-MS:(M+1=503,obsd.=503)。

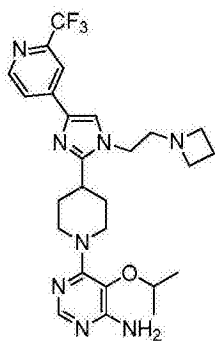
[0632] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙氧基嘧啶-4-胺(“116”)



[0634] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺的制备方法,以6-氯-5-乙氧基-嘧啶-4-基胺代替6-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=517,obsd.=517)。

[0635] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙氧基嘧啶-4-胺(“117”)

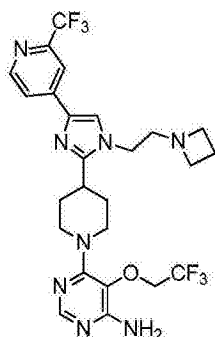
[0636]



[0637] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺的制备方法,以6-氯-5-异丙氧基嘧啶-4-胺代替6-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=531,obsd.=531)。

[0638] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-胺(“118”)

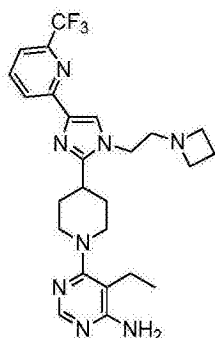
[0639]



[0640] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺的制备方法,以6-氯-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-胺代替6-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=571,obsd.=571)。

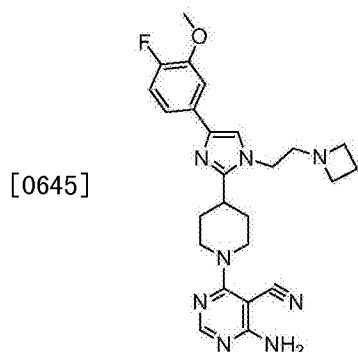
[0641] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“119”)

[0642]



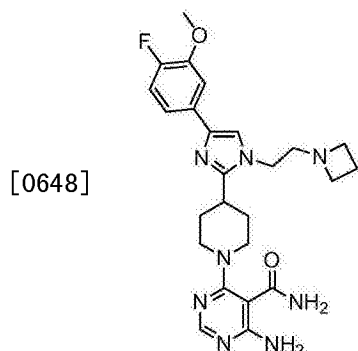
[0643] 6-氯-5-乙基-嘧啶-4-基胺(30.00mg;0.19mmol;1.00eq.)、2-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-2-哌啶-4-基-1H-咪唑-4-基]-6-三氟甲基-吡啶盐酸盐(4)(99.99mg;0.19mmol;1.00eq.)和Cs₂CO₃(248.09mg;0.76mmol;4.00eq.)在DMSO1.0ml中的反应混合物在120℃搅拌一个周末,经HPLC(碱性)纯化,得到标题化合物38mg,得率:32.7%。LC-MS(M+1=501,obsd.=501)。

[0644] 4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈 (“120”)



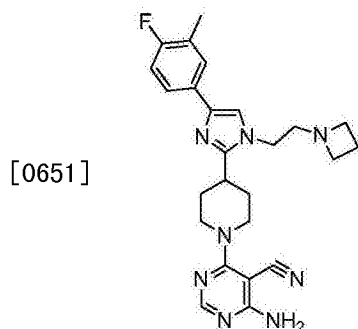
[0646] 4-氨基-6-氯-嘧啶-5-腈(52.00mg;0.36mmol;1.00eq.)、4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶盐酸盐(4)(179.46mg;0.36mmol;1.00eq.)和乙基-二异丙基-胺(0.26ml;1.42mmol;4.00eq.)在乙腈2.0ml中的反应混合物室温C搅拌过夜,LC-MC监测发现全部起始材料都转化为所希望的产物,过滤,收集到白色固体,为标题化合物,106mg,得率:62.5%。LC-MS(M+1=477,obsd.=477)。

[0647] 4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺 (“121”)



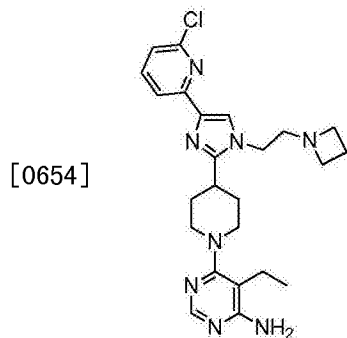
[0649] 4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(100.00mg;0.21mmol;1.00eq.)、DMSO8ml的反应混合物室温搅拌,加入H₂O₂(0.20ml;2.10mmol;10.00eq.)和2.0M NaOH.2.0MNaOH水溶液(1.05ml;2.10mmol;10.00eq.) ,室温搅拌2小时,LC-MC监测发现得到的主要产物为所希望的产物,经制备型HPLC(碱性)纯化产物,得到标题化合物66mg,63%。LC-MS(M+1=495,obsd.=495)。

[0650] 4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈 (“122”)



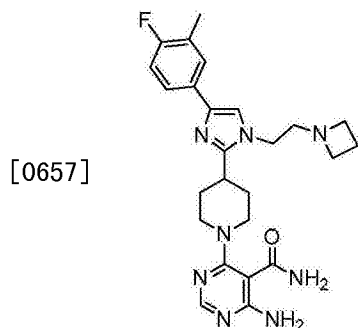
[0652] 参照4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈的制备方法,以4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶代替4-[1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶盐酸盐制备标题化合物。LC-MS:(M+1=461, obsd.=461)。

[0653] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(6-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“123”)



[0655] 6-氯-5-乙基-嘧啶-4-基胺(45.00mg;0.29mmol;1.00eq.)、2-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-2-哌啶-4-基-1H-咪唑-4-基]-6-氯-吡啶盐酸盐(4)(140.40mg;0.29mmol;1.00eq.)和Cs₂CO₃(372.13mg;1.14mmol;4.00eq.)在DMSO1.0ml中的反应混合物在120℃搅拌2天,经HPLC纯化,得到标题化合物36mg。LC-MS(M+1=467, obsd.=467)。

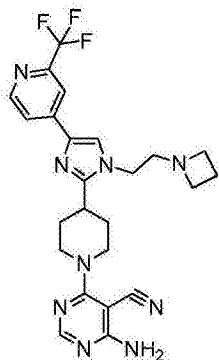
[0656] 4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“124”)



[0658] 参照4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=479, obsd.=479)。

[0659] 4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈(“125”)

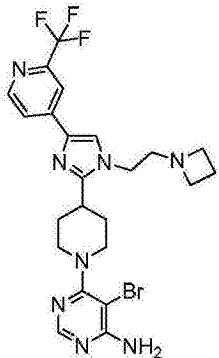
[0660]



[0661] 参照4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=498,obsd.=498)。

[0662] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-溴嘧啶-4-胺(“126”)

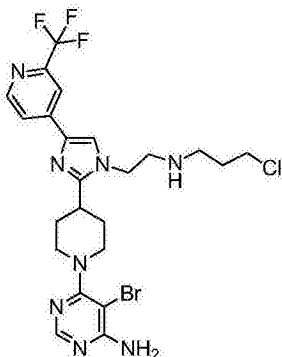
[0663]



[0664] 5-溴-6-氯-嘧啶-4-基胺(53.00mg;0.25mmol;1.00eq.)、4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-2-哌啶-4-基-1H-咪唑-4-基]-2-三氟甲基-吡啶盐酸盐(4)(133.56mg;0.25mmol;1.00eq.)和乙基-二异丙基-胺(0.23ml;1.27mmol;5.00eq.)在ACN3ml中的反应混合物在80℃搅拌过夜,经HPLC(碱性)纯化,得到标题化合物30mg,得率:21%。LC-MS:(M+1=551,obsd.=551)。

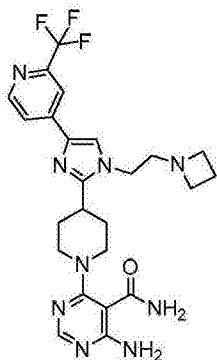
[0665] 5-溴-6-(4-(1-(2-((3-氯丙基)氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“127”)

[0666]



[0667] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-溴嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=588,obsd.=588)。

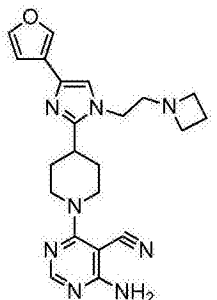
[0668] 4-氨基-6-(4-(1-(2-氨基乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酸 (“128”)



[0669]

[0670] 参照4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=516, obsd.=516)。

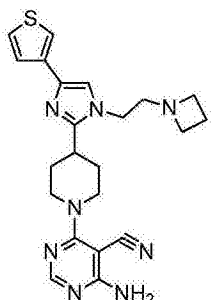
[0671] 4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(呋喃-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈 (“129”)



[0672]

[0673] 参照4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=419, obsd.=419)。

[0674] 4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈 (“130”)

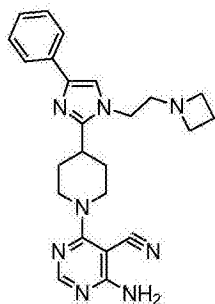


[0675]

[0676] 参照4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=435, obsd.=435)。

[0677] 4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈 (“131”)

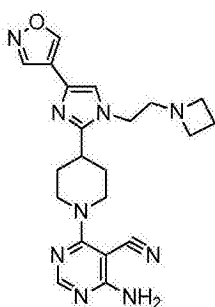
[0678]



[0679] 参照4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 429, obsd. = 429)。

[0680] 4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(异噁唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈 (“132”)

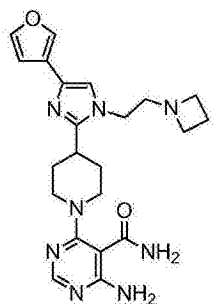
[0681]



[0682] 参照4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 420, obsd. = 420)。

[0683] 4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(呋喃-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺 (“133”)

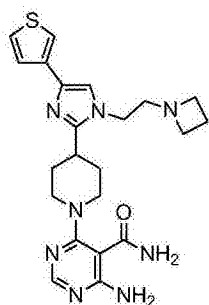
[0684]



[0685] 参照4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 437, obsd. = 437)。

[0686] 4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(噻吩-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺 (“134”)

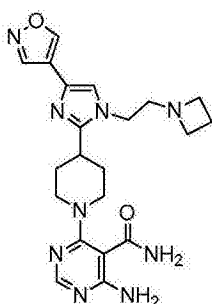
[0687]



[0688] 参照4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=453, obsd.=453)。

[0689] 4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(异噁唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“135”)

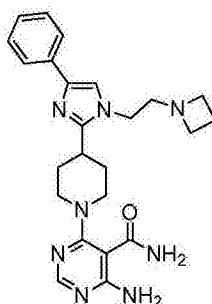
[0690]



[0691] 参照4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=437, obsd.=437)。

[0692] 4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-苯基-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“136”)

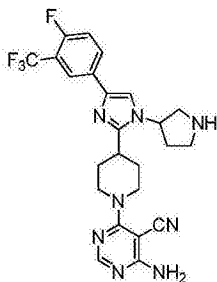
[0693]



[0694] 参照4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=447, obsd.=447)。

[0695] 4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-脞(“137”)

[0696]



[0697] 步骤1:3-甲磺酰基氧基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0698] 0°C下向3-羟基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2000.00mg;10.68mmol;1.00eq.)在DCM10ml中的溶液加入乙基-二丙基-胺(2.49ml;13.89mmol;1.30eq.),再滴加入甲磺酰氯(0.89ml;11.22mmol;1.05eq.),反应混合物室温搅拌过夜。TLC(乙酸乙酯/己烷=7:3)显示起始材料全部转化为所希望的产物。反应溶液用乙酸乙酯稀释,盐水洗涤,有机相干燥,二氧化硅胶10g过滤,大部分有颜色的材料被吸附在二氧化硅胶上,滤液蒸发掉溶剂,得到的残留物为题化合物,直接用在下一步骤反应中,TLC是干净的。

[0699] 步骤2:4-(1-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-羧酸苄酯

[0700] 向4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-羧酸苄酯(1000.00mg;2.24mmol;1.00eq.)在DMF8ml中的溶液加入NaH(107.27mg;2.68mmol;1.20eq.),室温搅拌20分钟,加入3-甲磺酰基氧基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1186.02mg;4.47mmol;2.00eq.),反应混合物在85°C搅拌5小时,LC-MS显示约40%为所希望的产物,继续搅拌过讨,没有大的变化,经HPLC(碱性)纯化产物,洗脱液为30-100%乙腈/水,收集到标题化合物220mg,得率:16%。

[0701] 步骤3:3-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0702] 向4-[1-(1-叔丁氧基羰基-吡咯烷-2-基甲基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-羧酸苄酯200.00mg;0.32mmol;1.00eq.)在甲醇5ml中的溶液加入三氟乙酸(54.24mg;0.48mmol;1.50eq.),室温搅拌5分钟,加入甲酸铵(199.96mg;3.17mmol;10.00eq.)和200mg湿10%Pd/C,室温搅拌1小时。LC-MS显示干净的所希望的产物。除去溶剂,加入乙酸乙酯50ml,用盐水和5%NaHCO₃洗涤,干燥,除去溶,得到标题化合物110mg,得率:70%。

[0703] 步骤4:3-(2-(1-(6-氨基-5-氰基嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0704] 3-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-哌啶-4-基-咪唑-1-基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(109.27mg;0.23mmol;1.00eq.)在乙腈2ml中的溶液加入乙基-二异丙基-胺(0.08ml;0.45mmol;2.00eq.)和氨基-6-氯-嘧啶-5-腈(35.00mg;0.23mmol;1.00eq.),反应混合物室温搅拌1小时,LC-MS显示主要产物为所希望的,除去溶,得到残留物,为题化合物,直接用在下一步骤反应中。

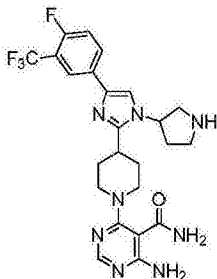
[0705] 步骤5:4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈

[0706] 21.00mg3-(2-(1-(6-氨基-5-氰基嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-4-(4-氟-3-(三氟甲

基)苯基)-1H-咪唑-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯在0.5ml甲醇中的溶液加入0.5ml4.0M HCl在二噁烷中的溶液,室温搅拌3小时。LC-MS显示为所希望的产物,经制备型HPLC纯化,收集到标题化合物。LC-MS:(M+1=501,obsd.=501)。

[0707] 4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“138”)

[0708]



[0709] 步骤1:3-(2-(1-(6-氨基-5-氨基甲酰基嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

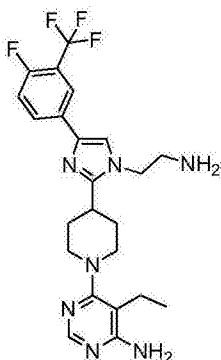
[0710] 3-[2-[1-(6-氨基-5-氨基甲酰基嘧啶-4-基)-哌啶-4-基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-咪唑-1-基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(100.00mg;0.17mmol;1.00eq.)和2.0N NaOH水溶液(0.83ml;1.66mmol;10.00eq.)在DMSO8ml中的反应混合物室温搅拌5分钟,加入H₂O₂(0.16ml;1.66mmol;10.00eq.),室温搅拌2小时。经HPLC(碱性)纯化产物,收集得到标题化合物45mg,得率:43%。

[0711] 步骤2:4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺

[0712] 3-[2-[1-(6-氨基-5-氨基甲酰基嘧啶-4-基)-哌啶-4-基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-咪唑-1-基]-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(60.00mg;0.10mmol;1.00eq.)在0.5ml甲醇中的溶液加入0.5ml4.0M HCl在二噁烷中的溶液,室温搅拌3小时。LC-MS显示为所希望的产物,除去溶剂,得到白色固体52.5mg,为标题化合物。LC-MS:(M+1=519,obsd.=519)。

[0713] 6-(4-(1-(2-氨基乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“139”)

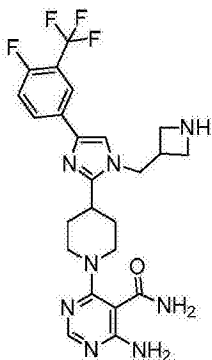
[0714]



[0715] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=478,obsd.=478)。

[0716] 4-氨基-6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“140”)

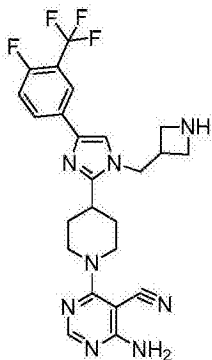
[0717]



[0718] 参照4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=519,obsd.=519)。

[0719] 4-氨基-6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈(“141”)

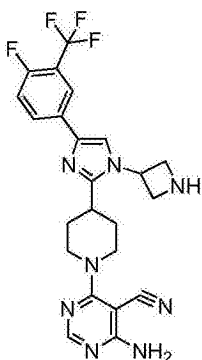
[0720]



[0721] 参照4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=501,obsd.=501)。

[0722] 4-氨基-6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈(“142”)

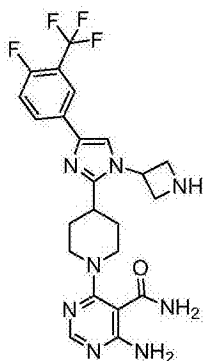
[0723]



[0724] 参照4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=487,obsd.=487)。

[0725] 4-氨基-6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“143”)

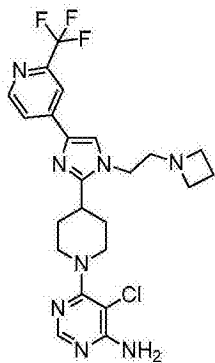
[0726]



[0727] 参照4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=505,obsd.=505)。

[0728] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-胺(“144”)

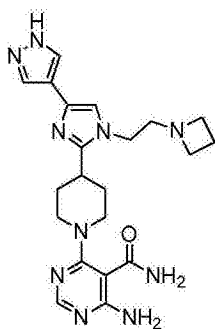
[0729]



[0730] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=507,obsd.=507)。

[0731] 4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(1H-吡唑-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“145”)

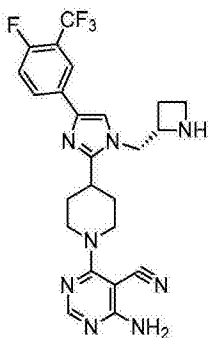
[0732]



[0733] 参照4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=437,obsd.=437)。

[0734] (S)-4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-2-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈(“146”)

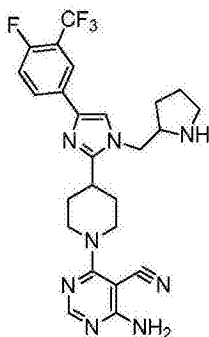
[0735]



[0736] 参照4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=501,obsd.=501)。

[0737] 4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-2-基甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈(“147”)

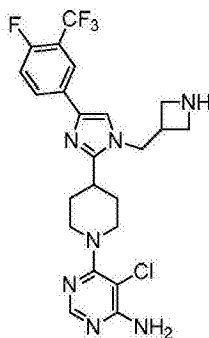
[0738]



[0739] 参照4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=515,obsd.=515)。

[0740] 6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-胺(“148”)

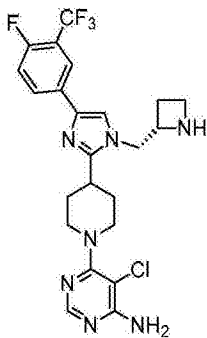
[0741]



[0742] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=510,obsd.=510)。

[0743] (S)-6-(4-(1-(氮杂环丁烷-2-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-胺(“149”)

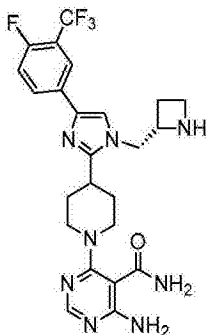
[0744]



[0745] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=510, obsd.=510)。

[0746] (S)-4-氨基-6-(4-(1-(氮杂环丁烷-2-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺 (“150”)

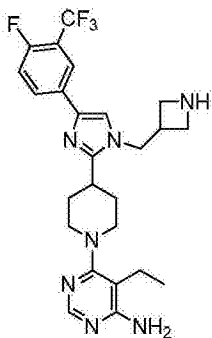
[0747]



[0748] 参照4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=519, obsd.=519)。

[0749] 6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺 (“151”)

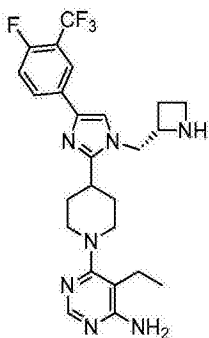
[0750]



[0751] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=504, obsd.=504)。

[0752] (S)-6-(4-(1-(氮杂环丁烷-2-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺 (“152”)

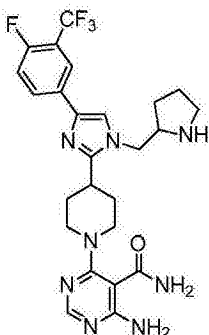
[0753]



[0754] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=504, obsd.=504)。

[0755] 4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-2-基甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“153”)

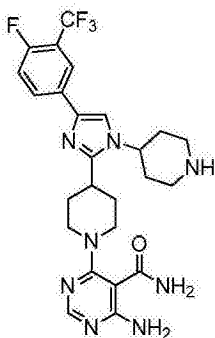
[0756]



[0757] 参照4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=533, obsd.=533)。

[0758] 4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“154”)

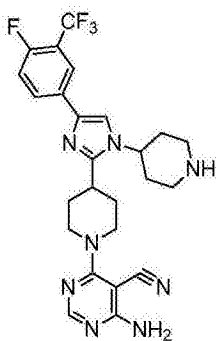
[0759]



[0760] 参照4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=533, obsd.=533)。

[0761] 4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈(“155”)

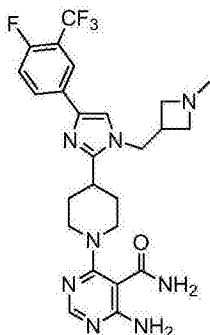
[0762]



[0763] 参照4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=515,obsd.=515)。

[0764] 4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“156”)

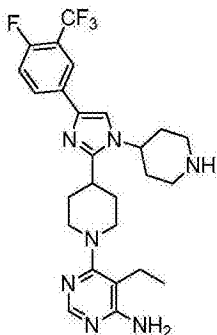
[0765]



[0766] 向4-氨基-6-[4-[1-氮杂环丁烷-3-基甲基-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-羧酸酰胺三氟乙酸酯(2)(25.00mg;0.03mmol;1.00eq.)在乙醇1ml中的溶液加入甲酸(0.001ml;0.08mmol;2.50eq.)和甲醛(0.001ml;0.04mmol;1.20eq.),65°C搅拌3小时。LC-MC显示干净的所希望的产物峰。除去溶剂,经HPLC纯化,收集到标题化合物14.8mg。LC-MS(M+1=533,obsd.=533)。

[0767] 5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(哌啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(“157”)

[0768]

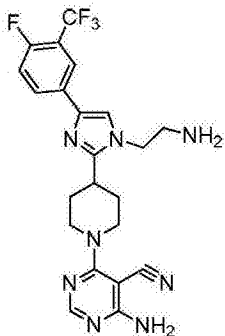


[0769] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=518,obsd.=518)。

[0770] 4-氨基-6-(4-(1-(2-氨基乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“158”)

啉-1-基)嘧啶-5-腈(“158”)

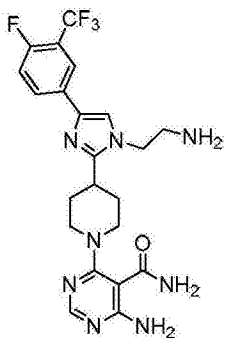
[0771]



[0772] 参照4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=475,obsd.=475)。

[0773] 4-氨基-6-(4-(1-(2-氨基乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺(“159”)

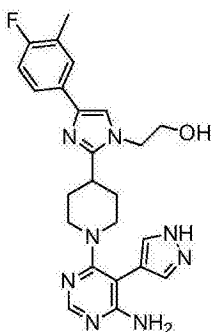
[0774]



[0775] 参照4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=493,obsd.=493)。

[0776] 2-(2-(1-(6-氨基-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-1-基)乙醇(“160”)

[0777]



[0778] 步骤1:4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-羟基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0779] 用氩气吹扫4-[4-溴-1-(2-羟基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(2000.00mg;5.34mmol;1.00eq.)、2-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊 硼烷(1233.97mg;8.02mmol;1.50eq.)和Cs₂CO₃(3483mg,10.69mmol)在二噁烷15ml和水1.5ml中的混合物,再加入Pd(0)(tBu₃)₂(273mg,0.53mmol),50°C搅拌过夜。LC-MS

显示主要产物为所希望的。用乙酸乙酯70ml稀释反应溶液,盐水洗涤(30mlX2),分离出有机层,干燥,移除溶剂,得到粗产物,用biotage NASP柱(100g)纯化,洗脱液为40-100%乙酸乙酯在己烷中的溶液以及含0.5%TEA的乙酸乙酯,收集到所希望的产物1650mg,76%。

[0780] 步骤2:2-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-哌啶-4-基-咪唑-1-基]-乙醇盐酸盐

[0781] 向4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-羟基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(1600.00mg;3.97mmol;1.00eq.)在甲醇10ml中的溶液加入4.0M HCl在二噁烷(9.91ml;39.65mmol;10.00eq.)中的溶液,反应混合物室温搅拌3小时,LC-MS显示干净的所希望的产物,除去溶剂,得到白色固体,为标题化合物。

[0782] 步骤3:2-(2-(1-(6-氨基-5-溴嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-1-基)乙醇

[0783] 5-溴-6-氯-嘧啶-4-基胺(370.00mg;1.78mmol;1.00eq.)、2-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-哌啶-4-基-咪唑-1-基]-乙醇盐酸盐(3)(732.67mg;1.78mmol;1.00eq.)和Cs₂CO₃(2313.40mg;7.10mmol;4.00eq.)在DMSO10ml中的反应混合物在100°C搅拌过夜,冷却,倒入水60ml中,搅拌15分钟,过滤,收集到黄色固体,该固体用水洗涤,干燥,得到标题化合物750mg,88.9%。

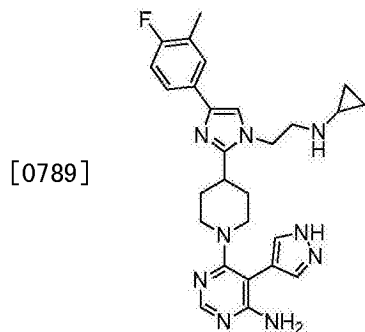
[0784] 步骤4:4-(4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯

[0785] 用氩气吹扫2-[2-[1-(6-氨基-5-溴-嘧啶-4-基)-哌啶-4-基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-咪唑-1-基]-乙醇(1333.00mg;2.80mmol;1.00eq.)、4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-吡唑-1-羧酸叔丁酯(1237.31mg;4.21mmol;1.50eq.)、Cs₂CO₃(548mg,1.68mmol)在二噁烷10ml和水1ml中的混合物,再加入Pd(0)(tBu₃)₂(143mg,0.28mmol),50°C搅拌过夜。LC-MS显示主要产物为所希望的,移除溶剂,经制备型HPLC(碱性)纯化,收集到所希望的产物400mg,25.4%。

[0786] 步骤5:2-(2-(1-(6-氨基-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-1-基)乙醇

[0787] 向4-(4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(2-羟基乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(10.00mg;0.02mmol)在0.5ml甲醇中混合物加入0.5ml4.0M HCl在二噁烷中的溶液,室温搅拌3小时,LC-MS显示干净的所希望的产物。除去溶剂,得到的白色固体为标题化合物。LC-MS:(M+1=463,obsd.=463)。

[0788] 6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺("161")



[0790] 步骤1:4-(4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(2-((甲基磺酰基)氧基)乙

基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯

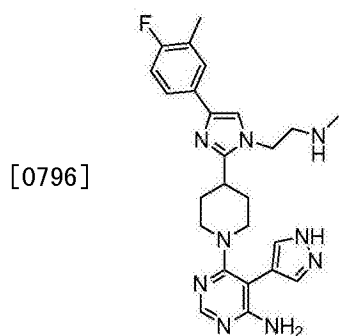
[0791] 边搅拌边向4-(4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-羟基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基)-吡唑-1-羧酸叔丁酯(350.00mg;0.62mmol;1.00eq.)在THF5ml中的溶液加入乙基-二异丙基-胺(0.28ml;1.56mmol;2.50eq.)，然后0°C滴加入甲烷磺酰氯(0.10ml;1.24mmol;2.00eq.)，反应混合物室温搅拌1小时，LC-MS显示主要产物为所希望的，起始材料消失，除去溶剂，粗产物直接用在下一步骤反应中。

[0792] 步骤2:6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺

[0793] 将4-(4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-甲烷磺酰基氧基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-基)-吡唑-1-羧酸叔丁酯(100.00mg;0.16mmol;1.00eq.)置于密封试管中，加入THF2ml和环丙基胺(0.70ml;9.81mmol;62.84eq.)，50°C搅拌过夜。LC-MS显示主要产物为所希望的，经HPLC纯化，收集到所希望的产物35mg。LC-MS:(M+1=502,obsd.=502)。

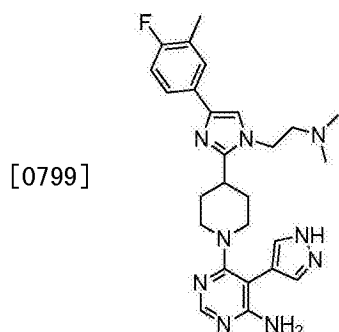
[0794] IC₅₀12.9nM(p70S6K酶),150nM(AKT酶)。

[0795] 6-(4-(4-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(2-(甲基氨基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (“162”)



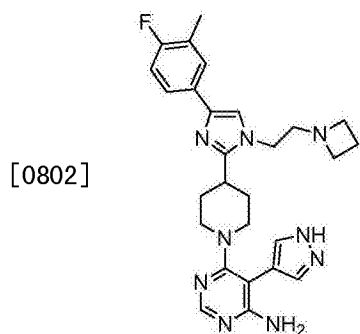
[0797] 参照6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=476,obsd.=476)。

[0798] 6-(4-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (“163”)



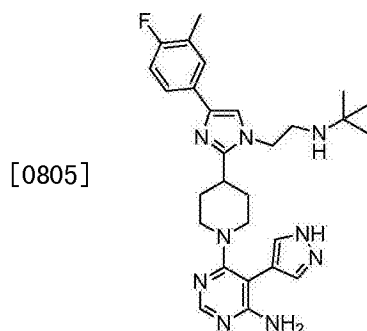
[0800] 参照6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=490,obsd.=490)。

[0801] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (“164”)



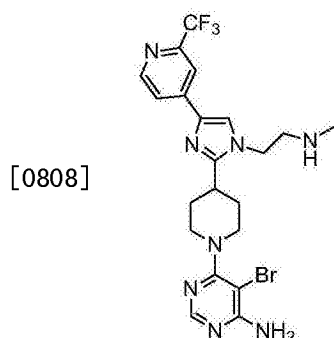
[0803] 参照6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=502, obsd.=502)。

[0804] 6-(4-(1-(2-(叔丁基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺 (“165”)



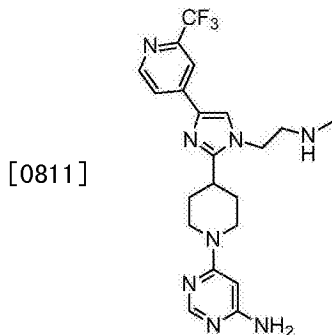
[0806] 参照6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=518, obsd.=518)。

[0807] 5-溴-6-(4-(1-(2-(甲基氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺 (“166”)



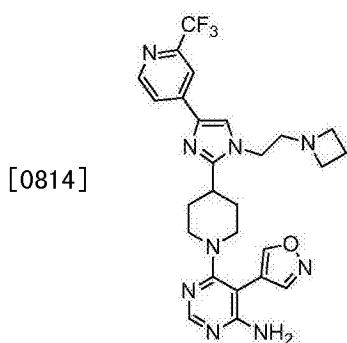
[0809] 参照6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=525, obsd.=525/527)。

[0810] 6-(4-(1-(2-(甲基氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺 (“167”)



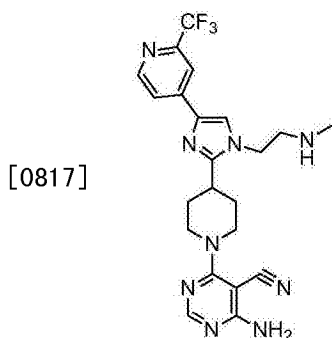
[0812] 制备5-溴-6-(4-(1-(2-(甲基氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺的副产物为标题化合物。LC-MS: (M+1=447, obsd.=447)。

[0813] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(异噁唑-4-基)嘧啶-4-胺 (“168”)



[0815] 参照6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=540, obsd.=540)。

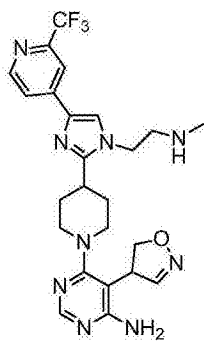
[0816] 4-氨基-6-(4-(1-(2-(甲基氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈 (“169”)



[0818] 参照6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=471, obsd.=471)。

[0819] 5-(4,5-二氢异噁唑-4-基)-6-(4-(1-(2-(甲基氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺 (“170”)

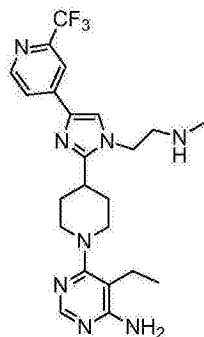
[0820]



[0821] 参照6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=516, obsd.=516)。

[0822] 5-乙基-6-(4-(1-(2-(甲基氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺 (“171”)

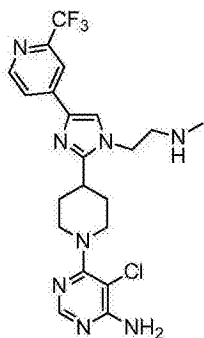
[0823]



[0824] 参照6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=475, obsd.=475)。

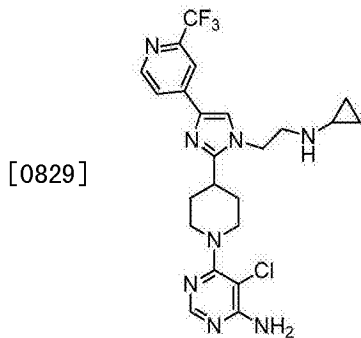
[0825] 5-氯-6-(4-(1-(2-(甲基氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺 (“172”)

[0826]



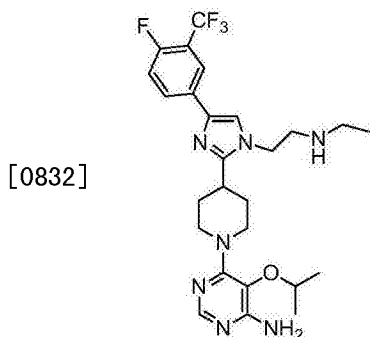
[0827] 参照6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=481, obsd.=481)。

[0828] 5-氯-6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺 (“173”)



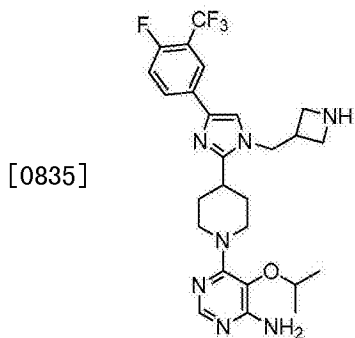
[0830] 参照6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=507, obsd.=507)。

[0831] 6-(4-(1-(2-(乙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙氧基嘧啶-4-胺 (“174”)



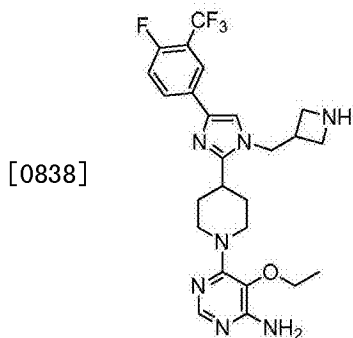
[0833] 参照6-(4-(1-(2-(环丙基氨基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=536, obsd.=536)。

[0834] 6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙氧基嘧啶-4-胺 (“175”)



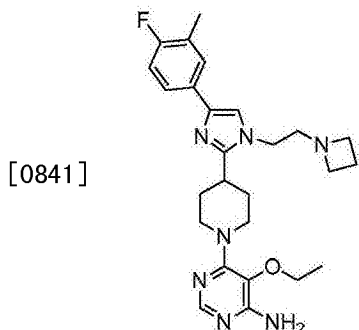
[0836] 参照4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=534, obsd.=534)。

[0837] 6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙氧基嘧啶-4-胺 (“176”)



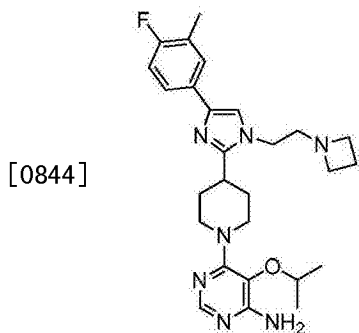
[0839] 参照4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=520, obsd.=520)。

[0840] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙氧基嘧啶-4-胺(“177”)



[0842] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=480, obsd.=480)。

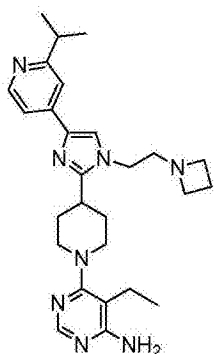
[0843] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙氧基嘧啶-4-胺(“178”)



[0845] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=494, obsd.=494)。

[0846] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-异丙基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺(“179”)

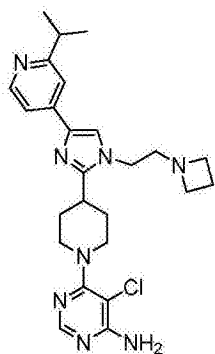
[0847]



[0848] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 475, obsd. = 475)。

[0849] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-异丙基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-胺(“180”)

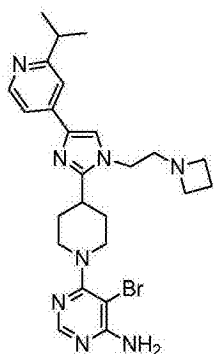
[0850]



[0851] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 481, obsd. = 481)。

[0852] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-异丙基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-溴嘧啶-4-胺(“181”)

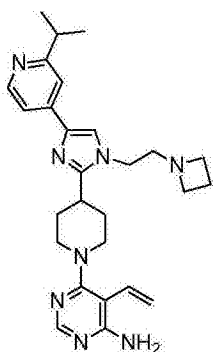
[0853]



[0854] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 525, obsd. = 525/527)。

[0855] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-异丙基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙烯基嘧啶-4-胺(“182”)

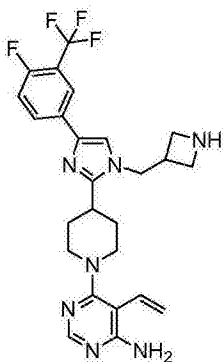
[0856]



[0857] 6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(2-异丙基-吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-溴-嘧啶-4-基胺(70.00mg;0.13mmol;1.00eq.)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷(0.03ml;0.16mmol;1.20eq.)、二环己基(2',6'-二甲氧基联苯基-2-基)膦(4.77mg;0.01mmol;0.07eq.)在二噁烷15ml和水1.5ml中的混合物在50°C搅拌过夜。LC-MS显示主要产物为所希望的,经HPLC纯化,收集得到标题化合物。LC-MS:(M+1=473,obsd.=473)。

[0858] 6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙烯基嘧啶-4-胺(“183”)

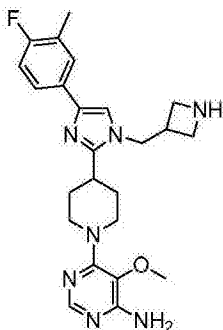
[0859]



[0860] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-异丙基吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙烯基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=502,obsd.=502)。

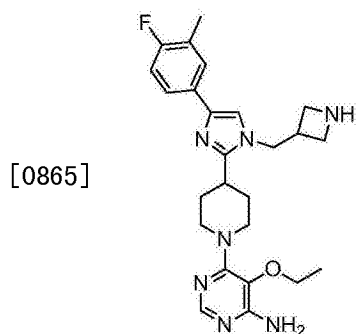
[0861] 6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-甲氧基嘧啶-4-胺(“184”)

[0862]



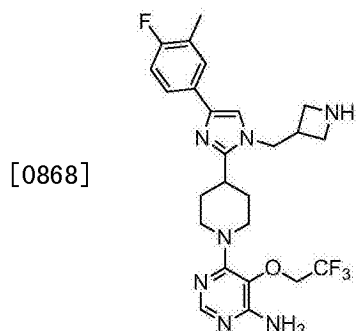
[0863] 参照46-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=451,obsd.=451)。

[0864] 6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙氧基嘧啶-4-胺 (“185”)



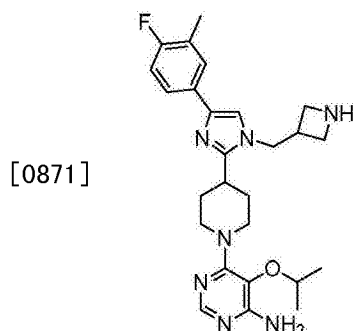
[0866] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 466, obsd. = 466)。

[0867] 6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-胺 (“186”)



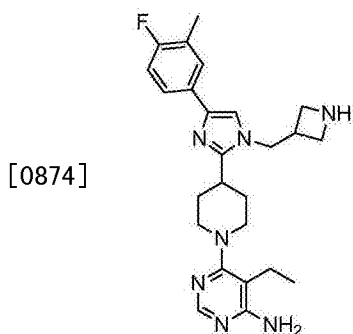
[0869] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 520, obsd. = 520)。

[0870] 6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙氧基嘧啶-4-胺 (“187”)



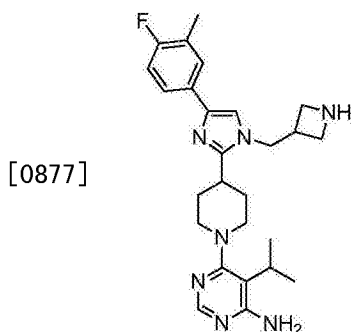
[0872] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 480, obsd. = 480)。

[0873] 6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺 (“188”)



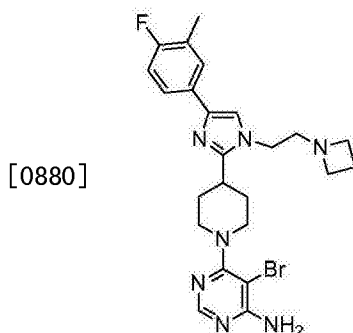
[0875] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=450, obsd.=450)。

[0876] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-异丙基嘧啶-4-胺 (“189”)



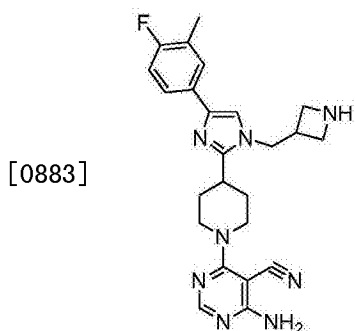
[0878] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=464, obsd.=464)。

[0879] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-溴嘧啶-4-胺 (“190”)



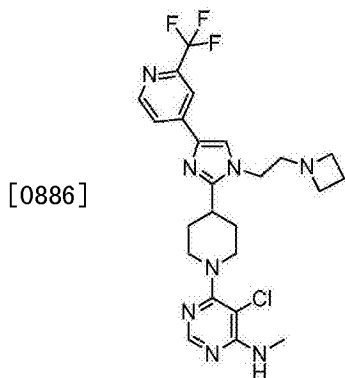
[0881] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=515, obsd.=515/517)。

[0882] 4-氨基-6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-腈 (“191”)



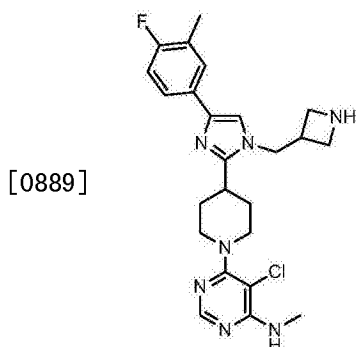
[0884] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=447, obsd.=447)。

[0885] 6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-氯-N-甲基嘧啶-4-胺 (“192”)



[0887] 5,6-二氯-嘧啶-4-基)-甲基-胺(30.00mg;0.17mmol;1.00eq.)、4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-2-哌啶-4-基-1H-咪唑-4-基]-2-三氟甲基-吡啶盐酸盐(4)(97.37mg;0.19mmol;1.10eq.)和乙基-二异丙基-胺(219.63mg;0.67mmol;4.00eq.)在DMSO1ml中的反应混合物在100℃搅拌过夜。经HPLC纯化,收集到标题化合物。LC-MS: (M+1=521, obsd.=521)。

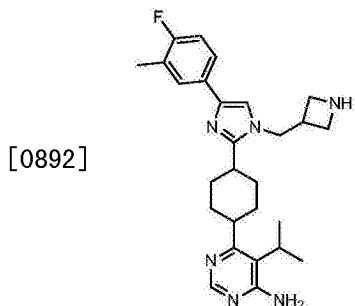
[0888] (6-{4-[1-氮杂环丁烷-3-基甲基-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-氯-嘧啶-4-基)-甲基-胺 (“193”)



[0890] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1=470, obsd.=470)。

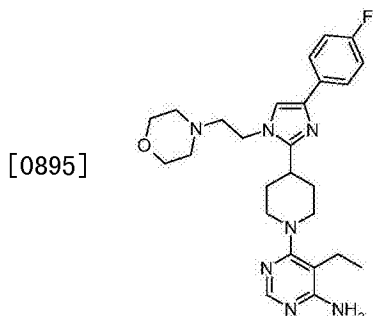
[0891] 6-(4-(1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-4-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-咪唑-2-基)环己

基)-5-异丙基嘧啶-4-胺(“194”)



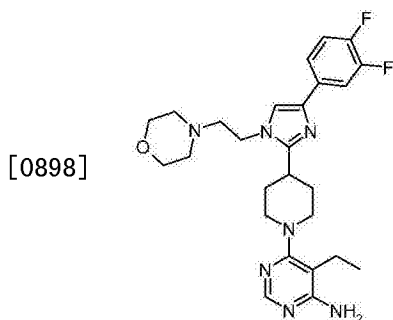
[0893] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 464, obsd. = 464)。

[0894] 5-乙基-6-{4-[4-(4-氟-苯基)-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“195”)



[0896] 参照5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 480, obsd. = 480)。

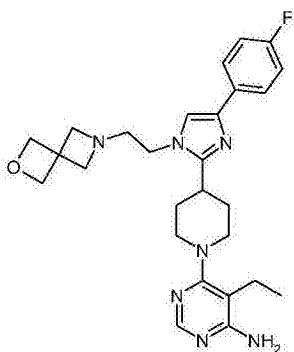
[0897] 6-{4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-乙基-嘧啶-4-基胺(“196”)



[0899] 参照5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 498, obsd. = 498)。

[0900] 5-乙基-6-(4-{4-(4-氟-苯基)-1-[2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基胺(“197”)

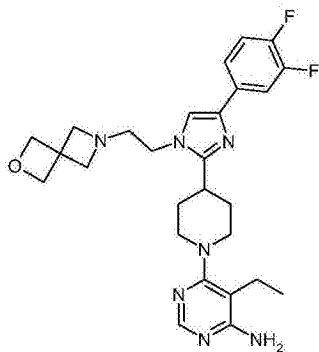
[0901]



[0902] 参照5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=492,obsd.=492)。

[0903] 6-(4-{4-(3,4-二氟-苯基)-1-[2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚-6-基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-5-乙基-嘧啶-4-基胺(“198”)

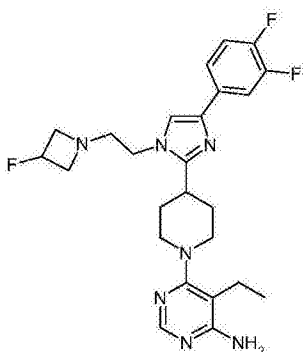
[0904]



[0905] 参照5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=510,obsd.=510)。

[0906] 6-(4-{4-(3,4-二氟-苯基)-1-[2-(3-氟-氮杂环丁烷-1-基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-5-乙基-嘧啶-4-基胺(“199”)

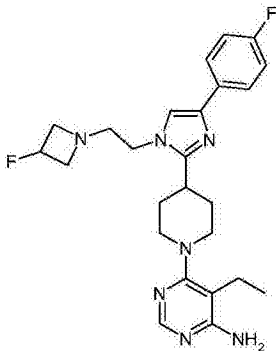
[0907]



[0908] 参照5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=486,obsd.=486)。

[0909] 5-乙基-6-{4-[1-[2-(3-氟-氮杂环丁烷-1-基)-乙基]-4-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“200”)

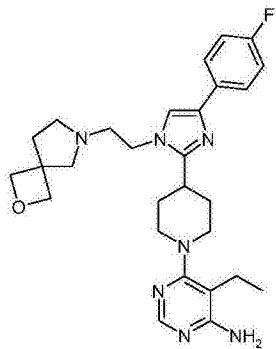
[0910]



[0911] 参照5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=468,obsd.=468)。

[0912] 5-乙基-6-(4-{4-(4-氟-苯基)-1-[2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.4]辛-6-基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基胺(“201”)

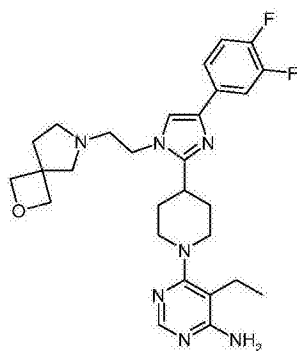
[0913]



[0914] 参照5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=506,obsd.=506)。

[0915] 6-(4-{4-(3,4-二氟-苯基)-1-[2-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.4]辛-6-基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-5-乙基-嘧啶-4-基胺(“202”)

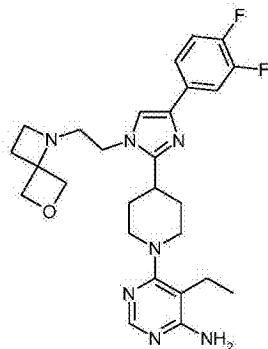
[0916]



[0917] 参照5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=524,obsd.=524)。

[0918] 6-(4-{4-(3,4-二氟-苯基)-1-[2-(6-氧杂-1-氮杂-螺[3.3]庚-1-基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-5-乙基-嘧啶-4-基胺(“203”)

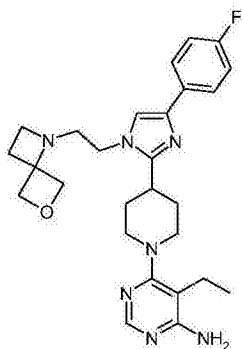
[0919]



[0920] 参照5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=510,obsd.=510)。

[0921] 5-乙基-6-(4-{4-(4-氟-苯基)-1-[2-(6-氧杂-1-氮杂-螺[3.3]庚-1-基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基胺(“204”)

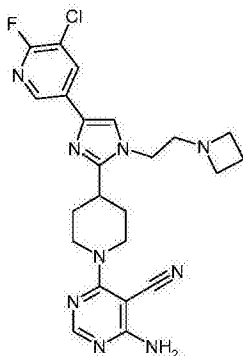
[0922]



[0923] 参照5-乙基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=492,obsd.=492)。

[0924] 4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(5-氯-6-氟-吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“205”)

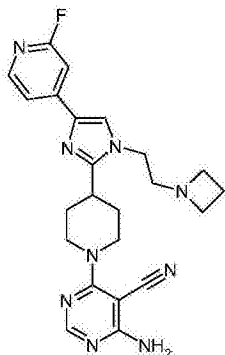
[0925]



[0926] 参照4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=482,obsd.=482)。

[0927] 4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(2-氟-吡啶-4-基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“206”)

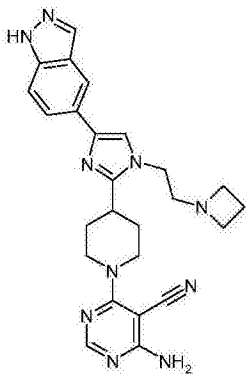
[0928]



[0929] 参照4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 448, obsd. = 448)。

[0930] 4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(1H-indazol-5-基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“207”)

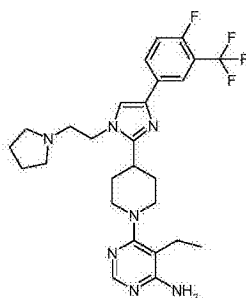
[0931]



[0932] 参照4-氨基-6-(4-(4-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)嘧啶-5-羧酰胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 469, obsd. = 469)。

[0933] 6-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-乙基-嘧啶-4-基胺(“208”)

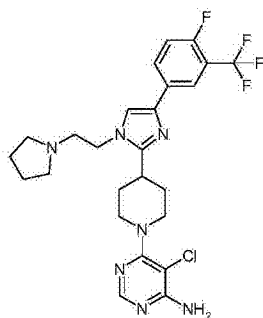
[0934]



[0935] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 532, obsd. = 532)。

[0936] 5-氟-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“209”)

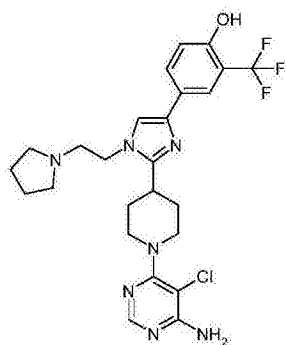
[0937]



[0938] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=538,obsd.=538)。

[0939] 5-氟-6{4-(4-羟基-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“210”)

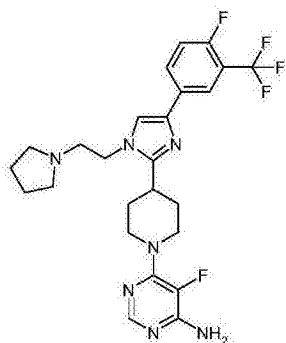
[0940]



[0941] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-羟基-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=536,obsd.=536)。

[0942] 5-氟-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“211”)

[0943]

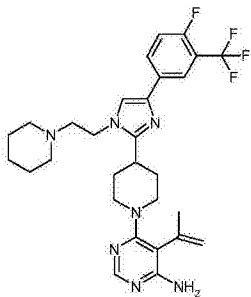


[0944] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=522,obsd.=522)。

[0945] 6-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-

基}-5-异丙烯基-嘧啶-4-基胺(“212”)

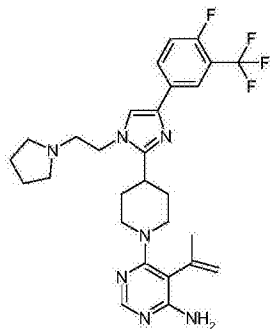
[0946]



[0947] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=558,obsd.=558)。

[0948] 6-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-5-异丙烯基-嘧啶-4-基胺(“213”)

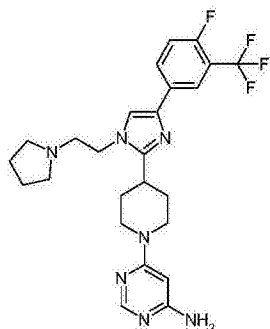
[0949]



[0950] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以44-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=544,obsd.=544)。

[0951] 6-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-基嘧啶-4-基胺(“214”)

[0952]

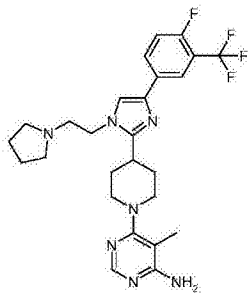


[0953] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=504,obsd.=504)。

[0954] 6-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-

1-基}-5-甲基-嘧啶-4-基胺(“215”)

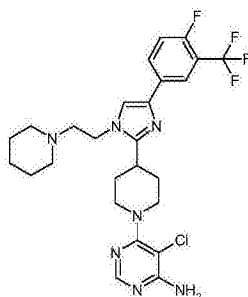
[0955]



[0956] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=518,obsd.=518)。

[0957] 5-氯-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“216”)

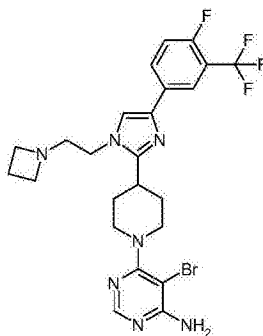
[0958]



[0959] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=552,obsd.=552)。

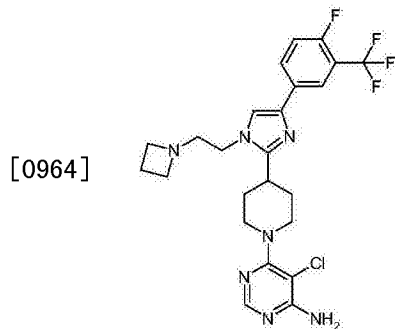
[0960] 5-溴-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-氮杂环丁烷-1-基}-嘧啶-4-基胺(“217”)

[0961]



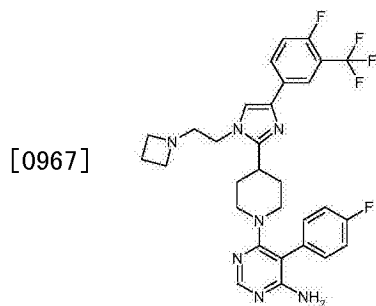
[0962] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=568,obsd.=568)。

[0963] 5-氯-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-

氮杂环丁烷-1-基}-咪唑-4-基胺(“218”)

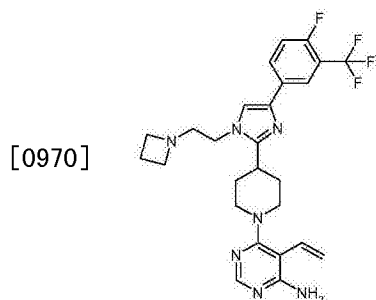
[0965] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-咪唑-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=524,obsd.=524)。

[0966] 5-(4-氟苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-咪唑-4-基胺(“219”)



[0968] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-咪唑-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=584,obsd.=584)。

[0969] 5-乙烯基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-咪唑-4-基胺(“220”)

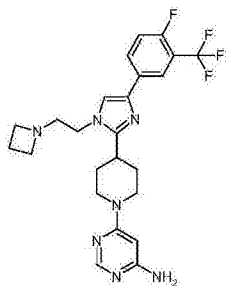


[0971] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-咪唑-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=516,obsd.=516)。

[0972] 6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌

啉-1-基}-嘧啶-4-基胺(“221”)

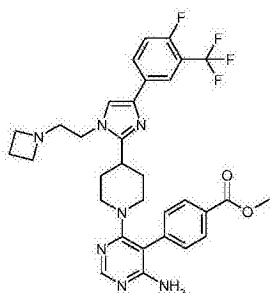
[0973]



[0974] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=490,obsd.=490)。

[0975] 5-(4-甲基羧酸酯苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-氮杂环丁烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“222”)

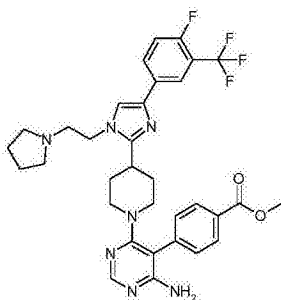
[0976]



[0977] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=624,obsd.=624)。

[0978] 5-(4-甲基羧酸酯苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“223”)

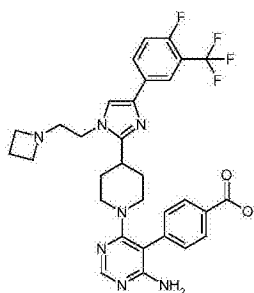
[0979]



[0980] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=638,obsd.=638)。

[0981] 5-(4-羧酸苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-氮杂环丁烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“224”)

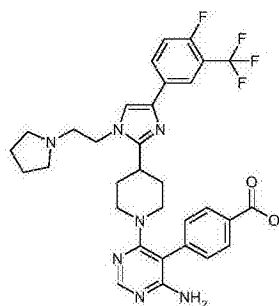
[0982]



[0983] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=610,obsd.=610)。

[0984] 5-(4-羧酸苯基)-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“225”)

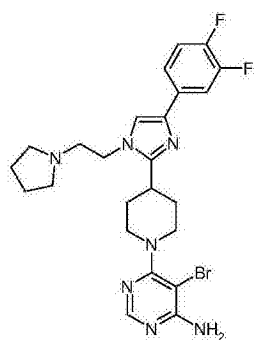
[0985]



[0986] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=624,obsd.=624)。

[0987] 5-溴-6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“226”)

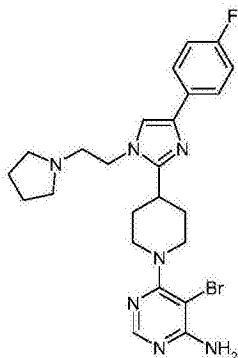
[0988]



[0989] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=532,obsd.=532)。

[0990] 5-溴-6{4-(4-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“227”)

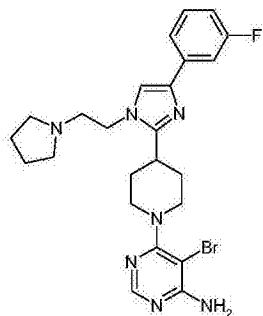
[0991]



[0992] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=514,obsd.=514)。

[0993] 5-溴-6{4-(3-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“228”)

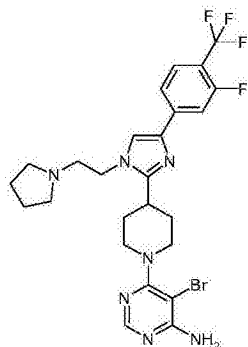
[0994]



[0995] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氟苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=514,obsd.=514)。

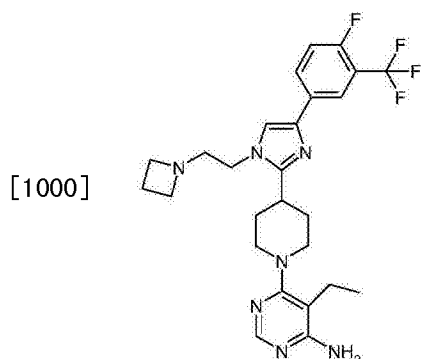
[0996] 5-溴-6{4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“229”)

[0997]



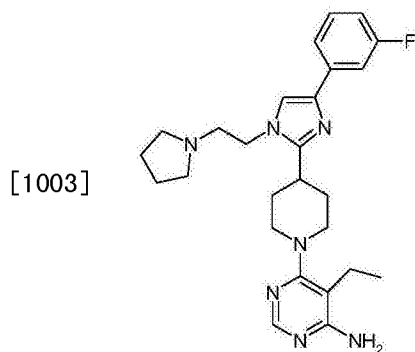
[0998] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=582,obsd.=582)。

[0999] 5-乙基-6-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-氮杂环丁烷-1-基-乙基]-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“230”)



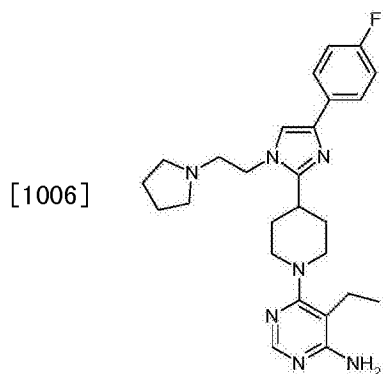
[1001] 参照5-溴-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=518,obsd.=518)。

[1002] 5-乙基-6-[4-(3-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基]-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“231”)



[1004] 参照5-溴-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氟苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=464,obsd.=464)。

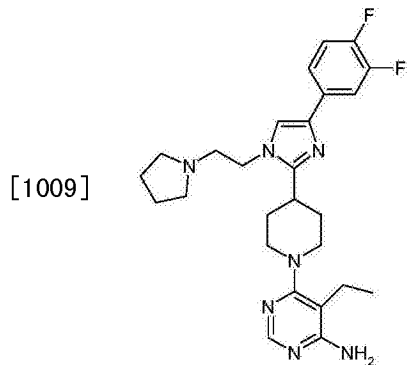
[1005] 5-乙基-6-[4-(4-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基]-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“232”)



[1007] 参照5-溴-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-

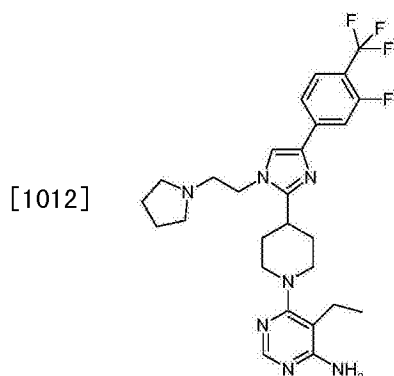
基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=464,obsd.=464)。

[1008] 5-乙基-6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“233”)



[1010] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3,4-二氟苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=482,obsd.=482)。

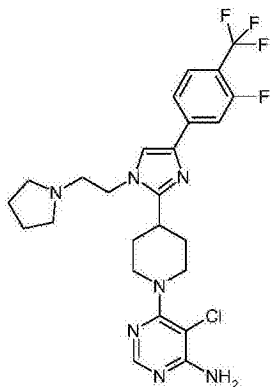
[1011] 5-乙基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“234”)



[1013] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=532,obsd.=532)。

[1014] 5-氟-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“235”)

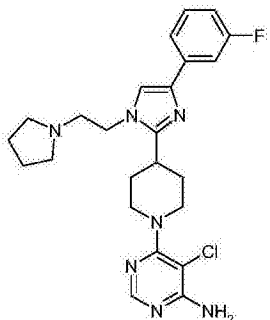
[1015]



[1016] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=538,obsd.=538)。

[1017] 5-氯-6{4-(3-氟甲基苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“236”)

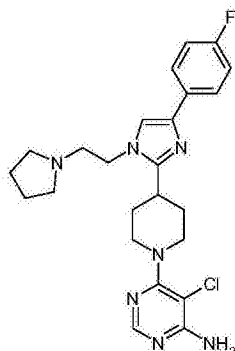
[1018]



[1019] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氟苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=470,obsd.=470)。

[1020] 5-氯-6{4-(4-氟甲基苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“237”)

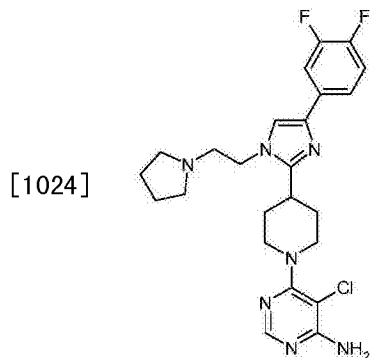
[1021]



[1022] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合

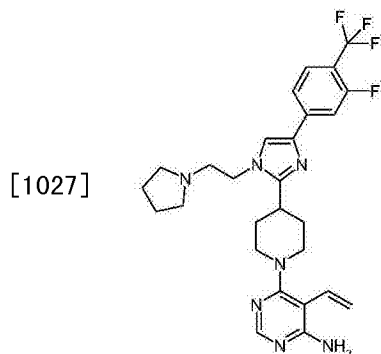
物。LC-MS: (M+1=470, obsd.=470)。

[1023] 5-氯-6{4-(3,4-二氟甲基苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺 (“238”)



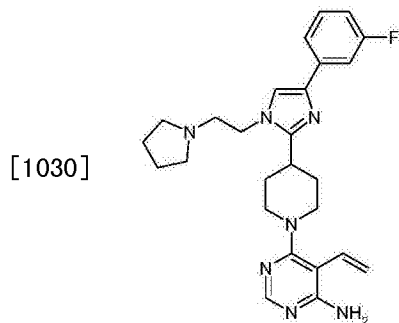
[1025] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3,4-二氟苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS: (M+1=488, obsd.=488)。

[1026] 5-乙烯基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺 (“239”)



[1028] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS: (M+1=530, obsd.=530)。

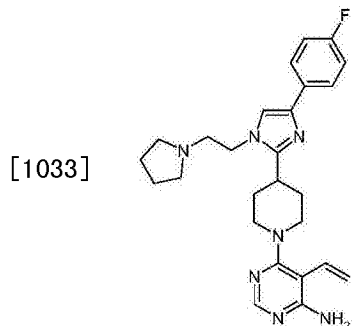
[1029] 5-乙烯基-6{4-(3-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺 (“240”)



[1031] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-

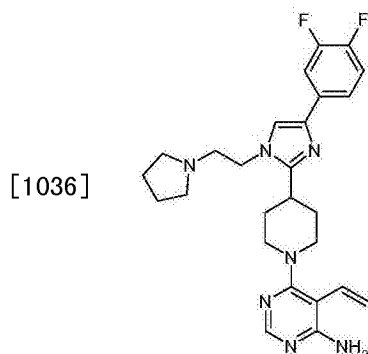
基}-咪唑-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氟苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=462,obsd.=462)。

[1032] 5-乙烯基-6{4-(4-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-咪唑-4-基胺(“241”)



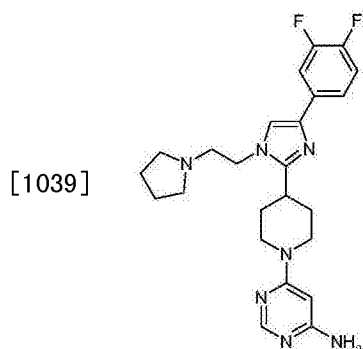
[1034] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-咪唑-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=462,obsd.=462)。

[1035] 5-乙烯基-6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-咪唑-4-基胺(“242”)



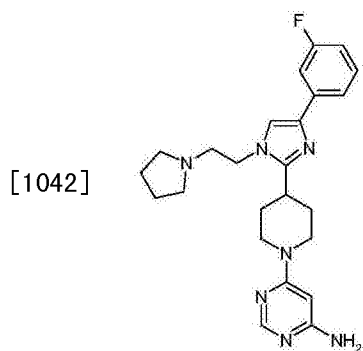
[1037] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-咪唑-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3,4-二氟苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=480,obsd.=480)。

[1038] 6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-咪唑-4-基胺(“243”)



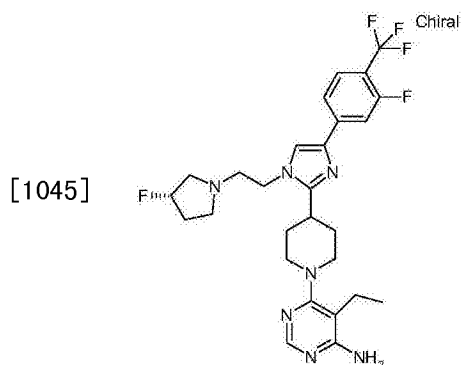
[1040] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3,4-二氟苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=454,obsd.=454)。

[1041] 6{4-(3-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“244”)



[1043] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氟苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=436,obsd.=436)。

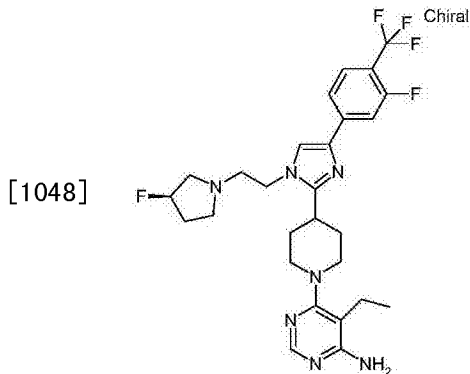
[1044] 5-乙基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-((S)-3-氟-吡咯烷-1-基)-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“245”)



[1046] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-((S)-3-氟-吡咯烷-1-基)-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪

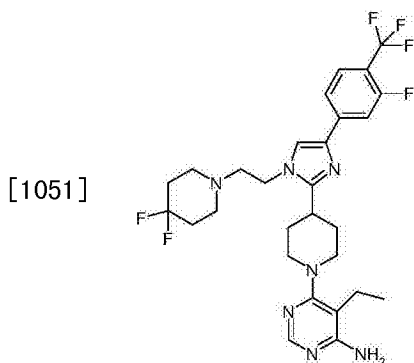
唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS: (M+1=550, obsd.=550)。

[1047] 5-乙基-6-{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺 (“246”)



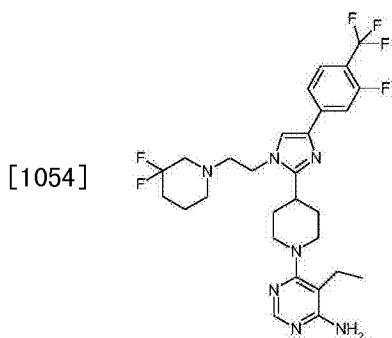
[1049] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS: (M+1=550, obsd.=550)。

[1050] 5-乙基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺 (“247”)



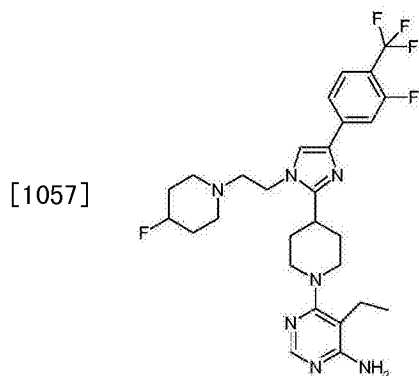
[1052] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS: (M+1=582, obsd.=582)。

[1053] 5-乙基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-(3,3-二氟-哌啶-1-基)-乙基}-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺 (“248”)



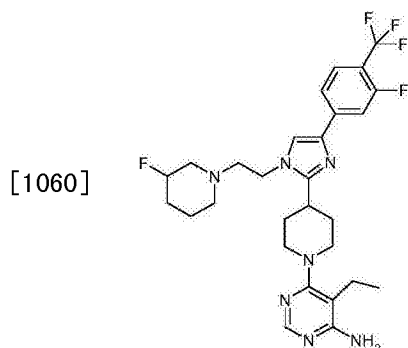
[1055] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-(3,3-二氟-哌啶-1-基)-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=582,obsd.=582)。

[1056] 5-乙基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-(4-氟-哌啶-1-基)-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“249”)



[1058] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-(4-氟-哌啶-1-基)-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=564,obsd.=564)。

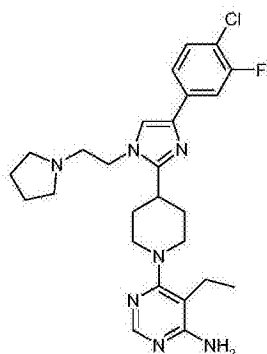
[1059] 5-乙基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-(3-氟-哌啶-1-基)-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“250”)



[1061] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-(3-氟-哌啶-1-基)-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=564,obsd.=564)。

[1062] 5-乙基-6{4-(3-氟-4-氯苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基)-乙基}-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“251”)

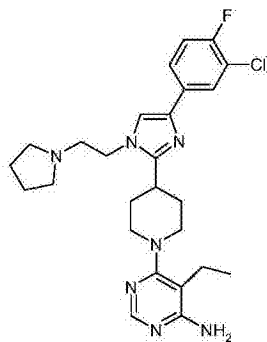
[1063]



[1064] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氯-3-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=498,obsd.=498)。

[1065] 5-乙基-6{4-(4-氟-3-氯苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“252”)

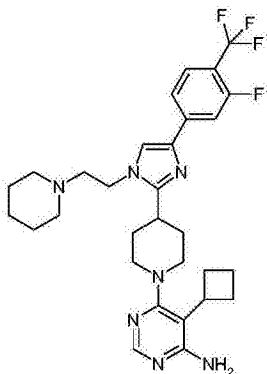
[1066]



[1067] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=498,obsd.=498)。

[1068] 5-环丁基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-(哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“253”)

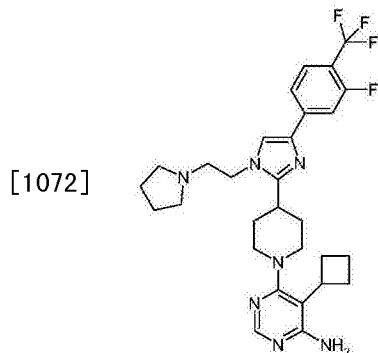
[1069]



[1070] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-(哌啶-1-基)-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶

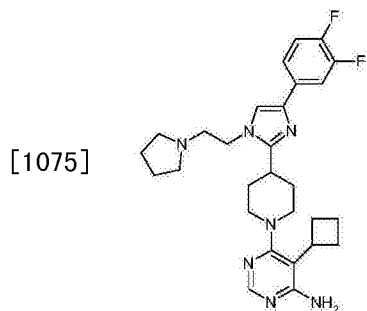
啉制备标题化合物。LC-MS: (M+1=572, obsd.=572)。

[1071] 5-环丁基-6-{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺 (“254”)



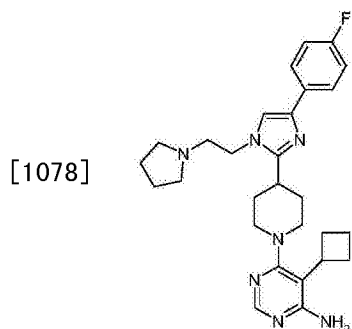
[1073] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS: (M+1=558, obsd.=558)。

[1074] 5-环丁基-6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺 (“255”)



[1076] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS: (M+1=508, obsd.=508)。

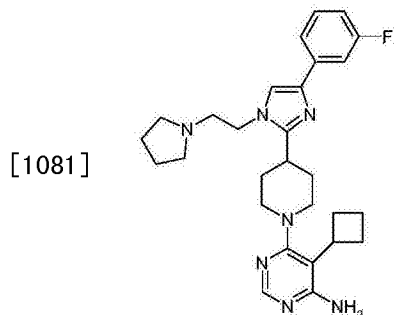
[1077] 5-环丁基-6{4-(4-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺 (“256”)



[1079] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-

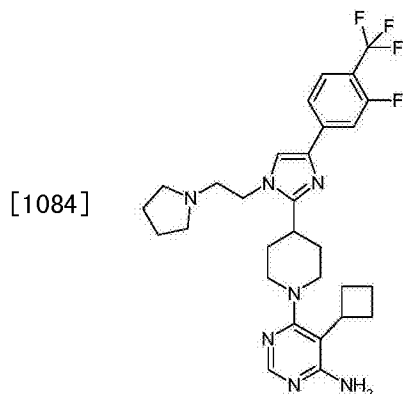
2-基]-哌啶代替44-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=490,obsd.=490)。

[1080] 5-环丁基-6{4-(3-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“257”)



[1082] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=490,obsd.=490)。

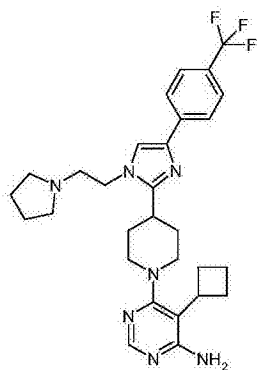
[1083] 5-环丁基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“258”)



[1085] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=558,obsd.=558)。

[1086] 5-环丁基-6{4-(4-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“259”)

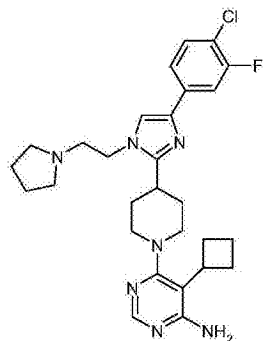
[1087]



[1088] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=540,obsd.=540)。

[1089] 5-环丁基-6{4-(4-氯-3-氟-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“260”)

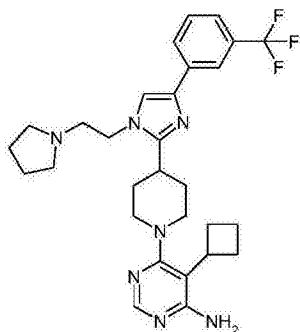
[1090]



[1091] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氯-3-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=525,obsd.=525)。

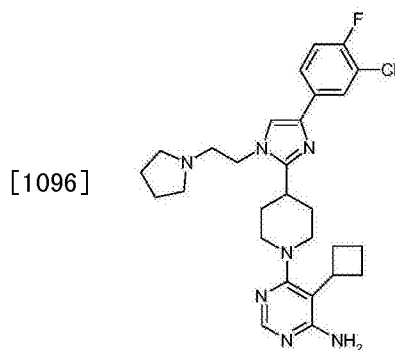
[1092] 5-环丁基-6{4-(3-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“261”)

[1093]



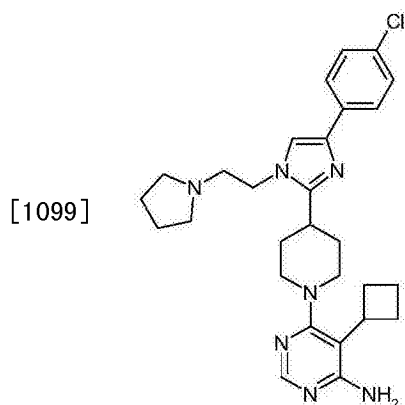
[1094] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=540,obsd.=540)。

[1095] 5-环丁基-6-{4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺 (“262”)



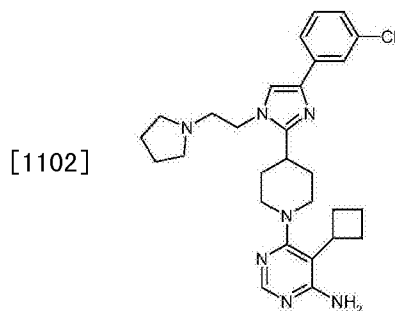
[1097] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=525,obsd.=525)。

[1098] 5-环丁基-6{4-(4-氯-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺 (“263”)



[1100] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氯-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=507,obsd.=507)。

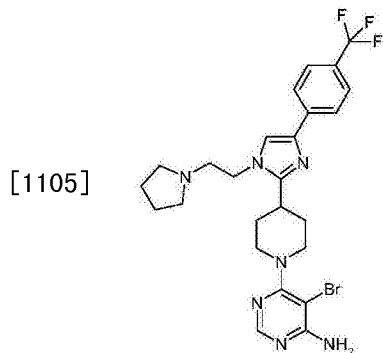
[1101] 5-环丁基-6{4-(3-氯-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺 (“264”)



[1103] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-

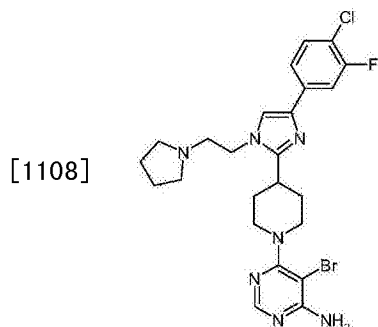
基)-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氯-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=507,obsd.=507)。

[1104] 5-溴-6{4-(4-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“265”)



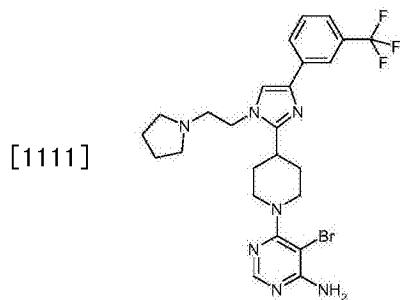
[1106] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=565,obsd.=565)。

[1107] 5-溴-6{4-(4-氯-3-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“266”)



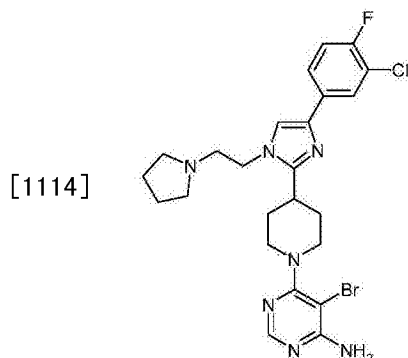
[1109] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氯-3-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=549,obsd.=549)。

[1110] 5-溴-6{4-(3-三氟甲基-苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“267”)



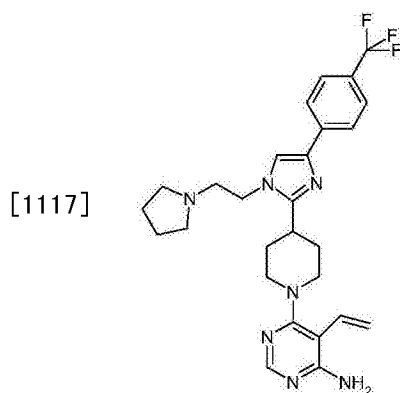
[1112] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=565,obsd.=565)。

[1113] 5-溴-6{4-(3-氯-4-氟苯基)-1-2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“268”)



[1115] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=549,obsd.=549)。

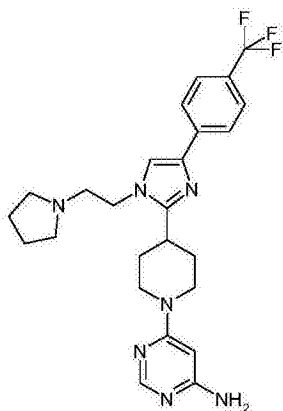
[1116] 5-乙炔基-6{4-(4-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“269”)



[1118] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=512,obsd.=512)。

[1119] 6{4-(4-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“270”)

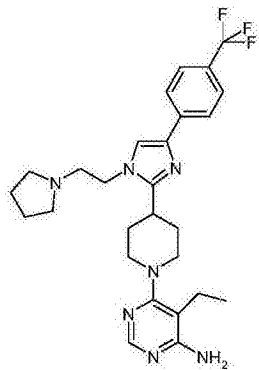
[1120]



[1121] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=486,obsd.=486)。

[1122] 5-乙基-6{4-(4-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“271”)

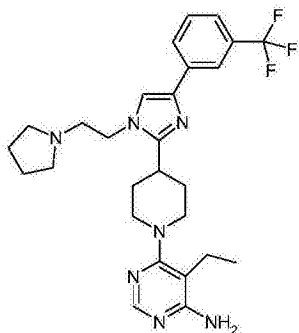
[1123]



[1124] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=514,obsd.=514)。

[1125] 5-乙基-6{4-(3-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“272”)

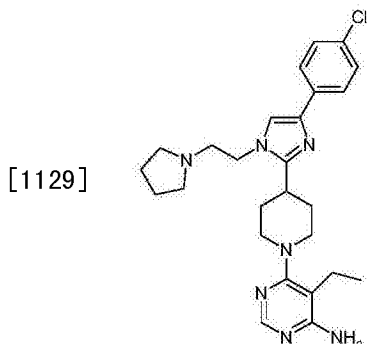
[1126]



[1127] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-

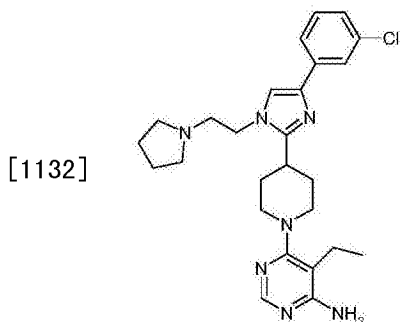
咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=514,obsd.=514)。

[1128] 5-乙基-6{4-(4-氯-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“273”)



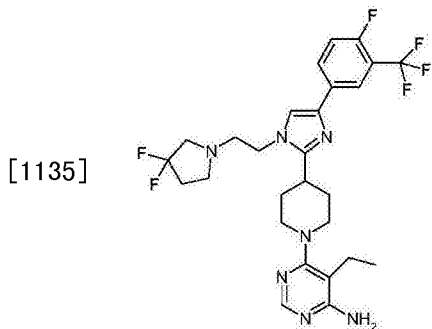
[1130] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氯-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=481,obsd.=481)。

[1131] 5-乙基-6{4-(3-氯-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“274”)



[1133] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氯-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=481,obsd.=481)。

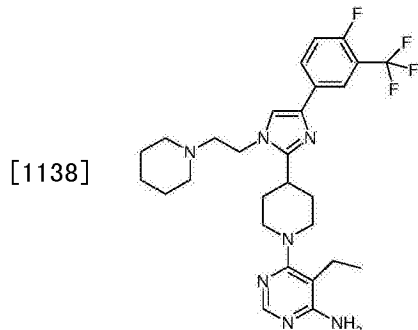
[1134] 5-乙基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-((3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“275”)



[1136] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-

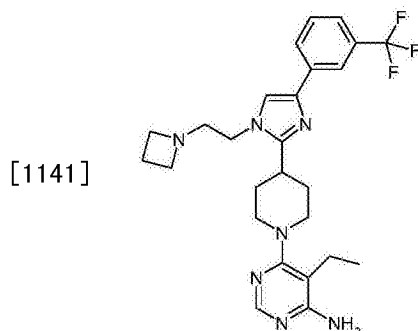
基)-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=568,obsd.=568)。

[1137] 5-乙基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-((哌啶-1-基)-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“276”)



[1139] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-(哌啶-1-基)-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=546,obsd.=546)。

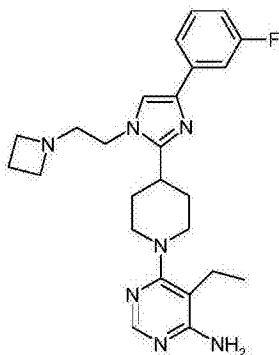
[1140] 5-乙基-6{4-(3-三氟甲基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“277”)



[1142] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=500,obsd.=500)。

[1143] 5-乙基-6{4-(3-氟-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“278”)

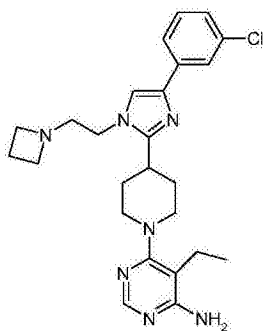
[1144]



[1145] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氟-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=450,obsd.=450)。

[1146] 5-乙基-6{4-(3-氯-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“279”)

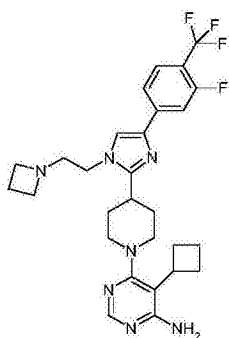
[1147]



[1148] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氯-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=467,obsd.=467)。

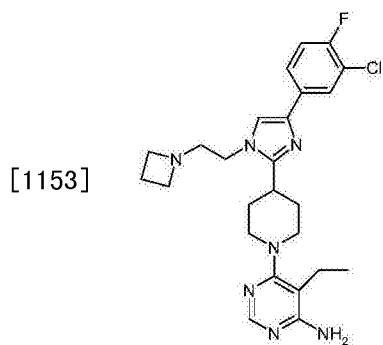
[1149] 5-环丁基-6{4-(3-氟-4-三氟甲基苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“280”)

[1150]



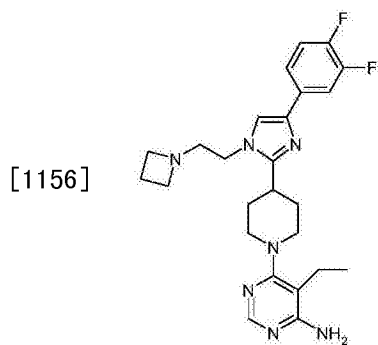
[1151] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=544,obsd.=544)。

[1152] 5-乙基-6-{4-(4-氟-3-氯苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“281”)



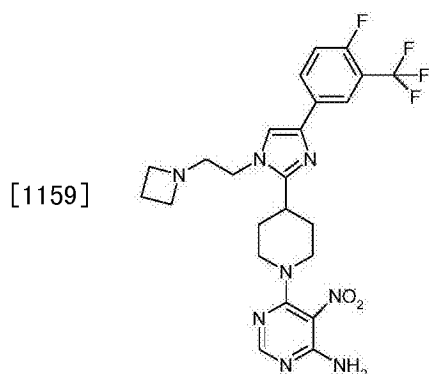
[1154] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-氯-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=584,obsd.=584)。

[1155] 5-乙基-6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“282”)



[1157] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=568,obsd.=568)。

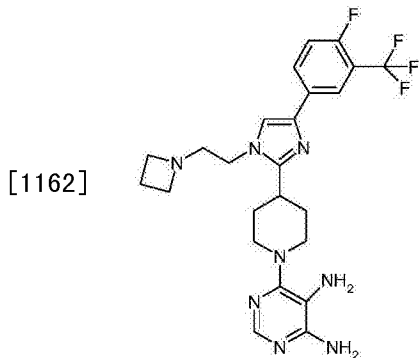
[1158] 5-硝基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“283”)



[1160] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-

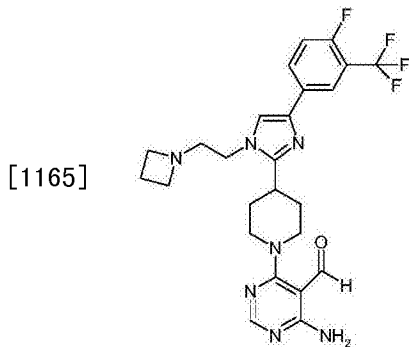
基)-咪唑-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=535,obsd.=535)。

[1161] 5-氨基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“284”)



[1163] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=505,obsd.=505)。

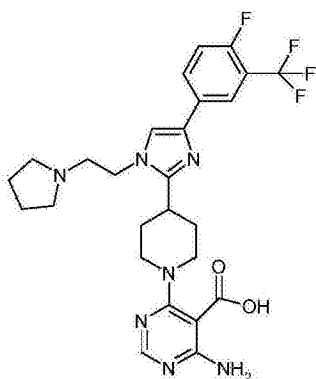
[1164] 5-甲酰基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“285”)



[1166] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=518,obsd.=518)。

[1167] 6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺-5-羧酸(“286”)

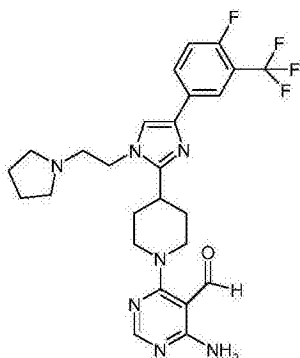
[1168]



[1169] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=548,obsd.=548)。

[1170] 5-甲酰基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“287”)

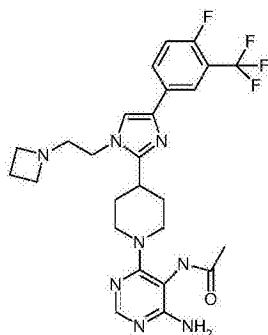
[1171]



[1172] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=532,obsd.=532)。

[1173] 5-乙基酰胺-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“288”)

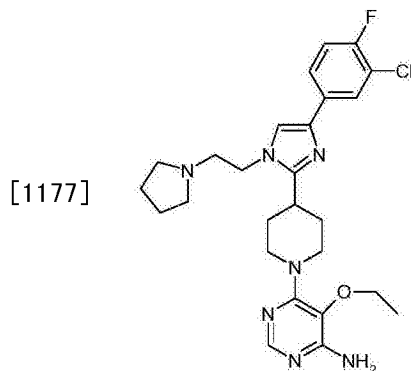
[1174]



[1175] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-

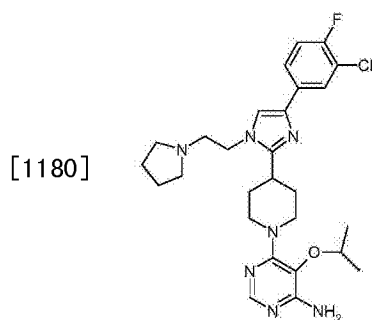
哌啶制备标题化合物。LC-MS: (M+1=547, obsd.=547)。

[1176] 5-乙氧基-6-[4-(3-氯-4-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基胺 (“289”)



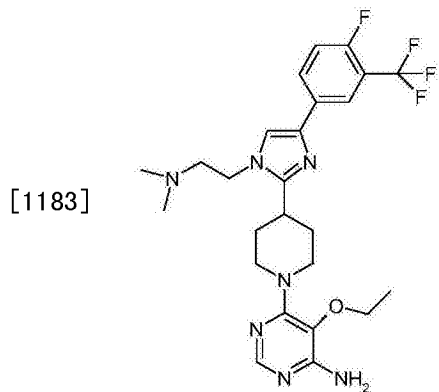
[1178] 参照5-溴-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS: (M+1=515, obsd.=515)。

[1179] 5-异丙氧基-6-[4-(3-氯-4-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基胺 (“290”)



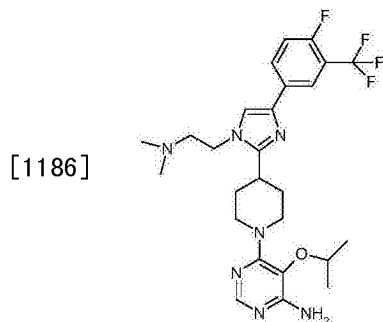
[1181] 参照5-溴-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS: (M+1=529, obsd.=529)。

[1182] 5-乙氧基-6-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(N,N-二甲基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基胺 (“291”)



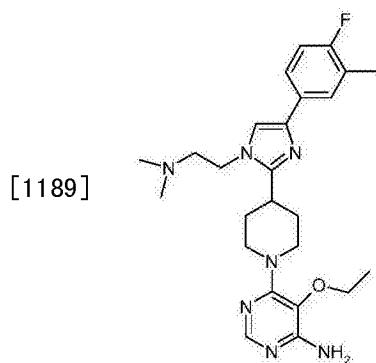
[1184] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-(N,N-二甲基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=522,obsd.=522)。

[1185] 5-异丙氧基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(N,N-二甲基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“292”)



[1187] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-(N,N-二甲基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=536,obsd.=536)。

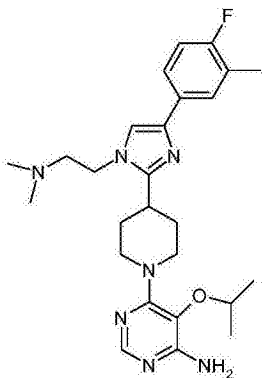
[1188] 5-乙氧基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-二甲基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“293”)



[1190] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-(N,N-二甲基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=468,obsd.=468)。

[1191] 5-异丙氧基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-二甲基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“294”)

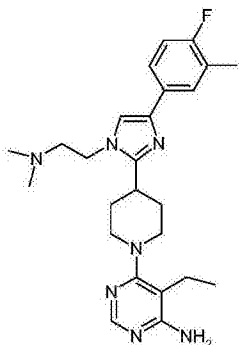
[1192]



[1193] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-(N,N-二甲基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=482,obsd.=482)。

[1194] 5-乙基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-二甲基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“295”)

[1195]

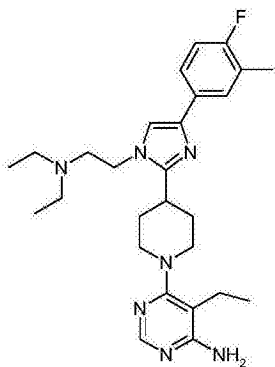


[1196] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-(N,N-二甲基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。

[1197] LC-MS:(M+1=452,obsd.=452)。

[1198] 5-乙基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-二乙基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“296”)

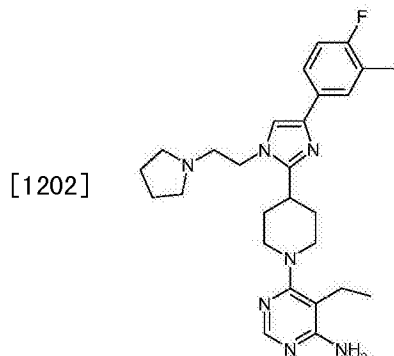
[1199]



[1200] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-(N,N-二乙基氨基)-1-

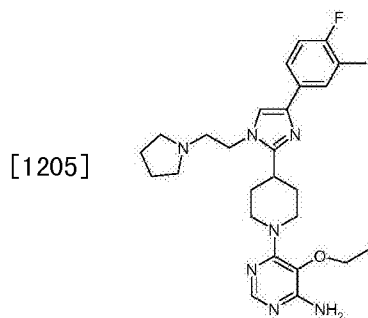
基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=480,obsd.=480)。

[1201] 5-乙基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“297”)



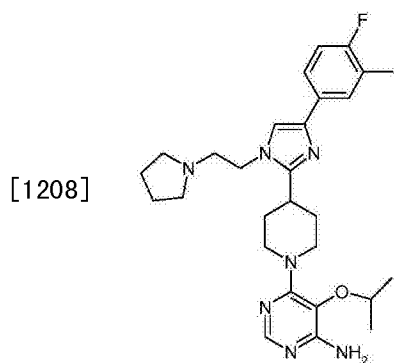
[1203] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基)-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=478,obsd.=478)。

[1204] 5-乙氧基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“298”)



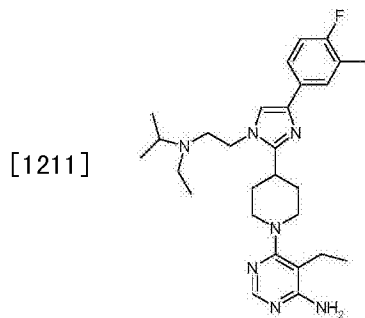
[1206] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基)-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=494,obsd.=494)。

[1207] 5-异丙氧基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“299”)



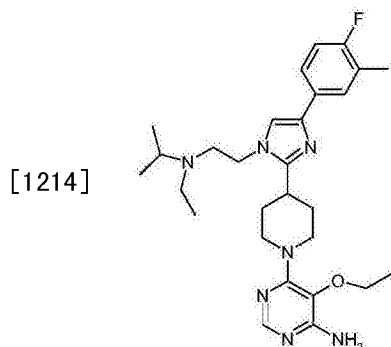
[1209] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基)-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=508,obsd.=508)。

[1210] 5-乙基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-异丙基乙基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“300”)



[1212] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-(N,N-异丙基乙基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=494,obsd.=494)。

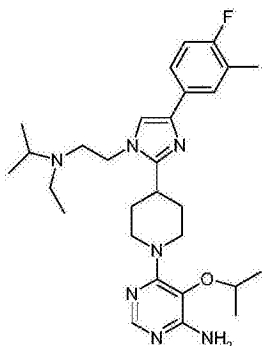
[1213] 5-乙氧基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-异丙基乙基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“301”)



[1215] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-(N,N-异丙基乙基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=510,obsd.=510)。

[1216] 5-异丙氧基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-异丙基乙基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“302”)

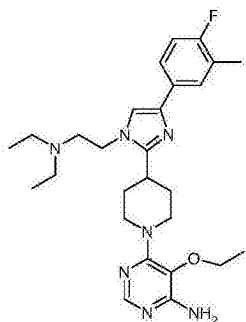
[1217]



[1218] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-(N,N-异丙基乙基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=524,obsd.=524)。

[1219] 5-乙氧基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-二乙基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“303”)

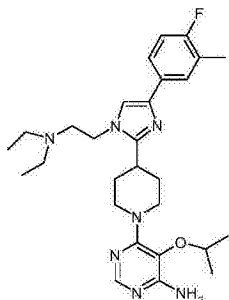
[1220]



[1221] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-(N,N-二乙基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=496,obsd.=496)。

[1222] 5-异丙氧基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-二乙基氨基-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“304”)

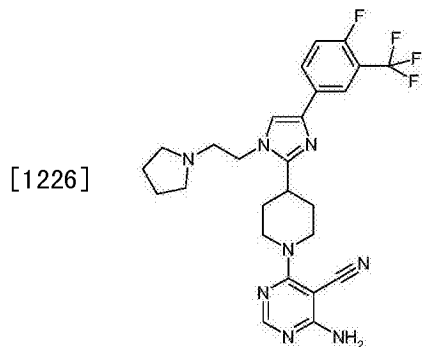
[1223]



[1224] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-(N,N-二乙基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=510,obsd.=510)。

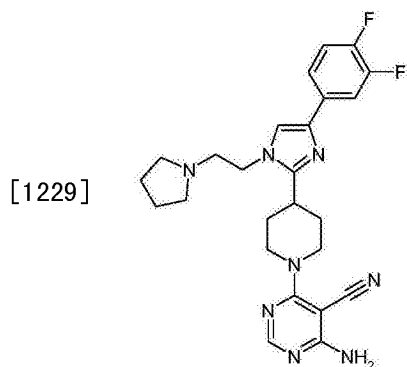
[1225] 4-氨基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-

基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“305”)



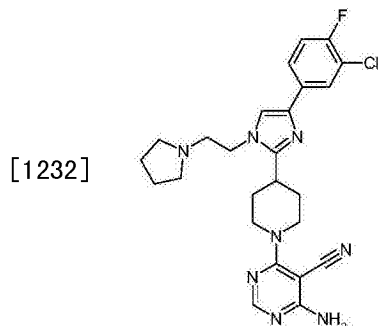
[1227] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=529,obsd.=529)。

[1228] 4-氨基-6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“306”)



[1230] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=479,obsd.=479)。

[1231] 4-氨基-6{4-(3-氯-4-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“307”)

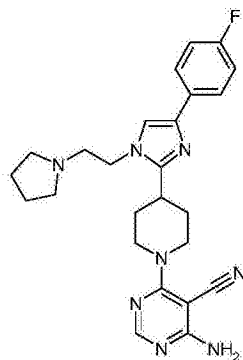


[1233] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-氯-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备

标题化合物。LC-MS: (M+1 = 496, obsd. = 496)。

[1234] 4-氨基-6-[4-(4-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-腈 (“308”)

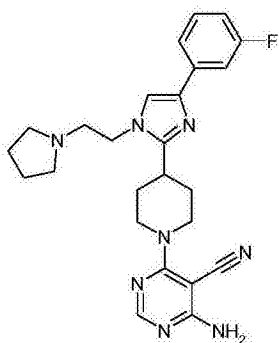
[1235]



[1236] 参照4-氨基-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(4-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 461, obsd. = 461)。

[1237] 4-氨基-6-[4-(3-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-腈 (“309”)

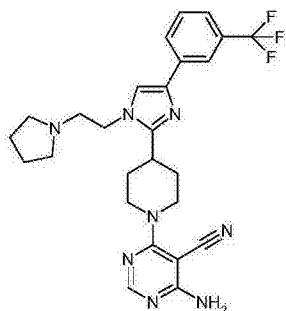
[1238]



[1239] 参照4-氨基-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(3-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 461, obsd. = 461)。

[1240] 4-氨基-6-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-腈 (“310”)

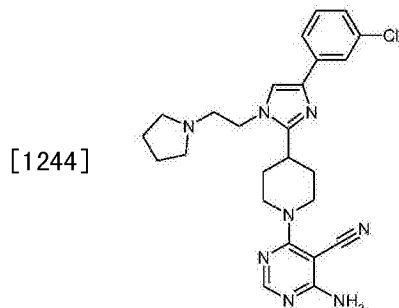
[1241]



[1242] 参照4-氨基-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 461, obsd. = 461)。

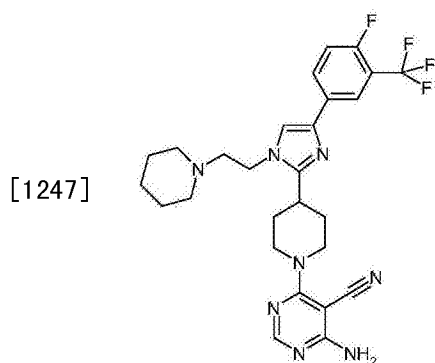
1-基}-咪唑-5-腈的制备方法,以4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=511,obsd.=511)。

[1243] 4-氨基-6-[4-(3-氯-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-咪唑-5-腈(“311”)



[1245] 参照4-氨基-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-咪唑-5-腈的制备方法,以4-[4-(3-氯-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=478,obsd.=478)。

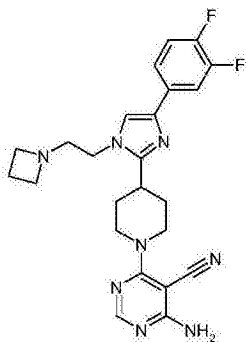
[1246] 4-氨基-6-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-咪唑-5-腈(“312”)



[1248] 参照4-氨基-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-咪唑-5-腈的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=543,obsd.=543)。

[1249] 4-氨基-6-[4-(3,4-二氟苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-咪唑-5-腈(“313”)

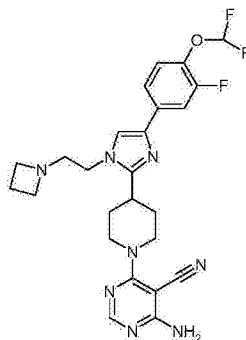
[1250]



[1251] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(3,4-氟-3-二氟-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=465,obsd.=465)。

[1252] 4-氨基-6{4-(4-氟-3-二氟甲氧基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“314”)

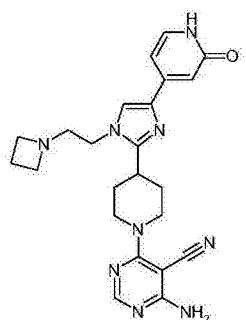
[1253]



[1254] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-二氟甲氧基-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=513,obsd.=513)。

[1255] 4-氨基-6{4-(2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“315”)

[1256]

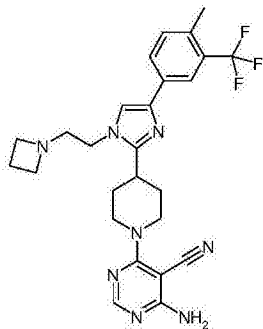


[1257] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=446,obsd.=446)。

[1258] 4-氨基-6{4-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪

唑-2-基]-哌啶-1-基)-嘧啶-5-腈(“316”)

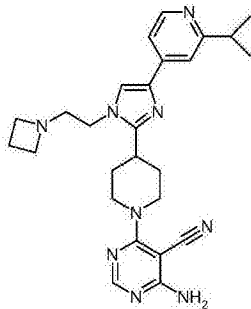
[1259]



[1260] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(4-甲基-3-三氟甲基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=511,obsd.=511)。

[1261] 4-氨基-6{4(2-异丙基-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“317”)

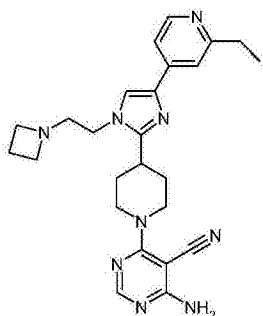
[1262]



[1263] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(2-异丙基-吡啶-4-基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=472,obsd.=472)。

[1264] 4-氨基-6{4(2-乙基-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“318”)

[1265]

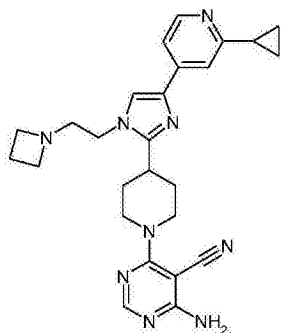


[1266] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(2-乙基-吡啶-4-基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=458,obsd.=458)。

[1267] 4-氨基-6{4(2-环丙基-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-

基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“319”)

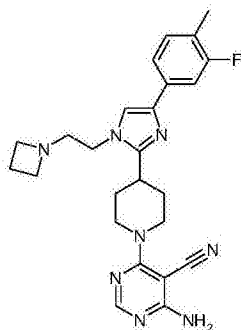
[1268]



[1269] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(2-环丙基-吡啶-4-基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=470,obsd.=470)。

[1270] 4-氨基-6{4-(4-甲基-3-氟-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“320”)

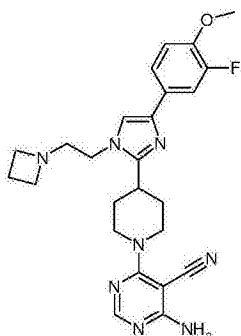
[1271]



[1272] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(4-甲基-3-氟-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=461,obsd.=461)。

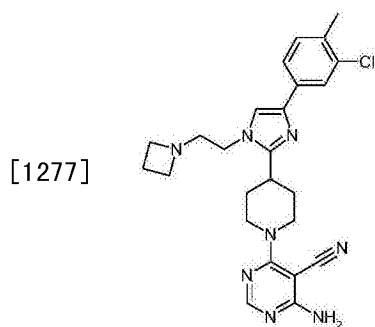
[1273] 4-氨基-6{4-(4-甲氧基-3-氟-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“321”)

[1274]



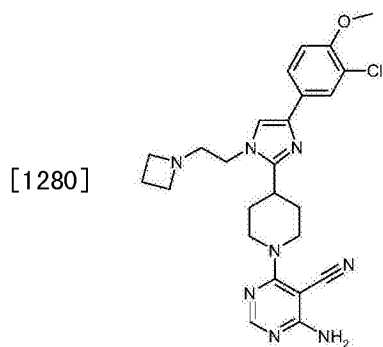
[1275] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(4-甲氧基-3-氟-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=477,obsd.=477)。

[1276] 4-氨基-6-{4-(4-甲基-3-氯-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“322”)



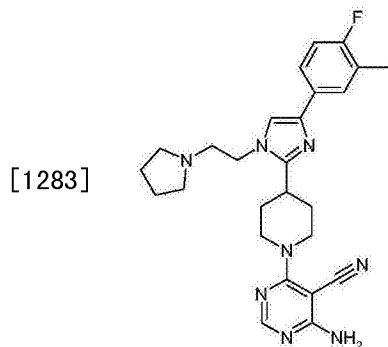
[1278] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(4-甲基-3-氯-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=478,obsd.=478)。

[1279] 4-氨基-6{4-(4-甲氧基-3-氯-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“323”)



[1281] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(4-甲氧基-3-氯-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=494,obsd.=494)。

[1282] 4-氨基-6{4-(3-甲基-4-氟-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“324”)

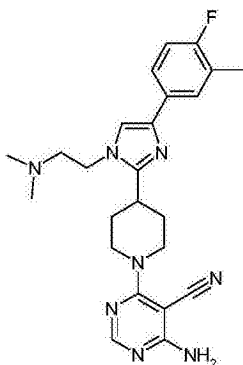


[1284] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(4-甲基-4-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-

1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=475,obsd.=475)。

[1285] 4-氨基-6{4-(3-甲基-4-氟-苯基)-1-2-(N,N-二甲基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“325”)

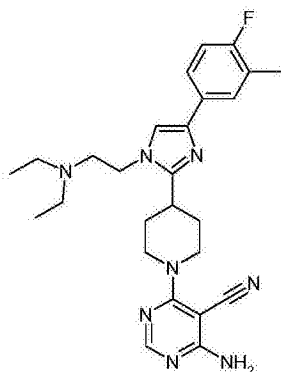
[1286]



[1287] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(4-甲基-4-氟-苯基)-1-(2-(N,N-二甲基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=449,obsd.=449)。

[1288] 4-氨基-6{4-(3-甲基-4-氟-苯基)-1-2-(N,N-二乙基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“326”)

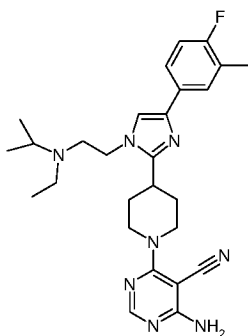
[1289]



[1290] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(4-甲基-4-氟-苯基)-1-(2-(N,N-二乙基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=477,obsd.=477)。

[1291] 4-氨基-6{4-(3-甲基-4-氟-苯基)-1-2-(N,N-异丙基乙基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“327”)

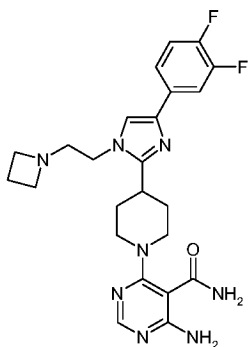
[1292]



[1293] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4-[4-(4-甲基-4-氟-苯基)-1-(2-(N,N-异丙基乙基氨基)-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=491,obsd.=491)。

[1294] 4-氨基-6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“328”)

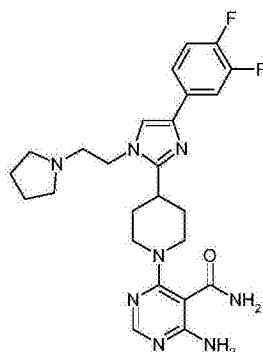
[1295]



[1296] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-乙基)-4-(3,4-二氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=483,obsd.=483)。

[1297] 4-氨基-6{4-(3,4-二氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“329”)

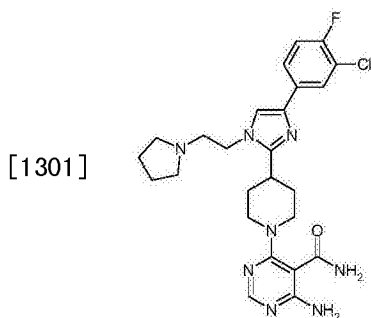
[1298]



[1299] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-[4-(3,4-二氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制

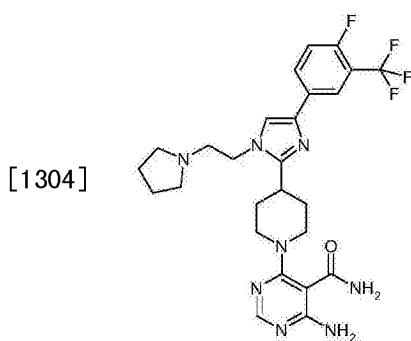
备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 498, obsd. = 498)。

[1300] 4-氨基-6-{4-(3-氯-4-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺 (“330”)



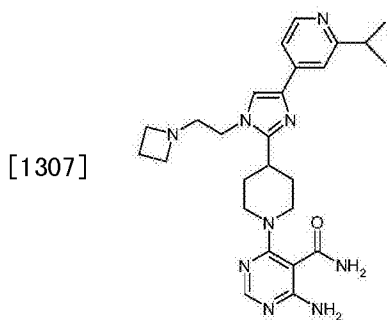
[1302] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-[4-(3-氯-4-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 515, obsd. = 515)。

[1303] 4-氨基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺 (“331”)



[1305] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-[4-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 548, obsd. = 548)。

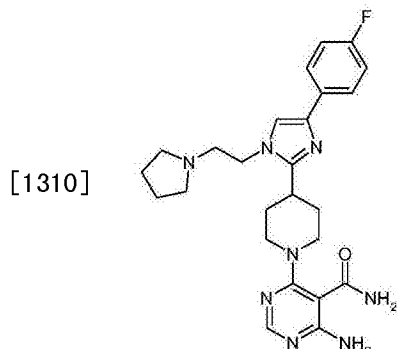
[1306] 4-氨基-6{4(2-异丙基-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺 (“332”)



[1308] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-[4-(2-异丙基-吡啶-4-基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙

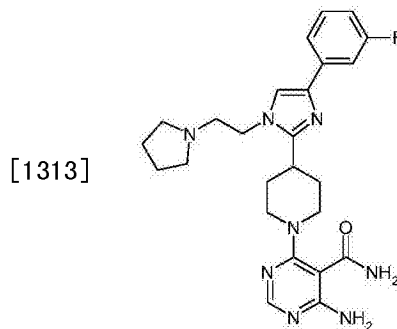
基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=490,obsd.=490)。

[1309] 4-氨基-6{4-(4-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“333”)



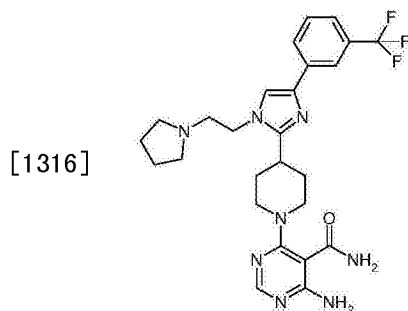
[1311] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=479,obsd.=479)。

[1312] 4-氨基-6{4-(3-氟苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“334”)



[1314] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-[4-(3-氟-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=479,obsd.=479)。

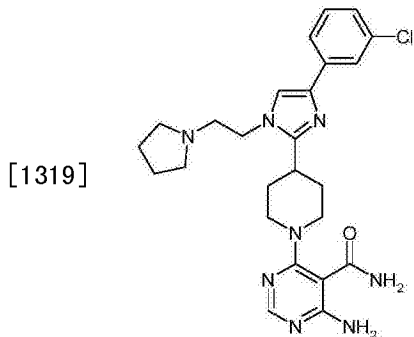
[1315] 4-氨基-6{4-(3-三氟甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“335”)



[1317] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-

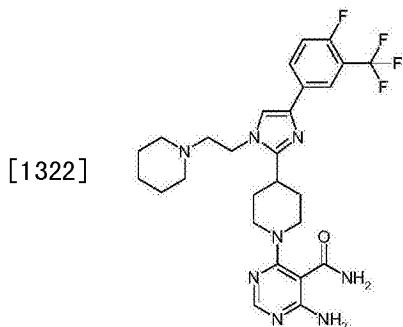
1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=529,obsd.=529)。

[1318] 4-氨基-6{4-(3-氯-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“336”)



[1320] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-[4-(3-氯-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=496,obsd.=496)。

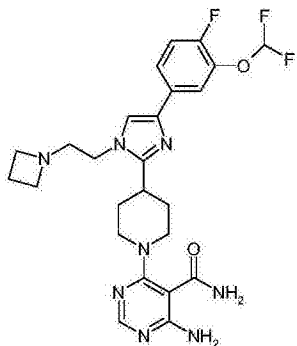
[1321] 4-氨基-6{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“337”)



[1323] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=561,obsd.=561)。

[1324] 4-氨基-6{4-(4-氟-3-二氟甲氧基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“338”)

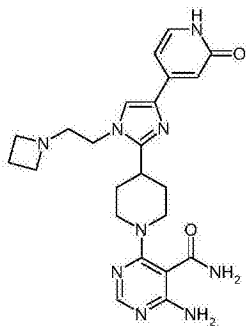
[1325]



[1326] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-[4-(4-氟-3-二氟甲氧基-苯基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=531,obsd.=531)。

[1327] 4-氨基-6{4-(2-氧代-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“339”)

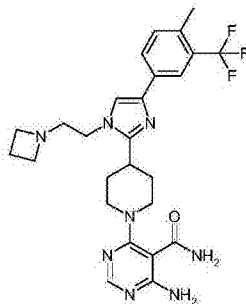
[1328]



[1329] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-[4-(2-氧代-吡啶-4-基)-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=464,obsd.=464)。

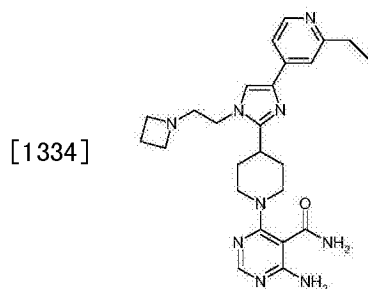
[1330] 4-氨基-6{4-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“340”)

[1331]



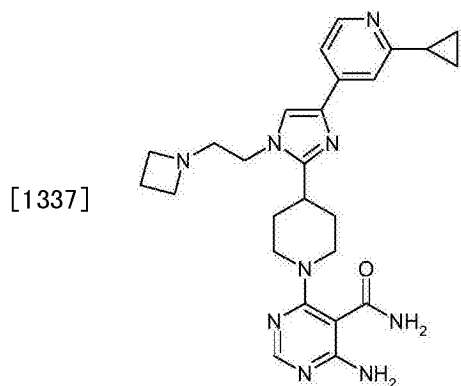
[1332] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-乙基)-4-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=529,obsd.=529)。

[1333] 4-氨基-6-[4(2-乙基-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“341”)



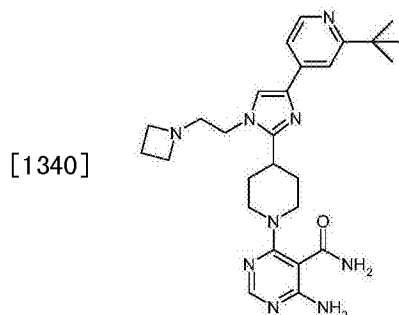
[1335] 参照4-氨基-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-羧酸酰胺的制备方法,以4-[4-(2-乙基-吡啶-4-基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=476,obsd.=476)。

[1336] 4-氨基-6-[4(2-环丙基-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“342”)



[1338] 参照4-氨基-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-羧酸酰胺的制备方法,以4-[4-(2-环丙基-吡啶-4-基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=488,obsd.=488)。

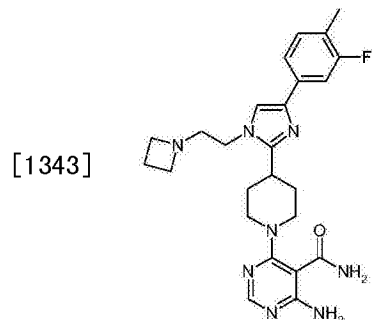
[1339] 4-氨基-6-[4(2-叔丁基-吡啶-4-基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“343”)



[1341] 参照4-氨基-6-[4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基]-嘧啶-5-羧酸酰胺的制备方法,以4-[4-(2-叔丁基-吡啶-4-基)-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌

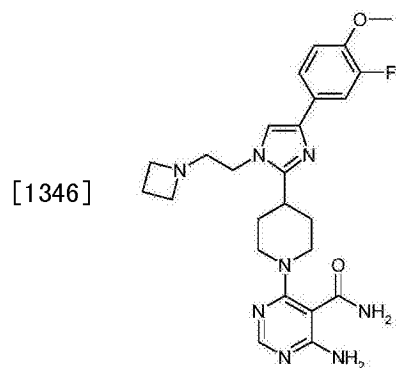
啉制备标题化合物。LC-MS: (M+1=504, obsd.=504)。

[1342] 4-氨基-6-{4-(4-甲基-3-氟-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺 (“344”)



[1344] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-乙基)-4-(4-甲基-3-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS: (M+1=479, obsd.=479)。

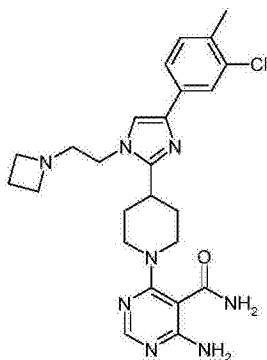
[1345] 4-氨基-6{4-(4-甲氧基-3-氟-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺 (“345”)



[1347] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-乙基)-4-(4-甲氧基-3-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS: (M+1=495, obsd.=495)。

[1348] 4-氨基-6{4-(3-氯-4-甲基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺 (“346”)

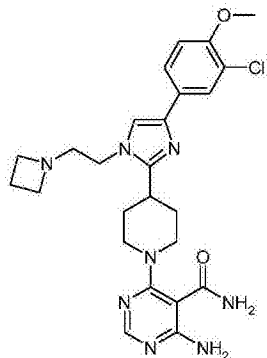
[1349]



[1350] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-乙基)-4-(3-氯-4-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=496,obsd.=496)。

[1351] 4-氨基-6{4-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-1-2-(氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“347”)

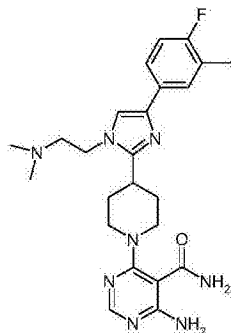
[1352]



[1353] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-乙基)-4-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=512,obsd.=512)。

[1354] 4-氨基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-二甲基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“348”)

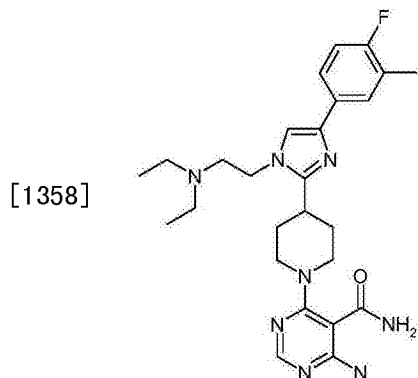
[1355]



[1356] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-

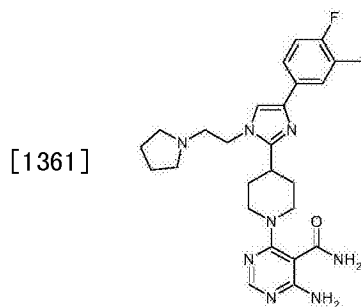
1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-(N,N-二甲基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=467,obsd.=467)。

[1357] 4-氨基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-二乙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“349”)



[1359] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-(N,N-二乙基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=495,obsd.=495)。

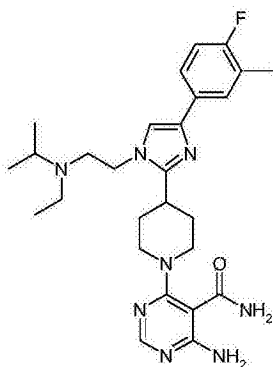
[1360] 4-氨基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“350”)



[1362] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-(吡咯烷-1-基-乙基)-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=493,obsd.=493)。

[1363] 4-氨基-6{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-2-(N,N-乙基异丙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“351”)

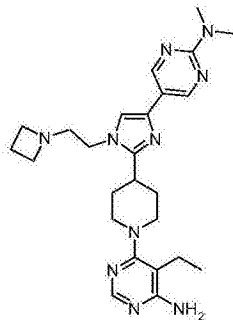
[1364]



[1365] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-(N,N-乙基异丙基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基)-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=509,obsd.=509)。

[1366] 6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(2-二甲基氨基-嘧啶-5-基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-5-乙基-嘧啶-4-基胺(“352”)

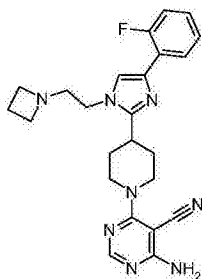
[1367]



[1368] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以{5-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-2-哌啶-4-基-1H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-二甲基-胺代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=477,obsd.=477)。

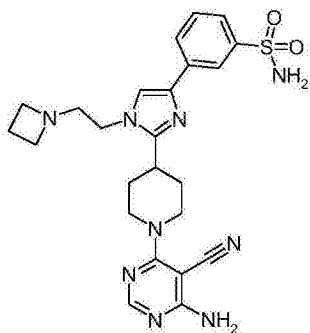
[1369] 4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(2-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“353”)

[1370]



[1371] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(2-氟-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=447,obsd.=447)。

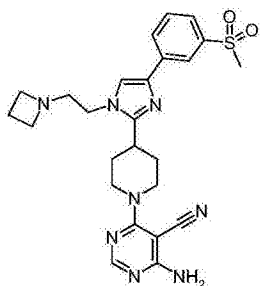
[1372] 3-[2-[1-(6-氨基-5-氰基-嘧啶-4-基)-哌啶-4-基]-1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-4-基]-苯磺酰胺(“354”)



[1373]

[1374] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-2-哌啶-4-基-1H-咪唑-4-基]-苯磺酰胺三氟乙酸酯代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=508,obsd.=508)。

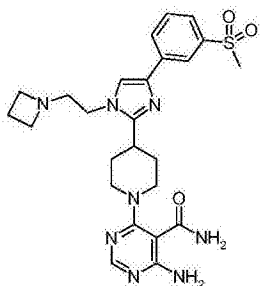
[1375] 4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(3-甲烷磺酰基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“355”)



[1376]

[1377] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(3-甲烷磺酰基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶三氟乙酸酯代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=507,obsd.=507)。

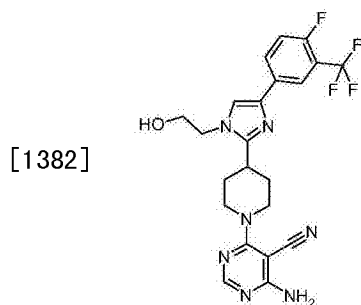
[1378] 4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(3-甲烷磺酰基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺(“356”)



[1379]

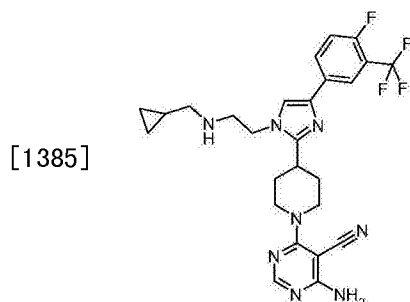
[1380] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-氮杂环丁烷-1-基-乙基)-4-(3-甲烷磺酰基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=525,obsd.=525)。

[1381] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-羟基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“357”)



[1383] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以2-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-哌啶-4-基-咪唑-1-基]-乙醇三氟乙酸酯代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题化合物。LC-MS:(M+1=476,obsd.=476)。

[1384] 4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“358”)

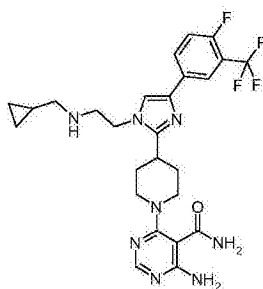


[1386] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-羟基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(22.8mg;0.47mmol;1.00eq)溶解在二氯甲烷(10.00mL)中,冷冻至-78°C。向溶液加入三乙胺(0.20mL;1.41mmol;3.00eq)和甲烷磺酰氯0.05mL;0.70mmol;1.50eq)。反应混合物在冷冻条件下搅拌1小时,然后让其升至室温。滴加入碳酸氢钠(饱和水溶液;10mL)淬灭反应混合物。分离出有机层,硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到甲烷磺酸2-[2-[1-(6-氨基-5-氰基-嘧啶-4-基)-哌啶-4-基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-咪唑-1-基]-乙酯(259mg;0.47mmol;99.8%)。LC-MS:(M+1=554,obsd.=554)。

[1387] 室温下将甲烷磺酸2-[2-[1-(6-氨基-5-氰基-嘧啶-4-基)-哌啶-4-基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-咪唑-1-基]-乙酯(85.0mg;0.15mmol;1.00eq)在环丙基甲基胺(54.6mg,0.77mmol;5.0eq)搅拌以制备标题化合物。反应混合物经快速色谱法纯化,洗脱液为梯度0-10%甲醇在二氯甲烷中的溶液,得到4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(32.7mg;0.06mmol;40.3%)。LC-MS:(M+1=529,obsd.=529)。

[1388] 4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺(“359”)

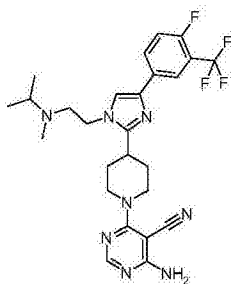
[1389]



[1390] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=547,obsd.=547)。

[1391] 4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-[2-(异丙基-甲基-氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-腈(“360”)

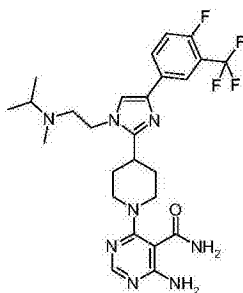
[1392]



[1393] 参照4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以N-异丙基-N-甲基胺代替环丙基甲基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=531,obsd.=531)。

[1394] 4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-[2-(异丙基-甲基-氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-羧酰胺(“361”)

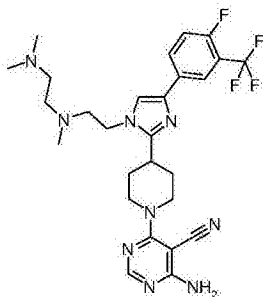
[1395]



[1396] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-[2-(异丙基-甲基-氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=549,obsd.=549)。

[1397] 4-氨基-6-{4-[1-{2-[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-乙基}-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“362”)

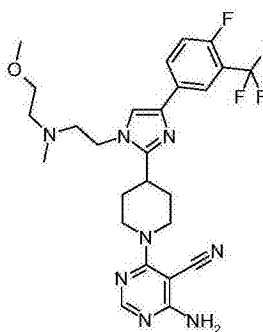
[1398]



[1399] 参照4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以N,N,N'-三甲基乙二胺代替环丙基甲基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=560,obsd.=560)。

[1400] 4-氨基-6-[4-(4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-{2-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-乙基}-1H-咪唑-2-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-5-腈(“363”)

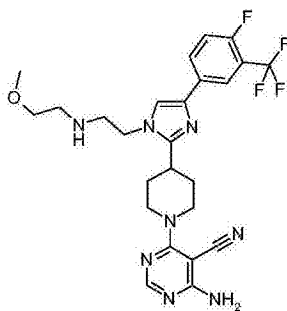
[1401]



[1402] 参照4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以N-(2-甲氧基乙基)甲基胺代替环丙基甲基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=547,obsd.=547)。

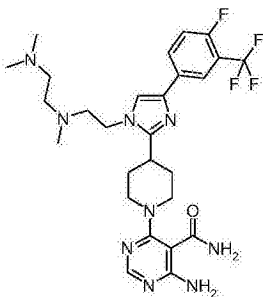
[1403] 4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-腈(“364”)

[1404]



[1405] 参照4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以2-甲氧基乙基胺代替环丙基甲基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=533,obsd.=533)。

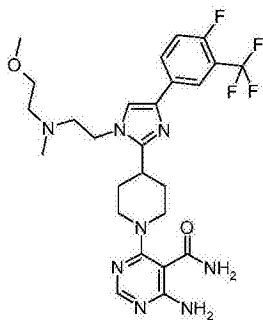
[1406] 4-氨基-6-{4-[1-[2-[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺(“365”)



[1407]

[1408] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-[2-(异丙基-甲基-氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=549,obsd.=549)。

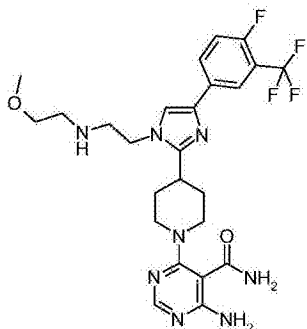
[1409] 4-氨基-6-[4-(4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-{2-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-乙基}-1H-咪唑-2-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-5-羧酸酰胺(“366”)



[1410]

[1411] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-[4-(4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-{2-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-乙基}-1H-咪唑-2-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=565,obsd.=565)。

[1412] 4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-羧酸酰胺(“367”)



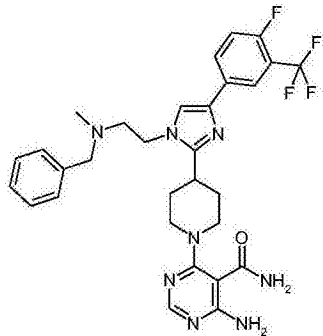
[1413]

[1414] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化

合物。LC-MS:(M+1=551,obsd.=551)。

[1415] 4-氨基-6-{4-[1-[2-(苄基-甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“368”)

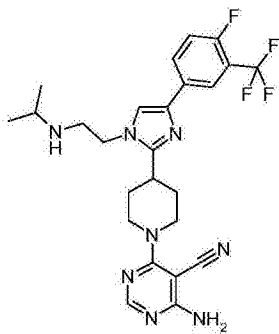
[1416]



[1417] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-[2-(苄基-甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=597,obsd.=597)。

[1418] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-异丙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“369”)

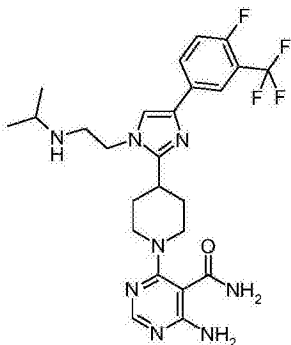
[1419]



[1420] 参照4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以异丙基胺代替环丙基甲基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=517,obsd.=517)。

[1421] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-异丙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“370”)

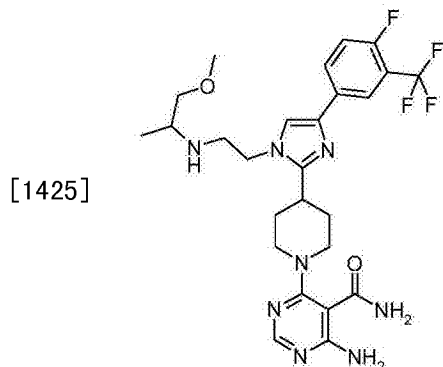
[1422]



[1423] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-

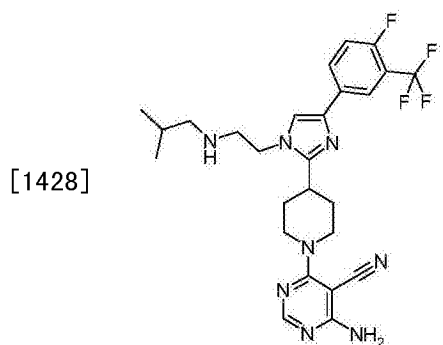
1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-异丙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=535,obsd.=535)。

[1424] 4-氨基-6-(4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-1-甲基-乙基氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺(“371”)



[1426] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-(4-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-1-甲基-乙基氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=565,obsd.=565)。

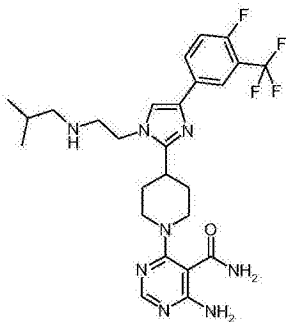
[1427] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-异丁基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“372”)



[1429] 参照4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以异丁基胺代替环丙基甲基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=531,obsd.=531)。

[1430] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-异丁基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺(“373”)

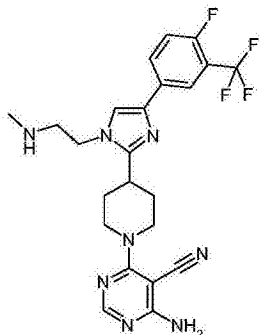
[1431]



[1432] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-异丁基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=549,obsd.=549)。

[1433] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-甲基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“374”)

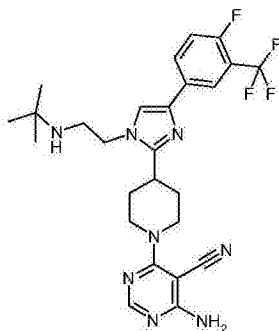
[1434]



[1435] 参照4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以甲基胺代替环丙基甲基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=489,obsd.=489)。

[1436] 4-氨基-6-{4-[1-(2-叔丁基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“375”)

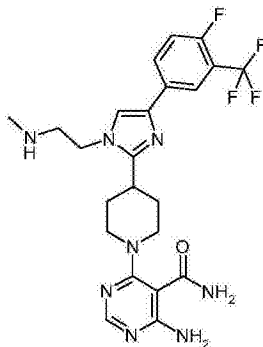
[1437]



[1438] 参照4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以叔丁基胺代替环丙基甲基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=531,obsd.=531)。

[1439] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-甲基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺(“376”)

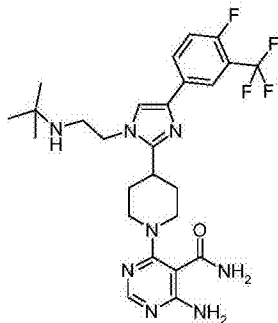
[1440]



[1441] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-甲基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=507,obsd.=507)。

[1442] 4-氨基-6-{4-[1-(2-叔丁基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺(“377”)

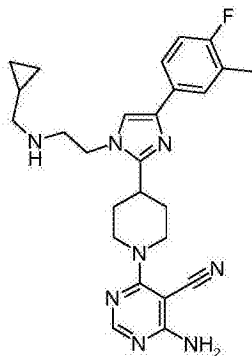
[1443]



[1444] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-叔丁基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=549,obsd.=549)。

[1445] 4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“378”)

[1446]

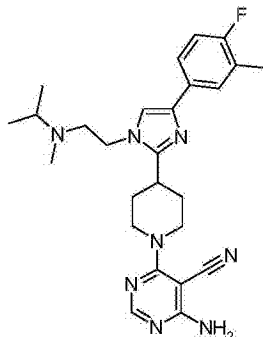


[1447] 参照4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以甲烷磺酸2-[2-[1-(6-氨基-5-

氰基-嘧啶-4-基)-哌啶-4-基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-咪唑-1-基]-乙酯代替甲烷磺酸2-[2-[1-(6-氨基-5-氰基-嘧啶-4-基)-哌啶-4-基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-咪唑-1-基]-乙酯制备标题化合物。LC-MS: (M+1=475, obsd.=475)。

[1448] 4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-[2-(异丙基-甲基-氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-腈 (“379”)

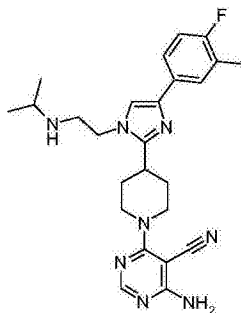
[1449]



[1450] 参照4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以N-异丁基-N甲基胺代替环丙基甲基胺制备标题化合物。LC-MS: (M+1=477, obsd.=477)。

[1451] 4-氨基-6-(4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-异丙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基)-嘧啶-5-腈 (“380”)

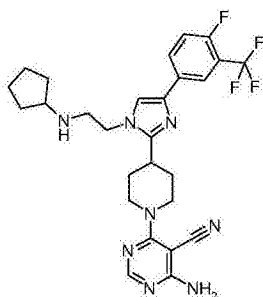
[1452]



[1453] 参照4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以异丙基胺代替环丙基甲基胺制备标题化合物。LC-MS: (M+1=463, obsd.=463)。

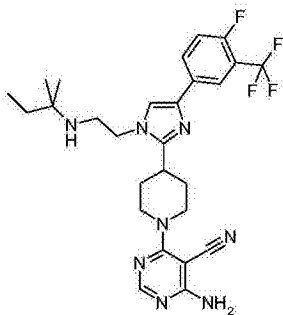
[1454] 4-氨基-6-(4-[1-(2-环戊基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基)-嘧啶-5-腈 (“381”)

[1455]



[1456] 参照4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以4环戊基胺代替环丙基甲基胺制备标题化合物。LC-MS: (M+1=543, obsd.=543)。

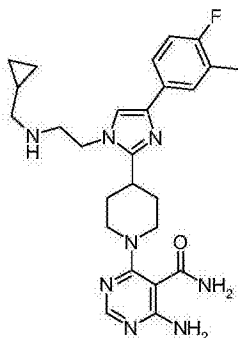
[1457] 4-氨基-6-{4-[1-[2-(1,1-二甲基-丙基氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“382”)



[1458]

[1459] 参照4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以叔戊基胺代替环丙基甲基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=545,obsd.=545)。

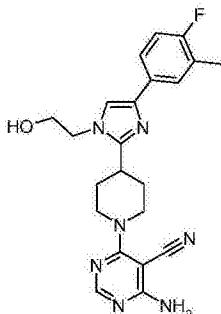
[1460] 4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺(“383”)



[1461]

[1462] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=493,obsd.=493)。

[1463] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-羟基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“384”)



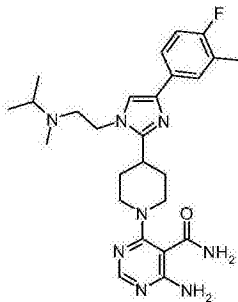
[1464]

[1465] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以2-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-2-哌啶-4-基-咪唑-1-基]-乙醇三氟乙酸酯代替4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1h-咪唑-2-基]-哌啶制备标题

化合物。LC-MS: (M+1 = 422, obsd. = 422)。

[1466] 4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-[2-(异丙基-甲基-氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-羧酸酰胺 (“385”)

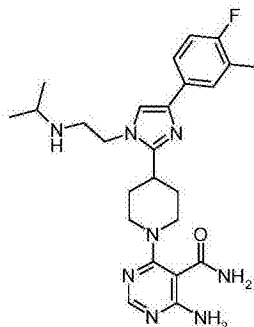
[1467]



[1468] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-(4-{4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-[2-(异丙基-甲基-氨基)-乙基]-1H-咪唑-2-基}-哌啶-1-基)-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 495, obsd. = 495)。

[1469] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-异丙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺 (“386”)

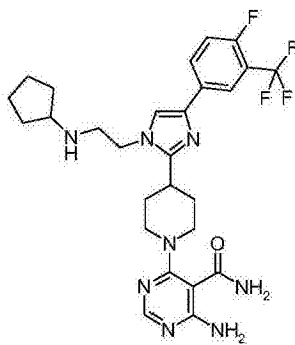
[1470]



[1471] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-异丙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS: (M+1 = 481, obsd. = 481)。

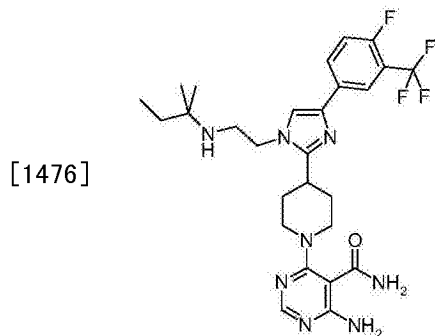
[1472] 4-氨基-6-{4-[1-(2-环戊基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺 (“387”)

[1473]



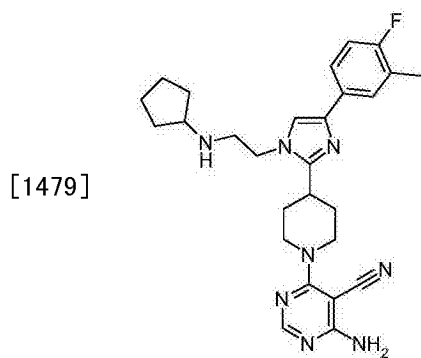
[1474] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-环戊基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=561,obsd.=561)。

[1475] 4-氨基-6-{4-[1-[2-(1,1-二甲基-丙基氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺(“388”)



[1477] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-[2-(1,1-二甲基-丙基氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=563,obsd.=563)。

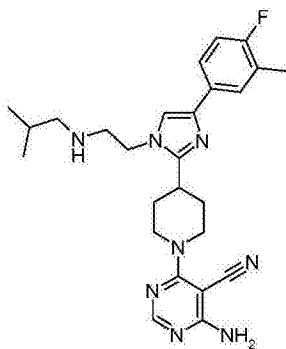
[1478] 4-氨基-6-{4-[1-(2-环戊基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“389”)



[1480] 参照4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以环戊基胺代替环丙基甲基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=489,obsd.=489)。

[1481] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-异丁基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈(“390”)

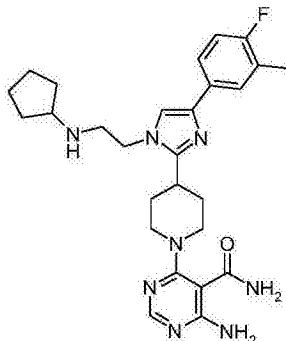
[1482]



[1483] 参照4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以异丁基胺代替环丙基甲基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=477,obsd.=477)。

[1484] 4-氨基-6-{4-[1-(2-环戊基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺(“391”)

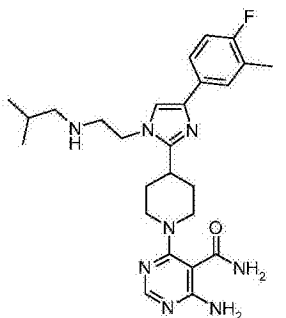
[1485]



[1486] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[1-(2-环戊基氨基-乙基)-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=507,obsd.=507)。

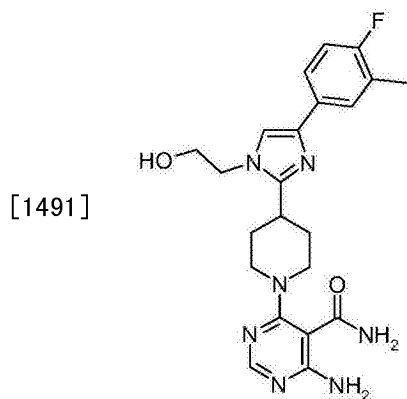
[1487] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-异丁基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺(“392”)

[1488]



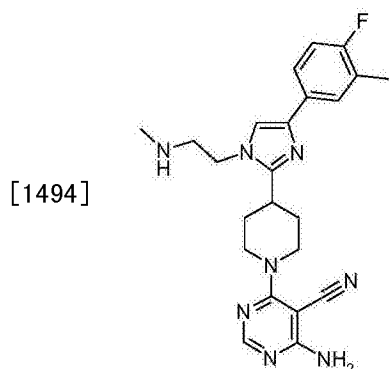
[1489] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-异丁基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=495,obsd.=495)。

[1490] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-羟基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺 (“393”)



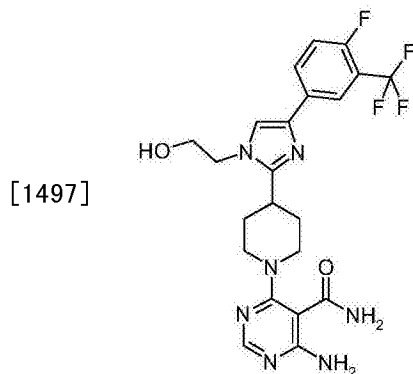
[1492] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-羟基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=440, obsd.=440)。

[1493] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-甲基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈 (“394”)



[1495] 参照4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以甲基胺代替环丙基甲基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=435, obsd.=435)。

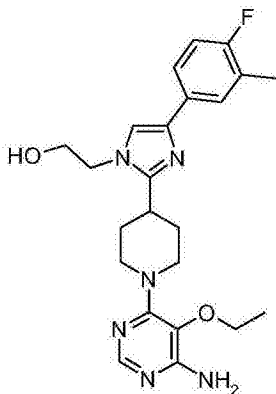
[1496] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-羟基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酸酰胺 (“395”)



[1498] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-羟基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=494,obsd.=494)。

[1499] 2-[2-[1-(6-氨基-5-乙氧基-嘧啶-4-基)-哌啶-4-基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-咪唑-1-基]-乙醇(“396”)

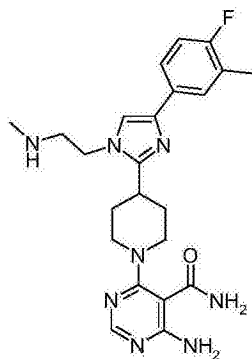
[1500]



[1501] 参照5-溴-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺的制备方法,以6-氯-5-乙氧基-嘧啶-4-基胺代替6-氯-5-溴-嘧啶-4-基胺制备标题化合物。LC-MS:(M+1=441,obsd.=441)。

[1502] 4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-甲基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺(“397”)

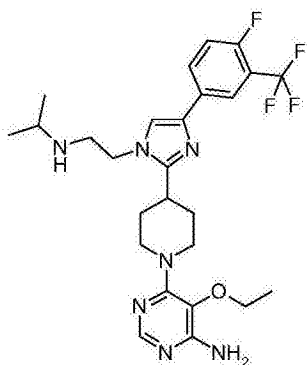
[1503]



[1504] 参照4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-羧酰胺的制备方法,以4-氨基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(2-甲基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈代替4-氨基-6-(4-{4-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}哌啶-1-基)嘧啶-5-腈制备标题化合物。LC-MS:(M+1=453,obsd.=453)。

[1505] 5-乙氧基-6-{4-[4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-1-(2-异丙基氨基-乙基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“398”)

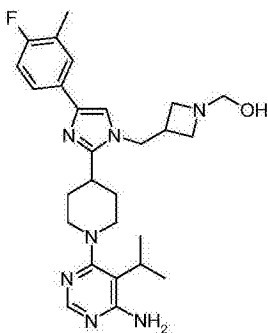
[1506]



[1507] 参照4-氨基-6-{4-[1-[2-(环丙基甲基-氨基)-乙基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-5-腈的制备方法,以异丙基胺和甲烷磺酸2-[2-[1-(6-氨基-5-乙氧基-嘧啶-4-基)-哌啶-4-基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-咪唑-1-基]-乙酯代替环丙基甲基胺和甲烷磺酸2-[2-[1-(6-氨基-5-氰基-嘧啶-4-基)-哌啶-4-基]-4-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-咪唑-1-基]-乙酯制备标题化合物。LC-MS:(M+1=536,obsd.=536)。

[1508] {3-[2-[1-(6-氨基-5-异丙基-嘧啶-4-基)-哌啶-4-基]-4-(4-氟-3-甲基-苯基)-咪唑-1-基甲基]-氮杂环丁烷-1-基}-甲醇(“399”)

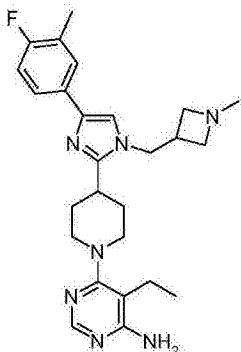
[1509]



[1510] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=494,obsd.=494)。

[1511] 5-乙基-6-{4-[4-(4-氟-3-甲基-苯基)-1-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基甲基)-1H-咪唑-2-基]-哌啶-1-基}-嘧啶-4-基胺(“400”)

[1512]



[1513] 参照6-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-乙基嘧啶-4-胺的制备方法制备标题化合物。LC-MS:(M+1=464,obsd.=464)。

[1514] 生物活性

[1515] P70S6K酶试验

[1516] 将P70S6K抑制剂化合物稀释,并铺于96孔板中。将包含以下组分的反应混合液加入该化合物板中以开始酶反应;将P70S6K(3nM,T412E突变体,Millipore)与24 μ M ATP在试验缓冲液中混合,所述缓冲液包含100mM Hepes(pH7.5)、5mM MgCl₂、1mM DTT、0.015%Brij和1 μ M底物肽FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH(源自S6核糖体蛋白质序列,FITC=异硫氰酸荧光素,AHA=6-氨基己酸)。将该反应物在25 $^{\circ}$ C孵育90分钟,之后加入10mM EDTA以停止该反应。在Caliper Life Sciences Lab Chip3000分析底物和产物(磷酸化的)肽的比例,压力为-1.4psi,下游电压和下游电压分别为-3000和-700。在获得色谱图上,解析出产物峰在底物峰之前。

[1517] AKT酶试验

[1518] 采用TTP Mosquito液体处理仪器,在384孔板的每个孔内放置125nL在100%DMSO中适当浓度的抑制剂(用于绘制剂量反应曲线)。向该反应加入各组分至终浓度为12.5 μ L:

[1519] 0.1ng/ μ L His-AKT(全长),(Invitrogen,Part#P2999,Lot#641228C)

[1520] 160 μ M ATP(Fluka,02055)

[1521] 1mM DTT(Sigma,D0632)

[1522] 1mM MgCl₂(Sigma,M1028)

[1523] 1 μ M底物肽(序列FITC-AHA-GRPRTSSFAEG-NH₂),由Tufts Peptide Synthesis service合成

[1524] 100mM HEPES pH7.5(Calbiochem,391338)

[1525] 0.015%Brij-35(Sigma,B4184)

[1526] 反应在25 $^{\circ}$ C培育90分钟,然后加入70 μ L终止缓冲液(100mM HEPES pH7.5,0.015%Brij-35,10mM EDTA(Sigma,E7889))终止反应。

[1527] 用Caliper LC3000读取孔板,读取格式为芯片外迁移率试验格式(Off-Chip mobility shift assay format),采用具有12个吸入针的芯片,参数如下:筛选压力-2.3psi,上游电压-500,下游电压-3000。这些条件使得未磷酸化底物和磷酸化产物以不同峰分辨出来,因此可以直接测量底物转化为产物的百分比。将转化百分比与抑制剂浓度绘制成曲线,得到S形剂量应答曲线,基于该S形曲线可以计算IC₅₀值。

[1528] 表4列出了实施例部分的化合物在P70S6K和AKT酶抑制试验中获得的值。

[1529] 表4:通式(I)和通式(II)所示的化合物对p70S6K和AKT酶的抑制

[1530]

化合物编号	IC ₅₀ p70S6K (nM)	IC ₅₀ AKT (nM)
1	2.1	66
2	57.0	---
3	6.2	1700
4	31.9	6100
5	315	---
6	0.6	160
7	1.5	110
8	1.8	9.1
9	2.1	440
10	3.4	2200
11	4.7	520
12	87	---
13	7.3	8300
14	1.9	250
15	11	150
16	21	---
17	2.7	2.7
18	250	---
19	2.2	1700
20	7.1	2700

[1531]

21	3.7	---
22	1.6	---
23	3.0	---
24	5.3	---
25	190	---
26	1000	---
27	3.0	---
28	4.4	---
29	9.8	---
30	6.3	---
31	7.5	---
32	4.2	---
33	2.7	---
34	12	---
35	9	---
36	2.2	1100
37	2.6	1600
38	3.5	84
39	1.4	860
40	2.3	2700
41	3	1400
42	5.4	---
43	1.7	600
44	2.4	9500
45	3.5	---
46	14	---
47	4.3	---
48	2.7	440
49	18.0	---
50	4.5	---
51	22.0	---
52	5.0	---
53	2.3	880
54	2.5	740
55	2.1	850

[1532]

56	3.5	14
57	8.2	140
58	3.7	75
59	9.6	110
60	2.5	6.8
61	2.8	9
62	18.0	350
63	5.1	130
64	8.7	85
65	5.5	12
66	110	410
67	2.2	9.3
68	7.3	230
69	3.0	43
70	3.5	180
71	5.6	450
72	5.0	15
73	2.7	7.9
74	1.2	2.6
75	1.0	1.9
76	2.1	479
77	6.0	76
78	2.0	14
79	0.9	7.5
80	95	1400
81	98	15000
82	3.7	12
83	20	190
84	5.2	340
85	12	43
86	1.9	4
87	9.3	190
88	8.1	95
89	7.3	33
90	3.1	31

[1533]

91	3.2	4.8
92	4.2	71
93	3.0	7.7
94	13	1600
95	47	520
96	5.3	7.9
97	2.2	6.1
98	3	6.9
99	4.5	18
100	2.3	16
101	7.6	31
102	2.4	4.1
103	4.2	6.6
104	3.1	16.5
105	2.7	13
106	21	49
107	98	160
108	2.2	4.8
109	0.9	1.6
110	0.7	1.9
111	8.7	106
112	64.5	940
113	84	465
114	3.6	6.6
115	2.8	21
116	2.4	8.2
117	4.9	9.1
118	9.7	21
119	25	420
120	1.0	2.4
121	1.0	2.4
122	0.7	2.0
123	58	780
124	2	14
125	1.5	9.7

[1534]

126	0.5	2.2
127	1	2.8
128	5.5	90
129	11	250
130	2.6	91
131	5.7	165
132	23	220
133	46	3600
134	6	1900
135	860	760
136	8.4	1900
137	2.7	11
138	1.7	100
139	1.1	6.6
140	2.2	27
141	13	64.5
142	6.4	240
143	16	670
144	1.1	2.5
145	53	2200
146	3.8	31
147	1.8	2.9
148	4.8	16.5
149	4.8	38
150	10	220
151	2.2	19
152	5.2	280
153	10	220
154	3	480
155	0.9	160
156	4.9	81
157	2	190
158	1.5	3.6
159	1.5	15
160	6.7	670

[1535]

161	12.9	150
162	5.9	21
163	.73	4.8
164	4.4	5.5
165	2.8	5.5
166	1.3	1.5
167	130	>1000
168	2.9	2.7
169	1.3	1.7
170	170	120
171	0.6	2.1
172	2.0	1.4
173	2.8	3.6
174	0.44	0.52
175	5.9	4.5
176	5.5	5
177	1.2	2.1
178	3.9	2.7
179	1.9	4.2
180	1.1	2.4
181	0.11	0.15
182	0.7	2.2
183	12	74
184	0.26	2.3
185	2.2	6.6
186	2.0	7.1
187	3.4	6.4
188	2.1	2.3
189	1.1	4.5
190	0.1	0.1
191	7.4	15
192	2700	7200
193	1300	5700
194	3.4	16
195	16	>1000

[1536]

196	5.5	370
197	6.3	130
198	11	255
199	12	385
200	21	640
201	16	>1000
202	9	89
203	30	2500
204	37	3600
205	0.8	1.3
206	2.4	13
207	22	105
208	3.2	7.6
209	3.1	2.2
210	3.7	3.0
211	23	23
212	6.7	16
213	7.9	20
214	50	180
215	6.1	10
216	3.8	9
217	1.5	2.3
218	0.6	1
219	2.4	2.3
220	2.6	4.2
221	21	71
222	11	43
223	21	78
224	5.7	12
225	5.8	12
226	1.3	1.7
227	1.4	2.9
228	1.4	5.9
229	6.3	71
230	2.1	4.1

[1537]

231	3.6	46
232	2.3	20
233	1.1	8.2
234	13	470
235	10	1000
236	0.5	8.1
237	0.8	3.3
238	0.9	3.2
239	4.4	210
240	0.9	21
241	2.9	16
242	1.4	9.7
243	18	63
244	25	210
245	5.3	64
246	1.7	25
247	5.5	520
248	16	1000
249	10	86
250	5.7	210
251	2.6	76
252	0.2	0.4
253	19	28
254	8.1	9.1
255	6.9	9.4
256	6.5	11
257	4	20
258	36	380
259	37	430
260	21	67
261	6.3	8.1
262	4	4.9
263	25	79
264	4.1	6.2
265	6.2	110

[1538]

266	3.3	16
267	2.2	4.2
268	1.4	1.8
269	10	190
270	360	1000
271	12	180
272	3.5	9.6
273	7.4	190
274	1.5	12
275	2.8	430
276	2.8	9.3
277	3.2	18
278	4.6	79.5
279	2.4	16
280	6	7.3
281	3.9	9.2
282	3.8	24
283	1.4	2.7
284	10.6	51.5
285	1	1.4
286	135	730
287	0.6	1
288	21	190
289	0.8	2.1
290	1.3	2
291	2.6	8
292	3.4	7.6
293	1	1.7
294	1.3	1.9
295	4.1	23
296	1.6	2.6
297	3.9	6.6
298	6.8	6.6
299	10	8.9
300	3.1	8.9

[1539]

301	8.6	7.3
302	12	6.3
303	2.4	0.8
304	4.6	2.6
305	1.9	3.2
306	2	7.6
307	0.8	1.5
308	2.6	13
309	2.6	21
310	2.3	7.6
311	2.3	8.4
312	1.9	2.3
313	1.6	9.3
314	1.8	4.1
315	99	500
316	0.8	24
317	1.7	11
318	1.4	15
319	1.7	23
320	1.6	48
321	2.6	59
322	1.3	13
323	8.3	31
324	2.8	3.5
325	0.5	0.9
326	2.7	2.5
327	5.2	2.8
328	8.1	140
329	14	120
330	3.6	14
331	4.6	15
332	3.8	37
333	21	380
334	26	620
335	13	92

[1540]

336	7.6	76
337	3.5	11
338	2	29
339	2700	5800
340	4	420
341	11	450
342	3.7	61
343	5.5	170
344	25	2400
345	100	13000
346	3.9	220
347	87	990
348	4	32
349	25	55
350	2.3	10
351	27	48
352	310	5700
353	14	140
354	>10000	>10000
355	17	80
356	80	560
357	0.8	130
358	1.1	1.6
359	2.7	12
360	2.2	2.7
361	6.4	11
362	4.1	76
363	3.4	26
364	1.4	2.5
365	6.3	730
366	9.2	440
367	4	67
368	21	760
369	3.6	5.4
370	0.9	2.5

[1541]

371	18	85
372	0.2	0.7
373	2.9	12
374	0.4	1.5
375	1.3	1.9
376	3.4	33
377	2	9.7
378	0.8	2.3
379	0.8	2.7
380	1.3	2.9
381	1.1	0.8
382	1.7	4.3
383	3.3	8.4
384	1.8	440
385	6.2	42
386	2.4	15
387	1.4	8.4
388	2	13
389	0.9	0.7
390	1.9	1.4
391	4	5.6
392	5.5	13
393	2.8	47
394	0.9	1.7
395	1.6	180
396	3.5	340
397	2.5	16
398	2.1	1.5
399	2.5	56
400	0.06	--0.3

<110> 默克专利有限公司
 <120> 用作激酶活性调节剂的新颖的咪唑胺
 <130> P 11/150 WO
 <150> 61/533, 601
 <151> 2011-09-12
 <160> 2
 <170> PatentIn 版本3.5
 <210> 1
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 [0001] <220>
 <223> 底物
 <400> 1
 Ala Lys Arg Arg Arg Leu Ser Ser Leu Arg Ala
 1 5 10
 <210> 2
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 底物
 <400> 2
 Gly Arg Pro Arg Thr Ser Ser Phe Ala Glu Gly
 1 5 10